

令和元年6月11日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05116

研究課題名(和文) グリア系細胞の脂質代謝制御機構と精神疾患との関連

研究課題名(英文) Significance of lipid metabolism in glial cell function: association with psychiatric diseases

研究代表者

大和田 祐二 (Owada, Yuji)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：20292211

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：本申請では、ニューロンとグリア細胞の機能に着目しながら、細胞内外の脂質環境によって変化する神経系細胞機能の分子基盤の解明と、その正常脳機能および精神疾患における病態生理学的意義を動物レベルで検証し、主に以下の結果を得た。1) 大脳皮質ニューロンで脂肪酸結合蛋白質(FABP)がエピジェネティックな遺伝情報を介して神経伝達物質合成に関与し、行動表出に影響を及ぼすこと、2) グリア細胞のFABPが細胞内脂質代謝に重要であり、エピジェネティックな遺伝情報制御を介してグリアの増殖および神経可塑性制御に重要な役割を果たすこと。

本成果は、精神医学や健康科学領域の研究発展に貢献することが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脂質の摂取障害が、学習や情動などに影響を及ぼすことは栄養学的に古くから知られている。しかしながら、脂質摂取の異常(あるいは脂質代謝関連分子の異常)と神経活動の関連性については、未だ不明な点が多い。本研究は、脳機能を正常に保つには、神経系細胞において脂質を適切に調節・維持することが重要であることを示している。言い換えれば、その調節が上手くいかない場合には、精神疾患をはじめとする脳疾患につながることを意味している。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to clarify the molecular basis how the cellular lipid environment affects the function of neural cells including neurons and glia. In addition, we also explored whether alteration of brain lipid metabolism is associated with the normal or pathological brain functions. We mainly revealed that fatty acid binding protein (FABP) in the cortical neurons is involved in the expression of behaviors through its epigenetic regulation of neurotransmitter synthesis, and that FABP in glia is important in the control of glial lipid metabolism and it is also involved in the glial proliferation and neuronal plasticity control through epigenetic regulation of lipid metabolism.

These results are expected to contribute to research and development in the fields of psychiatry and health sciences.

研究分野：神経科学 解剖学

キーワード：グリア細胞 遺伝子欠損マウス エピゲノム 長鎖脂肪酸

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

脳の高次機能や神経疾患と、栄養摂取との関連が近年注目されている。中でも魚油に含まれるDHAなどは出生前後の脳形成期に脳組織に集積し、その摂取不足が認知機能の低下や情動行動異常として現れることから、記憶・学習の形成、さらには統合失調症や注意欠陥・多動性障害(ADHD)などの病態と関連性が指摘されている。また神経炎症に重要な役割を担うグリア系細胞が、細胞内外の脂質環境変化に呼応して、その応答性を変化させることが明らかになっている。しかしながら、発達期に摂取される食餌性脂肪酸や細胞内脂質恒常性の変化が、ニューロンやグリア系神経系に及ぼす作用の分子基盤は未だ不明な点が多い。また栄養学的にも、各種脂肪酸の食餌摂取の功罪について活発な議論がなされている。これらを解決するためには、神経系を構成するニューロンやグリア細胞における長鎖脂肪酸の作用分子メカニズム解明が必要である。脂質栄養と脳機能(ニューロンやグリア細胞の機能)のリンクを裏付ける強固なエビデンスを提供する意義は大きい。

### 2. 研究の目的

本申請では、脳内脂質環境の変化が、ニューロンおよびグリア細胞の遺伝情報制御(エピゲノム修飾)に影響を及ぼすのか? さらにグリアの応答性や、神経可塑性制御、病態制御などに関連しているのか? について明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

脂質代謝に重要な役割を担う脂肪酸結合蛋白質(FABP)遺伝子欠損マウスや細胞レベルでの遺伝子導入系を用いて、主に下記の項目について神経系細胞の応答について検討を加えた。

- (1) 神経細胞およびグリア細胞におけるエピゲノム修飾制御への関与
- (2) 視床下部アストロサイトのレプチン応答制御への関与
- (3) 脂質滴形成制御への関与
- (4) 病態モデル(実験的脱髄モデル、脊髄外傷モデル)におけるアストロサイトの機能制御

