

低酸素と脳

京都大学大学院医学研究科
ゲノム医学センター疾患ゲノム疫学解析分野
角谷寛

- 酸素と呼吸調節
- 低酸素脳症
- OSAと低酸素のメカニズム
- OSAと認知障害
- まとめ

低酸素症

- 4分類
 1. 低酸素性低酸素症
 - I. ガス交換の異常 (肺線維症)
 - II. 多量の血液が静脈側から動脈側にシャント (チアノーゼ型先天性心疾患)
 - III. 呼吸器のポンプ機能・換気の異常 (気胸、気道閉塞)
 2. 貧血性低酸素症
 3. 停滞性低酸素症 (虚血性低酸素症)
 4. 組織傷害性低酸素症
 - 中毒性物質のために組織中で酸素を使うことのできない状態

呼吸中枢を刺激する入力

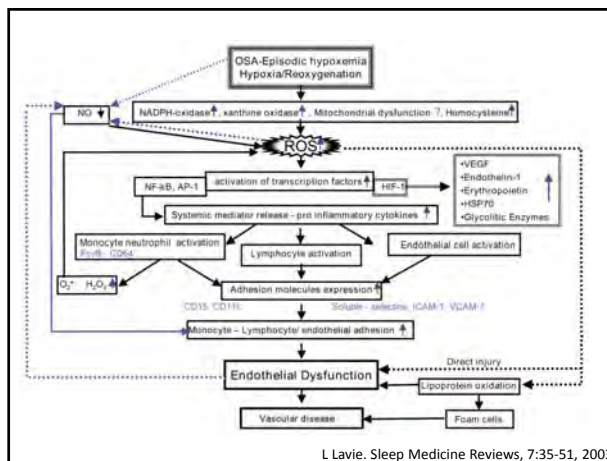
- 化学性調節

延髄化学受容器

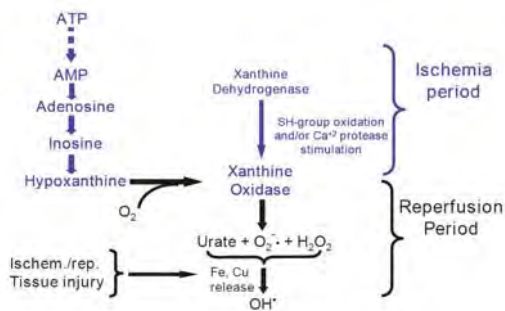
 - CO₂: 脳脊髄液と脳間質液中のH⁺濃度を介する
 - O₂: } 頸動脈小体と大動脈小体を介する
 - H⁺: } 頸動脈洞、舌咽神経 迷走神経
- 非化学性調節
 - 気道と肺の受容器からの迷走神経求心路
 - 橋、視床下部、大脳辺縁系からの入力
 - 固有受容器からの入力 (筋肉、関節、腱など)
 - 圧受容体からの入力: 動脈、心房、心室、肺

低酸素性虚血性脳症 (HIE)

- Profound asphyxia
 - 脳の中心性損傷
 - 深部灰白質 (被殻、視床、海馬、脳幹部被蓋部、外側膝状体)、ローランド皮質
 - NMDA受容体が密で、新生児期に代謝が盛んな部位
 - 多嚢胞性脳軟化症
 - 感染や出血などによる脳の破壊性病変
- Partial asphyxia
 - 大脳境界領域の虚血性変化
 - 前大脳動脈と中大脳動脈、中大脳動脈と後大脳動脈の境界領域
- 以前はエコー、現在はMRIによる画像診断



活性酸素 (ROS: reactive Oxygen species)



- 虚血 再灌流時に活性酸素 (ROS)により、組織が障害される

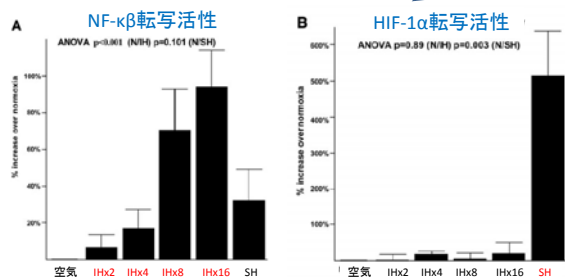
New Engl J Med 1985; 312:159-163

間欠的低酸素の組織特異的な影響

組織	感知メカニズム	影響
頸動脈小体	HIF-1α による酸素感知	交感神経活動の亢進 血圧上昇 圧反射感受性の低下
血管内皮	NF-κBの活性化	炎症性サイトカイン産生 (TNF-α, IL-1, IL-6) 表面接着因子 発現 内皮細胞のアポトーシス増加? 血液中の内皮細胞 前駆細胞減少?
脂肪組織	NF-κBの活性化	アディポサイトカイン産生の調節異常 (レプチン, アディポネクチン, TNF-α, PAI-1, HB-EGF等)

Garvey JF, et al. Eur Respir J 2009;33:1195- 1205.

