



2026 年 9 月 28 日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

脳内の「水」の動きを細胞レベルで直接見て測ることに成功

一脳梗塞における水分子拡散の変化を可視化、MRI 画像の微視的な理解へー

慶應義塾大学医学部薬理学教室の塗谷睦生准教授、安井正人教授らの研究グループは、独自に開発した非線形ラマン散乱顕微鏡（注 1）を用いて、マウス脳実質内における水分子の拡散動態を細胞レベルの解像度で直接見て測ることに世界で初めて成功しました。

脳は重量の約 8 割が水でできており、水分子の動きは脳内の分子の動きを制御する最も重要な因子です。脳の多くの機能を司る実質においては、水分子の拡散が、生理活性物質、病態関連物質、薬剤などの動きや排出に重要な役割を果たすと考えられます。臨床では水分子の拡散は磁気共鳴画像（MRI）により捉えられ、その変化は脳梗塞の診断にも用いられています。しかし MRI 画像の空間分解能は低く、脳の健康や病気に関わる細胞レベルで、どのような水の動きがあり、どのように変化するのかについては明らかになっていませんでした。

そこで本研究では、独自に開発した顕微鏡装置を用い、マウス脳組織内の水分子の拡散とその変化を細胞レベルで見て測ることを試みました。通常の水と区別できる重水を脳組織に導入し、重水が持つ特殊な分子振動を高感度で捉える非線形ラマン散乱顕微鏡により、水分子の動きを高い時間・空間分解能で捉えることに成功しました。実際に拡散する水分子の連続画像を基に、水分子の脳組織内での拡散速度を示す「見かけの拡散係数（ADC）：注 2」を直接的に決定することに成功しました。さらに、脳梗塞を模した条件下での実験により、血流が止まった脳組織において細胞内外の水分子の動きが急激に低下し、排出が停滞することを解明しました。

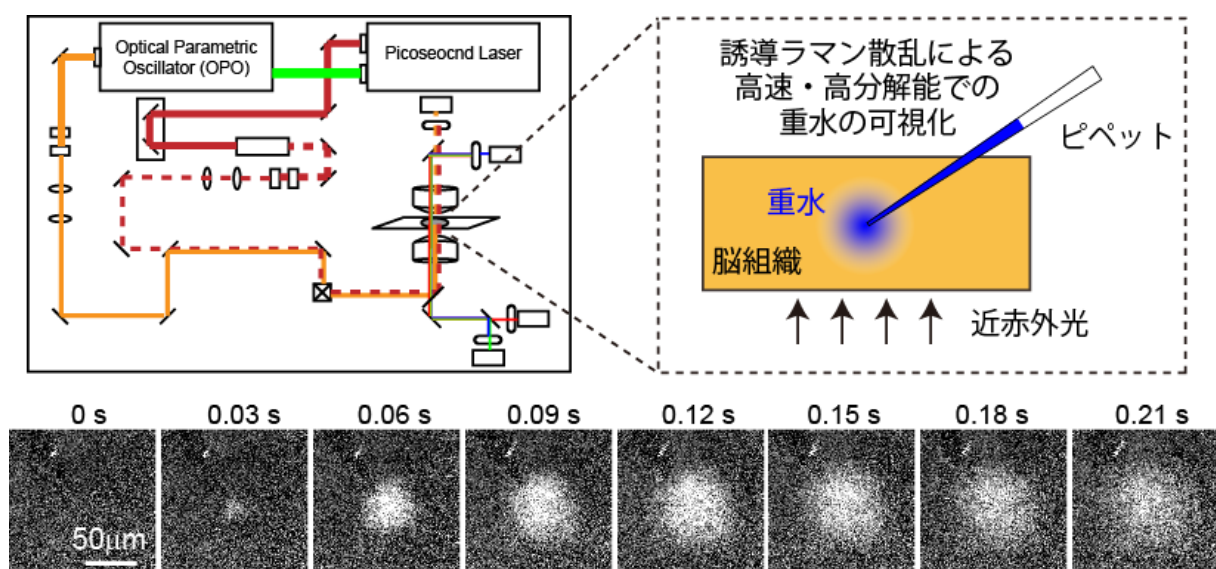
本研究成果は、臨床で広く用いられる MRI 画像から得られる正常・疾患脳組織におけるマクロな水の動きの細胞レベルでの基盤を示すもので、将来的に、脳梗塞のより精度の高い診断や病態の理解などにつながることを期待されます。本研究成果は、2026 年 9 月 27 日（米国東部時間）に国際学術誌 *Small* に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

