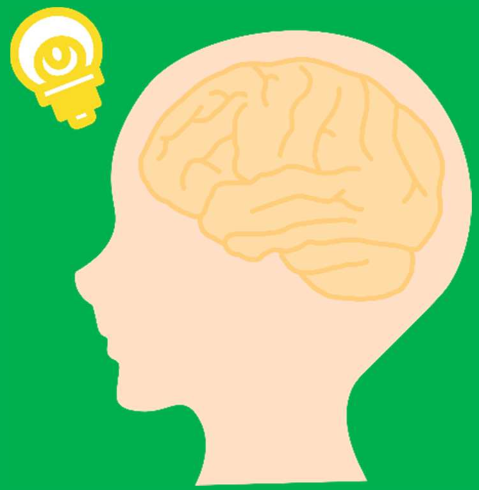
65歳から脳を守ろう理事長コラム
第２１回　令和８年（２０２６年）１月

「脳の虚血に対する適応現象」

　脳の神経細胞は血流が止まった状態（以降、虚血と呼びます）に脆い細胞で、たった5分間完全に血流が止まってしまうと、ダメージを受けてしまうとされています。心臓の不整脈等が原因で、突然心臓が止まることがありますが、そのような状態が10分以上続くと心肺蘇生を施して心臓の動きが再開しても既に脳細胞がダメージを受け、意識が十分に回復しないことになります。では、脳神経細胞はこういった血流が止まる状態に対抗する手段を持ちえないのでしょうか？

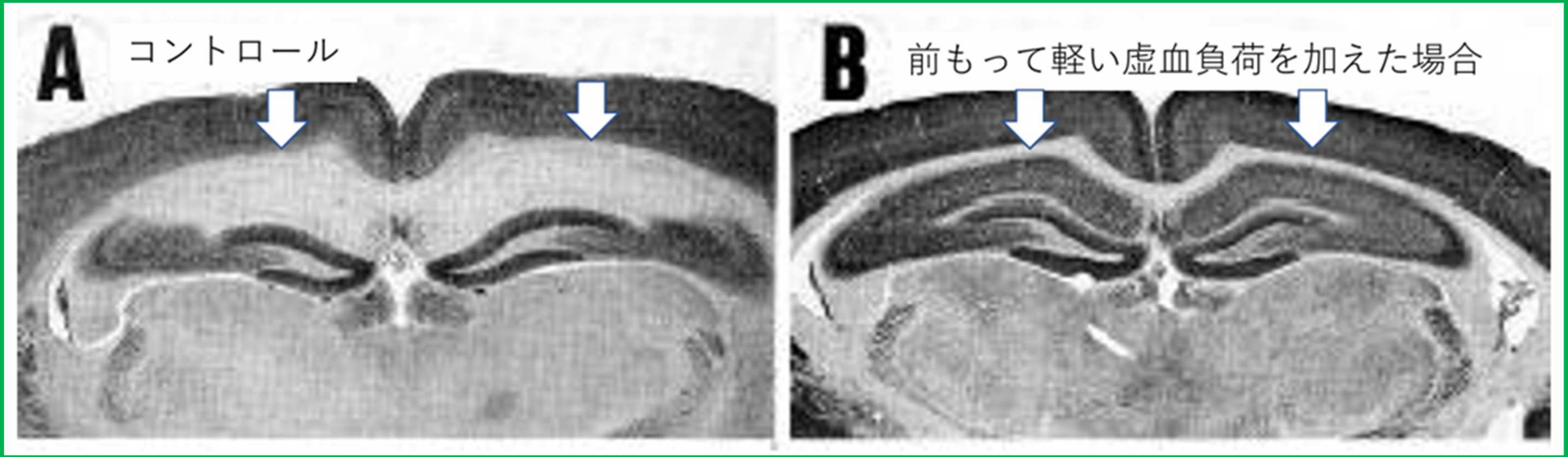


実は神経細胞は前もって短い時間血流を止めておくと、細胞の反応が発動し、次に長い時間血流が止まっても、生存し続けられます。これが虚血耐性現象【※1】と呼ばれているもので、1990年に私が世界に先駆けて、論文発表をしました(図1)。

