

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08923

研究課題名(和文) デオキシアデノシンの神経毒性と分解酵素の神経保護作用の解明

研究課題名(英文) Neurotoxicity of deoxyadenosine and neuroprotective effects of adenosine deaminase

研究代表者

太田 宏之(Ohta, Hiroyuki)

防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・薬理学・講師)

研究者番号：20535190

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：アデノシンデアミナーゼ(ADA)は、アデノシンおよびデオキシアデノシンを分解する酵素である。ADAの欠損によって、血中のデオキシアデノシン濃度は増加する。その結果、リンパ球が減少し、免疫不全が引き起こされる。一方で、中枢神経系の発達異常が発生する可能性がある。そのため、デオキシアデノシンが神経毒性を持つか否かを特定することが必要である。本研究では、デオキシアデノシンの神経毒性を調べた。マウスの海馬初代培養細胞および線条体急性スライスの培養液中にデオキシアデノシンを加えた結果、神経細胞死の顕著な増加は観察されなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果、デオキシアデノシンが急性に神経細胞死を引き起こす証拠は得られなかった。このことは、ADA欠損症に付随する神経発達障害は、デオキシアデノシンによる急性の神経毒性ではないことが示唆された。神経発達障害は、ADAそのものの機能の欠失、もしくは細胞分裂期におけるデオキシアデノシンの毒性などによるものと推察された。今後、細胞分裂におけるデオキシアデノシンの毒性発現の研究を進めることで、ADA欠損症における神経発達障害の機序の解明が期待される。

研究成果の概要(英文)：Adenosine deaminase (ADA) is an enzyme that breaks down adenosine and deoxyadenosine. Deficiency of ADA increases the concentration of deoxyadenosine in the blood, resulting in the decrease of lymphocytes and severe immune deficiency. On the other hand, abnormalities in central nervous system development may occur. It is necessary to identify whether or not deoxyadenosine is neurotoxic. In this study, the neurotoxicity of deoxyadenosine was investigated. Deoxyadenosine was added to the culture medium of primary hippocampal cells and acute slices of striatum in mice. As a result, no significant increase in neuronal death was observed.

研究分野：神経科学

キーワード：アデノシンデアミナーゼ デオキシアデノシン

1. 研究開始当初の背景

アデノシンデアミナーゼ(ADA)は、アデノシンおよびデオキシアデノシンを、それぞれイノシンおよびデオキシイノシンに分解する酵素である。ADA が欠損すると (ADA 欠損症) 血中のデオキシアデノシン濃度が増加する。その結果、リンパ球が減少し、重篤な免疫不全が引き起こされる。ADA 欠損症では免疫不全とは別に、中枢神経系の発達異常が発生する場合がある。大脳基底核を含む広範囲の脳部位において体積の減少が発生することが報告されている。ADA の補充療法によって発達障害は予防される。

これに対し、申請者らは ADA が大脳基底核線条体の神経細胞の保護作用を持つことを明らかにした(Tamura, Ohta, Satoh, Nonoyama, Nishida and Nibuya, 2016, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 36(4))。ADA による何らかの神経保護作用によって、ADA 欠損症の発達障害が予防されていることを示唆する。

ADA による神経保護作用の機序としては、次の3通りが考えられる。(1)デオキシアデノシンの神経毒性の抑制 (2)アデノシンの神経毒性の抑制 (3)ADA そのものによる神経保護作用。このうち、(2)は既に十分な研究報告があり、ここでは除外する。まずは(1)のデオキシアデノシンそのものの神経毒性を明らかにしておく必要がある。

2. 研究の目的

デオキシアデノシンによる神経毒性を明らかにすることで、ADA の脳神経保護作用の機序を解明する。

3. 研究の方法

マウスの海馬初代培養細胞を作成し、その培養液中にデオキシアデノシン(100 μ M, 300 μ M)を加えた。その結果、急性の神経細胞死は観察されなかった(図1)。内在性の ADA の作用が想定されるため、ADA 阻害剤であるデオキシコホルマイシンを同時に添加した場合も同様であった。また、マウスの線条体の急性スライスを作成し、その培養液中にデオキシアデノシンを加えた。同様に神経細胞死の顕著な増加は観察されなかった。

dADO 100 μ M dCF30 μ M

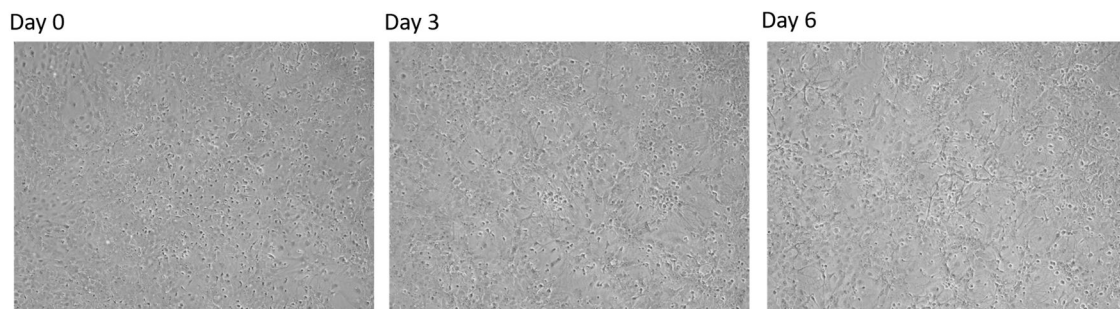


図1 マウス海馬初代培養に対するデオキシアデノシン(dADO)およびアデノシンデアミナーゼ阻害剤デオキシコホルマイシン(dCF)の添加の作用

これらのことから、細胞分裂期においてデオキシアデノシンの毒性が発現するものと推定された。そこで、線維芽細胞に対してデオキシアデノシンとデオキシコホルマイシンを適用した。その結果、7日後にデオキシアデノシンの濃度に依存して細胞死が確認された(図2)。この結果は、細胞分裂期におけるデオキシアデノシンの細胞毒性を示唆している。