脳はその重量の約 8 割が水でできており、そこで起こる化学反応は全て水分子の動きにより制御されていると考えられます。脳の機能を支える神経細胞間の伝達などが起こる実質においては、ランダムな方向に動く「拡散」が水分子の主な動きと考えられています。正常な脳機能の発現に重要と考えられるこの水分子の拡散運動は、がんや脳梗塞などの病気において変化し、それが病状の悪化に関与していると考えられます。実際、脳梗塞の診断では、MRI

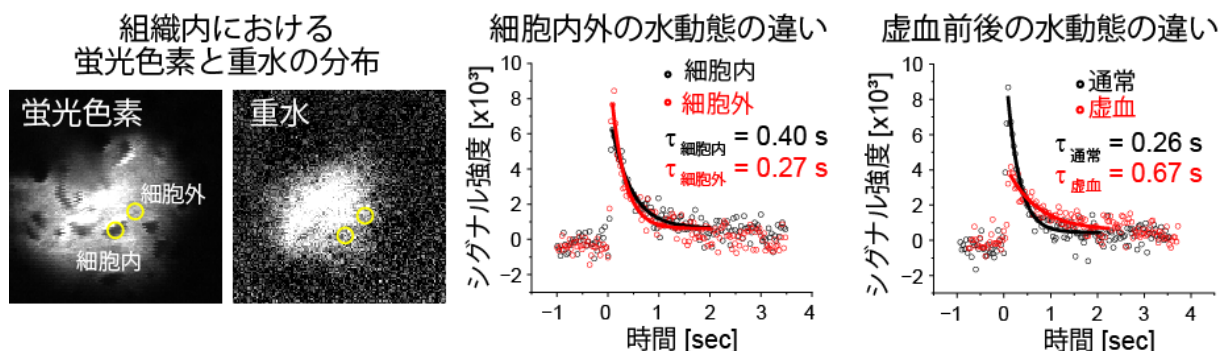
による水分子の拡散の変化が用いられています。しかし、MRI 画像の空間分解能は低く（ 1mm^3 ほど）、正常・疾患脳内における細胞機能を理解する上で必要な、「細胞レベルでどのような水の動きがあり、それがどのように変化するか」については明らかになっていませんでした。通常、細胞レベルでの分子の動きを捉えるには、対象分子に色素をつけて可視化する方法が用いられます。しかし、水分子は非常に小さいため、この手法も使うことができません、やはりその動きを捉えることができませんでした。

本研究ではこのような課題を克服するため、独自に開発した顕微鏡装置を用い、脳組織内の水分子の拡散とその変化を細胞レベルで見て測ることを試みました。通常の水分子と酷似しながら僅かに異なる重水を用い、重水が持つ特殊な分子振動をラマン散乱で捉えるラマン散乱顕微鏡による検出を試みました。組織の中で高い感度で捉えるため、非線形ラマン散乱顕微鏡という特殊な顕微鏡を開発・応用しました。これにより、脳組織内に注入した重水が拡散していく様子を、サブミクロン・ミリ秒レベルの高い空間・時間分解能で捉えることに成功しました（図 1）。その拡散による広がりを定量的に解析し、拡散のモデルに合わせることで、脳組織内における水分子の動きを表す見かけの拡散係数 ADC の決定に成功しました。さらに、脳梗塞時の虚血を模した条件下で同じ解析をすることで、虚血初期（10 分）の脳実質において水の拡散が大幅に減少する様子を捉えることに成功しました。



【図 1】非線形ラマン散乱顕微鏡による脳組織内水分子動態可視化の概念図（上）と実際に捉えられた脳組織内の水分子の拡散のスナップショット（下）

このイメージングはサブミクロンという高い空間分解能を持つことから、これまでできなかった、細胞内外それぞれにおける拡散を別々に解析することも可能となりました（図 2）。この特長を活かし、各部位において重水が排出される速度（時定数 τ ）を求めることで、細胞外の方が細胞内よりも早く水が排出されることが明らかになりました。さらにこの解析により、虚血条件下においてはどちらにおいても水の排出が遅れるということも明らかになりました。



【図 2】細胞内外・虚血前後の水動態の違い
(時定数 τ の値が大きいほど水分子の排出が遅く停滞していることを示す)