（図1）Aでは5分間血流を止めると、特定の箇所（図中矢印）の神経細胞が死滅し、白く抜けています。（図1）Bでは5分間血流を止める2日前に2分間血流を止めておくと同じ場所（図中矢印）の神経細胞は5分間の血流を止めた後にも生存し続けます。

【※1】虚血耐性現象：軽い虚血で細胞の生存力が強くなる仕組み。

（図1）：虚血耐性現象(Kitagawa K　et al. 1990）



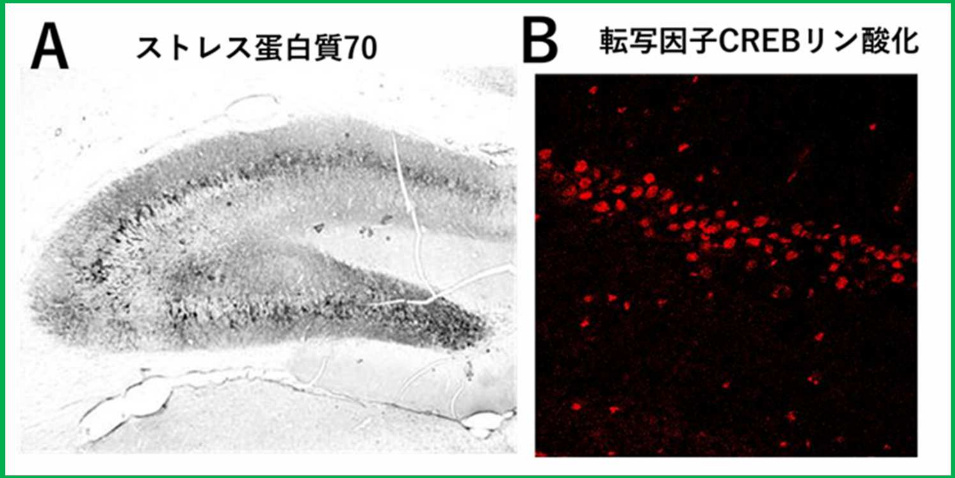
以後多くの研究者によってその存在が確認され、短い時間血流を止めた後に神経細胞内でストレス反応【※2】や神経栄養因子【※3】を産生する遺伝子発現が盛んに起こり（図2）、神経細胞を強くしておくことが次に血流が止まっても持ちこたえるメカニズムであると考えられています。

（図2）Aはストレスたんぱく質70【※4】の海馬神経細胞【※5】での発現が黒い点状に見られます。

（図2）Bは神経栄養因子【※3】の発現を制御する転写因子CREBのリン酸化【※6】と活性化が明るく示されています。

【※2】ストレス反応：ストレス刺激に適応しようとして起こす生理的・心理的変化。
【※3】神経栄養因子：神経細胞が働くために必要なたんぱく質。
【※4】ストレスたんぱく質70：細胞を守るために作られるたんぱく質。
【※5】海馬神経細胞：記憶をつくったり、覚えたことを整理する神経細胞。
【※6】転写因子CREBのリン酸化：遺伝子のON/OFFを調整するタンパク質（転写因子）であるCREBにリン酸が付いて活性化し、遺伝子発現を促す状態になること。

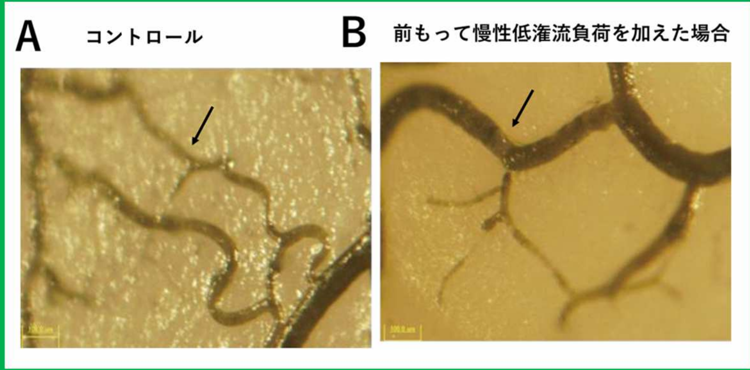
（図2）：虚血ストレスを受けた神経細胞での応答現象
（A:Yagita Y, Kitagawa K et al., 2001）（B:Mabuchi T, Kitagawa K et al., 2001、Sasaki T, Kitagawa K et al., 2011）



