

**【目的】** 脳内では神経・血管・グリア細胞などが、互いに密に連携する神経血管ユニットを形成することで、複雑かつ秩序だった中枢高次機能が発揮される。一方で、毛細血管を被覆するペリサイトの異常が認知症をはじめとした中枢神経疾患の発症・進展に寄与することが示唆されているが、その分子実態はほとんど分かっていない。そこで、私たちはペリサイトによる中枢恒常性維持機構の解明を目指し、マウスを用いた単一細胞 RNA シークエンス解析により、中枢におけるペリサイトの発現遺伝子群の同定を試みてきた (Vanlandewijck ら、Nature 2018)。明らかにしたペリサイト発現遺伝子の中から、ペリサイトへの特異性・発現量・疾患との関連・ペリサイトにおける機能が未知であったことから、KCNJ8 および ABCC9 ヘテロ複合体からなる ATP 依存性カリウムチャネル (K-ATP チャネル) に着目した。本研究ではペリサイト特異的 K-ATP チャネルの機能解析を通して、ペリサイト-神経細胞間の機能的連関の提唱と、中枢恒常性維持機構の理解を深めることを目的とした。

**【方法】** *KCNJ8* (KIR6.1) -*ABCC9* (Sur2B) からなる K-ATP チャネルの神経機能に対する影響を検討するために、まず *Kcnj8* 欠損マウスを作製し、生後 30 日齢以降の神経細胞の形態を免疫組織染色法により解析を実施した。次に、*Kcnj8* 欠損マウスの脳内環境の変化の有無を解析するために、血液脳関門・グルコース取り込み・代謝変動などについてそれぞれ解析を行った。さらに、神経細胞活性化に与える影響を検討するために、AAV ウイルスを用いてマウス脳神経細胞にカルシウムセンサーである GCaMP7 を発現させ、非麻酔下において神経細胞内カルシウム変化を観察した。

**【結果】** *Kcnj8* 欠損マウスでは神経細胞の形態学的な変化を認めなかった。また、血管機能として、脳恒常性維持に必須である血液脳関門の形成やグルコースの取り込みについても顕著な変化は認めなかった。一方で、神経細胞の活動に重要な役割を担うとされるグルタミン/グルタミン酸や NAAG は *Kcnj8* 欠損マウスでは減少傾向にある可能性が示唆された。さらに、今後の詳細な解析が必要であるものの細胞内カルシウム濃度上昇を指標とした個別の神経細胞の活性化を観察すると、細胞あたりのカルシウム上昇能には変化がないものの、近傍の神経細胞間でのカルシウムパターンではその同調性が損なわれている可能性が示唆された。

ペリサイト K-ATP チャネル異常による神経機能障害と、その調節機構の作業仮説