### 4. 研究成果

以下、主な研究成果を記載する。

- (1) 前帯状皮質抑制性ニューロンにおける FABP3 の役割

脳内の脂質代謝異常が、精神疾患や高次脳機能に関与することが示されているが、その分子メカニズムは不明である。そこで、神経細胞に発現する脂肪酸結合タンパク質(FABP3)が、前帯状皮質の抑制性ニューロンに強く発現し、GABAの合成酵素であるGAD67の遺伝情報を、エピゲノム修飾を介して調節していること、さらに FABP3 欠損マウスの新規探索行動(目新しい物や空間への興味を示す行動)が低下していることを明らかにした(Yamamoto et al., J Neurosci 2018)。

一方、グリア系細胞においても、FABP の発現量に相関して、脂質代謝系に関与する遺伝子のエピゲノム修飾が変化することが明らかになった(論文投稿中)。

- (2) グリア細胞に発現する FABP7 による視床下部におけるレプチン応答性の制御

脳の視床下部は、血中の様々な栄養物質やホルモンの変化を感知し、内分泌系や自律神経系を介して個体のホメオスタシスを統御する重要なセンターである。我々は、視床下部の弓状核グリア細胞に脂肪酸結合蛋白質(FABP7)が高い発現を示すことを明らかにした。さらに、FABP7 ノックアウト(KO)マウスでは、高脂肪食に対する体重増加が抑えられ、視床下部弓状核において、摂食抑制ホルモンであるレプチンに対する応答性が高まっていることを見出した(Yasumoto et al., Mol Neurobio 2018)。

- (3) FABP7 を介したアストロサイトの脂質滴形成および細胞死制御

アストロサイト内の脂質滴は、アストロサイトの外部刺激応答や細胞死のシグナル制御に重要な役割を担っていることが知られている。そこで、FABP7KO アストロサイトおよび FABP7 強制発現のグリア系細胞を用いて、ストレス環境下での細胞内脂質滴形成を検討するとともに、細胞死シグナルの変化を解析した。その結果、FABP7KO アストロサイトでは、細胞内脂質滴形成が野生型マウスに比べて低下していた。FABP7KO アストロサイトでは、過酸化ストレスに対する細胞死が誘導されやすく、細胞死シグナルの亢進が認められた (Islam et al., *Mol Neurobiol* 2019)。

#### (4) 脊髄アストロサイトにおける FABP7 の病態への関与

脊髄の傷害修復過程における FABP7 の関与を、実験的マウス脱髄モデルを用いて検討した。その結果、FABP7 は脱髄誘導後のアストロサイトに非常に強く発現し、FABP7KO マウスでは、脱髄誘導後急性期の症状出現が野生型に比べて早期に進行することが明らかになった。さらに IL-17 や TNF $\alpha$  などの炎症性サイトカインの遺伝子発現が増強していることが分かった (Kamizato et al., *Neurosci* 2019)。

また、マウス脊髄圧挫モデルを用いた解析 (山梨大学との共同研究) からは、症状の回復が FABP7KO マウスで有意に遅延することが明らかになった (Senbokuya et al., *J Neurosurg Spine* 2019)。

## 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 8 件)

Kamizato K, Sato S, Shil SK, Umaru BA, Kagawa Y, Yamamoto Y, Ogata M, Yasumoto Y, Okuyama Y, Ishii N, Owada Y, Miyazaki H. The role of fatty acid binding protein 7 in spinal cord astrocytes in a mouse model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neurosci*, in press doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.03.050. 査読有

Islam A, Kagawa Y, Miyazaki H, Shil SK, Umaru BA, Yamamoto Y, Yasumoto Y, Owada Y. FABP7 protects astrocytes against ROS toxicity via lipid droplet formation. *Mol Neurobiol*, in press doi: 10.1007/s12035-019-1489-2. 査読有

Senbokuya N, Yoshioka H, Yagi T, Owada Y, Kinouchi H. The effect of FABP7 on functional recovery after spinal cord injury in adult mice. *J Neurosurg: Spine*, in press doi: 10.3171/2019.2.SPINE18844. 査読有

Kagawa Y, Umaru BA, Islam A, Shil SK, Miyazaki H, Yamamoto Y, Ogata M, Owada Y. Role of fatty acid binding protein 7 in tumor cell signaling. *Adv Biol Reg* 71, 206-218, 2019 doi: 10.1016/j.jbior. 2018.09.006 査読有

