

# 低酸素による認知機能障害における HIF-1 $\alpha$ シグナルの関与の検討

兒玉 大介

(医療生命薬学研究ユニット)

臨床において、血中酸素分圧の低下を招く慢性閉塞性肺疾患や睡眠時無呼吸症候群の患者では認知機能の低下が高頻度に見られる。動物実験においても低酸素環境での飼育により認知機能が低下することが報告されており、低酸素による脳神経活動の変化が認知障害の原因となっている可能性が考えられる。

細胞レベルにおける低酸素応答メカニズムとして、低酸素誘導因子 (hypoxia inducible factor; HIF) を介した反応が知られている。HIF-1 $\alpha$  は転写因子の一種であり、通常酸素濃度下では酸素依存性プロリルヒドロキシラーゼ (prolylhydroxylase; PHD) によって水酸化され、ユビキチン経路で分解される。また、同じく酸素依存的に HIF-1 $\alpha$  阻害因子 (factor inhibiting HIF-1 $\alpha$ ; FIH) によって水酸化修飾を受け、転写活性が抑制される。低酸素状態ではこれらの HIF-1 $\alpha$  シグナル抑制系が解除され、種々の遺伝子発現が制御されていると考えられる。一般に、低酸素応答は神経活動を抑制し、神経保護的に働くと考えられているが、重度化あるいは慢性化することで悪影響を及ぼす可能性が示唆されている。HIF-1 $\alpha$  欠損マウスにおいては認知機能の低下が起こる一方で、HIF-1 $\alpha$  の増加は脳内炎症の悪化を介して認知機能低下に寄与する、という報告もあり、HIF-1 $\alpha$  シグナルと認知機能との関係については一致した見解が得られておらず、低酸素による認知機能障害への関与は不明である。本研究では低酸素による認知機能障害のメカニズムを明らかにすることを目的として、低酸素曝露および PHD 阻害薬の作用を行動薬理学的手法および電気生理学的手法を用いて検討した。

認知機能試験として新奇物体認識試験を行った (Fig.1)。本試験は2つの物体を学習させた後、片方を交換して探索させた時に、交換した方の物体 (新奇物体) に対して示した探索行動の割合を算出することで認知機能を測る試験であり、主にエピソード記憶を反映していると考えられている。また低酸素刺激としては、約 0.4L の密閉容器内で、90%N<sub>2</sub>+10% O<sub>2</sub> を 2 L/min で灌流させ、60 分間曝露する方法を用いた。

学習直前に低酸素曝露を行うことで、学習時の自発行動量の低下および認知試験における preference index の低下が見られた。HIF-1 $\alpha$  シグナル阻害薬である acriflavine を低酸素曝露 5 分前に脳室内投与したところ、低酸素による認知機能の低下が回復した (Fig.2)。

