

令和 2 年 7 月 8 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09971

研究課題名(和文) Mfsd2遺伝子KOマウスを用いた、脳内DHAによるエネルギー代謝調節機構の解明

研究課題名(英文) Effects of DHA in the brain on energy homeostasis in Mfsd2 KO mice

研究代表者

澤田 浩武 (Sawada, Hirotake)

宮崎大学・医学部・教授

研究者番号：40332895

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：Mfsd2 KOマウスの自由行動および8方向放射状迷路試験における行動解析結果より、注意欠陥、認知機能低下、記憶力低下、集中力低下、不安障害、が考えられた。この結果は、脳内DHAの欠如がマウスの発達遅滞、発達障害をきたしていると考えられ、ヒトの乳幼児期小児期におけるDHAの神経発達上の重要性を示唆する。運動機能で平衡感覚の低下がみられたことから小脳機能障害が疑われるとともに、運動機能の観点からも脳内DHAが重要であることが示唆された。組織学的にはKOマウスの脳は萎縮(低形成)していた。また、嗅覚異常を伴っている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳内DHAの欠如がマウスの発達遅滞、発達障害、運動障害をきたしていると考えられ、ヒトの乳幼児期小児期におけるDHAの重要性を明らかにし、小児の栄養を考える上で示唆に富む結果が得られた。

研究成果の概要(英文)：Behavioral analysis of Mfsd2 KO mice in free-living and 8-way radial maze tests revealed attention deficits, cognitive impairment, memory loss, poor concentration, and anxiety disorders. These disorders were thought to be caused by the lack of DHA in the brain. This suggests that lack of DHA in the brain may cause developmental delay and developmental problems in humans as well as mice. DHA in the brain is important for neurodevelopment in infancy and childhood.

Impaired balance in motor function was also seen in Mfsd2 KO mice, indicating cerebellar dysfunction. This implies that DHA in the brain is also important for motor function. Histologically, brain atrophy of KO mice was detected. In addition, KO mice may also have olfactory abnormalities.

研究分野：小児栄養

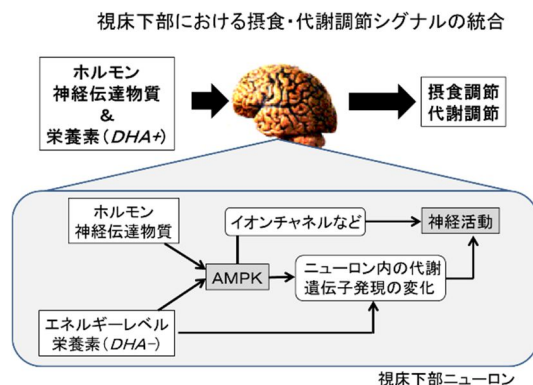
キーワード：Mfsd2 ノックアウトマウス

1. 研究開始当初の背景

脳はそのエネルギー源のほとんどをグルコースに依存しており、特に視床下部や脳幹の神経細胞は血中・脳内のグルコース濃度の変化に応じて神経活動を変化させ、摂食行動、末梢組織の代謝を調節している。一方、脳は脂肪酸代謝を活発に行っている臓器でもある。脳にはリン脂質など多くの脂質を有することを考えても脂質代謝の重要性は当然といえる。これらの脂質はグルコースからも供給されるが、多くは血液脳関門を介して末梢から供給される。したがって、脳はグルコース代謝を中心としながらも脂肪酸代謝においても末梢組織と同様の調節機能を備えている。中でも DHA はエネルギー源であるとともに、正常な脳の成熟や機能に中心的な役割を果たす主要な多価不飽和脂肪酸である。しかし、脳内に DHA の合成酵素はなく、末梢から供給される必要がある。Mfsd2 は DHA のトランスポーターとして末梢の DHA を脳内に供給する役割を果たすことが 2014 年に明らかとなった。我々は、Mfsd2 の遺伝子を欠損させた Mfsd2 遺伝子ノックアウトマウス(KO マウス)を作出した。この Mfsd2 KO マウスでは、末梢の DHA が十分であるにもかかわらず、脳内に DHA が供給されないことから、脳内の DHA が欠如する。この KO マウスの表現型を評価することで、脳内 DHA の役割を明らかにすることができる。