Yamamoto Y, Kida H, Kagawa Y, Yasumoto Y, Miyazaki H, Islam A, Ogata M, Yanagawa Y, Mitsushima D, Fukunaga K, Owada Y. FABP3 in the anterior cingulate cortex modulates the methylation status of the glutamic acid decarboxylase67 promoter region. *J Neurosci* 38, 10411-10423, 2018 doi: 10.1523/JNEUROSCI.1285-18.2018 査読有

Yasumoto Y, Miyazaki H, Ogata M, Kagawa Y, Yamamoto Y, Islam A, Yamada T, Katagiri H, Owada Y. Glial fatty acid binding protein (FABP7) regulates neuronal leptin sensitivity in the hypothalamic arcuate nucleus. *Mol Neurobiol* 55, 9016-9028, 2018 doi: 10.1007/s12035-018-1033-9. 査読有

Gerstner JR, Perron IJ, Riedy SM, Yoshikawa T, Kadotani H, Owada Y, Van Dongen HPA, Galante RJ, Dickinson K, Yin JCP, Pack AI, Frank MG. Normal sleep requires the astrocyte

brain-type fatty acid binding protein FABP7. *Science Adv* 3, e1602663, 2017 doi: 10.1116/sciadv.1602663 査読有

Gregory JL, Walter A, Alexandre YO, Hor JL, Liu R, Ma J, Devi S, Tokuda N, Owada Y, Mackay LK, Smyth GK, Heath, WR, Mueller SN. Infection programs sustained lymphoid stromal cell responses and shapes lymph node remodeling upon secondary challenge. *Cell Rep* 18, 406-418, 2017 doi: 10.1016/j.celrep.2016.12.038. 査読有

〔学会発表〕(計 22 件)

脂肪酸結合タンパク質を介した細胞内脂質環境の変化がエピゲノムに及ぼす影響 山本由似, 大和田祐二 第 124 回日本解剖学会学術総会全国学術集会 シンポジウム「脂質による細胞シグナル制御研究の新展開」(2019 年 3 月 27 日, 朱鷺メッセ, 新潟)

脂肪酸結合タンパク質 FABP7 と ATP-citrate lyase (ACLY) の相互作用による核内 Acetyl-CoA の量的調節機構 香川慶輝, Umaru Banlanjo Abdulaziz, 大和田祐二 第 124 回日本解剖学会学術総会全国学術集会 (2019 年 3 月 29 日, 朱鷺メッセ, 新潟)

脱髄疾患におけるアストロサイトの脂肪酸結合タンパク質 FABP7 の機能的役割の検討 宮崎啓史, 神里賢勇, 佐藤匠, 香川慶輝, 大和田祐二 第 124 回日本解剖学会学術総会全国学術集会 (2019 年 3 月 27 日, 朱鷺メッセ, 新潟)

Fatty acid binding protein 7 (FABP7) promotes glioma cell proliferation through modulation of Wnt/b-catenin signaling. Umaru Banlanjo Abdulaziz, Yoshiteru Kagawa, Yuji Owada 第 124 回日本解剖学会学術総会全国学術集会 (2019 年 3 月 27 日, 朱鷺メッセ, 新潟)

細胞核内 FABP7 と ATP citrate lyase (ACLY) の相互作用によるエピゲノム制御機構 香川慶輝, 大和田祐二 第 41 回日本分子生物学会(2018 年 11 月 28 日, パシフィコ横浜, 横浜市)

Role of FABP7 in astrocytes and its possible association with psychiatric diseases. Yuji Owada 59th International Symposium on "Biological Regulation and Enzyme Activity in Normal and Neoplastic Tissues" Symposium "Signaling and Disease" (2018 年 10 月 1 日, Aemilia Hotel Conference Center, Bologna, Italy)

脂肪酸結合タンパク質によるエピゲノム制御 大和田祐二 第 91 回日本生化学会大会 シンポジウム「脂肪酸シグナリングに関与する FABP 研究の新展開」(2018 年 9 月 24 日, 国立京都国際会館, 京都府)

アストロサイトにおける脂肪酸結合蛋白質 FABP7 の機能解析. 香川慶輝, 大和田祐二 第 123 回日本解剖学会総会 シンポジウム「脂質ホメオスタシス制御による生体構造・機能と疾患」(2018 年 3 月 30 日, 日本医科大学, 武蔵野市)

マクロファージの細胞内代謝変化による抗炎症性機能活性化と FABP7 の関与の検討 宮崎啓史, 宍戸愛, 安本有希, 香川慶輝, 大和田祐二 第 123 回日本解剖学会総会 (2018 年 3 月 29 日, 日本医科大学, 武蔵野市)

