

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：32409

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K17933

研究課題名（和文）認知症予防に向けた腸管脂質センサーと神経発達における腸脳相関解明

研究課題名（英文）Elucidation of the gut-brain interaction in intestinal lipid sensor and neurodevelopment for prevention of dementia

研究代表者

岩佐 健介（Iwasa, Kensuke）

埼玉医科大学・医学部・助手

研究者番号：00623703

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：消化管に発現しているFFAR4（GPR120）は食物由来の脂肪酸センサー分子である。本研究は、GPR120と脳内神経炎症との関係を明らかにするため、GPR120ノックアウト(KO)マウスを用いて解析を行った。今回、GPR120KOマウス海馬において神経炎症（PGD2産生増加、ミクログリア活性化）、神経変性（海馬体積の減少）が見られた。GPR120KO海馬のPGD2産生を阻害することにより、神経炎症が抑制され、海馬体積の減少が抑制された。これらの結果は、食事中的脂肪酸が腸管GPR120受容体によって感知され、脳内の神経炎症の抑制を介して海馬のホメオスタシスに寄与していると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

GPR120はDHAやEPAなどのn-3系脂肪酸の受容体である。我々はGPR120機能不全が海馬の神経炎症を引き起こすことを明らかとした。つまり、食事中的n-3系脂肪酸を腸管においてGPR120が感知することが、神経炎症を抑え、脳保護効果を発揮すると考えられる。そして非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）によるPGD2産生の阻害が、神経炎症・海馬体積の減少を抑制可能であることも明らかとした。我々の研究結果は、腸管GPR120と神経炎症に関わる新たな腸脳相関の存在を示唆し、またその神経炎症および海馬体積の減少がNSAIDで抑制可能であることを示した。

研究成果の概要（英文）：FFAR4（GPR120）is expressing in the gastrointestinal tract and is a sensor receptor that senses dietary lipids. To reveal the relationship between neuroinflammation and GPR120 signaling, we investigated in GPR120 knockout (KO) mice. In the current study, we discovered notable neuroinflammation (increased PGD2 production and microglial activation) and neurodegeneration (decline in hippocampal volume) in GPR120 KO mice. We also demonstrated that inhibition of PGD2 production attenuated neuroinflammation and neurodegeneration in GPR120 KO hippocampus. These observations reveal the presence of a gut-brain interaction, in that the signaling of dietary lipids are sensed by GPR120, and contributes to hippocampal homeostasis via suppression of neuroinflammation.

研究分野：脳神経

キーワード：FFAR4 ミクログリア 神経新生

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

腸管に発現している Free fatty acid receptor (GPR120) は長鎖脂肪酸の受容体である。GPR120 ノックアウト (KO) マウスは肥満を発症し、ヒトにおいても GPR120 の変異が肥満発症に関わることが報告されている。また近年生活習慣病における認知症などの神経変性疾患のリスクが高まることが報告されている。故に GPR120 の機能不全は神経変性疾患の引き金になっている可能性が考えられる。神経変性疾患において、ミクログリア活性化や炎症性メディエーターの産生を特徴とする神経炎症反応が亢進している。我々はこれまでに、興奮毒性誘発神経変性モデル海馬における Prostaglandin (PG)s の産生増加、PGs 産生阻害による神経細胞死の抑制、PGD₂ によるミクログリア活性化を介した神経炎症反応を報告してきた。

2. 研究の目的

本研究は、腸管における GPR120 シグナルと脳内神経炎症との関係性を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

16 週齢雄の GPR120KO マウスを実験に用いた。Indomethacin 投与実験は、0.01% Indomethacin 含有飼料で 5 週齢から 16 週齢までの 11 週間飼育した。GPR120KO マウス海馬を用いて、海馬体積の測定、生化学的解析、病理学的解析を行った。また初代ニューロンは、胎生 18 日目のマウス大脳皮質から調製した。また初代培養実験におけるニューロン、アストロサイトおよびミクログリアは wild-type (WT) マウス大脳皮質から調製した。

4. 研究成果

GPR120KO マウス海馬における海馬体積の減少と神経炎症

GPR120KO マウスの大脳皮質は有意な差はなかったが、海馬は WT と比較して体積が減少していた (Fig. 1)。また GPR120KO マウス海馬においてミクログリアマーカーである Iba-1 遺伝子、タンパク質、陽性細胞が WT と比べ増加しており、GPR120KO マウス海馬は無刺激状態においても常にミクログリアの活性化が起きていた (Fig. 2)。さらに GPR120KO マウス海馬において PGD₂ の過剰産生が見られた (Fig. 3)。この無刺激状態の GPR120KO マウス海馬における PGD₂ の産生増加は、カイニン酸 (KA) を投与し興奮毒性を引き起こした時の WT マウス海馬と同レベルであった。

