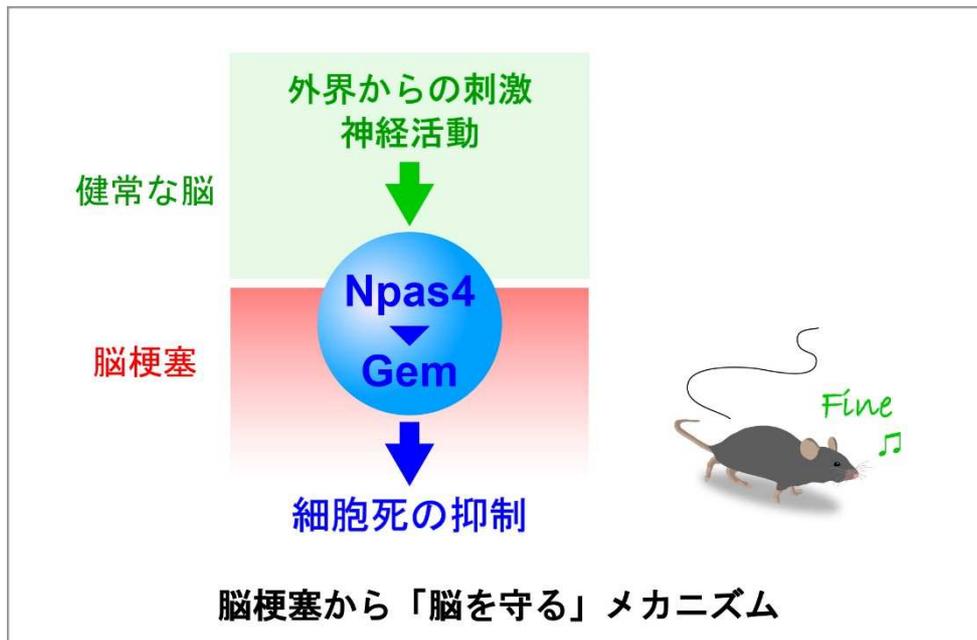


脳梗塞から「脳を守るメカニズム」を発見

【概要】

脳梗塞が起こると、虚血部位では多くの神経細胞死が起こります。本研究において私たちは、短期間の刺激によりマウスの脳を活性化すると、その後、脳梗塞に陥った場合に、神経細胞が細胞死に対して一時的な抵抗性を獲得することを見出しました。さらに、この脳梗塞から「脳を守るメカニズム」の実体を明らかとしました。



【研究背景】

脳梗塞を含む脳血管疾患は、本邦死因の上位を占め、また要介護者を生む大きな要因となっています。虚血による神経細胞死を防ぐことは、脳梗塞の治療における重要なポイントです。これまでに、主に動物モデルを用いた研究から、脳梗塞が起こる以前の環境が、その後の脳梗塞の症状に大きな影響を及ぼすことが知られていました。例えば、数週間の運動をしたマウスや、遊具が置かれ刺激の多いケージで一ヶ月過ごしたラットなどは、その後、脳梗塞に陥った場合に、神経細胞死が顕著に軽減します。私たちの研究グループは、より短期間の刺激でも、脳梗塞の症状に影響を及ぼし得るのではないかと考え、本研究をスタートしました。

【研究成果】

様々な遊具が置かれた刺激の多い環境で 40 分過ごしたマウスは、その後、脳梗塞に陥った場合に、神経細胞死が顕著に軽減しました。刺激の多い環境で過ごすことにより、脳の活動レベルが上がり、神経細胞を保護するメカニズムが活性化したと推測されました。そこで、この現象に関与する遺伝子の探索を行い、**Npas4** (Neuronal PAS domain-containing protein 4) 遺伝子が、中心的な役割を果たすことを見出しました。**Npas4** は、刺激の多い環境で過ごした場合と、脳梗塞が起こった場合の双方において、大脳皮質の神経細胞で強く産生が誘導されました。これまでに **Npas4** は、虚血による細胞死を防ぐ作用を持つことが報告されていました。そこで、**Npas4** を欠損したマウスを解析した結果、**Npas4** 欠損マウスでは脳梗塞による細胞死が過剰に起こり、神経活動によって虚血耐性を獲得するメカニズムも失われることが分かりました。逆に、**Npas4** を人工的に産生させたマウスでは、梗塞による細胞死が抑制されました。つまり、脳梗塞が起こると、**Npas4** の産生が促進され、**Npas4** は神経細胞死を少しでも抑えるために働きます。刺激の多い環境で予め **Npas4** の産生を促進しておくこと、その後脳梗塞に陥っても **Npas4** が速やかに働くために、症状が軽減するものと考えられます。さらに、**Npas4** が脳梗塞から細胞死を防ぐメカニズムの解析を行い、①**Npas4** が **Gem** と呼ばれるタンパク質の産生を促進すること、②**Gem** が神経細胞で過剰な Ca^{2+} 流入を抑えることにより細胞死を防ぐこと、を明らかとしました。

本研究は動物実験による成果ですが、培養したヒト神経細胞も、虚血様の環境に置かれると、**Npas4** や **Gem** の産生を促進します。私たちの脳でも、これらの遺伝子は神経細胞を守るために働いていると予想されます。脳梗塞から「脳を守るメカニズム」を、人為的に強く活性化することが可能となれば、脳梗塞による細胞死を抑える新たな治療法に繋がると期待されます。今後は、「脳を守るメカニズム」を効果的に活性化する方法の確立や、この仕組みを助ける薬剤の開発など、さらに研究を進めていきます。

【発表論文】

掲載誌 米国科学アカデミー紀要 doi: 10.1073/pnas.2018850118.

Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. **118**, e2018850118 (2021)

論文題目 Ras-like Gem GTPase induced by Npas4 promotes activity-dependent neuronal tolerance for ischemic stroke

著者 Takahashi H*, Asahina R, Fujioka M, Matsui TK, Kato S, Mori E, Hioki H, Yamamoto T, Kobayashi K, Tsuboi A* (*責任著者)

本研究は、香川大学・分子神経生物学教室（高橋弘雄助教、山本融教授）に加えて、大阪大学（坪井昭夫特任教授）をはじめ、奈良県立医科大学、福島県立医科大学、順天堂大学との共同研究による成果です。