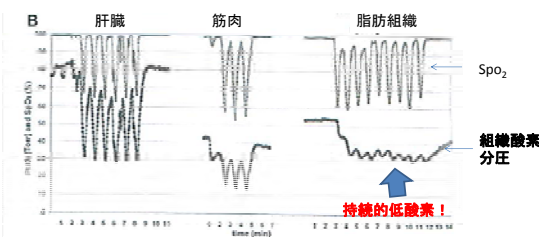
間欠的低酸素 (IH) と持続的低酸素 (SH)



- IH: 1%O₂ 5min + room air 10min vs. SH: 1%O₂ 4~24hr (HeLa cell)
- NF-κβはIHにより、HIF-1αはSHにより活性化
- ただし、必ずしもそこまで綺麗に分かれるのではない!

Ryan S. Circulation. 2005;112:2660-2667

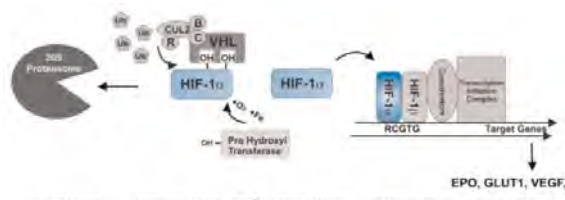
IHの組織による違い



- 間欠的低酸素による酸素分圧とその変化は、組織によって異なる!
- 痩せているか、太っているかによっても違う

Reinke C, J Apply Physiol 111:881-890,2011

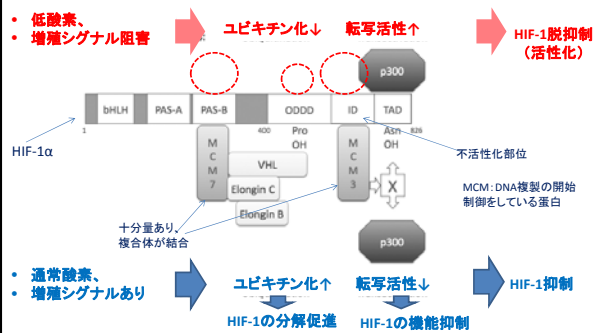
HIF-α (低酸素誘導因子)



- HIF-1αは細胞内に恒常的に発現しているHIF-1βと結合して、種々の遺伝子の活性を亢進させる (HIF-2α,3αもある)。
- HIF-1αは普段は分解されており、低酸素化では分解されず活性を持つ

Journal of Cellular Biochemistry 112:735-744 (2011)

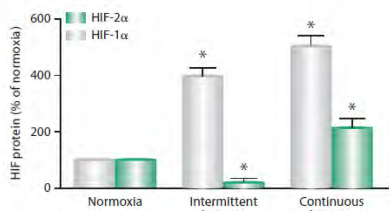
低酸素応答と細胞周期のクロストーク



- 酸素があると、MCMを介してHIF-1を抑制

Am J Physiol Cell Physiol 301: C550-C552, 2011

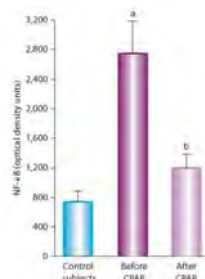
間欠的低酸素によるHIF- 2α の分解



- ラットPC12細胞株
- 間欠的低酸素(1.5%30秒+20%5分 X30サイクル) vs. 持続的低酸素(1.5% 4時間)

Nanduri J, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106:1199- 1204.

Increased monocyte NF-κB activity.

