

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K07124

研究課題名(和文)新規オートファジーシステムを活用した脂質代謝制御法の構築と神経疾患発症予防

研究課題名(英文)Control of lipid metabolism by a novel autophagic system for the prevention of neurodegenerative disorders

研究代表者

和田 圭司 (Wada, Keiji)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所・所長

研究者番号：70250222

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では母体脂質の負荷によるシナプスの不安定性が産仔成長後の疾患罹患性に影響するかどうか、われわれが見いだした新規オートファジーシステムが関わるかどうかを検討した。3チャンバーテストを用いた社会性行動評価、文脈性恐怖条件付け評価を用いたが、授乳期における母体マウスの高脂肪食摂取は成長後の産仔において対照群との間に有意な差は見いだせなかった。また新規オートファジーシステムの構成分子について遺伝子操作マウスを作製し、脂質の負荷による影響を現在解析している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在の創薬は「脳の中」に発現する分子を薬剤開発の標的とすることがほとんどである。しかしなかなか良い治療薬が生まれていないのも事実である。我々が行う脳・臓器間ネットワーク研究は「脳の外」に標的を求めるといった新たな発想を提示することになる。昨今流行のバイオマーカー探索についても何をもってバイオマーカーとするかという根本的なところから課題を提出し、解を示す。脳・臓器間ネットワークの概念の浸透は薬効評価型のバイオマーカー開発についても、「脳の外」で最初期から変動するバイオマーカーを探索する必要性を確立することになる。従来型の治療薬開発が功を奏しないなかで、本研究は新たな可能性を提示する。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated whether synaptic instability due to maternal lipid loading affects postnatal morbidity and whether the novel autophagy system we found was involved. The social behavioral evaluation using the three-chamber test and the contextual fear conditioning evaluation were used, but no significant difference was found between the control offspring and the offspring from the maternal mouse with high-fat diet intake during lactation. Besides, we have constructed genetically engineered mice for the constituent molecules of the new autophagy system and are currently analyzing the effects of lipid loading.

研究分野：病態神経科学

キーワード：脳・神経 脂質 オートファジー マウス

1. 研究開始当初の背景

蛋白質、核酸、脂質は生体を構成する重要な分子である。合成、分解を始め代謝制御を正しく行うことは生命機能の維持に必須である。しかし、脂質については、その制御の詳細は蛋白質や核酸ほどには把握されていない。他方、生活習慣は生体の恒常性に重要であり、健康増進を考える上で不可欠な要因となっている。特に食習慣は生活習慣の中心に位置しており、栄養学的観点からも生体機能、脳機能と密接に関係している。

神経疾患では prionoid spreading 仮説、エクソソーム仮説が注目を浴びている。いずれも脳外環境の重要性を指摘するものである。今までのように、「脳の中」だけを見ていたのでは発症メカニズムの解明に至らず、また有効な予防・治療法の開発に至らないことは広く認識されるようになってきた。たとえば、認知症の危険因子として糖尿病が注目されているように、また、腸内細菌叢と神経疾患の関連が注目を浴びているように、代謝や免疫など「脳の外」の早期の出来事が実は神経疾患発症において重要な生物学的意義を持つことが自明になりつつある。

このように生活習慣と神経疾患の関連性について注目が集まっている。しかし、研究開始時において、脂質を中心とした生体代謝と神経疾患の発症の関連性について分子レベルでそのメカニズムを明らかにした研究は乏しかった。

2. 研究の目的

神経疾患の発症予防と治療法の開発を、脂質を中心とした脳と臓器間のネットワークの視点から実施することをめざす。さらに、当該ネットワークに我々が見いだした新規オートファジーシステムがどのように関わるのかを明らかにすることをめざす。

そのため本研究では 幼若期の脂質酸化の亢進が新規オートファジーシステムを介して成人期、老齢期の神経疾患罹患性を悪化させるかどうかを検討する。さらに、新規オートファジーシステム構成因子の解析を通して、予防、治療法の分子標的同定を試みる。併せて発症の最初期変化を検出するバイオマーカーの開発をめざす。

