

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 7 月 3 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590362

研究課題名(和文)トリプトファン代謝からみた情動の分子機序解析と代謝性精神疾患の原因遺伝子の同定

研究課題名(英文)Molecular dissection of tryptophan metabolism in emotional behavior and its related is diseases.

研究代表者

船越 洋(FUNAKOSHI, Hiroshi)

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号：40273685

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：トリプトファン(Trp)はセロトニン経路、トランスアミナーゼ経路、そしてTrpの95%以上の代謝を担うキヌレニン(Kyn)経路で代謝される。Kyn経路は、2つの律速酵素(Tryptophan 2,3-dioxygenase:TDOとIndoleamine 2,3-dioxygenase:IDO1)をもつため、これまで両者のcontributionの解析は難しかった。本研究では、TDO-KOマウスとIDO-KOマウスを用いて(1)TDOのTrp代謝における意義(2)Kyn受容体やTDOの免疫機能を明らかにした。(3)代謝性精神神経疾患の原因遺伝子の同定と病態解析も最終段階である。

研究成果の概要(英文)：Tryptophan (Trp) is metabolized via there major pathways; the serotonergic , trans aminergic and kynurenergic (Kyn) pathways, and the Kyn pathway contributes about 95% of Trp metabolism. Therefore it has been thought that the elucidation of the roles of Kyn pathway may unvail the roles of Trp metabolism in a variety of functions, including emotional behaviors. However, because of the presence of two restriction enzymes in Kyn pathway, it has been limited for the analyses of these enzymes in vivo. Here we have generated TDO-KO mice and elucidated the roles of TDO in (1) tryptophan metabolism in the systemic circulation and brain (2) tryptophan metabolisms including NAD in different food conditions (3) higher brain function as well as immunological function and (4) emotional disease.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・病態医化学

キーワード：tryptophan tryptophan dioxygenase indoleamine dioxygenase キヌレニン 情動 代謝 ノックアウトマウス TDO

1. 研究開始当初の背景

トリプトファン (Trp) は主に3つの経路で代謝される。1つはセロトニン経路、1つはトランスアミナーゼ経路、そしてもう1つはTrpの95%以上の代謝を担うキヌレニン経路である。本代謝経路は、同じ代謝段階を2つの律速酵素である Tryptophan 2,3-dioxygenase:TD0 と Indoleamine 2,3-dioxygenase:ID01 をもつため、両者の contribution を in vivo で解析する事は難しかった。

2. 研究の目的

- (1) TD0 と ID01 の contribution を明確に解明するために、TD0 の KO マウスを作成し、代謝機能、高次脳機能を解析する。
- (2) TD0 および ID01 の免疫機能を解析する。
- (3) TD0 と ID01 のダブル-KO マウスを作成する。
- (4) 家族性代謝性情動疾患の原因遺伝子の同定とその変異の機能解析を行う。

3. 研究の方法

- (1) コンベンショナルな TD0-KO マウスを作成、用いてトリプトファン代謝、特にキヌレニン (KYN) ~NAD への代謝経路の修飾を生化学的に解析する。
- (2) 上記の際に食事 (餌) の栄養を調節し、その効果を解析する。
- (3) TD0-KO マウス、ID01-KO マウスの免疫機能の修飾作用 (特に自然免疫への機能修飾作用) を解析する。
- (4) 患者の血液からゲノム DNA を抽出・精製して遺伝子配列を解析する。変異した領域を含む全領域の遺伝子配列を決定する。

4. 研究成果

- (1) TD0-KO マウスでは、血液中における Trp 代謝物の中で Trp が高値を示すこと、さらに脳内における TR とセロトニン濃度が高値を示す事を詳細に明らかにした。
- (2) TD0-KO マウスでは Kyn 代謝経路の代謝物も修飾される事、食事性による代謝物の変化が TD0-KO マウスでどのように修飾されるかを明らかにする事が出来た。
- (3) イタリアのグループを含む国際共同研究により、TD0 が LPS モデルにおける Endotoxin shock による個体の生存を担う自然免疫に重要な寄与をすること、いいかえると TD0 がいないと生存率が低下すること、さらにその標的代謝物として Kyn およびその受容体 (AHR) が重要な寄与をすることを明らかにした (Besse et al., Nature 2014, in press)。
- (4) カナダの患者のゲノム解析の結果、代謝情動疾患の原因に Trp 代謝酵素を同定した。この際の、遺伝子変異のもつ機能的意義についても分子機序解析を進めた。