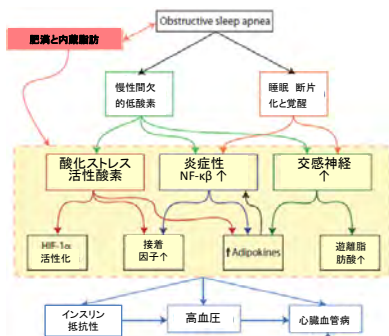


NF-κB(nuclear factor-kappa B) : 免疫反応において中心的役割を果たす転写因子の一つであり、急性および慢性炎症反応や細胞増殖、アポトーシスなどの数多くの生理現象に関与

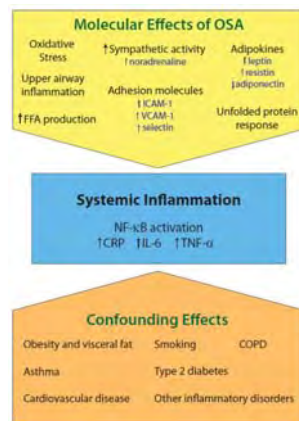
- OSA患者で上昇しており、CPAPにて低下する

Biochem Biophys Res Commun 2006;343: 591- 596.

OSAの様々な影響のメカニズム

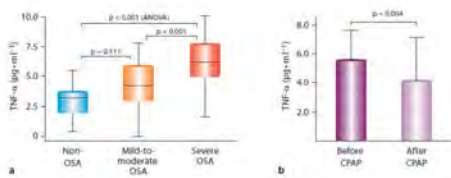


SLEEP 2009;32(4):447-470.



SLEEP 2009;32(4):447-470.

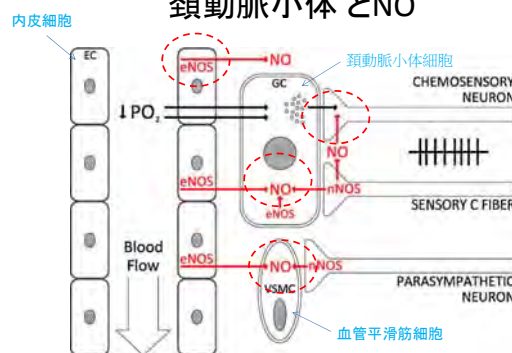
Serum levels of TNF-α in subjects with OSA



- TNF-αはOSAが重症になるほど多い
- CPAPにて低下する

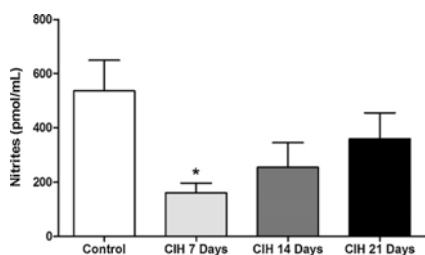
Ryan S, et al. AJRCCM 2006;174:824-830

頸動脈小体とNO



Moya EA. Respir Physiol Neurobiol. 2012 Apr 5

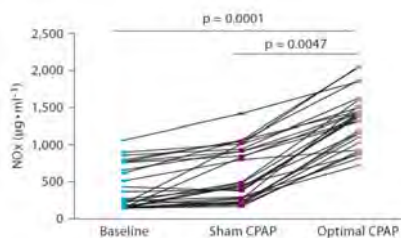
IHと頸動脈小体のNO産生



- IH: 5%(20s) RoomAir(280s), 12/hr, 8hr/day (rat)
- NO: 頸動脈小体の化学感受性を抑制
- NO↓ → 化学感受性↑

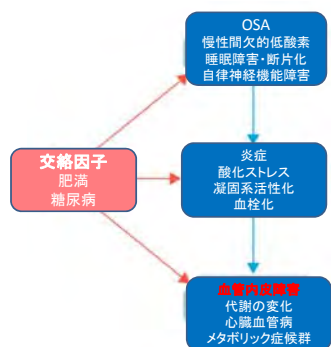
Moya EA. Respir Physiol Neurobiol. 2012 Apr 5

NOxがCPAPで上昇する



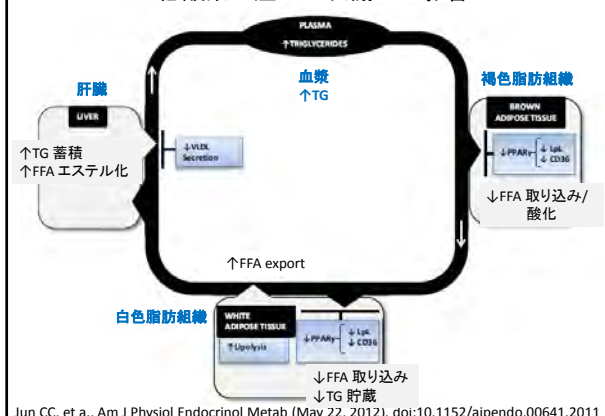
- NOxがCPAP(3M)で増える

Alonso-Fernandez A, et al. Thorax 2009;64:581-586.



