

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K19884

研究課題名（和文）神経変性を抑制する代謝経路・栄養素の探索

研究課題名（英文）Screen for metabolic pathways and nutrients that inhibit neurodegeneration

研究代表者

倉永 英里奈（Kuranaga, Erina）

東北大学・生命科学研究科・教授

研究者番号：90376591

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、摂取栄養素やその代謝産物をコントロールすることで、細胞内タンパク質分解の活性化を介して、神経変性疾患の発症・病態進行を抑制できる機構を探索することを目的とした。研究代表者らはユビキチン・プロテアソーム系の活性化により、神経変性疾患系統の症状軽減を確認している。神経変性疾患系統における寿命延長を指標に、栄養因子および薬剤のスクリーニングを行った。寿命の変化にグルコース代謝が関与することが想定されたため、ATP産生を上昇させる薬剤を用いて効果を検討した結果、ATP産生の維持する栄養および薬剤が効果的であるという結果が得られた。今後、その作用点を解明していく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

疾患の発症メカニズムの理解には、疾患に関与する生体内タンパク質の同定やその機能解析がスタンダードかつ重要な方法である。しかし、そのタンパク質が臨床現場で実際に治療ターゲットとなりうるかに関しては改めて検討が必要であり、臨床のニーズから若干の乖離がある。本研究は栄養素という、神経変性疾患の研究ではあまり着目されておらず、かつ摂取の容易な細胞外物質を起点として解析を進めるため、全く新しい側面からの発症メカニズム解明と、臨床応用への橋渡しを同時に追求することが可能であると考えている。

研究成果の概要（英文）：In this study, we aim to control the nutrient intake and its metabolites in order to reduce the onset and pathogenesis of neurodegenerative diseases. The aim of the study was to explore the mechanisms that can inhibit progression of the disease. We found that activation of the ubiquitin-proteasome system reduces symptoms in neurodegenerative disease systems. Confirmation. We screened for nutritional factors and drugs using life span extension as an indicator in neurodegenerative disease strains. Since glucose metabolism was assumed to be involved in the changes in lifespan, we screened for drugs that increase ATP production. The effectiveness of the drugs was examined using the following methods. The results showed that drugs that maintain ATP production were effective. We are planning to elucidate the action of these results in the future.

研究分野：細胞生物学

キーワード：神経変性 ショウジョウバエ

1. 研究開始当初の背景

神経変性疾患は、加齢依存的に発症率が増大する難病であり、超高齢化社会を迎える日本において予防法の早期確立が求められる疾患である。神経変性疾患に共通して観察される病理知見として、構造異常をきたしたタンパク質が神経細胞内で凝集体を形成していることが挙げられ、この凝集体が発揮する細胞毒性が疾患の原因であると考えられている。近年の研究から、細胞内のタンパク質分解経路であるオートファジー・リソソーム系やユビキチン・プロテアソーム系が、凝集体のクリアランスに寄与し症状を改善することが明らかになっている。よって、細胞内タンパク質分解経路を活性化することが、神経変性疾患を克服する有力な手段であるといえる。

オートファジー・リソソーム系は、栄養状態のセンサーである mTOR をはじめとした種々のシグナル経路により機能調節され、特に近年多くの研究者により解析されている。一方で、ユビキチン・プロテアソーム系が細胞内外のシグナルにより活性調節されるしくみはほとんど理解されていなかったが、線虫において、哺乳類にも保存されている転写因子の FoxO がプロテアソーム活性を上昇させ、異常タンパク質凝集体の蓄積や神経変性の亢進を抑制することが示された。FoxO はインスリンシグナルにより機能制御されることから、本先行研究はユビキチン・プロテアソーム系も、栄養状態を起点としたシグナルによって機能調節されることを示唆する。研究代表者は、摂取栄養素やその代謝産物をコントロールすることで、細胞内タンパク質分解の活性化を介して、神経変性疾患の発症・病態進行を抑制できるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究では、神経変性モデルショウジョウバエを利用して、神経変性を抑制する因子や摂取栄養素とその代謝産物を同定し、それらの介在する神経変性発症・進行メカニズムの解明と予防戦略の提示を目指す。

3. 研究の方法

給餌と遺伝学的なスクリーニングにより、神経変性モデルショウジョウバエの呈する表現型(早期致死・複眼神経変性)を抑制するような栄養素・代謝経路を同定する。同定した栄養素・代謝経路による神経変性の抑制効果について、複数の神経変性モデルショウジョウバエのさまざまな神経組織や行動から検討する。

