

令和4年11月24日

ラット脳電気刺激による神経保護のメカニズムの解明 —脳梗塞の予防と治療への新たな展開—

<研究成果のポイント>

- 要介護の原因になることが多い脳梗塞（脳の血管が詰まり脳の細胞が死んでしまう病気）で、機能障害が起こらないように脳を守る治療法がありません。
- 私たちはラットの実験で、あらかじめ脳を電気刺激すると脳梗塞から脳の神経細胞を守る働きを持つたんぱく質がミトコンドリア（細胞のエネルギー工場）にできることを発見しました。
- 脳の電気刺激により、脳内のコリン作動性神経回路（学習と記憶を調節する回路）が活性化され、脳神経細胞内でミトコンドリア脱共役（だつきょうやく）タンパク質ができ、脳梗塞での低酸素・低エネルギー状態でも致命的な活性酸素の産生を押さえ細胞を保護すると考えられます。
- 今後は薬剤や神経の電気刺激により、脳梗塞から脳を守るミトコンドリア脱共役蛋白質を発現させる新たな治療が考えられます。また電気刺激により活性化されるコリン作動性神経回路は、これが機能しないと認知機能障害が起こると報告されており、アルツハイマー病の認知機能障害の治療にも関係する可能性があり、今後の展開が期待されます。

※本研究成果は、米国心臓協会(AHA)/米国脳卒中協会(ASA)の学術雑誌 *Stroke: Vascular and Interventional Neurology*, November 2022 Volume 2 Issue 6 に掲載予定で、それに先立ち 2022 年 10 月 28 日（日本時間）に電子版 (<https://doi.org/10.1161/SVIN.122.000362>) に発表されました。

<概要>

ラットの小脳の一部（室頂核[しっちょうかく]と呼ばれる神経細胞体が塊になっている部分）を電気刺激すると、脳の神経細胞は「虚血耐性」（脳に血が流れなくなっても神経細胞が死なない性質）を獲得します。しかし、そのメカニズムは長年不明でした。浜松医科大学の山本らは、電気刺激によって脳内のコリン作動性神経回路（学習と記憶を調節する回路）が活性化され、神経細胞のエネルギー工場であるミトコンドリアの内膜に存在する ATP 感受性 K チャネル（ATP 濃度の変化によって K イオンを通過させて細胞の興奮を調節するチャネル）を開くことにより、それがミトコンドリア脱共役蛋白質 UCP4（ミトコンドリアの特殊なたんぱく質）を誘導し、神経細胞が死なないように保護していることを明らかにしました。ミトコンドリア脱共役蛋白質 UCP4 は、低酸素・低エネルギー状態でも致命的な活性酸素の産生を押さえ細胞を保護すると考えられます。これらを細胞レベルとラット個体レベルの両方で明らかにしました。

<研究の背景>

ラットの小脳室頂核を電気刺激すると脳の神経細胞は「虚血耐性」を獲得するという現象が、1991年に初めて米国コーネル大学医学部から報告されました。1991年にその研究室に留学していた今回の発表論文の責任著者である山本は、留学中その研究に従事し、1993年に帰国した後も長年「どのようなメカニズムで虚血耐性を獲得するのか」について、浜松医科大学で米国コーネルグループと共同研究を継続してきました。

小脳室頂核は、延髄の循環中枢（延髄は脊髄につながる脳のもっとも下の方にある部分で、心臓の動き、血圧、全身の血液の流れを調節する循環中枢という生命の中枢がある）と共に脳血流調節する重要な脳内ネットワークを形成しています。そこを電気刺激することにより脳血流が増加する現象がみられます。イルカやクジラのような Diving Animal は、ほ乳類でも長時間にわたり潜水を行うことができます。潜水中これらの動物では脳の血流を確保するような反射、すなわち Diving Reflex（潜水反射）と呼ばれる反応が起こり、ヒトにおいても同様の反応が見られるとさ

