

## 超低周波微弱パルス磁場がミトコンドリアを活性化することを発見 —マイトファジーの誘導による各種精神神経疾患等の治療法として期待—

名古屋大学大学院医学系研究科神経遺伝情報学の<sup>1</sup>大野欽司教授、戸田拓郎（研究当時学部6年生）、伊藤美佳子講師らのグループは、地磁気よりも弱い超低周波微弱パルス磁場を培養細胞やマウスに照射すると、ミトコンドリア<sup>1</sup>の機能を阻害することによって損傷ミトコンドリアを選択的に除外するマイトファジー<sup>2</sup>機構を誘導し、引き続きミトコンドリアの新生が誘導することによってミトコンドリアを活性化することを発見しました。

人は地磁気[日本では約 45  $\mu$ T(マイクロテスラ)]や電化製品などによる超低周波磁場<sup>3</sup>に日常的にさらされています。地磁気よりも小さい磁場が生体に与える影響についての報告はほとんどありません。大野教授らのグループは、1 Hz から 8 Hz で繰り返し変動するわずか 10  $\mu$ T の超低周波微弱パルス磁場をマウス肝臓由来培養細胞株 AML12 に照射することにより、ミトコンドリア複合体 II の活動を抑制し、2 時間でマイトファジーを誘導し、ミトコンドリアの量を 70%に減少させることを見出しました。刺激開始 12 時間後にはミトコンドリアの新生が始まり、ミトコンドリアの活性化に伴うミトコンドリア膜電位が上昇しました。同じ超低周波微弱パルス磁場をマウスに 4 週間照射したところ、マウスの肝臓においても、ミトコンドリアタンパク質の増加とミトコンドリアの活性化が確認されました。マイトファジーはミトコンドリアの品質管理機構として重要な働きをしており、超低周波微弱パルス磁場によるマイトファジーの誘導は各種精神神経疾患や他のミトコンドリア機能障害による各種疾患の治療法として期待できます。

本研究成果は Nature Research の科学誌「Communications Biology」の 2022 年 5 月 12 日電子版に掲載されました。

## ポイント

- 地磁気より弱い超低周波微弱磁場の生体への作用はほとんど報告がない。
- 低周波変動する超低周波微弱パルス磁場はミトコンドリア電子伝達系複合体 II の活性を阻害した。
- 超低周波微弱パルス磁場はマイトファジーを誘導した後、ミトコンドリアを新生し活性化した。
- 超低周波微弱パルス磁場は、精神神経疾患やミトコンドリア機能障害による各種疾患の治療への応用が期待される。

## 1. 背景

現代社会において、人は地磁気以外にも電化製品など電気を活用する多くの状況で静磁場や変動磁場にさらされています。周波数が 300 Hz 以下の磁場として定義される超低周波磁場が、細胞内の活性酸素種(ROS)を増減させたり、ミトコンドリアのカルシウム濃度を変化させたりすることが知られていましたが、そのメカニズムは捉えられていません。本研究では、地磁気の  $45 \mu\text{T}$  より弱い  $10 \mu\text{T}$  の超微弱な超低周波磁場が細胞に及ぼす影響を調べ、そのメカニズムを明らかにしました。

## 2. 研究成果

本研究グループは、 $10 \mu\text{T}$  の強度の磁場を  $4 \text{ ms}$  のパルス幅で  $1 \text{ Hz}$  から  $8 \text{ Hz}$  で繰り返し発生させ(超低周波微弱パルス磁場, ELF-WMF)、正常マウスに 4 週間照射したところ(図 1)、マウスの肝細胞のミトコンドリア膜電位の上昇、ミトコンドリア基礎呼吸量の増加、ミトコンドリア複合体各タンパク質の増加が見られました。

次に、マウス肝細胞株 AML12 に上記条件の磁場(ELF-WMF)を照射すると(図 1)、3 時間でミトコンドリア量が 70%に減少し、12 時間でミトコンドリア膜電位が 110%に上昇することを見出しました(図 2)。