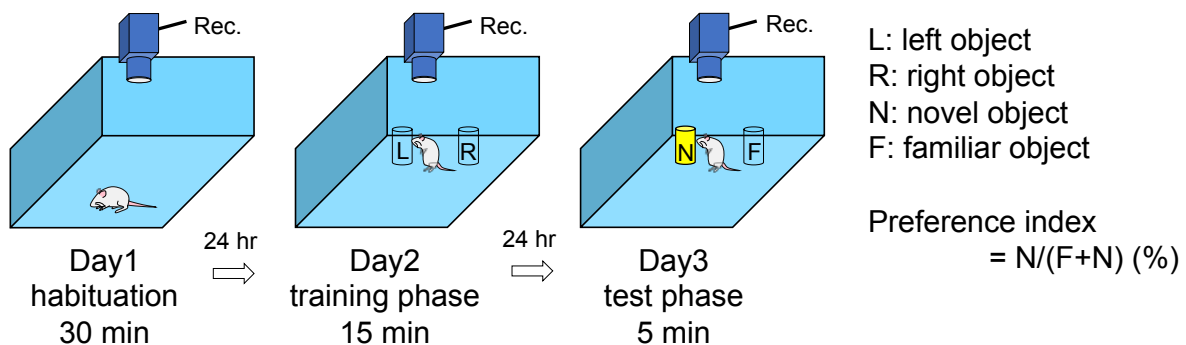


Fig.1 新奇物体認識試験プロトコール

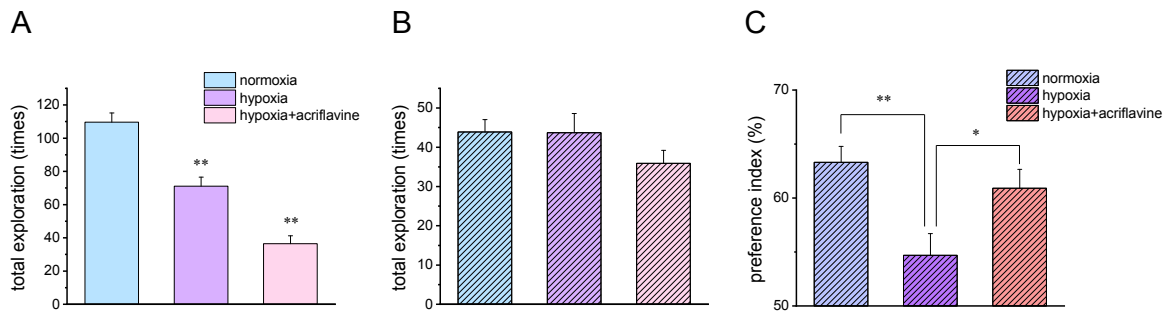


Fig.2 低酸素曝露による認知機能障害

(A, B) 学習、認知試験時の探索行動回数 (C) 認知試験時の preference index

また、PHD 阻害薬である dimethylxalylglycine (DMOG)や roxadustat の投与によっても同様に preference index の低下が見られ、HIF-1 $\alpha$ シグナル阻害薬によって拮抗された (Fig.3)。これらの結果から、低酸素曝露により引き起こされる認知機能障害において HIF-1 $\alpha$ シグナルの増大が重要な役割を果たしていることが示された。

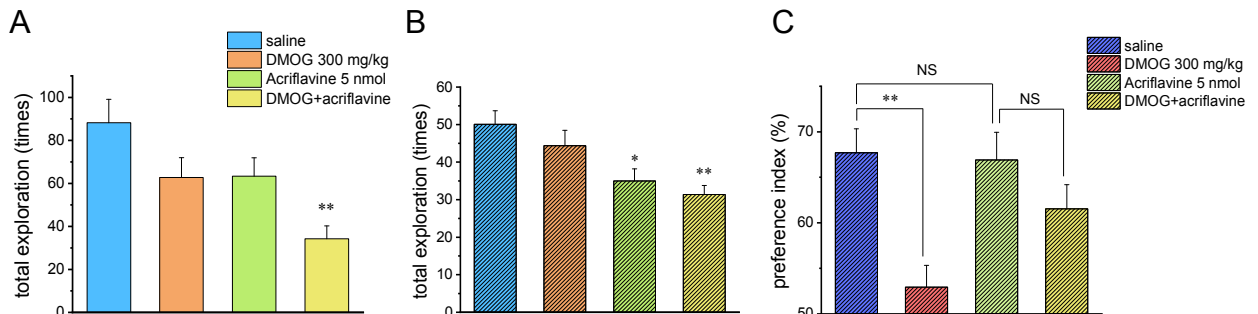


Fig.3 DMOG による認知機能障害

(A, B) 学習、認知試験時の探索行動回数 (C) 認知試験時の preference index

続いて、HIF-1 $\alpha$ シグナルが記憶の形成に重要な海馬 CA1 領域における興奮性シナプス電位 (field excitatory postsynaptic potential; fEPSP) および高頻度刺激による fEPSP の長期増強現象 (long-term potentiation; LTP) に与える影響について検討を行ったところ、DMOG 100  $\mu$ M によって fEPSP には影響を与えず、LTP の有意な減弱が見られた (Fig.4)。

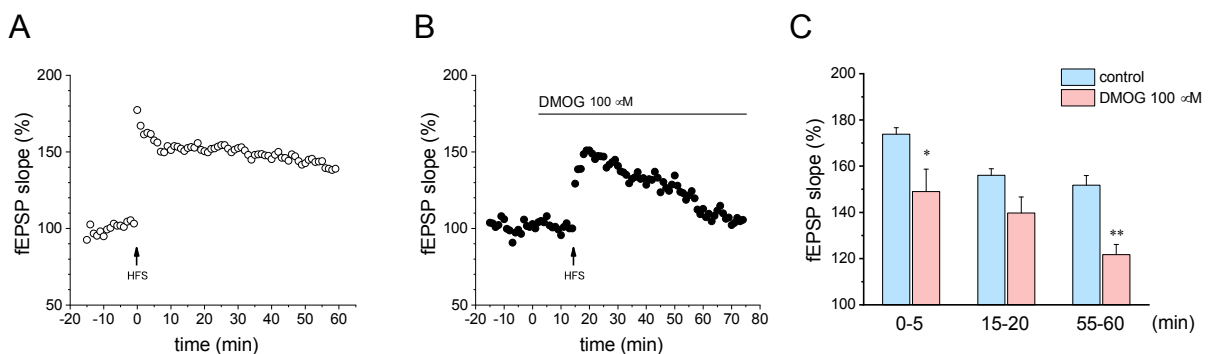


Fig.4 DMOG が海馬 CA1 領域のシナプス伝達に与える影響

(A, B) 高頻度刺激(HFS)により誘導される LTP(代表例) (C) DMOG による影響

以上の結果より、低酸素曝露によって引き起こされる認知機能障害に、HIF-1 $\alpha$ シグナルの増大を介した海馬 CA1 領域における LTP の減弱が関与することが示唆された。HIF-1 $\alpha$ シグナルの抑制が、慢性閉塞性肺疾患や睡眠時無呼吸症候群など、低酸素を原因とする認知機能障害に対する治療につながる可能性が考えられる。