

脳損傷治療に有効な冬眠様低体温状態を誘導する汎用的新手法を開発

マウス脳損傷モデルにおいて、視床下部にある Q ニューロンという神経細胞を刺激して誘導される冬眠様低体温状態が、神経炎症を抑え神経細胞の生存と運動機能の回復を促進することを明らかにしました。外部冷却を用いない生理的低体温法として、外傷性脳損傷の新たな治療戦略になる可能性があります。

交通事故や転倒などで頭を強く打つと、外傷性脳損傷（TBI）と呼ばれる状態が起こります。このとき、脳が損傷した後に炎症が広がり、神経細胞がさらに壊れてしまうため、運動や記憶に長く後遺症が残ることがあります。その治療法として、現在、体温を下げて脳を守る「治療的低体温療法」が注目されていますが、外部から体を冷やすことは体への負担が大きく、汎用的な方法として限界がありました。

本研究グループは、マウスの脳の視床下部にある「Q ニューロン」と呼ばれる神経細胞を化学的に刺激して、自然な冬眠に似た深い低体温状態（QIH）を作り出す方法を研究しています。今回、脳に小さな損傷を与えたマウスに QIH を誘導したところ、長時間にわたって体温が下がり、そのために脳の中で炎症に関わる細胞の過剰な働きが抑えられることで神経細胞が守られ、運動機能の回復が早まることが分かりました。外部から体を冷やさずに脳を守る新しい治療法につながる成果です。

この成果は、脳が本来持つ仕組みを利用して安全に体を冷やすという手法が、事故や病気による脳損傷後の新たな治療になり得ることを示唆しています。

研究代表者

筑波大学医学医療系／筑波大学高等研究院（TIAR）国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIIS）

櫻井 武 教授

研究の背景

交通事故やスポーツ外傷、転倒などによって頭部に強い衝撃を受けると、外傷性脳損傷（Traumatic brain injury, TBI）が起こります。TBI では、受傷直後の物理的な損傷に加えて、その後に起こる炎症反応が神経細胞をさらに壊し、運動障害や記憶障害などの後遺症を長期に残すことが大きな問題です。こうした二次的な損傷を防ぐため、体温を下げて脳を保護する「治療的低体温療法」が臨床で試みられています。実際、体温を数度下げただけでも神経細胞の死を抑えられることが報告されていますが、外部から体を冷却する方法は感染症のリスクや心臓への負担、血液凝固の異常、血糖値への影響など副作用が多く、安定して長時間続けることが難しいという課題がありました。これに対して、動物が冬眠するときのように、脳内の神経回路が自ら体温を下げる仕組みを利用できれば、より安全で持続的な脳保護効果を得られると期待されています。本研究では、こうした生理的低体温の仕組みを人為的に活用する新しい治療法の可能性に注目しました。

研究内容と成果

本研究チームはこれまでに、マウスにおいて、脳の視床下部に存在する「Q ニューロン」と呼ばれる神経細胞を化学的に刺激すると（化学遺伝学的手法）、動物が冬眠するときのように自らの体温を大きく下げることが明らかにしています。この状態は「Q ニューロン誘導低体温（Q neuron-induced hypothermic/hypometabolic state, QIH）」と呼ばれ、外部から冷却する治療的低体温法とは異なり、脳内の神経回路を介して自然に深い低体温を実現できる点が特徴です。そこで今回の研究では、外傷性脳損傷（TBI）モデルマウスを用い、QIH が脳損傷後の回復にどのような影響を与えるかを調べました。

マウスの脳の大脳線条体や大脳皮質に小さな損傷を与えた後、化学遺伝学的手法によって Q ニューロンを活性化し、24 時間以上にわたり、25°C 前後の深い低体温状態を誘導しました。その結果、通常の脳損傷マウスで見られる神経炎症が著しく抑えられ、神経細胞の生存率が高まることが確認されました。また、行動解析では、運動量や歩行の協調性、握力など複数の指標が有意に改善し、損傷後の機能回復が促進されていることが示されました。さらに、グリア細胞（神経細胞の生存や機能発現を支援する細胞）のうち、炎症に関与するアストロサイトやミクログリアの過剰な活性化が抑えられ、形態解析では神経保護型とされる細長いロッド型ミクログリアが増加していることも明らかになりました（参考図）。これらの成果は、QIH が脳の自然な低体温機構を活用して炎症を抑え、損傷後の神経保護と機能回復を同時に実現していることを示唆しており、外部冷却に頼らない新しい脳損傷治療法につながる可能性があります。

今後の展開

本研究により、脳が本来持つ神経回路を利用して冬眠に似た深い低体温状態を作り出すことで、外傷性脳損傷後の炎症を抑え、神経保護や機能回復を促進できる可能性が明らかになりました。今後は、今回使用した化学遺伝学的手法のヒトへの応用に向けて、より安全で実用的な薬理学的アプローチの開発が重要となります。例えば、Q ニューロンを選択的に活性化する薬剤や非侵襲的な刺激法を確立できれば、患者に負担の少ない治療法として臨床活用できると考えられます。さらに、より重度または慢性的な脳損傷モデルへの適用や、脳梗塞、てんかん、アルツハイマー病など、他の神経疾患に対する有効性の検証も必要です。また、幅広い患者層に対応できる治療戦略を構築するためには、性別や年齢による反応の違いの解明も求められます。これらの取り組みを通じて、外部冷却に頼らない生理的低体温誘導を活かした新しい脳保護療法の開発が大きく前進すると期待されます。

