

令和元年6月20日現在

機関番号：31305

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K18366

研究課題名(和文) 脂肪酸結合蛋白質による前帯状皮質GABAシステムの制御機構の解明

研究課題名(英文) Fatty acid binding protein in the anterior cingulate cortex modulates GABAergic system

研究代表者

山本 由似 (YAMAMOTO, Yui)

東北医科薬科大学・医学部・助教

研究者番号：80635087

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、前帯状皮質(ACC)に高発現する脂肪酸代謝分子であるFABP3に着目し、ACCの興奮・抑制バランスが、FABP3によっていかに制御されているのかを明らかにすることを目的とした。その結果、FABP3はACCのパルブアルブミン陽性抑制性介在ニューロンに高い発現を示すことが明らかとなった。また、FABP3KOマウスはACCにおいて、興奮・抑制バランスが、抑制に強く傾いていることを示す電気生理学的特性を示した。さらに、GAD67の発現を、エピゲノム調節機構を介して負に制御していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ACCは、認知・情動行動にかかわる脳領域と相互に線維連絡を持ち、刺激のトップダウンとボトムアップの処理や他の脳領域への適切な制御の割り当ての中心的役割を果たす。本研究の最大の特徴は、ACCの神経回路に特異的な発現を示すFABP3が、高次脳機能に対して担っている意義に着目している点である。FABP3の高次脳機能における役割を明らかにすることは、ACCの脂質代謝異常が精神疾患につながるという新たな知見を提供できる点で独創性を有するといえる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we show that FABP3 is strongly expressed in the GABAergic inhibitory interneurons of the mouse anterior cingulate cortex (ACC). Interestingly, FABP3 KO mice show an increase in the expression of the gene encoding the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase 67 (Gad67) in the ACC. In the ACC of FABP3 KO mice, Gad67 promoter methylation and the binding of methyl-CpG binding protein 2 (MeCP2) and histone deacetylase 1 (HDAC1) to the Gad67 promoter are significantly decreased compared with those in WT mice.

研究分野：神経科学

キーワード：FABP3 FABP GAD67 GABA 抑制性介在神経 抑制性介在ニューロン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

多価不飽和脂肪酸(PUFA)の多くは、食餌からの摂取に依存する必須脂肪酸として知られている。生体膜リン脂質を構成している脂肪酸の PUFA 含有率が高いほど流動性が増し、特に神経細胞においては情報伝達効率が高まる。疫学調査から、統合失調症、双極性障害やうつ病などの精神疾患において、脳内 PUFA が低下していることが明らかになった。しかし、これらの疫学データと精神疾患の関連を結ぶ分子や制御機構は不明である。

PUFA の認知機能を含めた高次脳機能に及ぼす影響と、その制御機構を解明する鍵として、脂肪酸結合蛋白質(FABP)に着目した。FABP は、水に不溶性脂肪酸や脂肪酸代謝物の細胞内取り込み・輸送・代謝の調節を介して、様々な細胞機能に関わっている。中枢神経系において、グリア細胞特異的に発現する FABP7 遺伝子の変異が、ヒト統合失調症患者の遺伝子スクリーニングの結果発見された。一方 FABP3 は、生体内の神経細胞特異的に発現する。FABP3 は、高次脳機能発現に最も重要な神経細胞に発現しているにもかかわらず、未だ細胞生物学的意義の検証がなされていない。FABP3 の機能解析が進まない原因の一つに、FABP3 は脳神経細胞に一様に発現するのではなく、限られた脳領域の特定の神経細胞にのみ発現していることが挙げられる。

2. 研究の目的

申請者は、FABP3 が前帯状皮質(ACC; 認知情報処理や情動表出に関与)に高発現していることを初めて明らかにした。さらに、FABP3 遺伝子欠損(KO)マウスでは探索行動などの情動行動異常や、新奇物体に対する認知行動異常などの高次脳機能異常が起こることを明らかにした。しかし、FABP3 により制御される抑制性介在ニューロンの脂質代謝変化が、ACC に関連する情報処理にいかに関与するのか、全く不明であった。

本研究では、ACC の GABA システムが、FABP3 によっていかに関与しているのか、実験的検証を行うことで、抑制性介在ニューロン内の FABP3 分子が担う GABA システム調節機構の解明と、生体レベルでの高次脳機能に及ぼす作用を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) FABP3 の ACC における詳細なマッピングを、各種神経マーカーを用いた免疫染色を行い解析した。

