

ジゴキシンやデセン酸エチルエステルによるシナプス新生の促進が 運動学習や運動機能回復に及ぼす効果

藤田えりか

大阪公立大学大学院 リハビリテーション学研究科 博士後期課程 2 年

【緒言】

外傷性脳損傷 (Traumatic Brain Injury: TBI) は、神経機能障害の主要な原因の一つであり、多くの人が TBI による運動機能障害を経験している。2021 年の世界全体における TBI の発症例は 2084 万例にのぼる¹。神経機能障害からの回復には、残存する神経細胞間で新たなシナプスを形成することによる神経回路再構築が重要である。しかし先行研究により、神経機能障害からの回復には、発症後一定期間を過ぎると回復が制限される、時期的制約が存在することが明らかになっている^{2,3}。そこで、薬剤によってシナプス形成を促進させ、運動機能回復の時期的制約を克服する可能性を検討するため、まず本研究では候補薬剤であるジゴキシンおよびデセン酸エチルエステルの運動学習への効果を評価した。

成熟期の脳においては、シナプス後部構造である樹状突起スパイン (以下、スパイン) の新生を起点として新たな機能的シナプスが形成されることが知られている。Matsumoto-Miyai ら⁴は、成熟期海馬におけるスパイン前駆体を新生させるシグナル経路として、ニューロトリプシン-アグリン経路を同定した。シナプスに神経可塑性を引き起こす刺激が入力されると、ニューロトリプシンはアグリンを切断する。切断されたアグリンの C 末端断片は、成熟期の脳でスパイン前駆体の新生を促進する。一方で、アグリンの C 末端断片は Na/K-ATPase の機能を調節することも明らかになっており、薬理的に Na/K-ATPase 活性を調節すれば、スパイン前駆体を新生できる可能性がある。Na/K-ATPase を調節する薬剤として強心配糖体がある。強心配糖体の 1 つであるジゴキシンは腹腔内投与によって脳内に移行し、脳内の Na/K-ATPase 活性を調節することが分かっている⁵。よってジゴキシンにもアグリンの C 末端断片と同様にスパイン前駆体の新生を促進する作用があると考えられる。当研究室ではその可能性を検討し、脳内 Na/K-ATPase を活性化する低用量のジゴキシンの投与が、新生樹状突起スパインの密度を増加させ、運動学習能力を改善させることを見出した⁶。

一方で、脳由来神経栄養因子 (Brain-Derived Neurotrophic Factor: BDNF) は、細胞外に放出された後、その受容体である TrkB に結合することで下流経路が活性化され、シナプス新生を促す⁷。下流経路に存在する ERK1/2 の活性化は、転写因子 CREB のリン酸化を引き起こす。活性化された CREB は、さまざまな標的遺伝子の転写を調節し、神経分化、細胞生存、神経突起の伸長、及び学習と記憶の調節において重要な役割を果たすことが広く報告されている^{8,9}。古川ら¹⁰は、2 位に不飽和結合を持つ炭素 10 個の脂肪酸 (すなわち 2-デセン酸) が細胞内のリン酸化 ERK1/2 を相対的に強く増加させる活性を示し、この活性はエステル化によりさらに増強されることを示した。さらに、Kamata ら¹¹は、6~8 炭素からなる直鎖中鎖脂肪酸が、リン酸化 ERK1/2 の増加を伴う神経突起の伸長を促進することを報告した。したがって、2-デセン酸エチルエステルはリン酸化 ERK1/2 の増加を通して、シナプス新生をより促進する作用があると考えられる。デセン酸エチルエステルは先行研究より、脳梗塞モデルマウスの運動麻痺からの回復を促進したり¹²、ストレスによって誘発される不安様行動を抑制したり¹³することが明らかになっている。

以上のことから、ジゴキシシンとデセン酸エチルエステルは独立した経路でシナプス新生を促進し、運動機能回復を促進することが予想されるため、両薬剤の併用投与によって相乗効果を発揮する可能性が期待される。本研究の目的は、健常マウスにジゴキシシンとデセン酸エチルエステルを投与し、運動学習への効果を検証することである。

