



岡山大学記者クラブ
文部科学記者会
科学記者会 御中

令和 5 年 3 月 1 7 日
岡 山 大 学

抗酸化酵素の働きが弱まると、発達期の脳に神経細胞死がおきることを発見

◆発表のポイント

- ・ 私達のからだはミトコンドリアで効率よくエネルギーを生みだし、様々な生命活動を維持しています。
- ・ エネルギーを産生するとき、活性酸素種が発生します。哺乳動物において、活性酸素種を消去する抗酸化酵素の働きが弱くなると、脳に神経細胞死がおきることを発見しました。
- ・ 酸化ストレスによる神経細胞死は、様々な脳の病気の共通病態基盤と考えられています。本モデル動物は、神経細胞死のメカニズムの解明に役立つと期待されます。

岡山大学学術研究院教育学域の大守伊織教授らのグループは、同大学学術研究院医歯薬学域の大内田守准教授、東京大学医科学研究所真下知士教授らとの遺伝子変異ラットを用いた共同研究により、発達期に脳神経が変性して細胞死を生じる現象を発見しました。このラットは活性酸素種から細胞を守るために働く遺伝子に変異を持っています。このラットでは、離乳後の3週齢から中脳に神経細胞死が発生し、病変部位では酸化ストレスマーカーが上昇しており、ミトコンドリアの変性が確認されました。病変部位の代謝を網羅的に調べると、病変部位では発達段階において特異的に糖代謝が上昇していることがわかりました。

本研究成果は、神経疾患専門の国際科学雑誌 *Neurobiology of Disease* に掲載されました。酸化ストレスが原因となる神経疾患は、周産期の仮死等で生じる脳性麻痺、神経変性疾患、てんかん、発達障害などの様々な難病が含まれます。この貴重なラットを用いることによって、これらの神経難病の病態解明つながることが期待されます。

このラットは、私が京都大学に勤務していた頃、同じく京都大学に在籍していた真下知士先生（現・東京大学医科学研究所教授）との雑談中に、「幼いときにケージ内を走りまわる変わったラットがいるんだけど、解析してみない？」と話の弾みで頂く事になったラットでした。解析を進めるにつれて画期的なラットであることがわかり、共同研究者の真下知士先生には非常に感謝しております。



大守教授が飼育しているラット

PRESS RELEASE

■発表内容

<現状>

いろいろなことを学び知恵を獲得していく時期にある発達段階の脳は、たくさんのエネルギーを必要としています。エネルギーが産生される際に、脳で発生している有害な活性酸素種がどのように消去され、酸化ストレスのバランスをとって健康な脳機能を維持しているのか、十分に明らかになっていませんでした。

<研究成果の内容>

私達のグループは、発達段階のある時期から飼育ケージのなかを激しく走り回るエピソード（てんかん発作の一種）が出現するラットの表現型解析の過程で、思いがけず、脳で重要な働きを持つ抗酸化酵素の機能の一端を明らかにすることができました。

まず、このラットの遺伝子解析から、抗酸化酵素のひとつであるチオレドキシシン Txnl 遺伝子に変異があることを突きとめました。つぎに、脳の変化を調べるため、MRI 画像を実施しました。すると、下図 A（MRI 画像）の黄色矢で示した白い脳領域が遺伝子変異で確認されました。脳組織をみると、遺伝子変異ラットでは、脳が空砲化しており（図 B）、神経細胞が減少していました。小さな構造を見る電子顕微鏡写真（電顕像）では、空砲化（図 C*）と神経細胞の髓鞘変性（図 C 黄矢印）、ミトコンドリアの形態異常（図 C 赤矢印）が確認されました。また、空砲変性が起きる脳領域と何も起きていない脳領域の代謝を比べると、図 D で示すように空砲変性が起きる脳領域では糖代謝が高くなっている（代謝が高いと赤、低いと緑で表示される）ことが分かりました。