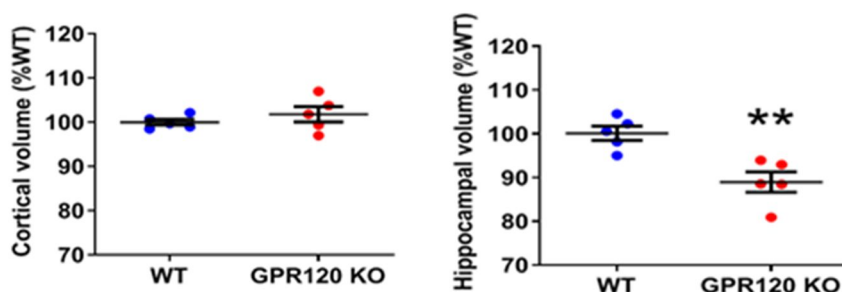


Fig. 1 GPR120KOマウスの大脳皮質、海馬体積

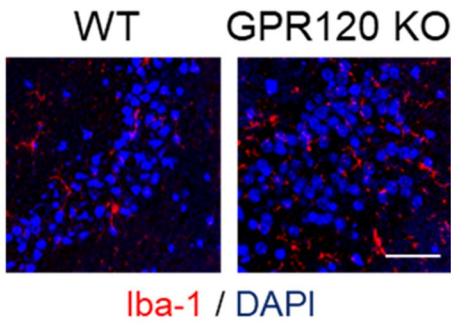


Fig. 2 Iba-1染色

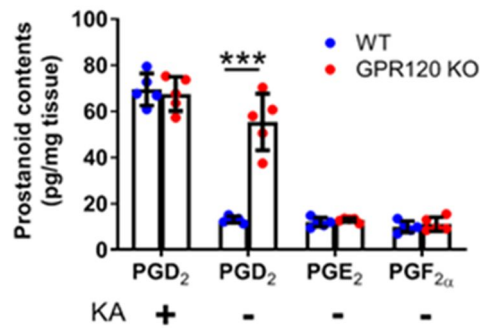


Fig. 3 PGD₂産生量

PGD₂-ミクログリア神経炎症サイクル

初代培養ニューロン、アストロサイト、ミクログリアにおける PGD₂ 産生酵素である Hematopoietic-PGD2 synthase (H-PGDS) 発現量を解析したところ、H-PGDS はミクログリアに発現していた (Fig. 4)。またミクログリアは PGD₂ の添加により Iba-1 発現量が増加し、それは PGD₂ 受容体である DP1 のアンタゴニスト (MK0524)、DP2 のアンタゴニスト (OC459) 添加により抑制された (Fig. 5)。ミクログリアの発現する H-PGDS によって産生された PGD₂ が、オートクラインでミクログリアを活性化することが明らかとなった (PGD₂-ミクログリア神経炎症サイクル)。

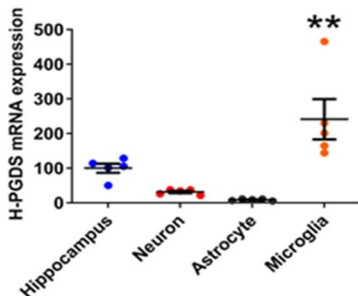


Fig. 4 初代培養細胞の H-PGDS発現量

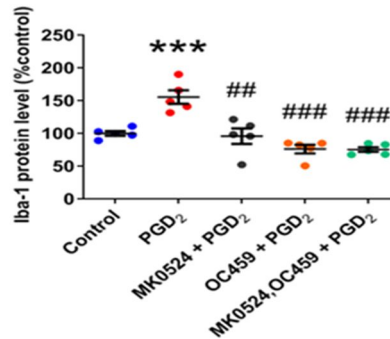


Fig. 5 PGD₂によるミクログリアの活性化

PGD₂産生阻害は GPR120KO マウス海馬のミクログリアの活性化、神経変性を抑制する

Indomethacin の持続的な投与により GPR120KO マウスの海馬における PGD₂ 産生は完全に阻害された。PGD₂ 産生の阻害により GPR120KO マウス海馬における Iba-1 陽性細胞数が減少した (Fig. 6)。さらに GPR120KO マウスの海馬体積が増加した (Fig. 7)。

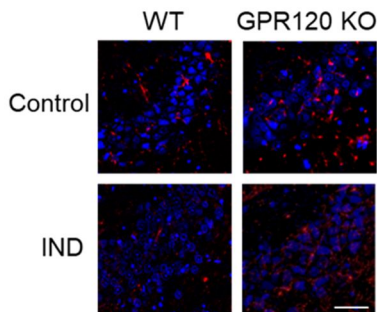


Fig. 6 PGD₂産生の阻害による Iba-1陽性細胞数の減少

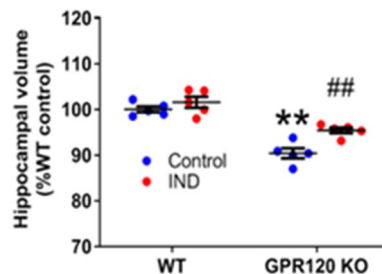


Fig. 7 PGD₂産生の阻害による海馬体積の増加

GPR120 を介した腸脳相関

GPR120 KO マウスの海馬では PGD₂-ミクログリア神経炎症サイクル、神経変性（海馬体積、認知機能の低下）が、無刺激の状態でも常に起きていることが明らかとなった。GPR120 mRNA は腸管組織において発現していたが、脳組織（脳全体、皮質、海馬）においては検出されなかった。GPR120KO マウスの PGD₂-ミクログリア神経炎症サイクルと神経変性は、腸管の GPR120 機能不全によって引き起こされていることを示している。GPR120KO 海馬ではミクログリアの活性化を抑制することができず、PGD₂-ミクログリア神経炎症サイクルが常に起きていることが明らかとなった。食事中的脂肪酸が腸管 GPR120 受容体を刺激することにより PGD₂-ミクログリア神経炎症を抑制し、海馬のホメオスタシスに寄与していると考えられる。