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9件)

1. Too LK, McQuillan J, Ball H, Kanai M, Nakamura T, Funakoshi H, McGregor I, Hunt N, The kynurenine pathway contributes to long-term neuropsychological changes in experimental pneumococcal meningitis. **Behavioural Brain Research**, 2014 May 17;270C:179-195. doi:

- 10.1016/j.bbr.2014.05.018. [Epub ahead of print]
2. Bessede A, Gargaro M, Pallotta MT, Matino D, Servillo G, Brunacci C, Bicciano S, Mazza EM, Macchiarulo A, Vacca C, Iannitti R, Tissi L, Volpi C, Belladonna ML, Orabona C, Bianchi R, Lanz TV, Platten M, Della Fazio MA, Piobbico D, Zelante T, **Funakoshi H**, et al. **Nature**. 2014 Jun 15. doi: 10.1038/nature13323
  3. Maeta A, Sano M, Fukuwatari T, **Funakoshi H**, Nakamura T, and Shibata K, Contributions of Tryptophan 2,3-dioxygenase and Indoleamine 2,3-dioxygenase to the Conversion of D-Tryptophan to Nicotinamide Analyzed by using Tryptophan 2,3-dioxygenase -Knockout Mice. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, 1-4, 2014. DOI: 10.1080/09168451.2014.905185
  4. Terakata M, Fukuwatari T, Kadota E, Sano M, Kanai M, Nakamura T, **Funakoshi H**, Shibata K. The niacin required for optimum growth can be synthesized from L-tryptophan in growing mice lacking tryptophan-2,3-dioxygenase. **J Nutr**. 143(7):1046-51, 2013. doi: 10.3945/jn.113.176875.
  5. Maeta A, Fukuwatari T, **Funakoshi H**, Nakamura T, Shibata K. Tryptophan-restriction diets help to maintain L-tryptophan homeostasis in tryptophan 2,3-dioxygenase knockout mice. **Int J Tryptophan Res.**, 6(Suppl 1):55-65, 2013. doi: 10.4137/IJTR.S12206.
  6. Noma S, Ohya-Shimada W, Kanai M, Ueda K, Nakamura T and **Funakoshi H**\*. Overexpression of HGF attenuates the degeneration of Purkinje cells and Bergmann glia in a knockin mouse model of spinocerebellar ataxia type 7. **Neurosci Res.**, 773(2):115-21, 2012. (Corresponding author).
  7. Kato T, **Funakoshi H**\*, Kadoyama K, Noma S, Kanai M, Ohya-Shimada W, Mizuno S, Doe N, Taniguchi T, and Nakamura T\*, Hepatocyte growth factor (HGF) overexpression in the nervous system enhances learning and memory performance in mice. **J. Neurosci. Res.**, 90(9):1743-55, 2012 (Corresponding authors).
  8. Kitamura K, Fujiyoshi K, Yamane J, Toyota F, Hikishima K, Nomura T, **Funakoshi H**, Nakamura T, Aoki M, Toyama Y, Okano H, Nakamura M. Human hepatocyte growth factor promotes functional recovery in primates after spinal cord injury. **PLoS One**. 2011;6(11):e27706. doi: 10.1371/journal.pone.0027706.
  9. Shang J, Deguchi K, Ohta Y, Liu N, Zhang X, Tian F, Yamashita T, Ikeda Y, Matsuura T, **Funakoshi H**, Nakamura T, Abe K: Strong neurogenesis, angiogenesis and anti-fibrosis of hepatocyte growth factor in rats brain after transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO). **J Neurosci Res**, 89(1):86-95, 2011.

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

[http://www.asahikawa-med.ac.jp/arec/funakoshis\\_labo/](http://www.asahikawa-med.ac.jp/arec/funakoshis_labo/)

<http://www.asahikawa-med.ac.jp/arec/>

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

船越 洋 (FUNAKOSHI, Hiroshi)

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号：40273685