しかし、いくら神経細胞を強くすることができるといっても、5分しか耐えられなかったところを10分まで伸ばす程度の効果しかなく、実用的ではありません。

次に考えたのが、一つの血管が閉塞した際の血流の低下を少なくする試みです。これは詰まった血管の周辺から血流が流れ込む状態で、脳に限ったことではなく心臓、足の血管でも起こる事柄です。いきなり一つの血管をつめる前に前もって同じ領域の血流を軽く低下させておくというものです（図3）。この手段は血管を閉塞した際の壊死の領域を小さくするのに大変有効でしたが、一番の問題点は周辺からの血管を太くするまで1、2週間かかるということでした。つまり救急車で運ばれてきた目の前の患者さんには使えないということです。

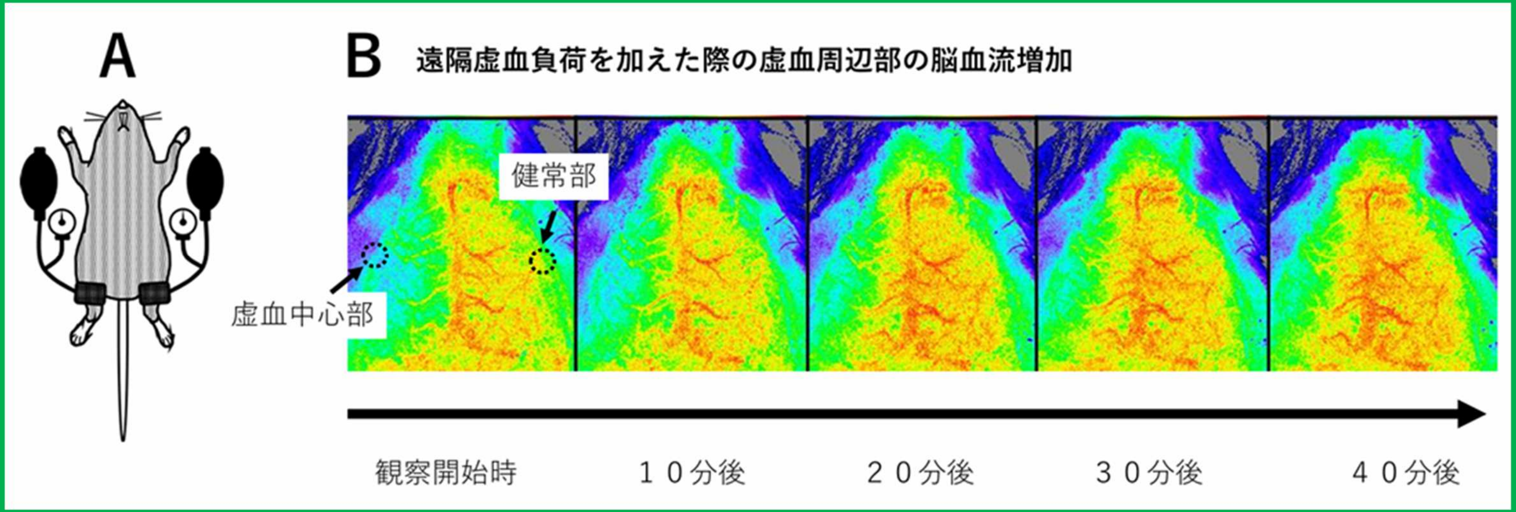
（図3） 慢性的な低灌流の負荷による脳側副血行路の発達
（Todo K, Kitagawa K et al., 2008; Omura-Matsuoka E, Kitagawa K et al., 2011）