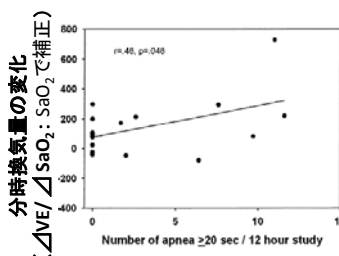
Obstructive Sleep Apnea in Adults. Advances in Cardiology, Vol. 46 2011

低酸素血症のTG代謝への影響



Jun CC, et al., Am J Physiol Endocrinol Metab (May 22, 2012). doi:10.1152/ajpendo.00641.2011

早期産児の低酸素に対する呼吸応答



出生時体重: 1.31±0.22kg (30±2週)、
検査時体重: 1.97±0.25kg (生後38±17日)
O₂が15%に低下するまで、室
素を混ぜた空気を投与
(median: 49秒)

- 無呼吸の多い早期産児は、低酸素応答が増強
- 末梢の化学受容体の活性↑?

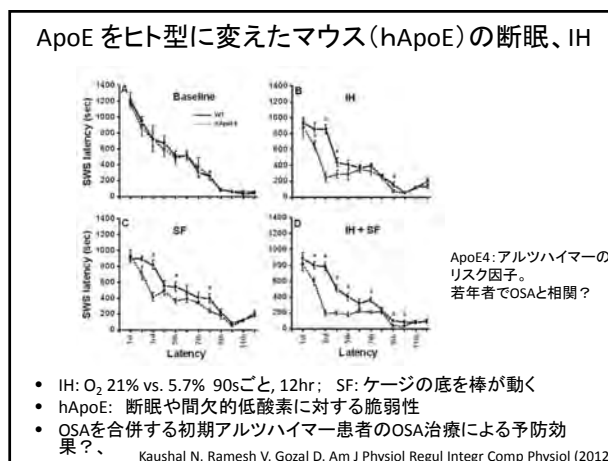
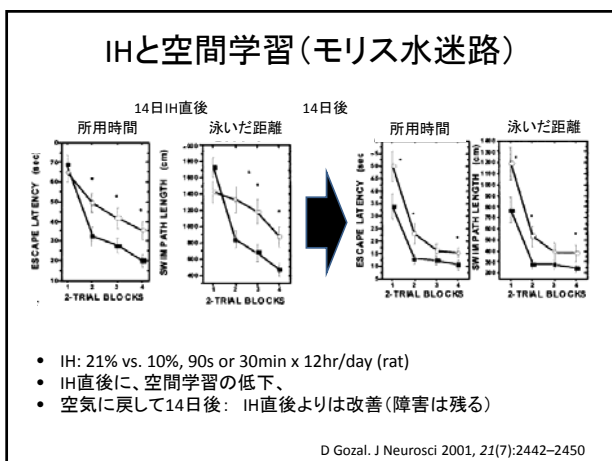
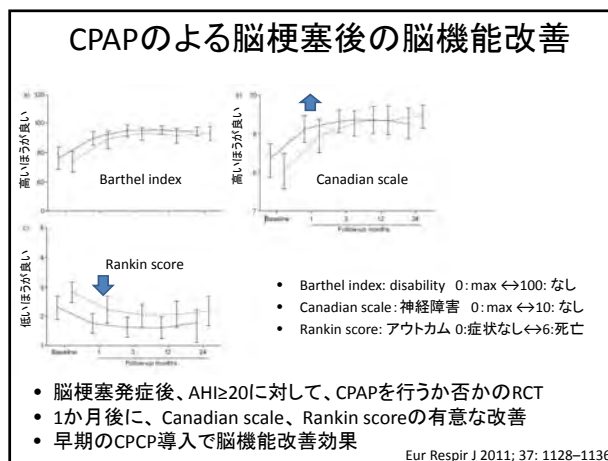
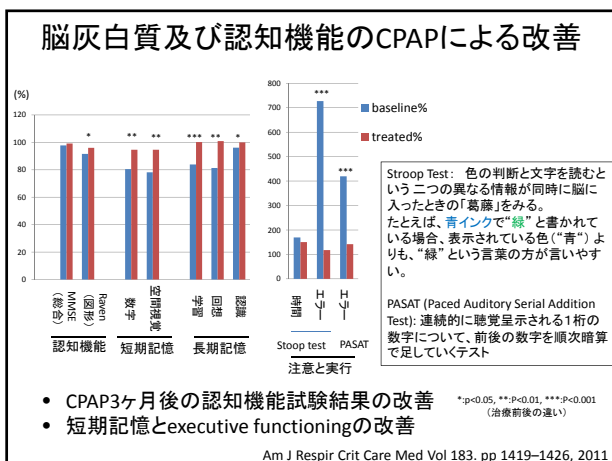
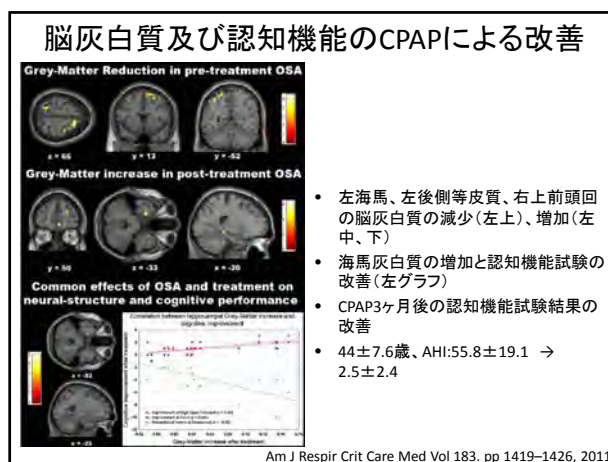
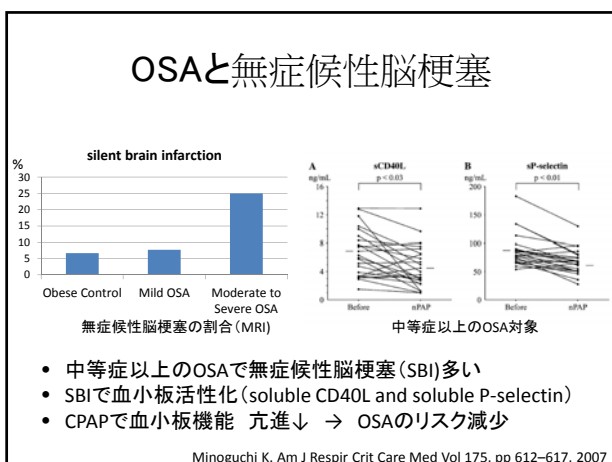
(NOCK ML, et al. J Pediatr 2004;144:291-5)