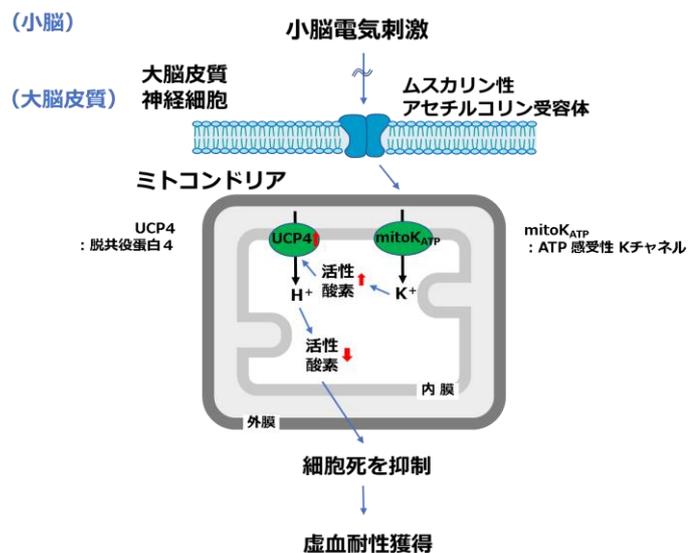
れています。小脳室頂核は、Diving Reflex に関係する脳内ネットワークの一部であり、そこを電気刺激することにより Diving Reflex のような反応が起こると考えられています。小脳室頂核の電気刺激による「虚血耐性」獲得には、Diving Reflex に見られるような長時間の低酸素状態に耐え得るよう脳が何らかの適応状態にあり、それがメカニズムの一つであろうと予想し研究を進めてきました。今回の研究結果は、潜水状態のような長時間の低酸素状態でも、神経細胞のミトコンドリアは低酸素に耐えられるような仕組みを獲得していることを示しており、極めて合目的と言えます。

<医学における重要性>

脳梗塞は、脳の血管の動脈硬化のある部分にできた血の塊（血栓）、あるいは心臓の中にできた血栓により脳の血管が詰まり脳が壊死する（死んでしまう）ものです。最近では救急医療の充実や治療法の進歩により亡くなる患者さんこそ少なくなったものの、介護が必要になった主な原因についてみると、「認知症」に次いで2番目で、40～64歳で介護が必要となる方の半数は脳血管疾患が原因とされています。脳梗塞に対する現在の治療は「血栓溶解療法（脳の血管の中にある血の塊を溶かす治療法）」が主流ですが、機能障害が起こらないよう脳が死なないようにする「脳を守る治療法」がありません。本研究の成果は、脳梗塞に対する今後の新たな治療戦略につながる可能性がある点で重要です。

<研究手法・成果>

- ① ラット脳梗塞モデル（中大脳動脈という脳の血管を手術で閉塞し脳梗塞を発生させたモデル）で小脳（室頂核）の電気刺激により脳梗塞が起こりにくくなるという効果を確認
 - ② 小脳（室頂核）を電気刺激することにより、脳内のコリン作動性神経回路が活性化され、ミトコンドリア内膜に存在する ATP 感受性 K チャネルを開くことにより、神経細胞のミトコンドリアにおいて致死にならない程度の活性酸素を発生させ、それがミトコンドリア脱共役蛋白質 UCP4 を発現させることを確認
 - ③ ミトコンドリア脱共役蛋白質 UCP4 は、それが発現すると蛍光を発するよう遺伝子情報を作り、動物個体（ラット）と培養細胞（ラット）にその遺伝子情報を導入して、コリン作動性神経回路の活性化を模した薬剤を使って確認（蛍光を発することにより、ミトコンドリア脱共役蛋白質 UCP4 が発現したことを確認）
 - ④ 培養細胞で、細胞の中のどの部分にミトコンドリア脱共役蛋白質 UCP4 が発現しているかを生きた細胞を顕微鏡で観察し、神経細胞のミトコンドリアに局在していることを確認
- 以上より、ラットの小脳室頂核を電気刺激すると脳の神経細胞は「虚血耐性」を獲得するメカニズムは、小脳（室頂核）を電気刺激→脳内コリン作動性神経回路が活性化→ミトコンドリア内膜に存在する ATP 感受性 K チャネル開閉→神経細胞内ミトコンドリアで活性酸素発生によりミトコンドリア脱共役蛋白質 UCP4 が神経細胞ミトコンドリアに発現することを明らかにしました。