ミトコンドリア呼吸鎖複合体 I 構成蛋白質 Ndufs4 がアストロサイトのミトコンドリア機能におよぼす役割 南都文香, Angelina Misiou, Subrata Kumar Shil, 阿部高明, 大和田祐二 第 123 回日本解剖学会総会 (2018 年 3 月 28 日, 日本医科大学, 武蔵野市)

脂肪酸結合蛋白質 FABP3 による介在ニューロンのエピゲノム調節機構 山本由似, 木田裕之, 美津島大, 福永浩司, 尾形雅君, 上条桂樹, 大和田祐二 第 123 回日本解剖学会総会 (2018 年 3 月 28 日, 日本医科大学, 武蔵野市)

FABP7 protects astrocyte against ROS toxicity under ROS stress Ariful Islam, Yoshiteru Kagawa, Hirofumi Miyazaki, Subrata Kumar Shil, Yuji Owada 第 123 回日本解剖学会総会 (2018 年 3 月 28 日, 日本医科大学, 武蔵野市)

FABP7 is involved in M2 polarization of macrophages via mitochondrial fatty-acid oxidation. Hirofumi Miyazaki, Ai Shishido, Yoshiteru Kagawa, Yuki Yasumoto, Fumika Nannto, Yuji Owada 第 46 回日本免疫学会学術集会 (2017 年 12 月 14 日, 仙台国際センター, 仙台市)

FABP7 は核内 Acetyl-CoA レベル調節を介してエピジェネティックに遺伝子発現を制御する 香川慶輝, 大和田祐二 第 40 回日本分子生物学会 (2017 年 12 月 6 日, 神戸国際会議場, 神戸市)

マクロファージの抗炎症性機能分化における細胞内代謝の変化と FABP7 の関与 宮崎啓史, 穴戸愛, 香川慶輝, 安本有希, 南都文香, 大和田祐二 日本解剖学会 第 63 回東北・北海道連合支部学術集会 (2017 年 9 月 9 日, 弘前大学, 弘前市)

Role of FABP7 in astrocytes and its possible association with human psychiatric diseases Yuji Owada Protein Misfolding Diseases and Therapy 2017 (2017 年 9 月 5 日, 仙台国際センター, 仙台市)

Significance of Ndufs4 in the regulation of astrocyte mitochondrial dynamics and function Angelina Misiou, Fumika Nannto, Subrata Kumar Shil, Takaaki Abe, Yuji Owada 第 40 回日本神経科学大会 (2017 年 7 月 20 日, 幕張メッセ, 千葉市)

脂肪酸結合蛋白質 FABP7 によるヒストンアセチル化を介した caveolin-1 転写調節機構 香川慶輝, 大和田祐二 第 11 回エピジェネティクス研究会年会 (2017 年 5 月 22 日, 一橋大学一橋講堂, 東京都)

細胞核内 FABP7 は caveolin-1 遺伝子発現をエピジェネティックに制御する 香川慶輝, Ariful Islam, 尾形雅君, 大和田祐二 第 122 回 日本解剖学会総会 (2017 年 3 月 28 日, 長崎大学, 長崎市)

FABP によって制御される細胞内代謝がマクロファージ機能に及ぼす影響 宮崎啓史, 大和田祐二 第 122 回 日本解剖学会総会 (2017 年 3 月 28 日, 長崎大学, 長崎市)

- ⑪ FABP7 は視床下部アストロサイトにおけるレプチン感受性を調節し、高脂肪食摂取量を抑制する 安本有希, 宮崎啓史, 大和田祐二 第 122 回 日本解剖学会総会 (2017 年 3 月 29 日, 長崎大学, 長崎市)
- ⑫ FABP3 は GAD67 のプロモーター領域のメチル化状態を制御することで認知、情動行動に関与する 山本由似, 木田裕之, 美津島大, 澤田知夫, 福永浩司, 石田雄介, 上条桂樹, 大和田祐二 第 122 回 日本解剖学会総会 (2017 年 3 月 30 日, 長崎大学, 長崎市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：香川 慶輝  
ローマ字氏名：Kagawa Yoshiteru  
所属研究機関名：東北大学  
部局名：医学系研究科  
職名：助教  
研究者番号（8桁）：30728887

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：  
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。