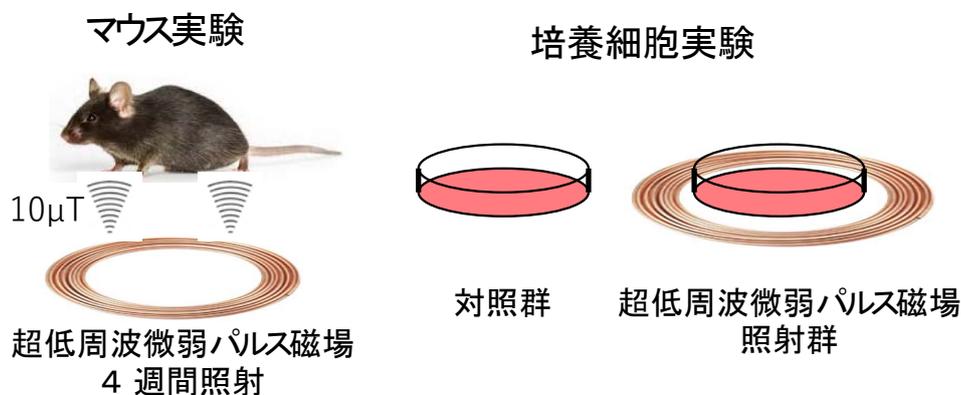


図 1 超低周波微弱パルス磁場をマウスおよび培養細胞に照射した

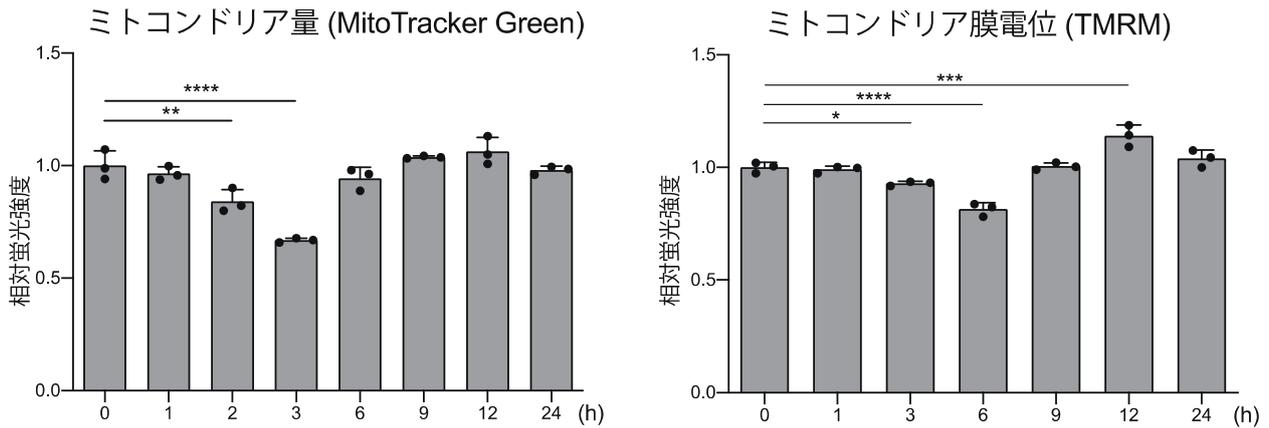


図2 AML12 培養細胞に超低周波微弱パルス磁場(ELF-WMF)照射することにより、3 時間後にマイトファジーが誘導されてミトコンドリア量が減少し、12 時間後にミトコンドリア膜電位が上昇してミトコンドリアの活性化が見られた

この現象を解明するために、マイトファジー関連タンパクである PINK1, Parkin, LC3-II, の発現量を調べました。マイトファジーは、ミトコンドリアの品質保証システムにおけるオートファジーの 1 つであり、損傷したミトコンドリアを選択的に排除します。PINK1 は ELF-WMF 照射 90 分まで、LC3-II は ELF-WMF 照射 2 時間まで徐々に増加し、その後減少しました。2 時間照射した AML12 培養細胞のミトコンドリアでは PINK1、Parkin およびユビキチン化タンパク量が増加しており、マイトファジーが活性化したことが判明しました。さらにマイトファジー検出用蛍光プローブ Mtpagy Dye で染色をすると、ELF-WMF 照射 2 時間半で最も強くマイトファジーが誘導されることが確認されました(図3)。ELF-WMF 照射 12 時間後には、ミトコンドリア生合成に関連する PGC-1 $\alpha$ 、PPAR $\alpha$ 、TFAM タンパクが上昇しており、ミトコンドリア新生が促進していることが分かりました。