4. 研究成果

まず、栄養因子スクリーニングの指標とするポジティブコントロールとして、FoxO やインスリンシグナル経路を人工的に操作し、それにより神経変性表現型を改良する表現型の探索を行った。MJD 病および ALS 病モデルショウジョウバエに dFoxO の過剰発現系統を掛け合わせ、その表現型を観察したところ、ALS モデル系統は dFoxO により寿命が延長されることが判明した。この結果より、神経変性疾患系統における寿命を指標に、栄養因子のスクリーニングを行うこととした。エサの組成を各種設定し、表現型を観察した。その結果、酵母(主にアミノ酸)を多く含むエサを与えた場合に、ALS モデル系統は致死性を示すことが判明した。一方で、ALS モデル系統および MJD 病モデル系統両者に共通して観察され

たのは、グルコースのみで飼育すると通常エサでの飼育よりも長寿命になるという興味深い結果であった。寿命の変化にグルコース代謝が関与することが想定されたため、ATP 産生を上昇させる薬剤を用いて効果を検討した結果、寿命延長を確認した。運動能力の改善についても確認されたことから、老化個体における ATP 産生の維持をサポートする栄養および薬剤が効果的であるという結果が得られた。今後、その作用点を解明していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Uechi Hiroyuki, Kuranaga Erina, Iriki Tomohiro, Takano Kohei, Hirayama Shoshiro, Miura Masayuki, Hamazaki Jun, Murata Shigeo	4. 巻 38
2. 論文標題 Ubiquitin-Binding Protein CG5445 Suppresses Aggregation and Cytotoxicity of Amyotrophic Lateral Sclerosis-Linked TDP-43 in Drosophila	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	6. 最初と最後の頁 e00195-17
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128/MCB.00195-17	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Tsuboi Alice, Ohsawa Shizue, Umetsu Daiki, Sando Yukari, Kuranaga Erina, Igaki Tatsushi, Fujimoto Koichi	4. 巻 28
2. 論文標題 Competition for Space Is Controlled by Apoptosis-Induced Change of Local Epithelial Topology	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Current Biology	6. 最初と最後の頁 2115 ~ 2128.e5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cub.2018.05.029	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Tsuboi Alice, Umetsu Daiki, Kuranaga Erina, Fujimoto Koichi	4. 巻 5
2. 論文標題 Inference of Cell Mechanics in Heterogeneous Epithelial Tissue Based on Multivariate Clone Shape Quantification	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Front Cell Dev Biol.	6. 最初と最後の頁 1 ~ 16
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fcell.2017.00068	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Hiraiwa Tetsuya, Kuranaga Erina, Shibata Tatsuo	4. 巻 5
2. 論文標題 Wave Propagation of Junctional Remodeling in Collective Cell Movement of Epithelial Tissue: Numerical Simulation Study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Front Cell Dev Biol.	6. 最初と最後の頁 1 ~ 15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fcell.2017.00066	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nakajima Yu-ichiro, Kuranaga Erina	4. 巻 24
2. 論文標題 Caspase-dependent non-apoptotic processes in development	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Death Differ.	6. 最初と最後の頁 1422 ~ 1430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/cdd.2017.36	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Umetsu Daiki, Kuranaga Erina	4. 巻 45
2. 論文標題 Planar polarized contractile actomyosin networks in dynamic tissue morphogenesis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Curr Opin Genet Dev.	6. 最初と最後の頁 90 ~ 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gde.2017.03.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Uechi Hiroyuki, Kuranaga Erina	4. 巻 74
2. 論文標題 Mechanisms of collective cell movement lacking a leading or free front edge in vivo	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Mol Life Sci.	6. 最初と最後の頁 2709 ~ 2722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00018-017-2489-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Erina Kuranaga
2. 発表標題 Collective cell movement during epithelial morphogenesis
3. 学会等名 Asia-Pacific Drosophila Research Conference 4 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Erina Kuranaga
2. 発表標題 Mechanical perspective of collective cell movement in looping morphogenesis
3. 学会等名 EMBO workshop "Dynamics of living systems" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Emi Maekawa, Hiroyuki Uechi, Ayako Isomura and Erina Kuranaga
2. 発表標題 The sexually dimorphic regulation of extracellular matrix contributes to looping morphogenesis in Drosophila
3. 学会等名 25th European Drosophila Research Conference 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考