

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19007

研究課題名(和文) Beneficial role of plasmalogens in the brain which are reduced by ageing, stress and neuroinflammation

研究課題名(英文) Beneficial role of plasmalogens in the brain which are reduced by ageing, stress and neuroinflammation

研究代表者

Hossain Shamim (Hossain, Shamim)

九州大学・医学研究院・准教授

研究者番号：40647707

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：二年間の研究の中で、プラズマローゲンによりBDNFとTrkBシグナルが活性化され、マウスの海馬依存性記憶が向上することを見出した(論文審査中)。そしてPIsの経口摂取により、リポポリサッカライドを介したグリア細胞活性化とアミロイド(A β)の蓄積が軽減され認知機能が改善された。また、NF-kBとc-Mycシグナル伝達経路を介して老化やストレス、炎症によりこれらの脂質がどのように減少するかも明らかにした。これは私達の健康におけるPIsの様々な役割を知る手がかりとなるかもしれない。さらに、記憶のプロセスをよりよく理解するためにマウスの脳における神経栄養因子のエピジェネティック調節も研究している。

研究成果の概要(英文)：In my two-years study, I observed that Plasmalogens (PIs) improved hippocampal dependent memory in mice by activating the BDNF and TrkB signaling (paper under revision). Oral ingestion of PIs attenuated the lipopolysaccharide-induced glial activation and amyloid beta (A β) deposition in the mice resulting in the cognition improvement (Hossain MS et al., BBRC, 2018). I also clarified of how these lipids are reduced in the brain by aging, stress and inflammation via the NF-kB and c-Myc pathways (Hossain MS et al., J Neurosci., 2017). A possible functional interaction of PIs with some nuclear receptors and orphan G-protein coupled receptor (GPCR) proteins was also observed, which might help us to understand the diverse role of PIs in our health. In addition, I also observe the epigenetic regulation of neurotrophic factors in the murine brain to better understand the memory process (Hossain et al., Mol. Neurobio., 2017).

研究分野：生理学

キーワード：Plasmalogens glial activation neurotrophic factor memory Hippocampus

1. 研究開始当初の背景

我々はこれまでに、リン脂質の一種であるプラズマローゲン (PIs) によって ERK および Akt タンパクが活性化し、神経細胞死が抑制されること (Hossain ら, *Plos One*, 2013)、そしてプラズマローゲンの腹腔内注射によりグリア細胞活性化が抑制されること (Ifuku ら, *J Neuroinflammation*, 2012) を発表した。また、マウスの脳内において PIs 量が神経炎症、老化およびストレスにより減少することが予備データから示唆できる。しかし、PIs 量減少がもつ詳細な役割および加齢に伴う病変に関してはほとんど分かっていない。

2. 研究の目的

我々が計画した研究では、神経炎症ならびに記憶関連遺伝子発現の細胞シグナルにおける PIs がもつ役割、さらに、神経炎症およびアルツハイマー病 (AD) の脳における PIs 量減少の詳細な機構を明らかにしたいと考えた。

3. 研究の方法

以下の方法を適用した。

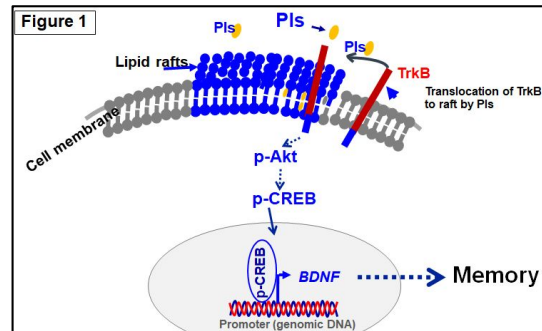
- 1) 標的遺伝子のレンチウイルス shRNA を介したノックダウン
 - 2) 標的タンパクの抗体で細胞および組織を平衡させる免疫染色 (免疫細胞化学および免疫組織化学)
 - 3) 遺伝子発現を確認するリアルタイム PCR アッセイ
 - 4) タンパク質発現を確認するウエスタンブロットングアッセイ
 - 5) プロモーター活性を確認するルシフェラーゼレポーターアッセイと転写因子結合を確認するクロマチン免疫沈降 (ChIP) アッセイ
 - 6) 細胞膜上のタンパク質局在を確認する脂質ラフト分析
 - 7) 記憶力分析のためのモリス水迷路試験
 - 8) 記憶力および脳内でのアミロイドタンパク質 (A β) の蓄積における PIs 摂取の効果を確認するために、APP、PS1 およびタウ遺伝子の突然変異体を有するトリプルトランスジェニック AD モデルマウス (Oddo ら, *Neuron* 2003) を採用。
- また、その他にもこれらの実験をサポートするための実験も実施。

4. 研究成果

結果 1: PIs は脳内で BDNF-TrkB シグナルを増進させ、また A β 蓄積を減少させることによって記憶を制御する

PIs 合成酵素である GNPAT に対するレンチウ

イルス sh-RNA の注入によって海馬内の PIs 量が減少した場合、マウスの記憶力が大幅に低下した。海馬においての記憶関連遺伝子 (BDNF, Synapsin-1, Syt-1, Psd-95, Homer-1 など) の発現は、PIs 量の減少によって減少した。さらに、PIs を摂取させたマウスでは、CREB 転写因子が BDNF のプロモーター領域に結合し BDNF の発現が増進され、マウスの記憶力の向上がみられた (図 1)。また、他の記憶関連遺伝子の発現も増加した。