【方法】

運動学習効果の検証にはロータロッド試験を用いた。ロータロッド試験は、加速する回転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ある。試行を重ねるごとに棒上に留まっていられる時間が延長することから、協調運動学習の指標となる。また、自発運動量がロータロッド試験の成績に影響を及ぼす可能性があるとして予測し、オープンフィールド試験を実施した。オープンフィールド試験は、一定時間内にマウスが限られた区画内（オープンフィールド）を移動した総距離とルートを計測する試験である。これは、探索のための自発活動や不安の解析に広く用いられているものである。さらに、新たな抗不安薬となる可能性があるといわれている¹³デセン酸エチルエステルの投与により、ストレスが軽減され、自発運動量増加によって運動学習を促進する可能性を予測し、デセン酸エチルエステルの投与が長期的な自発運動量に与える影響をランニングホイール試験により検証した。ランニングホイールは、飼育されているケージ内に置くことができ、マウスの自発運動量を継続的に測ることができる。

【結果】

本研究では健常マウスを用いて、ジゴキシシン、デセン酸エチルエステル、または両者の投与が、運動学習能力および自発運動量に及ぼす影響を比較検討した。その結果、ジゴキシシンはオープンフィールド試験において自発運動量に影響を与えず、ロータロッド試験における初期の運動学習成績を改善したものの、最終的な成績には影響を及ぼさなかった。一方、デセン酸エチルエステルはオープンフィールド試験において自発運動量を増加させたが、ランニングホイール試験では影響を示さず、ロータロッド試験での運動学習にも影響を与えなかった。これに対して、ジゴキシシンとデセン酸エチルエステルの併用投与は、ロータロッド試験における最終的な成績を改善した。

【考察】

ジゴキシシンとデセン酸エチルエステルの併用投与では、どちらか一方の単独投与よりも顕著に運動学習を改善する効果を示し、脳損傷後の運動機能回復を促進する新たな治療戦略となる可能性が示された。

【文献】

1. Zhong H, Feng Y, Shen J et al. (2025) Global Burden of Traumatic Brain Injury in 204 Countries and Territories From 1990 to 2021. *Am J Prev Med*, 68(4):754-763
2. Biernaskie J, Chernenko G and Corbett D (2004) Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury. *J Neurosci*, 24(5):1245-54
3. Duncan PW, Lai SM and Keighley J (2000) Defining post-stroke recovery: implications for design and interpretation of drug trials. *Neuropharmacology*, 39(5):835-41

4. Matsumoto-Miyai K, Sokolowska E, Zurlinden A et al. (2009) Coincident pre- and postsynaptic activation induces dendritic filopodia via neurotrypsin-dependent agrin cleavage. *Cell*, 136(6):1161-71
5. Oselkin M, Tian D and Bergold PJ (2009) Low-dose cardiotonic steroids increase sodium-potassium ATPase activity that protects hippocampal slice cultures from experimental ischemia. *Neurosci Lett*, 473(2):67-71
6. Hashimoto J, Fujita E, Tanimoto K et al. (2024) Effects of Cardiac Glycoside Digoxin on Dendritic Spines and Motor Learning Performance in Mice. *Neuroscience*, 16;541:77-90
7. 脳科学辞典 (2020) “神経栄養因子” [accessed on 10.20.2025]
8. Kaplan DR and Miller FD. (2000) Neurotrophin signal transduction in the nervous system. *Curr Opin Neurobiol*, 10(3):381-91
9. Lonze BE and Ginty DD (2002) Function and regulation of CREB family transcription factors in the nervous system. *Neuron*, 35(4):605-23
10. Furukawa S (2015) Basic Research on Neurotrophic Factors and Its Application to Medical Uses. *Yakugaku Zasshi*, 135(11):1213-26
11. Kamata Y, Shiraga H, Tai A et al. (2007) Induction of neurite outgrowth in PC12 cells by the medium-chain fatty acid octanoic acid. *Neuroscience*, 146(3):1073-81
12. Tanaka Y, Fukumitsu H, Soumiya H, et al. (2012) 2-decenoic acid ethyl ester, a compound that elicits neurotrophin-like intracellular signals, facilitating functional recovery from cerebral infarction in mice. *Int J Mol Sci*, 13(4):4968-4981
13. Makino A, Iinuma M, Fukumitsu H et al. (2013) Anxiolytic-like effect of trans-2-decenoic acid ethyl ester in stress-induced anxiety-like model mice. *Biomed Res*, 34(5):259-67