

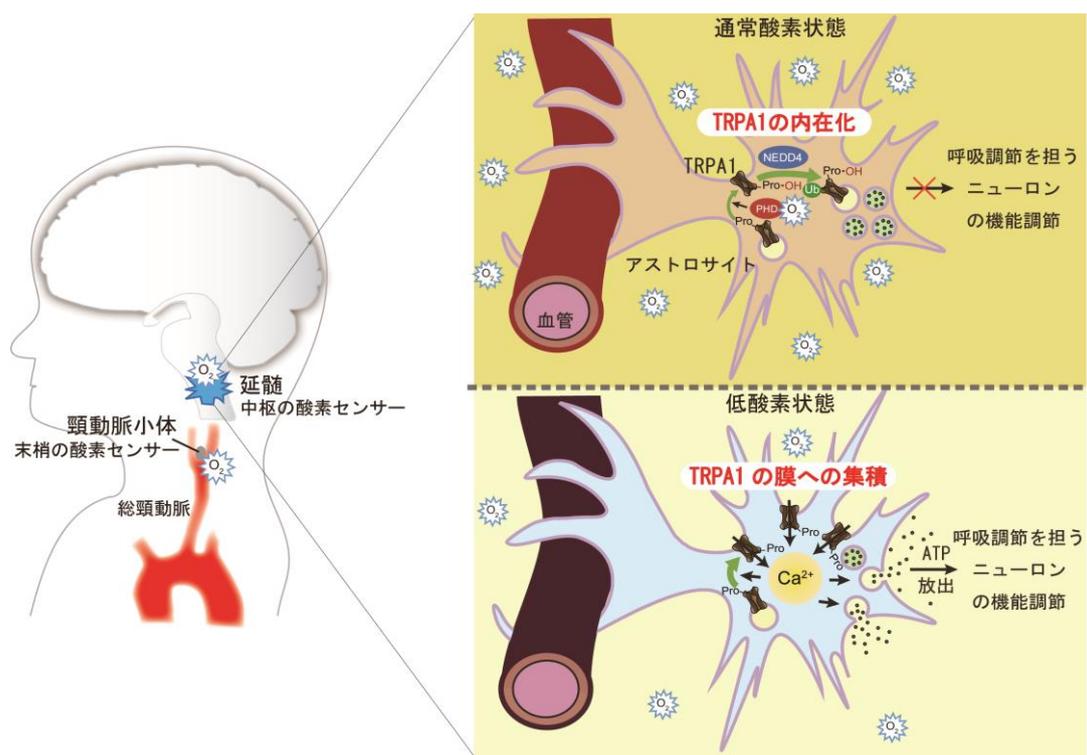
脳における新しい酸素センシング機構の発見

概要

京都大学大学院工学研究科 森泰生 教授、中尾章人 同助教、村山医療センター臨床研究センター 岡田泰昌 電気生理学研究室室長（研究当時）らの研究グループは、今まで知られていなかったメカニズムで、脳の呼吸中枢のアストロサイトが比較的穏やかな脳内の低酸素環境を感知し、呼吸を亢進することを明らかにしました。

体内の酸素レベルの感知には、頸動脈に備わる頸動脈小体が中心的役割を果たすことが分かっています。しかし、体内の局所で、特に酸素消費が盛んな脳の局所において、どのように酸素濃度の感知がなされるのかはよくわかっていませんでした。本研究グループは、延髄の呼吸中枢のグリア細胞であるアストロサイトの特定の集団が、低酸素状態におかれると TRPA1 チャンネルを細胞表面膜に集積させて酸素センサーとして働き、ATP（アデノシン三リン酸）を放出することで呼吸の深さを調節するというメカニズムを明らかにしました。本研究結果は、大きな社会的問題にもなっている睡眠時無呼吸症候群などの疾患の発症の理解につながると考えられます。

本成果は、2020年7月17日に国際学術誌「Current Biology」にオンライン掲載されました。



1. 背景

好気性生物にとって酸素は生存に必要不可欠であり、生体内でエネルギーを蓄積する物質である ATP の産生に必須です。しかし一方で、活性酸素種などの産生基質として生体に様々な障害も引き起こすといったように、酸素は生体にとって両義的に働きます。したがって、生体内の酸素濃度の変化を感知し、それに適切に対応するために、酸素感知機構がとても重要になってきます。