OSA と 軽度認知障害/痴呆

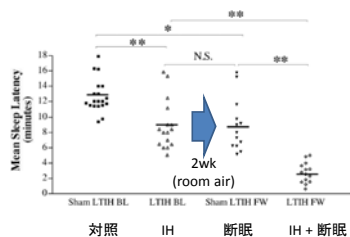
	Mild Cognitive Impairment or Dementia, No. (%) (n = 107)	OR (95% CI)	
		Unadjusted	Adjusted ^a
Hypoxia and Disordered Breathing Measures			
Oxygen desaturation index, events/h			
<15	46 (43.0)	1 [Reference]	1 [Reference]
≥15	60 (56.1)	1.67 (1.03-2.69)	1.71 (1.04-2.83)
Oxygen saturation <90% <1% of sleep time	64 (59.8)	1 [Reference]	1 [Reference]
≥1% of sleep time	43 (40.2)	0.87 (0.54-1.41)	0.83 (0.51-1.38)
Sleep time in apnea or hypopnea, %			
Low (median: 0.9 [range, 0-2.2])	31 (29.0)	1 [Reference]	1 [Reference]
Mid (median: 4.4 [range, 2.3-7.0])	31 (29.0)	1.00 (0.55-1.82)	1.16 (0.61-2.20)
High (median: 16.4 [range, 7.0-66.8])	45 (42.1)	1.79 (1.01-3.20)	2.04 (1.10-3.78)

- 82.3±3.2歳、女性
- OSAは軽度認知障害/痴呆と相関
- 睡眠の断片化、睡眠時間とは相関せず

(Yaffe K et al, JAMA 306:613, 2011)



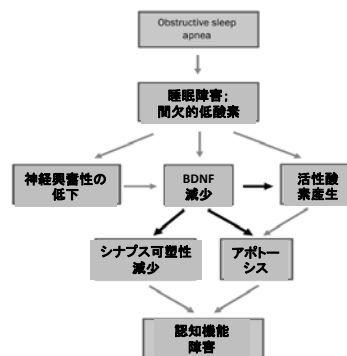
長期間欠的低酸素(LTIH)により断眠に弱くなる



- LTIH: 9% vs. 21% 90sごと、10-12hr x 8wk (+2wk後)(マウス)
- BL(base line)とFW(断眠6hr後)の入眠潜時
- OSA患者の眠気？