関連して新規オートファジーシステム構成分子の生理機能の解析を進める。

3. 研究の方法

これまでの研究から授乳期の母体の高脂肪食摂取は長期に亘り産仔のシナプス形成障害を誘導することを見いだしている。幼若期の脂質酸化の亢進が成人期、老齢期の神経疾患罹患性に影響するかどうかを解析する。

我々が見いだした新規オートファジーシステムの構成分子について遺伝子操作マウスを作製する。当該マウスについて脂質代謝を分析するとともに、幼若期の脂質酸化の亢進が成人期以降の疾患罹患性に影響するかどうかを上記同様に解析する。

また、当該の構成分子について、機能・構造関連の解析を進め、その生理機能、病態生理機能を明らかにする。

4. 研究成果

授乳期に母体マウスに高脂肪食摂取を負荷した際の産仔への影響を行動科学的に検討することにした。これまで、妊娠前から離乳に至るまでの間高脂肪食を負荷した母体マウスの産仔への影響を行動科学的に検討しているが、今回は、授乳期における高脂肪食摂取の影響性に焦点を当てることにした。解析は産仔の成長後の表現型を行動科学的に観察することで行った。対照は、通常食を摂取した母体マウスから出生した産仔とした。その結果、3チャンパーテストを用いた社会性行動評価、文脈性恐怖条件付け評価を実施したがいずれにおいても対照群と比較して有意な差は見いだせなかった。

我々が見いだした新規オートファジーシステム RNautophagy の構成因子について、遺伝子操作マウスを作製した。現在その表現型解析を行うと共に、高脂肪食負荷に対する感受性、抵抗性の解析を進めている。また、構成因子の一つである SIDT2 につき機能構造連関の解析を進めた。その結果、細胞質側のアルギニンに富んだ配列が拡散のリソソーム腔内への移行に重要であることを細胞レベルで見出した。また、食組成の変動が精神科学的に、行動科学的にどのような変化をもたらすかについて併せて個体レベルで解析した。その結果、不飽和脂肪酸のうちオメガ3に富んだ食事を与えられたマウスはうつ様行動が軽減するが、オメガ3による抗うつ様効果には側坐核のドーパミンシステムが関わることを見出した。

今後は、幼若期の脂質酸化の亢進が成人期、老齢期の神経疾患罹患性を亢進させるかどうかについて継続して解析し、幼若期の脂質酸化防止の有効性について検証を加えていく。さらに、遺伝子操作マウスの解析を進め、脂質酸化の分子機構や脂質酸化の作用点として新規オートファジーシステムが関わることを実証し、予防、治療法開発に必要な分子標的を同定する。

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 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Suzuki, M., Wada, K., Sango, K., Nagai, Y	4. 巻 119
2. 論文標題 Pathological role of lipid interactions with α -synuclein in Parkinson's disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurochem Int	6. 最初と最後の頁 97-106
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuint.2017.12.014.	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 Takeuchi, E., Yamada, D., Suzuki, S., Saitoh, A., Itoh, M., Hayashi, T., Yamada, M., Wada, K., Sekiguchi, M.	4. 巻 15
2. 論文標題 Participation of the nucleus accumbens dopaminergic system in the antidepressant-like actions of a diet rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS One	6. 最初と最後の頁 e0230647
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0230647	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 Hase, K., Contu, V.R., Takahashi, M., Kabuta, C., Hakuno, F., Takahashi, S.I., Fujiwara, Y., Wada, K., Kabuta, T.	4. 巻 16
2. 論文標題 Cytosolic domain of SIDT2 carries an arginine-rich motif that binds to RNA/DNA and is important for the direct transport of nucleic acids into lysosomes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/15548627.2020.1712109.	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
---------------------------	-----------------------	----