低酸素に対する生理的な応答は、急性と慢性の応答に大きく分類されます。慢性の低酸素応答である造血作用や血管形成などには、hypoxia-inducible factor (HIF：低酸素誘導因子)が中心的な役割を果たすことが知られています（2019年ノーベル生理学・医学賞受賞）。それに対し、急性の酸素センシングには Heymans による頸動脈小体の発見以降（1938年ノーベル生理学・医学賞受賞）、頸動脈小体による血中酸素濃度感知が圧倒的に重要であると考えられてきました。しかし、近年、頸動脈小体以外にも脳の中樞神経、知覚神経や血管なども役割を担っていることが報告され、急性の低酸素応答における酸素センサー細胞は未解明です。特に脳においては、酸素感知を担うのは神経細胞とグリア細胞の両説があり、メカニズムに関しても、直接酸素を感知するのではなく、二酸化炭素やそれが溶けることによる酸性化の感知が重要であるとの説もあり、どのように脳内で局所々々で酸素感知が行われているかは不明でした。

2. 研究手法・成果

本研究では、分子生物学的手法、生化学的手法、電気生理学的手法及び蛍光イメージング等様々な手法を組み合わせた統合的アプローチを行いました。これにより、延髄呼吸中枢における一部のアストロサイトが、低酸素条件における TRPA1 チャンネルの表面膜への集積により酸素センサーとして働き、ATP を放出することで、呼吸の深さを神経によって制御するメカニズムに関わることを明らかにしました。

通常の酸素環境下ではアストロサイトの TRPA1 チャンネルは細胞内に存在していますが、低酸素下でのみ表面膜に集積して細胞内に Ca^{2+} を流入させることを見出しました。また、その基盤となるメカニズムとして、正常酸素濃度下においては、TRPA1 チャンネルのプロリン残基がプロリン水酸化酵素 PHD によってヒドロキシ化され、さらにユビキチンリガーゼ NEDD4-1 によってユビキチン化されることで形質膜への発現が抑制されるという、膜タンパク質の酸素依存的な形質膜発現の新規制御機構も発見しました。

急性の酸素センシングに関しては、形質膜上に存在するイオンチャンネルが直接化学修飾を受けることで行われると考えられてきました。本研究では、TRPA1 チャンネルタンパク質が低酸素によって細胞内から表面膜へと移行して低酸素へのアストロサイトの応答を惹起するという、タンパク質の酸素依存的代謝が関係する全く新しい急性の酸素感知メカニズムを明らかにしました。

3. 波及効果、今後の予定

近年社会問題となっている睡眠時無呼吸症候群は生活の質を著しく低下させますが、未だ理解が進んでいない疾患の一つです。本研究結果により、TRPA1 チャンネルタンパク質の代謝制御の異常が疾患のメカニズムの一つとして考えられ、新しい薬の開発につながる可能性があります。

2019年にノーベル生理学・医学賞が贈られた慢性的な低酸素応答メカニズムは、正常酸素濃度下において HIF のプロリン残基がプロリン水酸化酵素 PHD によってヒドロキシ化され、それを指標にユビキチンリガーゼ VHL によってユビキチン化されタンパク質分解へと導かれるというものでした。それに対し、本研究で明らかにした急性の低酸素応答のメカニズムは、正常酸素濃度下で TRPA1 チャンネルのプロリン残基がプロリン水酸化酵素 PHD によってヒドロキシ化され、それを指標にユビキチンリガーゼ NEDD4-1 によってユビキチ

ン化され、形質膜への発現が制御されるという、膜タンパク質の形質膜発現の新規制御メカニズムです。この知見は、膜タンパク質が関わるウイルスの感染やがんの浸潤など様々な現象のさらなる理解につながると考えられます。

4. 研究プロジェクトについて

文部科学省, 科研費「生体内低酸素ニッチの形成とその感知・適応に関する分子生理学的探究」(研究課題/領域番号 26111004)

<研究者のコメント>

酸素に関する研究は2019年ノーベル生理学・医学賞の受賞対象になりましたが、まだまだわかっていないことが多くあります。特に急性の酸素センシングのメカニズムは、Heymans以降(1938年ノーベル生理学・医学賞受賞)頸動脈小体によって担われているとされていますが、その分子メカニズムについては未だに決着がついていません。また、脳内の酸素感知は未解明です。本研究はそれらの分子メカニズムに迫る成果だと考えられます。

<論文タイトルと著者>

タイトル: O₂-dependent protein internalization underlies astrocytic sensing of acute hypoxia by restricting multimodal TRPA1 channel responses (酸素依存的なタンパク質の内在化により TRPA1 チャンネルは急性の低酸素に選択的に応答する)

著者: Makoto Uchiyama*, Akito Nakao*, Yuki Kurita, Isato Fukushi, Kotaro Takeda, Tomohiro Numata, Ha Nam Tran, Seishiro Sawamura, Maximilian Ebert, Tatsuki Kurokawa, Reiko Sakaguchi, Alexander J. Stokes, Nobuaki Takahashi, Yasumasa Okada, Yasuo Mori *共同第一著者

掲載誌: Current Biology DOI: 10.1016/j.cub.2020.06.047