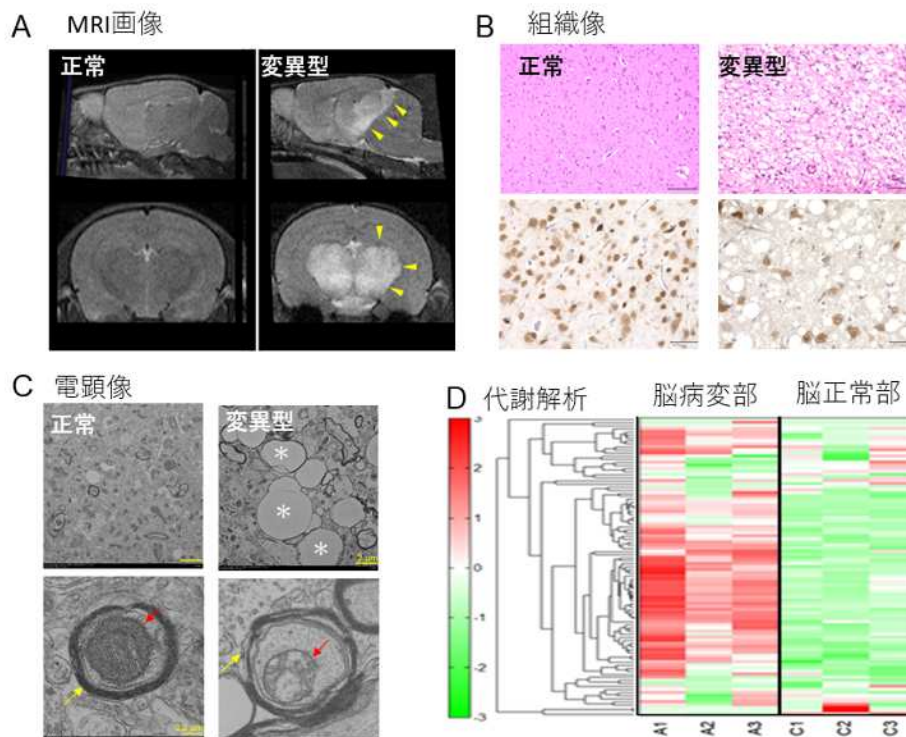


図 脳の病態解析



PRESS RELEASE

<社会的な意義>

酸化ストレスは、様々な難病の発症や悪化の原因になっています。脳以外の臓器であれば組織の一部をとって詳しく調べることができますが、脳ではそれが困難です。脳組織を詳細に解析できないことは、病気のメカニズムの解明や新しい治療法の開発が遅れることにつながります。このモデル動物を用いることによって、酸化ストレスによる神経細胞死のメカニズムの解明が進むと期待されます。

■論文情報

論文名：Thioredoxin deficiency increases oxidative stress and causes bilateral symmetrical degeneration in rat midbrain.

掲載紙：Neurobiology of Disease

著者：Iori Ohmori, Mamoru Ouchida, Hirohiko Imai, Saeko Ishida, Shinya Toyokuni, Tomoji Mashimo.

DOI：10.1016/j.nbd.2022.105921.

URL：https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969996122003138?via%3Dihub

■研究資金

本研究は、独立行政法人日本学術振興会（JSPS）「科学研究費助成事業」（基盤 C・22K07914、研究代表：大守伊織）（基盤 B・16H05354、研究代表：大内田守）、新学術領域研究（研究領域提案型）「学術研究支援基盤形成」・16H06276、研究代表：井上純一郎、今井浩三）および、財団法人てんかん治療研究振興財団の支援を受けて実施しました。

■関連出願特許

名称：遺伝子改変非ヒトモデル動物

出願番号：特願 2017-238612 号

出願日：2017 年 12 月 13 日

登録：第 6650649 号 2020 年 1 月 23 日

出願人：大守伊織、大内田守、真下知士

■補足・用語説明

酸化ストレス：私達は、呼吸により酸素を、食事から栄養素をからだに取込んでいます。この栄養素は分解され、細胞内のミトコンドリアで酸化されることによって、効率よくエネルギーを作り出しています。エネルギーは生命活動を維持するためには必要不可欠ですが、エネルギーを作り出すときに活性酸素種が発生します。過剰な活性酸素種は細胞を傷つける有害物質となるため、生体内で抗酸化酵素やビタミン類の抗酸化物質によって適切に消去されています。この活性酸素種の発生と消去のバランスが崩れ、消去が追いつかなかった状態が、酸化ストレスの亢進した状態です。

髄鞘：神経細胞の軸索の周りに存在する絶縁体。この構造により、神経パルスの伝導が速くなる。



ミトコンドリア：真核生物の細胞に存在する小器官のひとつ。酸化的リン酸化により高エネルギー化合物を産生する。

＜お問い合わせ＞

岡山大学 学術研究院教育学域 特別支援教育
教授 大守伊織
(電話番号) 086-251-7688



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。