2. 研究の目的

Mfsd2 KO マウスの解析を通じて、未だ全容が解明されていない脳内 DHA の神経系への影響、具体的には脳神経の成熟や行動に与える影響を評価し、エネルギー代謝調節機構および食物選択行動調節機構を明らかにする。脳内への栄養供給状態が食行動や代謝疾患の発症にどう影響するかといった問題に切り込むための研究基盤を構築する。



3. 研究の方法

本研究では申請者が作出した Mfsd2 KO マウスの解析を通じて、脳内 DHA のエネルギー代謝調節および食物選択行動調節機構における役割を明らかにする。この研究は中枢を介した臓器間ネットワークにおける脳内 DHA の役割について新たな知見を提供できるものと考えている。具体的な研究項目は以下のとおりである。

1. Mfsd2 KO マウスの行動解析・食物選択行動解析
2. DHA の末梢および中枢における含有量と経時的変化
3. Mfsd2 KO マウスのエネルギー代謝特性
4. Mfsd2 KO マウスのホルモン動態

4. 研究成果

野生型(WT)マウスに比べ、摂餌量が同じであるにもかかわらず、明らかに体重が少ないこと、体脂肪率が低下していた。このことから、DHA は、生体のエネルギー代謝調節に機能する新たな分子機構の一つである可能性が示唆される。Mfsd2 ノックアウト (KO) マウスの自由行動を解析した結果、

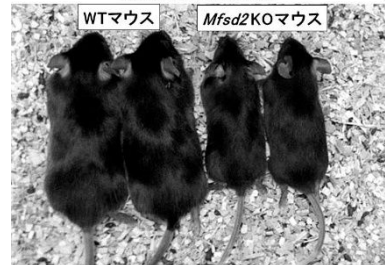
細い橋 (約 4.5cm) を渡る行動において、しばしば前方から、あるいは後ずさりして後方から落下し、KO マウスは、注意力、集中力が低下しているか、平行感覚が低下していると考えられた。

野生型 (WT) マウスを後から同居させたとき、WT マウスが近寄るとフリーズし易いことから、恐怖心、不安を強く感じる特性であることが判明した。これらの特性、および KO マウスの脳重量が体格差を考慮しても WT マウスよりも小さいことから、脳に構造的な違いがあることが示唆された。

8 方向放射状迷路試験における行動解析結果より、注意欠陥、認知機能低下、記憶力低下、集中力低下、不安障害、が考えられた。

これらの結果は、脳内 DHA の欠如がマウスの発達遅滞、発達障害をきたしていると考えられ、ヒトの乳幼児期小児期における DHA の神経発達上の重要性を示唆する。運動機能で平衡感覚の低下がみられたことから小脳機能障害が疑われるとともに、運動機能の観点からも脳内 DHA が重要であることが示唆された。組織学的には KO マウスの脳は萎縮 (低形成) していた。ま

WTマウスとMfsd2ノックアウト(KO)マウス 成獣個体の比較



た、嗅覚異常を伴っている可能性が示唆された。

現在、KO マウスから採取した血液検体、組織を用いて、DHA の末梢および中枢における含有量と経時的变化 (DHA、LPC、Mfsd2 の分布・発現)、エネルギー代謝特性 (NPY、AgRP、プロオピオ POMC、CRH の発現)、Mfsd2 KO マウスのホルモン動態 (グレリン、レプチン、PYY、CCK、GLP-1 の発現および血中濃度) の測定している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	盛武 浩 (Moritake Hiroshi) (40336300)	宮崎大学・医学部・教授 (17601)	