

国立大学法人筑波大学  
スペイン科学研究高等会議カハール研究所

## 脳の刺激が脳を育む

### —脳が活動に応じて主体的に成長因子を脳に取り込む分子基盤の解明—

筑波大学大学院人間総合科学研究科（運動生化学） 征矢英昭 教授  
首都大学東京大学院人間健康科学研究科（行動生理学） 西島 壮 助教

#### 研究成果のポイント

- ・ 神経保護作用をもつ血液中 IGF-I（インスリン様成長因子）が、神経活動の高まった脳部位に取り込まれることを実証し、その分子メカニズムを解明。
- ・ 脳それ自体の活性化が脳機能の維持に有用であることの神経科学的根拠を提示。
- ・ 神経活動が血液中ホルモンの脳内移行を調節するという新たな概念“Neuro-Trophic Coupling”の提唱。

#### <概要>

筑波大学大学院人間総合科学研究科の征矢英昭教授とカハール研究所（スペイン）の Ignacio Torres-Aleman 教授の共同研究グループは、神経活動が高まった脳部位に血液中のインスリン様成長因子（IGF-I）が取り込まれることを動物実験で実証し、その分子メカニズムの一端を明らかにしました。これまで、多様な神経保護効果をもつ IGF-I が血液中から脳内に移行することは知られていましたが、血液と脳の間にはホルモンが自由に通過できない関所「血液脳関門」があり、IGF-I が血液脳関門を実際に通過するかは不明でした。本研究はヒト由来の IGF-I をラットの血液中に投与し、神経活動の高まった脳部位でこの IGF-I が増加したことから、神経活動の活性化が引き金となって血液中の IGF-I が血液脳関門を通過することを世界で初めて実証しました。さらにその調節には、神経活動の活性化に伴う局所脳血流量の増加と、グリア細胞からシグナル分子の放出、そしてマトリックスメタロプロテアーゼ 9 の活性化が関与していることが明らかとなりました。

豊かな環境や運動、そして学習活動を通じて脳を活性化させることが脳機能の維持に重要であると示唆されていますが、本研究の結果は、神経活動の活性化によって血液中 IGF-I が脳内に移行して作用することが脳機能の維持に貢献していることを示しています。そして、血液中 IGF-I の脳内への移行は、活動する神経細胞と隣り合うグリア細胞が連携し、様々な分子によって巧みに調節されていることが明らかとなりました。我々はこの調節機構を“Neuro-Trophic Coupling”と名付けました。この概念は今後、IGF-I 以外のホルモンも応用され、脳機能を維持する重要な調節機構として発展することが期待されます。

本研究成果は、米国の科学雑誌「Neuron（ニューロン）」電子版（9月9日付け）に掲載されました。

## <研究の背景>

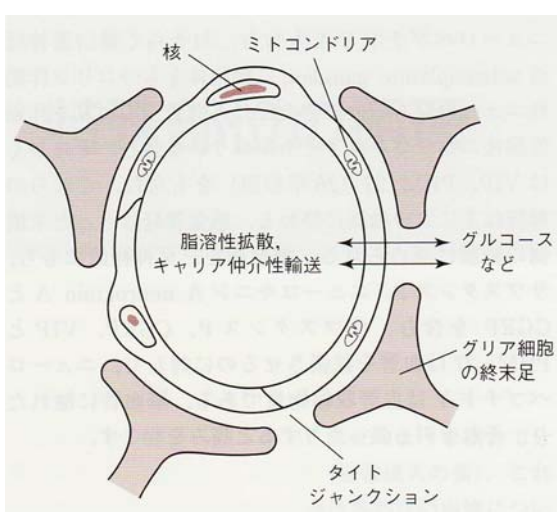
加齢やストレスなどによる脳機能の低下を抑え、高齢になっても心身ともに健康で文化的な社会生活を営むことは万人の望みです。そのためには、豊かな社会生活や教育、バランスのとれた食事、そして運動などを通じて脳活動レベルを高く維持することによって、強く健康的な脳を育むことが重要です。この考えは現在、Cognitive Reserve Hypothesis（認知予備力仮説）として世界中の多くの研究者に注目されており、認知予備力を高めるための有効な手段を模索する様々な研究が行われています。そして我々は、インスリン様成長因子（Insulin-like growth factor I, IGF-I）の神経保護効果に注目し、研究を行ってきました。

