



大阪科学・大学記者クラブ 御中

(同時提供先：文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ)

2024年2月20日

大阪公立大学

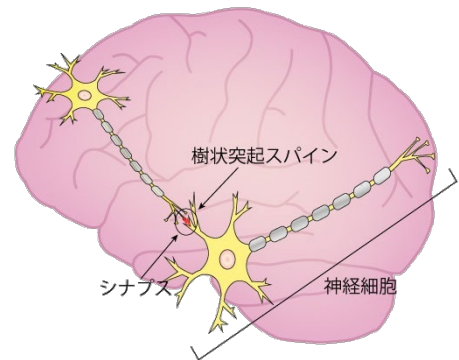
-ドラッグ・リポジショニングで運動機能回復へ- 強心剤による運動学習能力向上の実証

<ポイント>

- ◇強心剤「ジゴキシン」の樹状突起スパイン[※]生成効果と、運動学習能力向上効果を検証。
- ◇スパイン生成機能に障害のあるマウスでは、投与安全が確認された用量での運動学習能力向上を実証。
- ◇脳障害後の神経回路の再構築や、効果的なリハビリテーションの促進への応用に期待。

<概要>

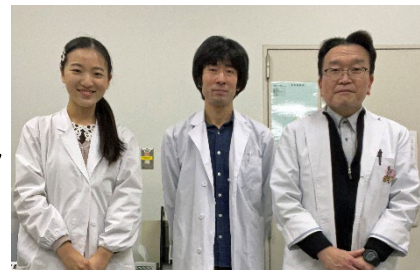
何かを学習したり、それを記憶として定着させるとき、脳の神経細胞がネットワークを形成し情報を伝達しています。これらのネットワークをつくる神経細胞同士の接続部分をシナプスといい、そのはたらきや数の変化が記憶力や運動学習能力に影響を与えます。これまでの研究で、シナプスでの情報の受け手である樹状突起スパインと呼ばれる小さな突起は運動学習などの際にも増加することが示されています。人為的にスパインの生成を促すことができれば、脳障害後の患者で神経回路の再構築や運動機能の効果的なリハビリテーションを促進できる可能性があります。



大阪公立大学大学院 リハビリテーション学研究科の橋本 遵一客員研究員、藤田 えりか大学院生、宮井 和政教授らの研究グループは、強心剤として臨床でも使用されている低濃度（～65 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）のジゴキシンが、スパインの生成を促す作用を持つ可能性に着目し、さまざまな濃度（1、4、65、650 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）のジゴキシンをマウスに投与しその効果を検証しました。その結果、正常なマウス、スパイン生成の信号を持たないマウスいずれにおいても、低濃度のジゴキシンを投与することで新生スパインが増加することが分かりました。さらに、これらのマウスの運動学習能力を調べたところ、特にスパイン生成の信号を持たないマウスでは臨床容量程度（4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）の投与でも運動学習能力が向上することを実証しました。

本研究成果は、2024年1月24日に、国際学術誌「Neuroscience」にオンライン掲載されました。

スパイン計測には時間と労力を要し根気が必要でしたが、本成果を発表できて嬉しく思います。まだまだ基礎研究の段階ですが、将来的に少しでも医療・科学の進歩や発展に貢献できるようこれからも研究を続けていきます。



(左から) 藤田大学院生、橋本客員研究員、宮井教授

<研究の背景>

学習・記憶や脳障害からの神経機能回復には、神経細胞同士の接続部位であるシナプスの増加による、新しい神経回路の形成が重要です。大脳皮質や海馬においては、シナプスで情報を受け取る側に樹状突起スパイン（以下、スパイン）と呼ばれる構造が存在します。スパインは成熟期の脳でも、神経活動に応じて盛んに新しく生まれたり、消えたりしており、運動学習の際にも新たに生まれることが知られています。また新生したスパインは、生き残った神経細胞同士に新たな接続が必要な脳障害後の神経機能回復にも貢献します。新たに生まれたスパインは有用な神経回路の構築に役立つものだけが生き残るため、その数を増やすことができれば有益な神経回路だけを効率的に再構築できると考えられます。

これまでの研究で、強心剤として認可されているジゴキシンが、スパインの新生を促すシグナルのスイッチを入れる作用を持つ可能性があることが推察されていました。そこで本研究では、正常なマウスとスパイン新生機能に障害のあるマウスにさまざまな濃度のジゴキシンを投与し、新生スパインの数が增えるかどうか、また運動学習能力が向上するかどうかを検討しました。