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 Kensuke Iwasa, Shinji Yamamoto, Kota Yamashina, Nan Yagishita-Kyo, Kei Maruyama, Takeo Awaji, Yoshinori Takei Akira Hirasawa, Keisuke Yoshikawa	4. 巻 304
2. 論文標題 A peripheral lipid sensor GPR120 remotely contributes to suppression of PGD2-microglia-provoked neuroinflammation and neurodegeneration in the mouse hippocampus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 18
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12974-021-02361-2	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 Yoshibumi Shimizu, Keiko Fukasawa, Shinji Yamamoto, Yuki Shibaïke, Ryoko Tsukahara, Masaki Ishikawa, Kensuke Iwasa, Keisuke Yoshikawa, Mari Gotoh, Kimiko Murakami-Murofushi	4. 巻 150
2. 論文標題 Evaluation of the Pharmacokinetics of 2-carba-cyclic Phosphatidic Acid by Liquid Chromatography-Triple Quadrupole Mass Spectrometry	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Prostaglandins Other Lipid Mediat	6. 最初と最後の頁 15-21
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.prostaglandins.2020.106450.	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 Iwasa K, Yamagishi A, Yamamoto S, Haruta C, Maruyama K, Yoshikawa K.	4. 巻 48
2. 論文標題 GPR137 Inhibits Cell Proliferation and Promotes Neuronal Differentiation in the Neuro2a Cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurochemical Research	6. 最初と最後の頁 996-1008
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11064-022-03833-4	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 Igarashi M, Iwasa K, Hayakawa T, Tsuduki T, Kimura I, Maruyama K, Yoshikawa K	4. 巻 17
2. 論文標題 Dietary oleic acid contributes to the regulation of food intake through the synthesis of intestinal oleoylethanolamide.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fendo.2022.1056116.	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 Igarashi M, Iwasa K, Yoshikawa K.	4. 巻 165
2. 論文標題 Feeding regulation by oleoylethanolamide synthesized from dietary oleic acid.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.plefa.2020.102228	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 Yamashina K, Yamamoto S, Matsumoto M, Iwasa K, Takeda N, Haruta C, Maruyama K, Shimizu K, Yoshikawa K	4. 巻 24
2. 論文標題 Suppressive Effect of Fruiting Bodies of Medicinal Mushrooms on Demyelination and Motor Dysfunction in a Cuprizone-Induced Multiple Sclerosis Mouse Model.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Medicinal Mushrooms	6. 最初と最後の頁 15-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1615/IntJMedMushrooms.2022044840.	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 Yamamoto S, Sakemoto C, Iwasa K, Maruyama K, Shimizu K, Yoshikawa K	4. 巻 144
2. 論文標題 Ursolic acid treatment suppresses cuprizone-induced demyelination and motor dysfunction via upregulation of IGF-1.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 119-122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2020.08.002	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6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 岩佐健介1、山本梓司1、春田力1、平澤明2、丸山敬1、吉川圭介
2. 発表標題 食事性肥満原因遺伝子GPR120が神経炎症、海馬発達に及ぼす影響
3. 学会等名 第31回神経行動薬理 若手の会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 岩佐健介、山本梓司、春田力、平澤明、丸山敬、吉川圭介
2. 発表標題 Dysfunction of a peripheral lipid sensor GPR120 causes PGD2-microglia-provoked neuroinflammation and neurodegeneration in the mouse hippocampus
3. 学会等名 第95回薬理学会 年会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 岩佐健介
2. 発表標題 Effect of forest bioresources for amyloid- protein and working memory performance
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩佐健介、鈴木正彦、丸山敬、平澤明、吉川圭介
2. 発表標題 食事性肥満が神経炎症、海馬発達に及ぼす影響
3. 学会等名 第28回神経行動薬理若手の集い
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M. Igarashi, K. Iwasa, K. Yoshikawa, D. Piomelli
2. 発表標題 Disruption of satiety factor OEA production in the gut by imbalanced nutrition of fat and carbohydrate.
3. 学会等名 The 13th Congress of The International Society For The Study Of Fatty Acids And Lipids (ISSFAL)(Las Vegas, NV, USA)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 岩佐健介、山本梓司、武井義則、平澤明、丸山敬、吉川圭介
2. 発表標題 腸管PUFA/GPR120シグナルと海馬神経炎症における腸脳相関の解明
3. 学会等名 第146回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2022年～2023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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------