IGF-I は主に肝臓で合成されるホルモンで、筋や骨に作用してその成長を促します。加えて、脳血管の成長、神経細胞の新生や生存、酸化ストレスによる神経損傷の抑制など、脳神経系に対する作用があり、さらには認知機能にも関わっていることが分かってきました。このように、IGF-I は多様な神経保護作用を発現しますが、肝臓から血液中に分泌された IGF-I がどのように脳神経系に作用しているのか、その作用メカニズムは不明でした。というのも、脳と血液の間には血液脳関門（Blood-Brain-Barrier）と呼ばれる関所があり、血液中にあるホルモンのようなタンパク質分子が自由に脳に侵入できないようになっているためです（図1）。これまで、血液中の IGF-I が脳に移行して脳神経系に作用することは示唆されていましたが、そのためには IGF-I は血液脳関門を通過しなくてはなりません。実際に IGF-I が血液脳関門を通過するのか、仮に IGF-I が血液脳関門を通過する場合、その調節はどのように行われているのかは分かっておりませんでした。将来的に、IGF-I による神経保護作用を臨床応用するためには、まず、血液中の IGF-I がどのように血液脳関門を通過して脳に取り込まれるかを解明することが極めて重要となります。

そこで本研究は、血液中の IGF-I が血液脳関門を通過して脳内に取り込まれるメカニズムを解明することを目的として行われました。実験では、「神経活動の活性化により、血液中 IGF-I の脳内移行が促進される」、言い換えるならば「神経活動を高めることで、IGF-I の神経保護効果を楽しむことができる」と仮説を立てて、動物実験および培養細胞実験によって検証しました。

スペイン・カハール研究所の Ignacio Torres-Aleman 教授が研究全体を統括し、筑波大学大学院の征矢英昭教授が研究協力者として参加しました。その他、オートノマ大学の Angel Nuñez 博士、バレンシア大学の Ulises Gomez-Pinedo が研究協力者として参加しました。