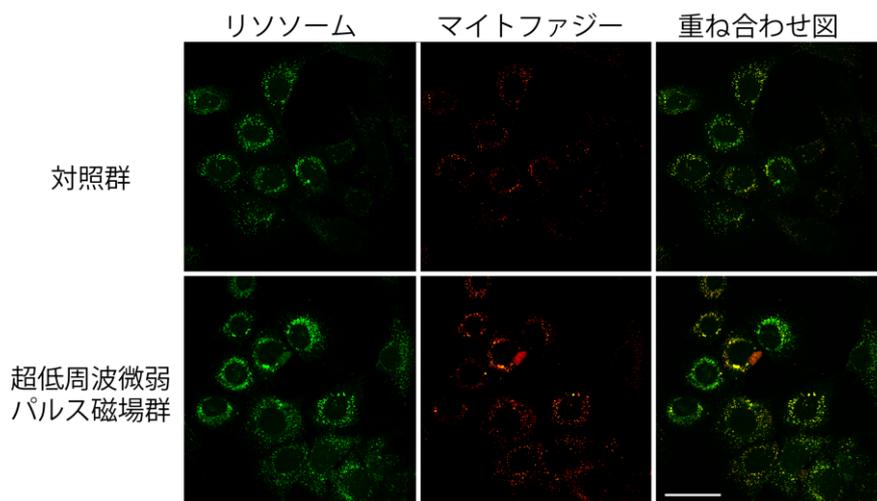


図3 AML12 培養細胞に超低周波微弱パルス磁場(ELF-WMF)を照射開始後 2.5 時間でマイトファジーが誘導された

ELF-WMF の作用分子機構を明らかにするため、ミトコンドリア電子伝達系複合体 I~IV の活性を測定しました。マウス肝臓ホモジネートに ELF-WMF をわずか 8 分間照射するだけで、ミトコンドリア電子伝達系複合体 II の活性が 88%に減少しました。更にミトコンドリア電子伝達系複合体 II のすべてのサブユニット SDHA, SDHB, SDHC, SDHD の活性が ELF-WMF 照射により抑制されました。ミトコンドリア電子伝達系複合体 II の阻害剤を加えると ELF-WMF の作用が打ち消され、ミトコンドリア複合体 I の阻害剤を加えても ELF-WMF の作用に影響がなかったことから、ELF-WMF によるマイトファジーは、ミトコンドリア複合体 II の活性抑制を介して誘導されたと考えられます。

### 3. 今後の展開

ELF-WMF は、マイトファジーを誘導しミトコンドリアを活性化させることから、精神神経疾患やミトコンドリア機能障害による各種疾患の治療への応用に期待できます。加えて、現在、約 3 T という強磁場を用いる反復経頭蓋磁気刺激法 (rTMS) が、うつ病、片頭痛、強迫性障害、パーキンソン病の治療に使われていますが、強い磁場強度によるてんかん誘発などの副作用が懸念されており、ELF-WMF 治療がより安全な代替手段となることが期待されます。

### 4. 用語説明

\*1 ミトコンドリア：細胞内小器官の一つであり、細胞内で使えるエネルギー(ATP)を生産しています。

\*2 マイトファジー：オートファジーによる損傷したミトコンドリアの選択的分解機構であり、ミトコンドリアの代謝と品質管理に関与しています。ミトコンドリア機能障害が関与する疾患からの生体防御機構と考えられています。

\*3 超低周波磁場：送電線下や家電製品のまわりなどは、電気を使うことにより磁場が生じます。300Hz 以下を超低周波と呼び、国際的ガイドラインで 200  $\mu$ T の磁場が日常暴露の規制値と定められています。

### 5. 発表雑誌

掲雑誌名：Communications Biology

論文タイトル：Extremely low-frequency pulses of faint magnetic field induce mitophagy to rejuvenate mitochondria

著者：Takuro Toda<sup>1</sup>, Mikako Ito<sup>1</sup>, Jun-ichi Takeda<sup>1</sup>, Akio Masuda<sup>1</sup>, Hiroyuki Mino<sup>2</sup>, Nobutaka Hattori<sup>3</sup>, Kaneo Mohri<sup>4</sup>, Kinji Ohno<sup>1\*</sup>

所属名：

<sup>1</sup>Division of Neurogenetics, Center for Neurological Diseases and Cancer, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

<sup>2</sup>Division of Material Science, Nagoya University Graduate School of Science, Nagoya, Japan

<sup>3</sup>Department of Neurology, Juntendo University, Tokyo, Japan

<sup>4</sup>Nagoya Industrial Science Research Institute, Nagoya, Japan

DOI : 10.1038/s42003-022-03389-7

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Com\\_220513en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Com_220513en.pdf)