

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H04026

研究課題名(和文) 発達期脂肪酸栄養に対する神経系細胞応答の分子基盤

研究課題名(英文) Molecular basis of neural cell response to the nutritional intake of fatty acids during development

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) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：脳の高次機能や神経疾患と、栄養摂取との関連が指摘されているが、脂質が神経系に及ぼす作用の分子基盤は不明であった。本申請では、神経系細胞(ニューロンおよびグリア細胞)における脂質代謝の変化が、遺伝情報制御(エピゲノム修飾や神経可塑性制御に関連するの)かを検証した。その結果、細胞内の脂質代謝やエネルギー産生が変化すると、グリア細胞のストレス応答や、ニューロンの可塑性に影響することが明らかとなった。

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が、脂質摂取の異常(あるいは脂質代謝関連遺伝子変異)と神経可塑性異常の関連性の解析は重要なテーマである。本成果は、脳機能に対する発達期栄養学的知見、すなわち発達期栄養障害仮説を起点にした脳機能や神経系疾患病態の関連理解に向けて重要な知見を提供する。未だ謎の多い精神疾患病態メカニズムの解明に向けて、新たな基礎的知見と治療アプローチを提供できると考える。

研究成果の概要(英文)：Although higher brain functions and neurological diseases have been linked to nutritional intake, the molecular basis of the effects of lipids on the nervous system has remained unclear. In this application, we examined whether changes in lipid metabolism in nervous system cells (neurons and glial cells) are related to the regulation of genetic information (epigenetic modification) and neural plasticity. The results revealed that changes in intracellular lipid metabolism and energy production affect the stress response of glial cells and the plasticity of neurons.

研究分野：神経科学、栄養科学

キーワード：アストロサイト ニューロン 脂肪酸 ミトコンドリア

### 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。しかしながら、発達期に摂取される食餌性脂肪酸が神経系に及ぼす作用の分子基盤は不明であった。

### 2. 研究の目的

脂質の摂取や神経系細胞(ニューロンおよびグリア細胞)における脂質代謝の変化が、遺伝情報制御(エピゲノム修飾)に影響を及ぼすのか? 脂質ラフト機能やミトコンドリア機能、さらにはシナプス形態や行動発現にリンクしているのか? について実験的な検証を行うことを目的とした。

### 3. 研究の方法

高脂肪食で給餌したマウス、あるいは脳に発現する脂質代謝に関連する遺伝子欠損マウス(3種の脂肪酸結合タンパク質 FABP ノックアウトマウス)の脳および神経系細胞の培養系を使って、主に以下 ~ などについて検討を行った。

- (1) ニューロンおよびグリア細胞のエピゲノムを介した遺伝情報制御 caveolin-1, FAS, ACSなどの脂質代謝関連遺伝子に注目したプロモーター解析を施行
- (2) ニューロンおよびグリア細胞の脂質ラフト機能およびその下流シグナルに及ぼす影響  
脂質ラフトの脂質構成解析(質量分析)とラフト下流シグナル(p38, ERK, JNK活性)の解析
- (3) ニューロンおよびグリア細胞のミトコンドリア機能に及ぼす影響 ATP産生能、呼吸量、およびミトコンドリア超微形態の解析
- (4) シナプスの形態・機能、およびマウス行動に及ぼす影響 網羅的な行動バッテリーを用いた評価と、パッチクランプによる電気活動の評価、興奮性シナプスの樹状突起スパインの評価(光顕・電顕レベル)

### 4. 研究成果

以下、主な研究成果を示す。

- (1) アストロサイトの脂肪酸結合タンパク質とストレス応答性細胞死の関連

グリア細胞の外部ストレス応答は、神経変性疾患や精神疾患病態と深い関連があるが、その分子メカニズムは不明であった。本研究では、主要なグリア細胞であるアストロサイトに発現する脂肪酸結合タンパク質 (FABP7) が、低酸素や低栄養ストレス暴露された際に誘導される細胞死に対して保護的な役割を担っていることを明らかにしました。さらに FABP7 による保護作用は、アストロサ

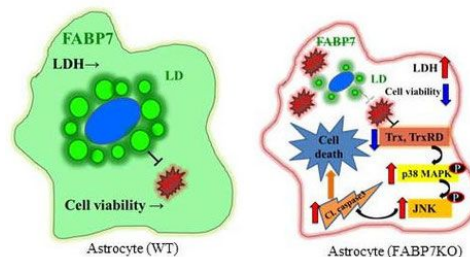


図1 FABP7によるアストロサイトの細胞死制御

イト内の脂質滴形成と密接に関連していることを明らかにした（図 1 参照; Mol Neurobiol 2019）。今後、FABP7 による細胞内脂質滴形成メカニズムを詳細に検討することで、神経疾患に対する病態理解や新たな治療法開発につながることを期待される。