(2) FABP3 の有無による ACC の興奮・抑制バランスを解析するため、急性脳スライスを用いた、ホールセルパッチクランプ法を施行した。

(3) 予備実験の結果から、FABP3KO マウス ACC では GABA 合成酵素であるグルタミン酸脱炭酸酵素(GAD67)の発現のみが増加していた。GAD67 遺伝子は、DNA メチル化による遺伝子発現の抑制を受けやすく、パニック障害患者では GAD67 プロモーター領域は低メチル化状態にある。FABP3 による GAD67 プロモーター領域へのメチル化修飾への影響を、クロマチン免疫沈降法及びバイサルファイトシーケンス法を用いて検証した。

4. 研究成果

本研究では、以下の点を明らかにすることができた。

(1) 免疫染色による検討で、マウス ACC において、FABP3 の発現がパルプアルブミン(PV)陽性抑制性介在ニューロンに認められた。一方で、錐体ニューロンマーカーであるニューログラーニン(Ng)や PV 以外の抑制性介在ニューロンのサブポピュレーションマーカーであるソマトスタチン(SOM)やカルレチニン(CR)とはほとんど共局在していないことが明らかになった(図1)。

(2) FABP3KO マウスの ACC 第2・3層の錐体ニューロンから、微小興奮性シナプス後電流(mEPSC)と微小抑制性シナプス後電流(mIPSC)を記録したところ、mIPSC の発生頻度が増加していた。一方、mEPSC、mIPSC ともに振幅には変化がなかった(図2)。

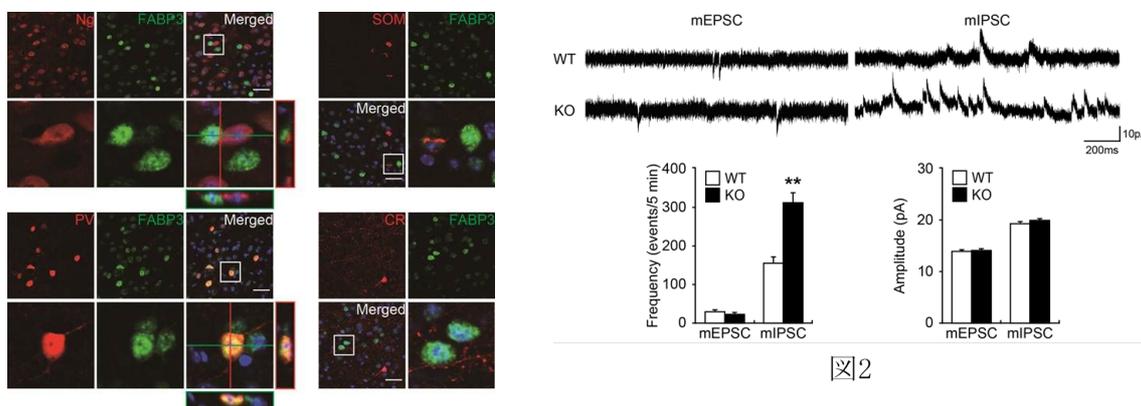


図1

図2

(3) クロマチン免疫沈降法による検討で、メチル化 CpG 結合蛋白質 2 (MeCP2) や、ヒストン脱アセチル化酵素 1 (HDAC1) などの転写抑制因子の GAD67 プロモーター領域への結合が、FABP3 の欠損によって減少していた (図 3)。また、FABP3KO マウス ACC では、GAD67 プロモーター領域は野生型マウスに比較して低メチル化状態にあることが明らかになった (図 4)。

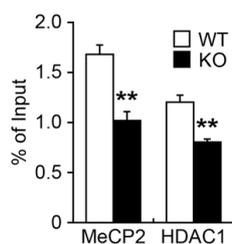


図3

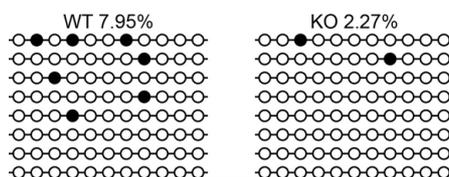


図4

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計6件)

Kamizato K, Sato S, Shil SK, Umaru BA, Kagawa Y, Yamamoto Y, Ogata M, Yasumoto Y, Okuyama Y, Ishii N, Owada Y, Miyazaki H: The role of fatty acid binding protein 7 in spinal cord astrocytes in a mouse model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neuroscience*, 30, 120-129, 2019 (査読有)

(DOI: 10.1016/j.neuroscience.2019.03.050)