図1. 血液脳関門の構造と役割



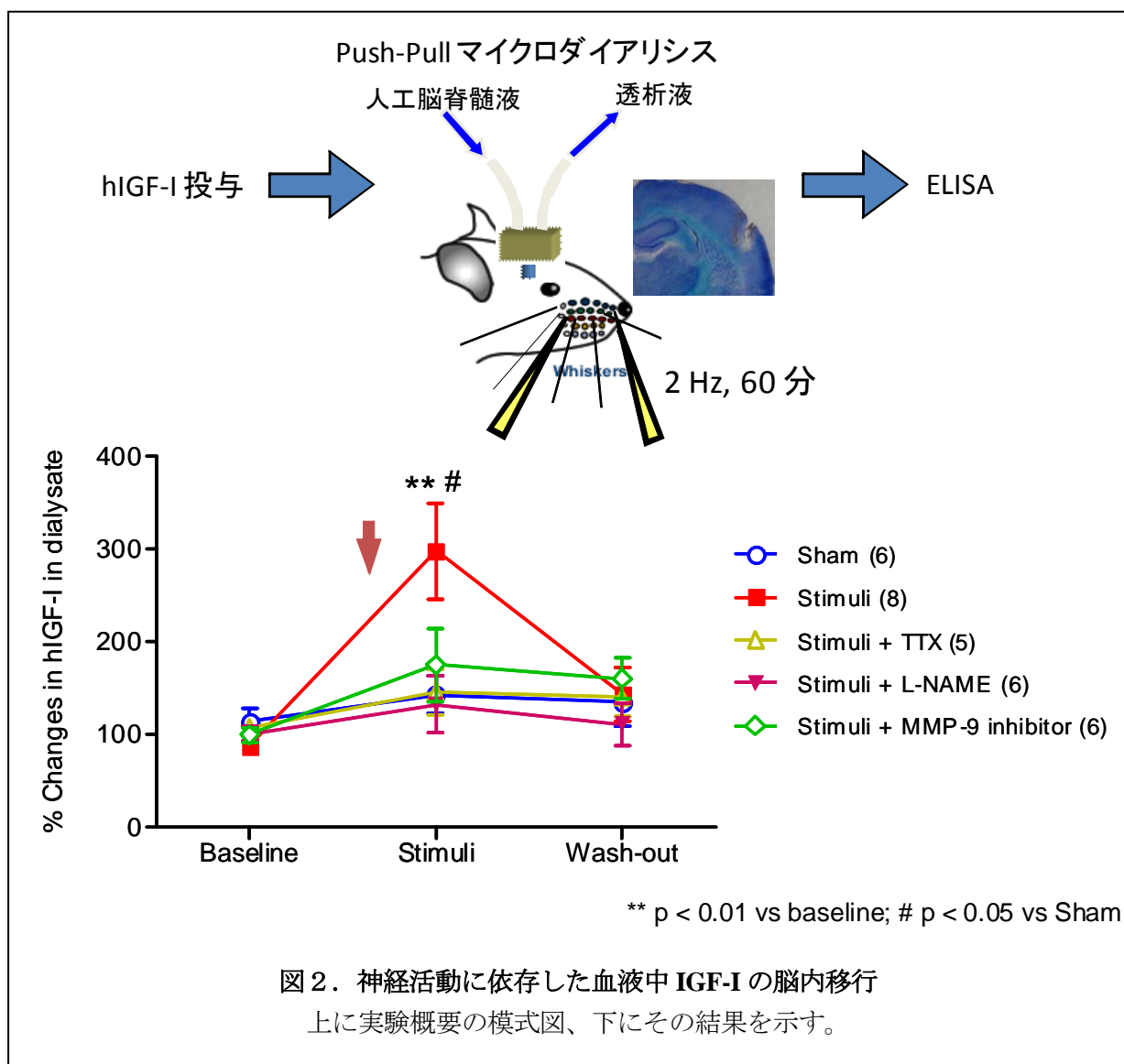
脳の血管は、血管壁を構成する血管内皮細胞間の隙間が極めて狭いため（タイトジャンクション）、物理的に物質が移動しにくい構造になっている。ステロイドホルモンなど脂溶性の物質は細胞膜を通過でき、主要なエネルギー源であるグルコースはグルコーストランスポーターによって輸送される。一方、ホルモンなどのタンパク質の移動は容易でない。従来、分子量の大きいタンパク質は血液脳関門を通過できないと考えられていたが、近年、内皮細胞に存在する受容体やトランスポーターが特定のタンパク質を脳内に取り込み、逆に排出する機能を備えていることが分かってきた。図はギャノン生理学（丸善株式会社）より引用。

<研究の主な内容>

1. 神経活動に依存した血液中 IGF-I の脳内移行 (図 2)

実験には、Wistar 系雄性ラットを用いました。まず、ヒト由来 IGF-I (hIGF-I) をラットの血液中に投与します。その後、ラットのヒゲを刺激し、ヒゲを神経支配する大脳皮質 (Barrel Cortex) を活性化させます。この時、マイクロダイアリシス法を用いて脳内に hIGF-I が取り込まれるか測定します。hIGF-I を用いることでラットの IGF-I と区別することができ、大脳皮質で増加した hIGF-I が血液由来であることが断定できます。

神経活動を刺激したラットにおいてのみ、hIGF-I の増加が見られました。この増加は、神経活動を抑制するテトロドトキシン (TTX) を投与すると完全に抑制されたことから、神経活動の活性化が血液中から IGF-I の脳内移行を引き起こしたことが分かります。神経活動を活性化した部位では局所脳血流量が増加しますが、この脳血流増加を NO 合成酵素阻害薬 (L-NAME) で阻害すると、hIGF-I の脳内移行が抑制されました。これは、神経活動の活性化による脳血流量の増加も、IGF-I の脳内移行を引き起こすために必要であることを示しています。