### （ 2 ）脂肪酸結合タンパク質はエピジェネティックに遺伝子発現を制御する

細胞内脂質代謝異常が精神疾患や腫瘍増殖に関与することが示されていたが、その分子メカニズムは不明であった。本研究では、脳アストロサイトに発現する脂肪酸結合蛋白質 (FABP7) が、細胞核内で ATP-citrate lyase (ACLY) と相互作用を持ちアセチル CoA の量を調節すること、様々な遺伝情報をエピジェネティックに調節していることを明らかにした（図 2 参照 ; Mol Neurobiol 2020）。本研究により、これまで謎であった FABP7 による統合失調症や脳腫瘍病態への関与メカニズムの解明が大きく進むことが期待される。

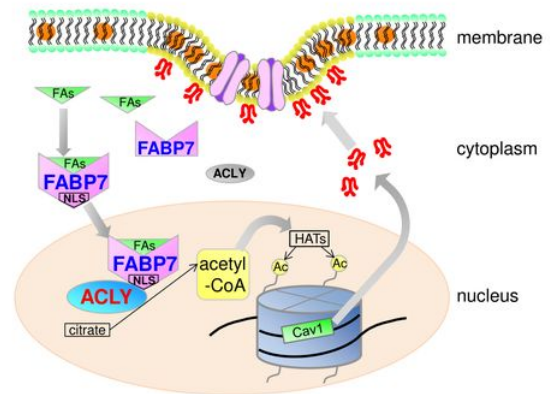


図 2 FABP 7 によるエピジェネティックな遺伝情報制御

### （ 3 ）Ndufs4 変異マウスの海馬ニューロンにおけるシナプトフィジン発現低下

ミトコンドリアの呼吸鎖複合体 I を構成する主要なタンパク質である Ndufs4 遺伝子の変異は、先天性の神経変性疾患である Leigh 症候群の一因とされているが、Ndufs4 によって制御されるミトコンドリアの呼吸鎖の異常と神経変性メカニズムの関連は不明であった。本研究では、Ndufs4-KO マウスの海馬で、ミトコンドリア呼吸が著しく低下しており、神経シナプスの主要タンパク質であるシナプトフィジンの発現が有意に低下していることを明らかにした。さらにニューロンの可塑性調節シグナル分子である ERK のリン酸化が低下していることを突き止めた（図 3 ; Sci Rep 2021）。本研究により、ミトコンドリア機能がニューロンの可塑性変化に重要な役割を担っていることが分かった。今後、ミトコンドリアを標的にした神経変性疾患治療への応用が期待される。

