

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：34417

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19350

研究課題名（和文）先天的恐怖誘導性生体保護モードの解明

研究課題名（英文）Innate fear odor orchestrate survival fate in mice

研究代表者

小早川 高（KOBAYAKAWA, Ko）

関西医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60466802

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：低体温療法は心肺停止後の脳を保護する効果を持つ。先天的恐怖は、生命を脅かす状況において生存確率を上昇させる保護効果を統合発揮するように進化してきたと考えられる。そうであれば、強い恐怖感知は低体温・低代謝を基調とする特殊な生命保護代謝を誘発する可能性があるが、そのような現象とその誘発因子はまだ解明されていない。本研究では、TRPA1アゴニストであるチアゾリン関連恐怖臭（tFO）が、冬眠に似た全身性低体温・低代謝を誘導し、脳内のグルコース取り込みを促進し、ピルビン酸脱水素酵素のリン酸化を介した好気性代謝を抑制することで、致死的な低酸素環境下での長期生存を可能にするという新たな現象を発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫機能全般が抑制される冬眠状態とは対照的に、tFO刺激は、抗低酸素能力に加え、自然免疫の強化と抗炎症作用の同時誘導を基盤とする危機応答免疫状態を誘導した。これら危機応答の統合により、皮膚および脳の虚血・再灌流障害モデルにおいて強力な治療効果が発揮された。さらに、全脳マッピングと薬理遺伝学により、tFOの感覚刺激情報は脳幹Sp5/NSTから中脳PBN経路へ接続する経路により生命保護作用を誘導することが明らかになった。tFOによって誘発された強い危機知覚は、低体温、低代謝、危機免疫を特徴とする危機対応モードに代謝を移行させ、潜在的な生命保護効果を最大化させる。本発見は革新的医療に応用できる。

研究成果の概要（英文）：Therapeutic hypothermia protects the brain after cardiopulmonary arrest. Innate fear has evolved to orchestrate protective effects in life-threatening situations. Thus, strong fear perception may induce a specialized life-protective metabolism based on hypothermia/hypometabolism; however, such phenomena and their inducers are yet to be elucidated. Here, we report that thiazoline-related fear odors (tFOs), which are TRPA1 agonists and induce robust innate fear in mice, induced hibernation-like systemic hypothermia/hypometabolism, accelerated glucose uptake in the brain, and suppressed aerobic metabolism via phosphorylation of pyruvate dehydrogenase, thereby enabling long-term survival in a lethal hypoxic environment.

研究分野：融合生物学、代謝、免疫、感覚、神経

キーワード：抗炎症 免疫強化 低酸素抵抗性 危機応答 先天的恐怖 チアゾリン類恐怖臭

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

冬眠動物は、低体温・低代謝の状態で生存する能力を持ち、虚血・再灌流傷害に対する抵抗力を持つ。したがって、ヒトのような非冬眠動物に人工冬眠を誘導できれば、血流停止による不可逆的な脳障害を軽減できると期待されている。低体温療法が脳機能に保護効果を与えることはよく知られている。しかし、低体温療法で用いられる物理的な冷却方法だけでは、外部冷却システムによる体温の低下と、体温維持のための恒常性による発熱との間に生じる矛盾を解決することができない。

私たちは、生物は低体温・低代謝を特徴とする未知の潜在的な生命保護モードを進化させており、生命の危機的な状況下では脳がそれを誘導できると考えている。この考えを実証するためには、モデル動物やヒトの危機知覚を誘導する技術が必要である。恐怖は、脳が生命を脅かす危険を認識したときに誘発され、個体の生存確率を高める行動・生理反応を誘発するように進化してきた。しかし、恐怖がもたらす保護効果については不明な点が多い。これらの効果を解明することは、恐怖の進化を理解するためだけでなく、医療応用におけるこれらの潜在的な保護効果を利用するためにも重要である。

2. 研究の目的

恐怖刺激は様々な生理反応を誘発する。条件付き恐怖刺激の提示は、マウスにおいて心拍数および体温の増加をもたらす。対照的に、恐怖症の患者がその恐怖刺激にさらされたとき、心拍数は50%減少する。恐怖は先天的メカニズムと後天的メカニズムによって誘導される。報告者らは以前、先天的な恐怖情報と後天的な恐怖情報が脳の恐怖中枢で拮抗的に統合され、先天的な恐怖行動が後天的な恐怖行動よりも優先されるという階層的な制御を受けることを実証した。先天的恐怖行動と後天的恐怖行動によって誘導される行動が拮抗的に調節されているのであれば、これら2種類の恐怖情動によって誘導される生理的反応も拮抗的である可能性がある。しかし、モデル動物に先天的恐怖を誘導する有効な刺激が存在しないことは、先天的恐怖によって誘導される生理的反応を明らかにしようとする試みの大きな障害となっていた。このため、先天的恐怖刺激によって誘導される生理的反応が生体保護効果の発生に寄与するメカニズムはほとんど解明されていない。