Islam A, Kagawa Y, Miyazaki H, Shil SK, Umaru BA, Yasumoto Y, Yamamoto Y, Owada Y: FABP7 Protects Astrocytes Against ROS Toxicity via Lipid Droplet Formation. *Mol Neurobiol.*, in press, 2019 (査読有)

(DOI: 10.1007/s12035-019-1489-2)

Yamamoto Y, Kida H, Kagawa Y, Yasumoto Y, Miyazaki H, Islam A, Ogata M, Yanagawa Y, Mitsushima D, Fukunaga K, Owada Y: FABP3 in the Anterior Cingulate Cortex Modulates the Methylation Status of the Glutamic Acid Decarboxylase67 Promoter Region. *J Neurosci.*, 38, 10411-10423, 2018 (査読有)

(DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1285-18.2018)

Kagawa Y, Umaru BA, Ariful I, Shil SK, Miyazaki H, Yamamoto Y, Ogata M, Owada Y: Role of FABP7 in tumor cell signaling. *Adv Biol Regul.*, 71, 206-218, 2019 (査読有)

(DOI: 10.1016/j.jbior.2018.09.006)

Yasumoto Y, Miyazaki H, Ogata M, Kagawa Y, Yamamoto Y, Islam A, Yamada T, Katagiri H, Owada Y: Glial Fatty Acid-Binding Protein 7 (FABP7) Regulates Neuronal Leptin Sensitivity in the Hypothalamic Arcuate Nucleus. *Mol Neurobiol.*, 55, 9016-9028, 2018 (査読有)

(DOI: 10.1007/s12035-018-1033-9)

Kida H, Tsuda Y, Ito N, Yamamoto Y, Owada Y, Kamiya Y, Mitsushima D: Motor Training Promotes Both Synaptic and Intrinsic Plasticity of Layer II/III Pyramidal Neurons in the Primary Motor Cortex. *Cereb Cortex*, 26, 3494-3507, 2016 (査読有)

(DOI: 10.1093/cercor/bhw134)

[学会発表](計8件)

脂肪酸結合タンパク質を介した細胞内脂質環境の変化がエピゲノムに及ぼす影響

山本由似, 大和田祐二

第124回日本解剖学会学術総会全国学術集会 シンポジウム「脂質による細胞シグナル制御研究の新展開」(2019年3月27日, 朱鷺メッセ, 新潟)

FABP3 in the anterior cingulate cortex modulates the methylation status of the glutamic acid decarboxylase 67 promoter region.

山本由似, 大和田祐二, 福永浩司

第92回日本薬理学会年会(2019年3月14日, 大阪国際会議場, 大阪)

FABP3 in the anterior cingulate cortex mediates methylation status of glutamic acid decarboxylase 67 promoter region.

Yui Yamamoto, Hiroyuki Kida, Dai Mitsushima, Keiju Kamijo, Yuji Owada, Kohji Fukunaga 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (2018年7月5日, 京都国際会館, 京都市)

脂肪酸結合蛋白質 FABP3 による介在ニューロンのエピゲノム調節機構

山本由似, 木田裕之, 美津島大, 福永浩司, 尾形雅君, 上条桂樹, 大和田祐二

第123回日本解剖学会総会(2018年3月28日, 日本医科大学, 武蔵野市)

FABP3 は GAD67 のプロモーター領域のメチル化状態を制御することで認知、情動行動に
与する

山本由似，木田裕之，美津島大，澤田知夫，福永浩司，石田雄介，上条桂樹，大和田祐
二

第 122 回 日本解剖学会総会 (2017 年 3 月 30 日，長崎大学，長崎市)

脂肪酸結合蛋白質 3(FABP3)は前帯状皮質において GAD67 プロモーターのメチル化を制御す
る

山本由似，木田裕之，美津島大，大和田祐二，福永浩司

第 90 回 日本薬理学会年会 (2017 年 3 月 16 日，長崎ブリックホール，長崎市)

前帯状皮質の GABA システム制御機構における脂肪酸結合タンパク質の役割

山本由似，福永浩司，大和田祐二

第 38 回 日本生物学的精神医学会 (2016 年 9 月 9 日，福岡国際会議場，福岡市)

脂肪酸結合蛋白質による前帯状皮質の GABA システム制御

山本由似，石田雄介，上条桂樹，福永浩司，大和田祐二

生体機能と創薬シンポジウム 2016 (2016 年 8 月 26 日，東北大学川内キャンパス，仙台
市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.tohoku-mpu.ac.jp/medicine/lab/kaibou/>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号 (8 桁)：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：大和田 祐二

ローマ字氏名：(OWADA, Yuji)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。