## 2. 血液中 IGF-I が血液脳関門を通過するメカニズム

本研究ではさらに、神経活動の活性化によって IGF-I が血液脳関門を通過するメカニズムを検討しました。ここでポイントとなるのが、血液中のほとんどの IGF-I が結合タンパク質 (IGF binding protein-3, IGFBP3) と結合して巨大分子 (IGF-I/IGFBP3) を形成しており、そのままでは血液脳関門を通過できないということです。IGF-I が血液脳関門を通過させるためには、IGFBP3 を分解して IGF-I を遊離させる必要があります。そこで我々は、マトリックスメタロプロテアーゼ 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP9) の作用に着目しました。その理由として、神経活動の活性化により分泌されるプロスタグランジン E2 (prostaglandin E2, PGE2)、エポキシエイコサトリエン酸 (epoxyeicosatrienoic acid, EET)、そして ATP が MMP9 の酵素活性を高めること、そして MMP9 が IGFBP3 を分解することが知られていたためです。本実験では、「神経活動の活性化によって分泌される PGE2、EET、ATP を介して MMP-9 が活性化し、MMP-9 によって IGFBP3 が分解されて遊離 IGF-I が産生され、経細胞輸送によって血液脳関門を通過する」と仮説を立て、検証しました。

実験では、培養血管内皮細胞とアストロサイトを用いて、血液脳関門を人工的に作成したダブルチャンバー法を用いました。これにより、血液側の IGF-I が脳内に移行する際に働くメカニズムを詳細に調べることができます (図 3 上)。PGE2、EET、ATP を加えると IGF-I の脳への移行が促進され、MMP-9 阻害薬 (ihMMP9) を加えると IGF-I の脳内移行が阻害されました (図 3 下)。この結果は、我々の仮説の通り、神経活動の活性化は、複数の分子を介して MMP9 の酵素活性を高め、血液中 IGF-I が血液脳関門を通過する過程を調節していることを示しています。