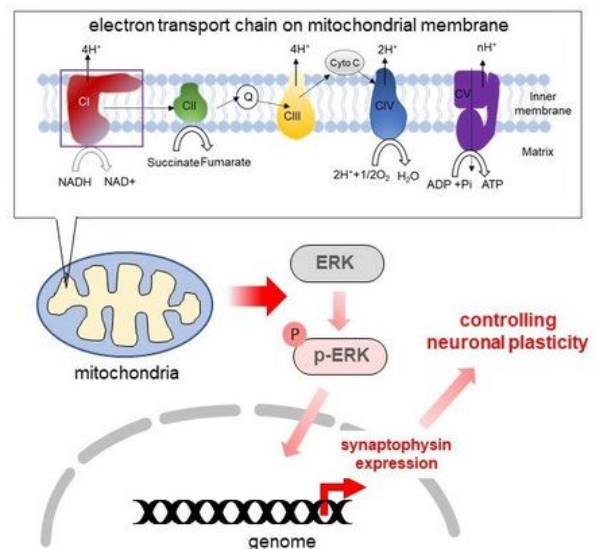


図 3 Ndufs4 による神経可塑性制御

## 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 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Matsuo K, Kawahata I, Melki R, Bousset L, Owada Y, Fukunaga K.	4. 巻 1760
2. 論文標題 Suppression of $\alpha$ -synuclein propagation after intrastriatal injection in FABP3 null mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Res	6. 最初と最後の頁 147383
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.brainres.2021.147383	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kobayashi S, Phung HT, Kagawa Y, Miyazaki H, Takahashi Y, Asao A, Maruyama T, Yoshimura A, Ishii N, Owada Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 Fatty acid-binding protein 3 controls contact hypersensitivity through regulating skin dermal V $\alpha$ 4 <sup>+</sup> / T cell in a murine model.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergy,	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） 10.1111/all.14630.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kobayashi S, Phung HT, Tayama S, Kagawa Y, Miyazaki H, Yamamoto Y, Maruyama T, Ishii N, Owada Y.	4. 巻 288
2. 論文標題 Fatty acid-binding protein 3 regulates differentiation of IgM-producing plasma cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FEBS J	6. 最初と最後の頁 1130-1141
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/febs.15460	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Foerster S, Guzman de la Fuente A, Kagawa Y, Bartels T, Owada Y, Franklin RJM.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Foerster S, Guzman de la Fuente A, Kagawa Y, Bartels T, Owada Y, Franklin RJM. The fatty acid binding protein FABP7 is required for optimal oligodendrocyte differentiation during myelination but not during remyelination.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Glia	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） 10.1002/glia.23789.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Suzuki J, Inada H, Han C, Kim MJ, Kimura R, Takata Y, Honkura Y, Owada Y, Kawase T, Katori Y, Someya S, Osumi N.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Passenger gene problem in transgenic C57BL/6 mice used in hearing research	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurosci Res	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.neures.2019.10.007.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kamizato K, Sato S, Shii SK, Umaru BA, Kagawa Y, Yamamoto Y, Ogata M, Yasumoto Y, Okuyama Y, Ishii N, Owada Y, Miyazaki H.	4. 巻 409
2. 論文標題 The role of fatty acid binding protein 7 in spinal cord astrocytes in a mouse model of experimental autoimmune encephalomyelitis. Neurosci 409, 120-129, 2019	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurosci	6. 最初と最後の頁 120-129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2019.03.050. Epub 2019 Apr 30.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nanto-Hara F, Kanemitsu Y, Fukuda S, Kikuchi K, Asaji K, Saigusa D, Iwasaki T, Ho HJ, Mishima E, Suzuki T, Suzuki C, Tsukimi T, Matsuhashi T, Oikawa Y, Akiyama Y, Kure S, Owada Y, Tomioka Y, Soga T, Ito S, Abe T.	4. 巻 35
2. 論文標題 The guanylate cyclase C agonist linaclootide ameliorates the gut-cardio-renal axis in an adenine-induced mouse model of chronic kidney disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nephrol Dial Transplant	6. 最初と最後の頁 250-264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfz 126..	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Shuhei Kobayashi, Yoshiteru Kagawa, Hirofumi Miyazaki, Yuji Owada
2. 発表標題 Fatty acid-binding protein 3 controls contact hypersensitivity through regulating skin dermal V 4+ / T cell development.
3. 学会等名 第126回日本解剖学会全国学術集会・第98回日本生理学会大会合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hirofumi Miyazaki, Shuhan Yang, Yuji Owada
2. 発表標題 Fatty acid-binding protein 7 modulates liver fibrosis by regulating the anti-inflammatory activation of liver macrophages
3. 学会等名 第126回日本解剖学会全国学術集会・第98回日本生理学会大会合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原 伯徳, 豊島 学, 久野 泰子, 大和田 祐二, 吉川 武男
2. 発表標題 カルボニルストレスの亢進はヒトiPS細胞由来の神経細胞にミトコンドリア機能障害をもたらす：統合失調症の病態への関連性
3. 学会等名 第126回日本解剖学会全国学術集会・第98回日本生理学会大会合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Subrata Kumar Shil, Yoshiteru Kagawa, Banlanjo Abdulaziz Umaru, Takaaki Abe, Yuji Owada
2. 発表標題 Ndufs4 regulates synaptophysin expression in hippocampus
3. 学会等名 第126回日本解剖学会全国学術集会・第98回日本生理学会大会合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shuhan Yang, Hirofumi Miyazaki, Yuji Owada
2. 発表標題 Analysis of long chain fatty acid treatment on MG6 microglial cells
3. 学会等名 第126回日本解剖学会全国学術集会・第98回日本生理学会大会合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 香川慶輝, Umaru Banlanjo Abdulaziz, 大和田祐二
2. 発表標題 悪性グリオーマでIDH遺伝子変異の有無とFABP7の発現・核局在は相関する
3. 学会等名 第125回日本解剖学会学術総会全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮崎啓史, 香川慶輝, 小林周平, 大和田祐二
2. 発表標題 FABP7は細胞内脂質代謝制御を介してマクロファージの抗炎症性機能に関わる
3. 学会等名 第125回日本解剖学会学術総会全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本由似, 尾形雅君, 上条桂樹, 大和田祐二
2. 発表標題 脂肪酸結合タンパク質3 (FABP3) が前帯状皮質におけるパルプアルブミン発現とペリニューロナルネット形成に及ぼす影響
3. 学会等名 第125回日本解剖学会学術総会全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 香川慶輝, Banlanjo Abdulaziz Umaru, 大和田祐二
2. 発表標題 FABP7によるacetyl-CoA代謝の制御機構
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshiteru Kagawa, Banlanjo A Umaru, Yuji Owada
2. 発表標題 The mechanism of epigenetic regulation by nuclear fatty acid binding protein 7 (FABP7)
3. 学会等名 60th International Conference on the Bioscience of Lipids (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yui Yamamoto, Yuji Owada
2. 発表標題 Fatty acid binding protein 3 (FABP3) in the anterior cingulate cortex modulates the methylation status of the glutamic decarboxylase67 promoter region
3. 学会等名 60th International Conference on the Bioscience of Lipids (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yijun Pan, Joseph Nicolazzo, Yuji Owada
2. 発表標題 The involvement of fatty acid binding protein 5 in the blood-brain barrier transport of docosahexaenoic acid and cognition
3. 学会等名 60th International Conference on the Bioscience of Lipids (国際学会)
4. 発表年 2019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
研究分担者	香川 慶輝  (Kagawa Yoshiteru)  (30728887)	東北大学・医学系研究科・助教    (11301)	



6. 研究組織（つづき）

	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	宮崎 啓史  (Miyazaki Hirofumi)  (90803867)	東北大学・医学系研究科・助教     (11301)	

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