2. 研究の成果と意義・今後の展開

脳内において、水分子の拡散は、他の分子の動きを制御する重要な原動力となっています。脳細胞同士の情報伝達を支える化学情報伝達物質などの生理活性物質、細胞の活動により排出される老廃物、細胞に届いて働く薬剤、これら全ての物質の動きが水分子の動きによって制御されると考えられています。近年はアルツハイマー病との関わりが示唆されるアミロイド β の排出に、脳内の水の動きが重要な役割を果たすとされ、大きな注目を集めています。しかしこれまで、このような、細胞が働くその場における水分子の動きを捉えることはできませんでした。その結果、脳健康・病気・薬の働きに関する重要な制御機構に関する知見が欠けていました。本研究は、このような穴を埋めるにあたって必要不可欠となる水分子の細胞レベルでの拡散の様相を見て測ることに成功したものであり、脳の生理学・病態生理学・薬理学などの発展に貢献するものと期待されます。

脳内における分子の拡散は、これまで色素やタンパク質などにおいては捉えられ、測られてきましたが、無色透明で非常に小さな水分子で同様の解析をすることはできませんでした。今回新たな手法によりこれが実現したことで、水分子の拡散動態を、これまで測られてきた他の分子のものと初めて直接比較することができるようになり、その中で最も速い拡散を示すことが明らかになりました。ここで導出された ADC は水の拡散を表す絶対値として、今後のシミュレーション研究等に活かされるものと期待されます。

今回、水分子が実際に脳実質内で拡散する姿を捉えることで決定された ADC の値 ($1.02 \pm 0.280 \times 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$) は、全く異なる原理に基づきこれまで MRI により導出されていた値 ($0.6 \sim 1.0 \times 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$) と近いものとなりました。これは、MRI で導出された ADC の妥当性を、全く異なる原理により検証するものとなりました。それと同時に、今回決定された ADC は MRI のものより高くなっています。この違いを生む要因の一つとして、狙った領域である脳実質の純粋な拡散を捉えることができる今回の手法と、限られた空間分解能から、広い領域に含まれるさまざまな構造の平均値を出す MRI との空間分解能の違いが考えられます。実際、今回の研究では、脳組織内における水の動きは均一ではないという知見も得られています。今回新たに実証された細胞レベルでの拡散イメージングを用い研究を進めていくことで、臨床で用いられる MRI が捉えている現象の詳細が明らかになっていくものと期待されます。そしてそのような理解が、より正確な画像診断や、脳梗塞などの疾患条件下で起こる脳細胞・組織のダメージの理解、そしてその理解に基づいた新たな治療戦略の創出などへとつながる

ていくものと期待されます。

3. 特記事項

本研究はAMED 創薬基盤推進研究事業の創薬基盤推進研究事業 25ak0101251「非線形ラマン散乱顕微鏡を用いた高時空間分解薬物動態評価に関する研究開発」、JSPS 科研費 JP24K02217, JP24K21952, JP20K20593、JST 未来社会創造事業の支援によって行われました。

4. 論文

英文タイトル: Quantitative imaging of water diffusion in brain parenchyma at cellular resolution using stimulated Raman scattering microscopy

タイトル和訳: 誘導ラマン散乱顕微鏡を用いた脳実質内水拡散の細胞レベルでの定量的イメージング

著者名: 尾崎若菜、鈴木綾乃、伊井仁志、安井正人、塗谷睦生

掲載誌: *Small*

DOI: 10.1002/smll.75652

【用語解説】

(注1) 非線形ラマン散乱顕微鏡: 分子の振動を可視化するラマン散乱顕微鏡の一つ。二つの異なる波長のレーザー光を用いて狙った分子振動のラマン散乱を増強させることで感度を向上させ、高速での可視化を実現する。本研究ではその一種である誘導ラマン散乱 (Stimulated Raman Scattering: SRS) 顕微鏡を用いた。

(注2) 見かけの拡散係数 (Apparent Diffusion Coefficient: ADC): 生体内における分子の動きやすさを表す数値で、拡散を表現する最も重要な指標。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 薬理学教室

准教授 塗谷 睦生 (ぬりや むつお)

TEL: 03-5363-3750 FAX: 03-3359-8889 E-mail: nuriya-group@keio.jp

<http://user.keio.ac.jp/~aa606547/homepage.html>

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課: 奈良・加納

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL: 03-5363-3611 FAX: 03-5363-3612 E-mail: med-koho@adst.keio.ac.jp

<https://www.keio.ac.jp/ja/med/>