参考図

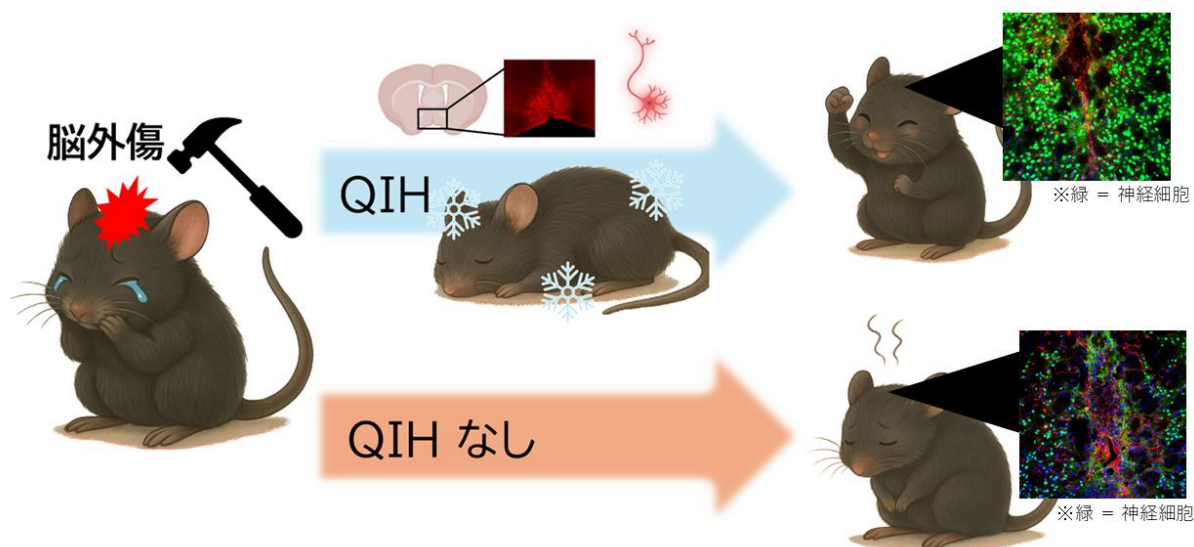


図 本研究で行なった実験の概要図

左から右へ、脳外傷を受けた直後のマウス、QIHの有無による低体温状態、そして損傷後の回復過程と損傷部位の実際の顕微鏡写真（蛍光画像）を示す。外傷性脳損傷（TBI）を受けたマウスを対象に、視床下部のQニューロンを刺激して冬眠のような低体温状態「Qニューロン誘導低体温（QIH）」を誘導すると（上段）、体温が自発的に低下し、損傷部位で起こる炎症反応が大きく抑えられた。その結果、神経細胞（蛍光画像の緑色部分）が多く生き残り、運動機能の回復も促された。これに対し、QIHを行わなかったマウス（下段）では炎症（赤色部分）が強く現れ、神経細胞の減少や機能回復の遅れが見られた。

用語解説

注1） 外傷性脳損傷（TBI）

交通事故や転倒などで頭部に強い衝撃を受け、脳の組織が損傷すること。受傷後の炎症によって神経細胞がさらに壊れ、運動や記憶などに障害が残ることがある。

注2） Qニューロン

脳の視床下部にある神経細胞の一種。活動を刺激すると、動物が冬眠するときのように体温を大きく下げる仕組みを持つ。

注3） Qニューロン誘導低体温（QIH）

Qニューロンを人工的に活性化して作り出す冬眠に似た深い低体温状態。外部から体を冷やす治療と違い、脳の働きで自然に体温を下げる。

注4） 神経炎症

脳や神経系で起こる炎症反応。外傷や病気によって活性化した免疫細胞が周囲の神経細胞を傷つけ、症状を悪化させることがある。

注5） グリア細胞（アストロサイト・ミクログリア）

神経細胞を支える細胞。損傷や病気で過剰に働くと炎症を引き起こし、神経細胞の死や機能障害につながる。

注6） 治療的低体温法

外部から体を冷やして体温を下げ、脳や心臓を保護する医療法。脳損傷や心停止後に用いられるが、感染症や循環器系への負担が課題となっている。

研究資金

本研究は、世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）、AMED ムーンショット型研究開発事業（JP21zf0127005）、JST 戦略的創造研究推進事業（CREST）（JPMJCR24T4）、科研費（21H05036, 21K19287, 23H04941, 22K21351）、他の研究プロジェクトの一環として実施されました。

掲載論文

【題 名】 Q Neuron-Induced Hypothermia Promotes Functional Recovery and Suppresses Neuroinflammation After Brain Injury

（Q ニューロンがつくる冬眠様低体温が、脳損傷からの回復を助け神経炎症を抑える）

【著者名】 Sakurai, L.（櫻井理紗）, Yoshimoto, R.（由本竜資）, Soya, S.（征矢晋吾）, Sakurai, T（櫻井武）

（櫻井理紗、由本竜資は共同第一著者）

【掲載誌】 *Journal of Neuroscience*

【掲載日】 2025 年 10 月 13 日

【DOI】 10.1523/JNEUROSCI.1035-25.2025

問合わせ先

【研究に関すること】

櫻井 武（さくらい たけし）

筑波大学 医学医療系 教授／国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIIS） 副機構長

TEL: 029-853-3773

Email: sakurai.takeshi.gf@u.tsukuba.ac.jp

URL: <https://sakurai-lab.com/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIIS）広報担当

E-mail: wpi-iiis-alliance@ml.cc.tsukuba.ac.jp