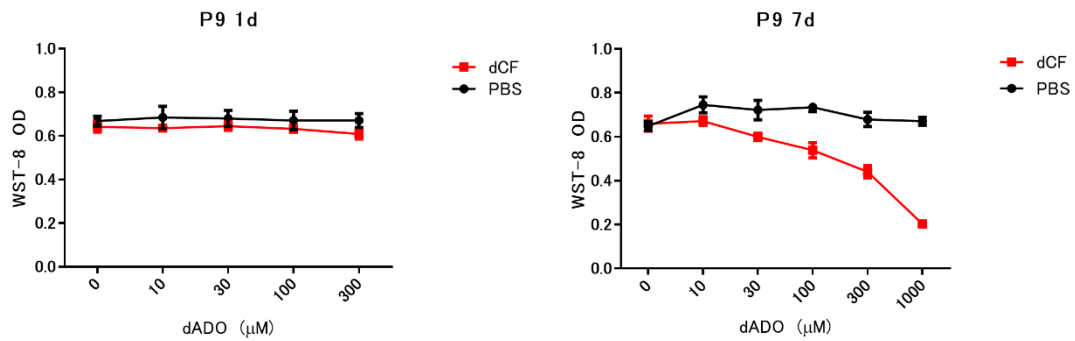


図 2 線維芽細胞に対するデオキシアデノシン(dADO)の毒性

4. 研究成果

本研究の結果、デオキシアデノシンが急性に神経細胞死を引き起こす証拠は得られなかった。このことは、ADA 欠損症に付随する神経発達障害は、デオキシアデノシンによる急性の神経毒性ではない可能性が示唆された。

分裂期にある細胞に対する毒性が確認されたことから、ADA 欠損症におけるデオキシアデノシンの神経毒性は、神経発生段階に対する何らかの影響である可能性が残された。今後、発生段階におけるデオキシアデノシンの細胞毒性を明らかにすることで、ADA 欠損症における障害の発生の予防に役立つことが出来るものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kokubo Nana, Arake Masashi, Yamagishi Kento, Morimoto Yuji, Takeoka Shinji, Ohta Hiroyuki, Fujie Toshinori	4. 巻 2
2. 論文標題 Inkjet-Printed Neural Electrodes with Mechanically Gradient Structure	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ACS Applied Bio Materials	6. 最初と最後の頁 20 ~ 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsabm.8b00574	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 Tsutsui-Kimura Iku, Takiue Hiroyuki, Yoshida Keitaro, Xu Ming, Yano Ryutarō, Ohta Hiroyuki, Nishida Hiroshi, Bouchekioua Youcef, Okano Hideyuki, Uchigashima Motokazu, Watanabe Masahiko, Takata Norio, Drew Michael R., Sano Hiromi, Mimura Masaru, Tanaka Kenji F.	4. 巻 8
2. 論文標題 Dysfunction of ventrolateral striatal dopamine receptor type 2-expressing medium spiny neurons impairs instrumental motivation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 14304 ~ 14304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms14304	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 該当する

1. 著者名 Ohta Hiroyuki, Kohno Yu, Arake Masashi, Tamura Risa, Yukawa Suguru, Sato Yoshiaki, Morimoto Yuji, Nishida Yasuhiro, Yawo Hiromu	4. 巻 112
2. 論文標題 Adrenergic receptor-mediated modulation of striatal firing patterns	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 47 ~ 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2016.05.004	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3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 太田宏之, 田村吏沙, 佐藤泰司, 丹生谷正史, 野々山恵章, 石塚俊晶, 西田育弘
2. 発表標題 アデノシン分解酵素の神経保護作用
3. 学会等名 第90回日本薬理学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 太田 宏之, 田村 史沙, 荒毛 将史, 守本 祐司, 石塚 俊晶
2. 発表標題 アデノシンデアミナーゼ の神経保護作用の解明に向け て
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 太田 宏之, 荒毛 将史, 宝田 悠, 佐鳥 玖 仁朗, 高橋 達二, 守本 祐司, 石塚 俊晶
2. 発表標題 探索行動テストのための 24 時間型オペラント箱の開発
3. 学会等名 第 141 回日本薬理学会関 東部会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 平井靖史, 太田宏之ほか	4. 発行年 2017年
2. 出版社 書肆心水	5. 総ページ数 384
3. 書名 ベルクソン 『物質と記憶』を診断する 時間経験の哲学・意識の科学・美学・倫理学への展開	

〔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	佐藤 泰司 (Satoh Yasushi) (10505267)	防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、 動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・生化学・教授 (82406)	

6. 研究組織（つづき）

	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	丹生谷 正史 (Nibuya Masashi) (00228256)	東北医科薬科大学・医学部・講師 (31305)	
研究分担者	野々山 恵章 (Nonoyama Shigeaki) (40280961)	防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・小児科学・教授 (82406)	