3. 研究の方法

初期の動物行動学研究では、先天的な行動は天然の刺激よりも人工的な誇張された刺激(すなわち超正常刺激)によってより強力に誘導されることが明らかになった。例えば、ヒナは親のくちばしの形や色を誇張した棒を、本物のくちばしよりも頻繁につつく。例えば、天敵に由来する匂い分子、キツネの分泌物由来の2,4,5-トリメチル-3-チアゾリン(TMT)、猫の首輪などは、げっ歯類の先天的な恐怖反応を誘導する。しかし、これらの匂い分子によって誘発される恐怖行動は、あらかじめ電気ショックと関連学習させておいた匂い分子により誘発された後天的な恐怖行動よりもはるかに弱い。そこで私たちは、TMTの化学構造を最適化することで、これまでに同定されている他の先天的恐怖臭と比較して10倍以上の活性を持つ人工匂い分子「チアゾリン類恐怖臭(Thiazoline-related fear odors: tF0s)」を開発しました。さらに、tF0が三叉神経のTransient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) 受容体タンパク質に結合して恐怖行動を誘導することを明らかにした。2-メチル-2-チアゾリン(2MT)などのtF0は、他の既知の感覚刺激と比較して、マウスにおいて最も強力な先天的恐怖応答(例えば、フリージング行動)を誘導できる、ユニークな超常的刺激として機能する。従って、tF0を利用することで、これまでの実験

モデルでは発見できなかった先天的恐怖に内在する生命保護効果を発見できるのではないかと考えた。実際に、tF0s 技術を用いて先天的恐怖の生物学的意味を解明し、先天的恐怖に内在する予期せぬ一連の保護効果を発見することに成功した。

4 . 研究成果

低体温療法は心肺停止後の脳を保護する効果を持つ。先天的恐怖は、生命を脅かす状況において生存確率を上昇させる保護効果を統合発揮するように進化してきたと考えられる。そうであれば、強い恐怖感知は低体温・低代謝を基調とする特殊な生命保護代謝を誘発する可能性があるが、そのような現象とその誘発因子はまだ解明されていない。本研究では、TRPA1 アゴニストであるチアゾリン関連恐怖臭 (tF0) が、冬眠に似た全身性低体温・低代謝を誘導し、脳内のグルコース取り込みを促進し、ピルビン酸脱水素酵素のリン酸化を介した好気性代謝を抑制することで、致命的な低酸素環境下での長期生存を可能にするという新たな現象の発見を報告する。一般的に免疫機能が抑制されている冬眠状態とは対照的に、tF0 刺激は、抗低酸素能力に加え、自然免疫の強化と抗炎症作用の同時誘導を基盤とする危機応答免疫状態を誘導した。これら危機応答の統合により、皮膚および脳の虚血・再灌流障害モデルにおいて強力な治療効果が発揮された。さらに、全脳マッピングと薬理遺伝学による活性化により、tF0 の感覚刺激情報は脳幹 Sp5/NST から中脳 PBN 経路へ接続する中枢生命保護経路により生命保護作用を誘導することが明らかになった。TF0 によって誘発された強い危機知覚は、低体温、低代謝、危機免疫を特徴とする危機対応モードに代謝を移行させ、潜在的な生命保護効果を最大化させるといふ、新たな生命現象が解明された。本研究成果は、先天的恐怖情動と生命保護作用の間にある未知の関連を解明し、潜在的な生命保護能力を誘導する革新的な医療技術の開発に繋がる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Wang Y et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 Large-scale forward genetics screening identifies Trpa1 as a chemosensor for predator odor-evoked innate fear behaviors.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nat Comm	6. 最初と最後の頁 2041
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1038/s41467-018-04324-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Fujimoto S, Leiwe MN, Sakaguchi R, Muroyama Y, Kobayakawa R, Kobayakawa K, Saito T, Imai T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Spontaneous activity generated within the olfactory bulb establishes the discrete wiring of mitral cell dendrites.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1101/625616	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Matsuo T, Isosaka T, Tang L, Soga T, Kobayakawa R, Kobayakawa K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Thiazoline-related TRPA1 agonist odorants orchestrate survival fate in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1101/2020.05.17.100933	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 5件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 小早川 高
2. 発表標題 先天的恐怖誘導性危機応答モードによる生命保護
3. 学会等名 生理研研究会『感覚免疫学研究会』（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小早川 高
2. 発表標題 先天的と後天的な行動制御メカニズムとその生理学的意義
3. 学会等名 第11回北陸合同バイオシンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小早川 高
2. 発表標題 Innate fear odors orchestrate life-or-death effects in mice.
3. 学会等名 遺伝研研究会「Circuit construction in the mammalian brain (哺乳類脳の機能的神経回路の構築メカニズム)」(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小早川 高
2. 発表標題 Sensory TRPA1 activation by thiazoline-related odorants orchestrate life-protective effects
3. 学会等名 生理学研究所2019年度国際研究集会「Pain and Survival Strategy」(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小早川 高
2. 発表標題 Innate fear odors elicit a physiological crisis mode that promotes survival in life-threatening situations
3. 学会等名 第10回武田科学振興財団 薬科学シンポジウム(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----