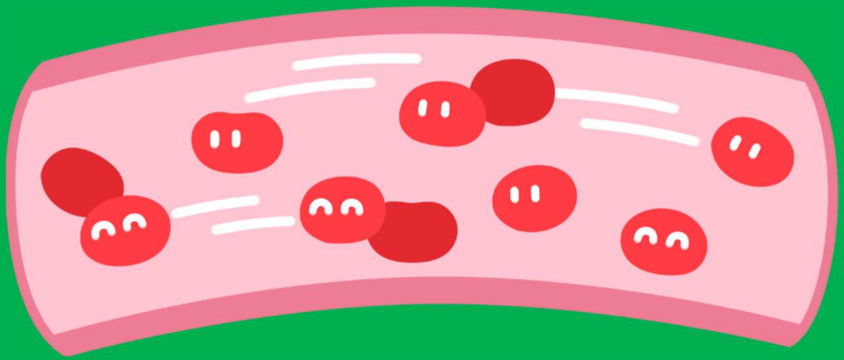
次に脳の血管が閉塞した後すぐに周辺からの血管を太くして虚血周辺部の血流を増やす手段として足に短時間の血流遮断、解放を繰り返す手段(遠隔虚血負荷と呼びます)に注目しました(図4)。

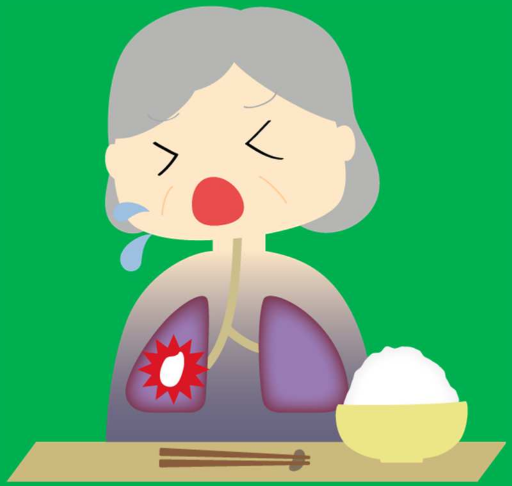
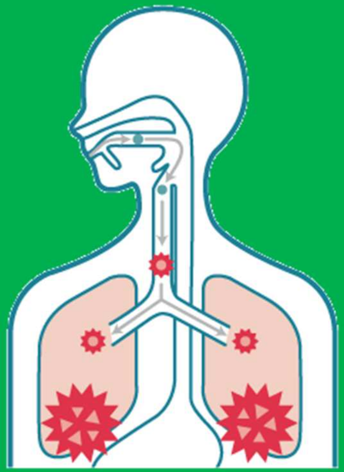
(図4)Bの虚血中心部と記載のある個所で血管を閉じている。観察開始時に比べ遠隔虚血負荷40分後で、健常部から虚血中心部に向かって血流が増加している様子が観察される。

(図4)(Saito M, Kitagawa K et al. 2024)
A:実験で用いるマウスで両側の下肢に血流遮断、解放を繰り返す図
B: 両側の下肢に血流遮断、解放を繰り返す手段(遠隔虚血負荷)を加えた際の脳の表面の血流の状態(図の赤、黄は血流が多く、青くなるにつれて血流が少ないことを示す)。



脳の血管を閉じた際に、虚血中心部から離れた部分での血流低下が次第に改善され、最終的な脳梗塞のサイズも縮小することを観察しました。脳梗塞の患者さんでこの遠隔虚血負荷がどの程度有効か臨床試験を実施しているところです。



以上、血流の遮断に脆いと考えられていた脳ですが、神経細胞をはじめ、細胞レベル、血管レベルで様々な応答現象を起こし、できるだけ強くしていることが明らかになっています。私はこういった現象を治療に結び付けられないかを長年研究してきましたので、今回その一部を御紹介いたしました。

次回は、高齢者での死亡原因、要介護原因の多くを占める誤えん性肺炎の原因となるえん下障害について脳の病気がどのように関わっているか解説しましょう。