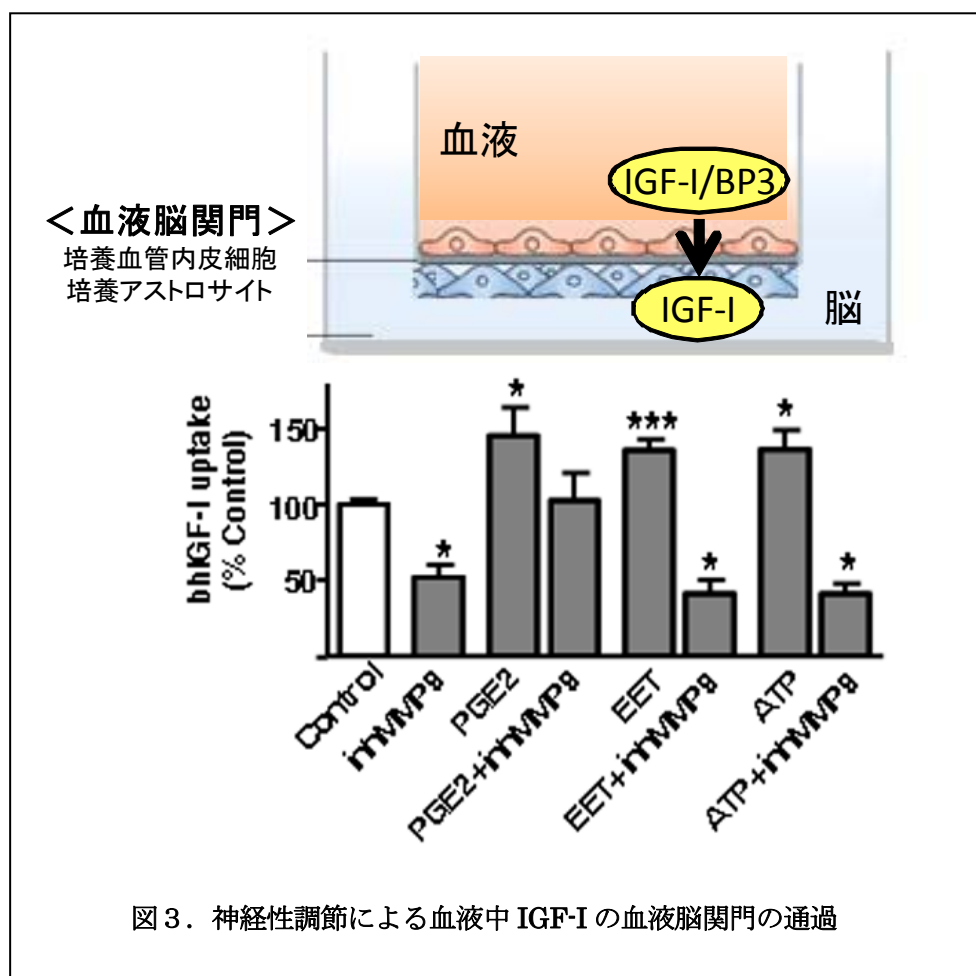


図 3. 神経性調節による血液中 IGF-I の血液脳関門の通過

### 3. 神経活動による血液中 IGF-I の脳内移行 “Neuro-Trophic Coupling”

本研究により、以下の神経性調節機構によって血液中の IGF-I の脳内移行が調節されていることがあきらかとなりました。

- 1) 神経活動の活性化により局所脳血流量が増加し、IGF-I/IGF-BP3 複合体が運ばれる。
- 2) 神経活動の活性化によって分泌される血管拡張物質のうち、少なくとも PGE2、EET、ATP は MMP9 を活性化させる。
- 3) 活性化した MMP9 は IGF-BP3 を分解し、遊離 IGF-I が産生される。
- 4) LRP-1 に依存した経細胞輸送 (transcytosis) によって、遊離 IGF-I が血液脳関門を通過する。