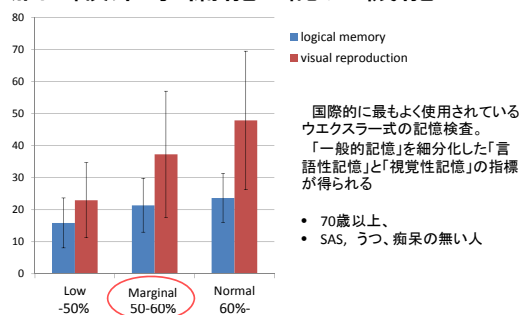
Veasey SC, et al. SLEEP 2004;27(2):194-201

OSAと認知機能障害



Acta Pharmacologica Sinica (2012) 33: 5-10

脳 酸素予備能と認知機能



- 起床中の脳酸素飽和度: 脳 酸素予備能の指標
- 低いほうが認知機能悪い

J Gerontol A Biol Sci Med Sci(2011) 66A (1): 150-156.

まとめ

- 低酸素には間欠的低酸素、持続的低酸素がある
- 低酸素は脳障害をきたす
- OSAによる脳機能障害は、CPAPで改善できる可能性がある！
- 早期発見、早期治療の新たな意義

低酸素性虚血性脳症 (HIE)
<http://mymed.jp/di/ubs.html>
早川克己 小児科診療・2009年・3号 (145) 545

低酸素性脳障害
Pract Neurol 2011; 11: 4?18

メカニズム
L Lavie. Sleep Medicine Reviews, 7:35-51, 2003

虚血再灌流と活性酸素
New Engl J Med 1985; 312:159-163

間欠的低酸素の組織特異的な影響
Garvey JF, et al. Eur Respir J 2009;33:1195? 1205.

間欠的低酸素 (IH) と 持続的低酸素 (SH) 分かれる
Ryan S. Circulation. 2005;112:2660-2667

IHの組織による違い
Reinke C, J Apply Physiol 111:881-890, 2011

HIF- α (低酸素誘導因子)
Journal of Cellular Biochemistry 112:735?744 (2011)

低酸素応答と細胞周期のクロストーク
Am J Physiol Cell Physiol 301: C550?C552, 2011

間欠的低酸素によるHIF- 2 α
Nanduri J, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106:1199? 1204

NF- κ B activity
Biochem Biophys Res Commun 2006;343: 591? 596.

OSAの様々な影響のメカニズム
SLEEP 2009;32(4):447-470.

TNF- α in subjects with OSA
Ryan S, et al. AJRCCM 2006;174:824?830

低酸素と脳 角谷寛 (2012/6/29 日本睡眠学会 教育講演)

参考文献

頸動脈小体 とNO
Moya EA. Respir Physiol Neurobiol. 2012 Apr 5

IHと頸動脈小体のNO産生
Moya EA. Respir Physiol Neurobiol. 2012 Apr 5

NO \times がCPAPで上昇する
Alonso-Fernandez A, et al. Thorax 2009;64:581?586

Obstructive Sleep Apnea in Adults.
Advances in Cardiology, Vol. 46 2011

低酸素と血漿TG
Jun CC, et a., Am J Physiol Endocrinol Metab (May 22, 2012). doi:10.1152/ajpendo.00641.2011

早期産児の低酸素に対する呼吸応答
NOCK ML, et al. J Pediatr 2004;144:291-5

OSAと軽度認識障害/痴呆
Yaffe K et al, JAMA 306:613, 2011

OSAと無症候性脳梗塞

Minoguchi K. Am J Respir Crit Care Med Vol 175. pp 612-617, 2007

脳灰白質及び認知機能のCPAPによる改善

Am J Respir Crit Care Med Vol 183. pp 1419-1426, 2011

CPAPによる脳梗塞後の脳機能改善

Eur Respir J 2011; 37: 1128-1136

IHと空間学習（モリス水迷路）

D Gozal. J Neurosci 2001, 21(7):2442-2450

ApoE をヒト型に変えたマウス（hApoE）の断眠、IH

Kaushal N, Ramesh V, Gozal D. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol (2012)

長期間欠的低酸素（LTIH）と睡眠

Veasey SC, et al. SLEEP 2004;27(2):194-201

BDNFと間欠的低酸素

Hui Xie, et al. Neurobiol Dis. 40:155-162, 2010

脳 酸素予備能と認知機能

J Gerontol A Biol Sci Med Sci (2011) 66A(1):150-156.