<今後の展開>

今後は、薬剤による誘導、脳や末梢神経の電気刺激による誘導等により、脳梗塞から脳を守るために神経を保護する（虚血耐性をもたらす）ミトコンドリア脱共役蛋白質 UCP4 を発現させる新たな治療戦略が考えられます。また電気刺激により活性化されるコリン作動性神経回路は、これが

機能しないと認知機能障害が起こると報告されており、アルツハイマー病の認知機能障害の治療にも関係する可能性がある回路であり、今後の展開が期待されます。

<用語解説>

ミトコンドリア脱共役タンパク質

電子伝達系によってミトコンドリア膜の内外にプロトン(H⁺)の電位勾配が形成され、これを利用してATP合成酵素によって直接ATPを合成(エネルギーを産生)する。脱共役タンパク質はミトコンドリアの内膜にあってプロトン輸送体として働き、電位勾配を消失させることにより電子伝達系とATP合成とを脱共役する蛋白である。

コリン作動性神経回路

アセチルコリンという神経伝達物質によって刺激される神経回路のこと

ATP感受性Kチャンネル

細胞内のATP濃度の変化によってKイオンを通過させて細胞の興奮を調節するチャンネル。主に細胞膜に存在するが、一部は細胞の他の区画の膜、ミトコンドリア膜、核膜などにも存在する。

<発表雑誌>

米国心臓協会(AHA)/米国脳卒中協会(ASA)の学術雑誌 *Stroke: Vascular and Interventional Neurology*, November 2022 Volume 2, Issue 6 に掲載予定。それに先立ち2022年10月28日(日本時間)に電子版 (<https://doi.org/10.1161/SVIN.122.000362>) に発表された。

<論文タイトル>

The Cholinergic Pathway and MitoK_{ATP} Induce UCP4 Expression Involved in Neuroprotection of FN Stimulation in Rats

(コリン作動性経路とミトコンドリアATP感受性Kチャンネルはラットの小脳室頂核刺激の神経保護に関与する脱共役タンパク質UCP4発現を誘導する)

<著者>

Yasuko Fukushi, PhD; Eugene V. Golanov, MD, PhD; Shinichiro Koizumi, MD, PhD; Min Thura, PhD; Hayato Ihara, PhD; Seiji Yamamoto, MD, PhD*

福司康子、ゴラノフ・V・ユージーン、小泉慎一郎、ツラ・ミン、井原勇人、山本清二*

*責任著者

<研究グループ>

本研究は、浜松医科大学・光先端医学教育研究センター・フォトンクス医学研究部(福司、山本)を中心に、ヒューストンメソジスト病院・脳神経外科(米国テキサス州ヒューストン)(ユージーン)、浜松医科大学・脳神経外科(小泉)、シンガポール科学技術研究庁・分子細胞生物学研究所(シンガポール)(ツラ)、浜松医科大学・医生理学/和歌山医科大学・ラジオアイソトープ研究所(井原)との国際共同研究として行われました。

<研究支援>

本研究の一部は、日本学術振興会・科学研究費助成事業の支援によって行われました。

<本件に関するお問い合わせ先>

国立大学法人 浜松医科大学

〒431-3192 浜松市東区半田山 1-20-1

理事・副学長 山本 清二

TEL: 053-435-2101

Fax: 053-435-2112

E-mail: seijiy@hama-med.ac.jp