さらに AD モデルマウスにおいても PIs の摂取により記憶力が向上した。これはマウス皮膚質での A β 蓄積の減少と伴っていた。これらの結果を記載している原稿は現在、*Plos Biology* 誌にて改訂中である。

結果 2: PIs はオーファン G タンパク共役型受容体を介して ERK および Akt タンパクを活性化する

我々は、PIs に誘発される Akt および ERK タンパク活性化のメディエーターとして、5 つのオーファンニューロン特異的 G タンパク共役型受容体 (GPR1、GPR19、GPR21、GPR27、GPR61) を特定した (Hossain ら, *Plos One* 2016)。

結果 3: PIs 量の減少と神経炎症

我々は、神経炎症、老化およびストレス状態において、NF- κ B および c-Myc のシグナル伝達によりどのようにグリア細胞内の PIs 量が減少するかを突き止めた (Hossain ら, *J Neuroscience* 2017)。また、細胞内の PIs 量の減少によりグリア細胞が活性化されることも見出した。

結果 4: PIs の飲用はグリア細胞の活性化を抑制し、慢性的に LPS 注射をしたマウスの記憶障害を回復させる

PIs を治療に応用できる可能性をみるため、我々はマウスにおける PIs 飲用の効果を検討した。そして PIs の飲用により、LPS (リポポリサッカライド) を介した神経炎症および記憶障害が軽減されることを見出した (Hossain ら, *BBRC* 2018)。さらに、PIs を飲用すると慢性的な LPS 注射による神経細胞ならびにグリア細胞においての A β の蓄積が抑制された。

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計6件)

Hossain MS, Tajima A, Kotoura S, Katafuchi T.
Oral ingestion of plasmalogens can attenuate the LPS-induced memory loss and microglial activation.

Biochem Biophys Res Commun. 496(4):1033-1039, 2018、査読有

Hossain MS, Oomura Y, and Katafuchi T.
Glucose can epigenetically alter the gene expression of neurotrophic factors in the murine brain cells.

Molecular Neurobiology. 55(4):3408-3425, 2017

DOI:10.1007/s12035-017-0578-3、査読有

Hossain MS, Abe Y, Ali F, Youssef M, Honsho M, Fujiki Y, and Katafuchi T.
Reduction of ether-type glycerophospholipids, plasmalogens, by NF- κ B signal leading to microglial activation.

Journal of Neuroscience. 37(15):4074-4092, 2017.

DOI:10.1523/JNEUROSCI.3941-15.2017、査読有

Hossain MS, Mineno K, and Katafuchi T.
Neuronal Orphan G-Protein Coupled Receptor Proteins Mediate Plasmalogens-Induced Activation of ERK and Akt Signaling.

PLoS ONE 11(3): e0150846, 2016.

DOI:110.1371/journal.pone.0150846、査読有

Hossain MS and Katafuchi T.
Roles of Brain Lipids in Glial Activation. Advances in Neuroimmune Biology. 6(2):61-67, 2016. 査読有

Hossain MS and Katafuchi T.
Function involvement of brain Lipids in the neuronal survival and anti-neuroinflammation.

Journal of Fatigue Science 11(2), 7-17, 2016、査読有

[学会発表](計6件)

発表者: Yutaka Oomura, Shamim M. Hossain, Toshihiko Katafuchi
発表標題: Glucose-induced cell specific expression of BDNF and FGF-1 in the mouse hippocampus: an involvement of epigenetic modifications.

学会名: 第40回日本神経科学大会(2017年)

発表者: Yutaka Oomura, Shamim M. Hossain, Toshihiko Katafuchi
発表標題: Reduction of Ether-type Glycerophospholipids, Plasmalogens, in the

Mouse Hippocampus induced by Inflammatory Signals, Aging and Chronic Stress.

学会名: 第40回日本神経科学大会(2017年)

発表者: Hossain MS, Ali F, and Katafuchi T.

発表標題: Plasmalogens synthesis in the brain is down regulated during neuroinflammation.

学会名: 第94回日本生理学大会(2017年)

発表者: Hossain MS and Katafuchi T.
発表標題: Plasmalogens improve hippocampal dependent memory by activating BDNF-TrkB signaling in the hippocampus.

学会名: The 8th International Conference on Research in Science and Technology (ICRST). (招待学会)(国際学会)(2016年)

発表者: Hossain MS, Abe Y, Ali F, Youssef M, Honsho M, Fujiki Y, and Katafuchi T.

発表標題: Reduction of Plasmalogens in the brain is associated with microglial activation, stress and aging.

学会名: 第1回国際プラズマローゲンシンポジウム(2016年)

発表者: Hossain MS, Ifuku M, Abe Y, Honsho M, Kawamura J, Miyake K, Fujiki Y, and Katafuchi T.

発表標題: The special lipids, plasmalogens, improve memory by accelerating BDNF-TrkB signaling in the hippocampus.

学会名: 第39回日本神経科学大会(2016)

[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:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

Hossain Shamim

(ホセイン シャミン)

九州大学大学院・医学研究院・加齢病態修
復学講座・准教授

研究者番号：40647707

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()