

研究成果報告書の概要

講座等名	神経機能部門	事業推進者名	小早川 令子
所属部門	神経部門		
分担研究課題	人工冬眠・生命保護作用の誘発原理の解明		
キーワード	人工冬眠、生命保護、先天的恐怖臭		
講座内の本プロジェクト参加研究者数	8名		
<p>研究組織（本プロジェクトに参加する研究者、大学院生等のリストおよびそれぞれの役割） 人工冬眠・生命保護作用誘発原理の解明の実施：小早川令子，小早川高，松尾朋彦，林勇一郎，土井昭宏，唐麗君，安田亜衣子，金河大</p>			
<p>研究成果の概要（令和元（2019）・令和2（2020）年度の研究成果について） 先天的恐怖は、危機的状況下での生命維持に密接に関係しているが、その関係は完全には解明されていない。本研究では、超正常先天的恐怖誘導物質であるチアゾリン類恐怖臭（tFO）の一種である 2-methyl-2-thiazoline (2MT) による刺激は、後天的恐怖刺激とは異なり、全身の低体温・低代謝を誘導すると共に、致死的な低酸素環境下での長期生存を可能にすることを明らかにした。2MT 刺激はピルビン酸デヒドロゲナーゼのリン酸化を介して好気性代謝を抑制し、この代謝変動が低酸素抵抗性の獲得と関連すると考えられた。また、2MT 刺激は皮膚や脳の虚血・再灌流傷害モデルにおいて強力な治療効果を発揮することが明らかになった。一方、同じく低体温・低代謝を誘導する冬眠状態とは対照的に、2MT 刺激は脳内のグルコース取り込みを促進し、血液中の酸素飽和度を抑制した。全脳マッピングと薬理遺伝学による活性化実験により、2MT の感覚表現が、脳幹 Sp5/NST から中脳 PBN 経路の活性化に変換されることで生理応答を誘導することが明らかになった。</p> <p>2MT やその他の tFO 刺激は、低体温、代謝低下、低酸素抵抗性を引き起こし、致死的な低酸素状態での生存を可能にする。このような生理応答は、<i>Trpa1</i> ノックアウトマウスでは著しく低下した。TF0 による低体温の誘導には、<i>Trpa1</i> を介した三叉神経/迷走神経経路と、<i>Trpa1</i> を介さない嗅覚経路が関与することが明らかになった。TF0 は、三叉神経節や迷走神経節から脊髄の三叉神経核 (Sp5) や孤路核 (NTS) に投射する <i>Trpa1</i> 陽性の感覚経路を活性化し、また、それら感覚神経を人工的に活性化することでも低体温が誘導された。TF0 の提示は NTS-PBN(parabrachial nucleus: 中脳結合傍腕核)を活性化して低体温と低代謝を引き起こすが、この神経経路の活性化は <i>Trpa1</i> ノックアウトマウスで抑制された。重要なことに、TRPA1 の活性化だけでは、tFO による低酸素抵抗性の誘導には不十分で、Sp5/NTS の活性化も必要であることが明らかになった。この原則に従うことで、既知の tFO 刺激と比較して、10倍以上も長時間の致死的な低酸素状態における生存を可能にする超 tFO 刺激を発見した。適切な種類の tFO と TRPA1 の組み合わせを選択することで、生死を決する潜在的な保護作用を誘導できることが示された。2MT やその他の tFO は、超正常先天的恐怖刺激として、マウスの潜在的な生命保護作用を誇張して誘発すると考えられ、もし、このシステムがヒトに保存されていれば、「感覚創薬」という新しい分野を生み出すために活用できると考えられる。</p>			