<研究の内容>

スパインをゴルジ-コックス法とよばれる染色法で染め、顕微鏡で観察したところ、低濃度のジゴキシンを投与した正常なマウスでは、投与しなかったマウスに比べ、新生スパインに特徴的な構造である長いスパイン（2 μm 以上）の数が大脳皮質で増加していることを発見しました。また、この効果はスパイン新生機能に障害のあるマウスでも見られました。一方、成熟したスパインに特徴的な構造である短いスパインの数には影響を与えませんでした。このことは、低濃度のジゴキシンがスパインの新生を促したことを意味しています。

また、ロータロッド試験を用いて運動学習能力を解析しました。本試験は加速して回転する棒上にマウスが留まっていられる時間を計測する試験で、試行を重ねるごとに留まっていられる時間が長くなることから、成績の上昇で運動学習能力を表すことができます。正常なマウスでは、低濃度（65 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）のジゴキシンを投与した場合、投与しなかったマウスに比べて運動成績が上昇しました。また、スパイン新生機能に障害のあるマウスでは、何も投与していない状態では正常なマウスに比べて成績が低かったものの、低濃度のジゴキシンを投与することで運動成績が正常なマウスと同レベルにまで上昇しました。特に、この系統のマウスでは、ヒトの臨床で用いられている濃度（1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）のジゴキシンでも有効に作用し、運動能力が向上しました。本結果は、ジゴキシンの投与が学習に伴うシナプス形成に何らかの異常を持っている個体で、より効果的に作用を発揮する可能性を示しています。

<期待される効果・今後の展開>

スパイン新生機能に障害のあるマウスでは、臨床用量のジゴキシンでも運動学習能力が向上することから、脳損傷などの後に神経回路の再構築が必要な運動機能リハビリテーションにおいて、既存のリハビリテーション法と組み合わせることで機能回復を促進できる可能性があります。また、スパインの新生は運動機能のみならず、認知機能などの神経機能回復にも役立つかもしれません。ジゴキシンを神経機能のリハビリテーションへも適用することができれば、“ドラッグ・リポジショニング（薬剤の適応拡大）”として効率的な臨床適用が可能であり、リハビリテーション期間の短縮や医療費の削減にもつながります。

今後は、ジゴキシンが脳損傷モデルマウスの運動機能回復を促進できるかどうか、運動学習以外の学習能力も向上できるのかどうかを研究することで、臨床応用に向けた可能性を広げるとともに、その課題の克服を目指します。

<資金情報>

本研究は科研費・基盤 B (20H04040) の支援を受けて実施しました。

<用語解説>

※ 樹状突起スパイン…神経細胞の樹状突起上にある棘状の突起で、興奮性シナプスでの情報の受け手（シナプス後部）となる。新しく生まれたスパインは糸状の細長い形態だが、シナプスが形成され成熟するにしたがって頭部が拡大し長さが短縮することが知られており（図 1）、その形態によって発生段階を類推することができる。

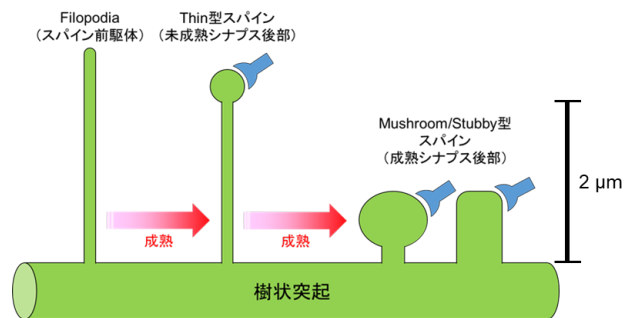


図 1 樹状突起スパインの成熟過程

<掲載誌情報>

【発表雑誌】 Neuroscience

【論文名】 Effects of cardiac glycoside digoxin on dendritic spines and motor learning performance in mice

【著者】 Junichi Hashimoto, Erika Fujita, Keisuke Tanimoto, Suzuo Kondo, Kazumasa Matsumoto-Miyai

【掲載 URL】 <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2024.01.018>

【研究内容に関する問い合わせ先】

大阪公立大学大学院 リハビリテーション学研究科
教授 宮井 和政 (みやい かずまさ)

TEL : 072-950-2855

E-mail : kazumasa@omu.ac.jp

【報道に関する問い合わせ先】

大阪公立大学 広報課

担当 : 竹内

TEL : 06-6605-3411

E-mail : koho-list@ml.omu.ac.jp