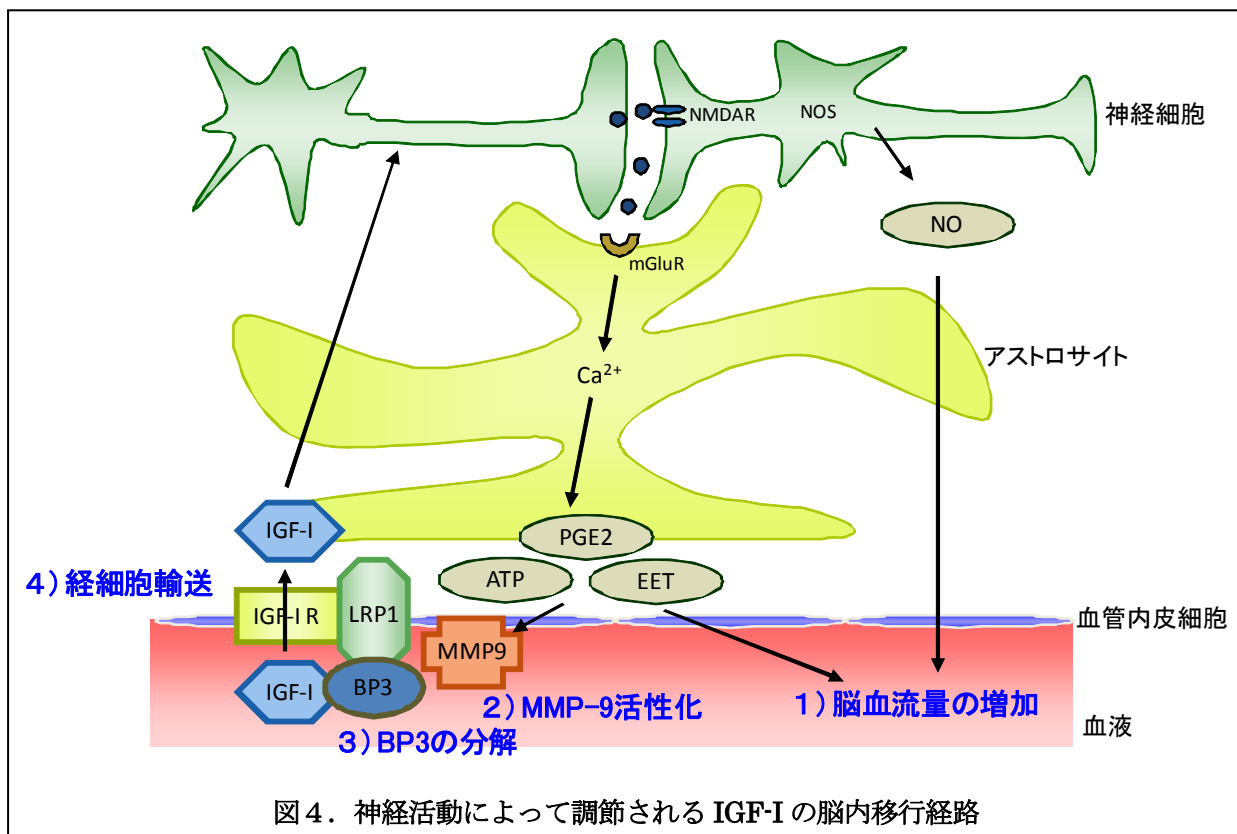


図4. 神経活動によって調節される IGF-I の脳内移行経路

神経活動の活性化による局所脳血流量の増加は 1890 年に初めて提唱され、現在は Neuro-vascular coupling として脳機能を維持するための極めて重要な調節メカニズムであることが認知され、脳画像解析研究にも応用されています。本研究では、神経活動の活性化は局所脳血流量を増加させるだけでなく、さらに神経保護効果のある IGF-I の脳内移行も促進することが分かりました。血液中の IGF-I が神経活動の調節を受けて脳内に移行するという現象は極めて新しい概念であり、我々はこれを “Neuro-Trophic Coupling” と名付けました。興味深いことに、Neuro-Vascular Coupling を調節する PGE2、EET、ATP という分子が、同時に Neuro-Trophic Coupling の調節にも関与していることが分かりました。これはまさに、脳機能の調節が極めて巧みに洗練されていることを示す知見と言えます。

(補足) trophic : 栄養性

## <今後の期待>

本研究によっては、神経活動の活性化は IGF-I という強力な神経保護効果のあるホルモン（栄養素）を脳に供給するための引き金であることが明らかとなりました。脳機能の認知予備力を高めるためには、豊かな社会生活や教育、バランスのとれた食事、そして運動などを通じて脳活動レベルを高く維持することが必要であると言われていますが、本研究の結果はその重要性をさらに強調する神経科学的知見と言えます。

また、神経活動の活性化が血液中に存在するホルモン（IGF-I）の脳への移行を促進するという、極めて新しい脳機能の調節メカニズムの存在が明らかとなりました。1世紀以上前に提唱された Neuro-Vascular Coupling という概念と同様に、Neuro-Trophic Coupling という概念も今後の研究によって、脳機能を調節する重要な調節機構として発展する可能性があります。これにより、神経科学研究のさらなる発展への寄与が期待されます。

## <謝 辞>

本研究の一部は、日本学術振興会二国間交流事業（平成 19～20 年度）の支援を受けて行われました。

## <本成果の発表論文>

タイトル：

Neuronal Activity Drives Localized Blood-Brain-Barrier Transport of Serum Insulin-Like Growth Factor-I into the CNS.

（神経活動の活性化は血中インスリン様成長因子の脳血液関門の通過を局所的に引き起こす）

著者：

Takeshi Nishijima<sup>1,5</sup>, Joaquin Piriz<sup>1,5</sup>, Sylvie Dufлот<sup>1,5</sup>, Ana M. Fernandez<sup>1</sup>, Gema Gaitan<sup>1</sup>, Ulises Gomez-Pinedo<sup>2</sup>, Jose M. Garcia Verdugo<sup>2</sup>, Felix Leroy<sup>1</sup>, Hideaki Soya<sup>3</sup>, Angel Nuñez<sup>4</sup>, and Ignacio Torres-Aleman<sup>1\*</sup>

1 カハール研究所、スペイン

2 バレンシア大学、スペイン

3 筑波大学、日本

4 オウトノマ大学、スペイン

5 これらの著者は本研究に等しく貢献した

\* 研究統括者

掲載誌：Neuron 電子版（2010年9月9日）