

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2022

課題番号：17K08564

研究課題名（和文）酸化ストレスを介した神経発達機構の解明

研究課題名（英文）Analysis of oxidative stress-mediated postnatal neuronal development and behavior

研究代表者

大歳 維知子（西島維知子）（Nishijima, Ichiko）

東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・講師

研究者番号：70600394

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本申請研究において、ペプチドホルモンであるセクレチンの受容体遺伝子欠損マウスで見られる社会行動異常と、酸化ストレスの量的変化との関連性に着目し、神経発達時の酸化ストレスの蓄積と、成獣における行動の概日リズムへの効果を解析した。その結果、セクレチン受容体欠損マウス成獣において、恒暗条件下での活動周期が有意に短縮することを見出した。さらに、概日リズム中枢である視床下部・視交叉上核から出力される摂食制御に注目し、摂食行動を解析した結果、同マウスが野生マウスと同様の給餌予知活動が有することを明らかにした。本結果を通して、概日リズムから摂食行動へつながる一連の内分泌制御の一端を明らかにすることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

視床下部摂食中枢は、脳内において酸化ストレスの影響を受ける可能性が高い領域の一つであり、本研究を通して概日リズムから摂食行動へつながる一連の内分泌制御の一端を明らかにすることができた。本申請研究課題の成果は、学会報告並びに学術雑誌への発表を通して、社会へ発信することができた。

研究成果の概要（英文）：In this study, we focused on the relationship between the social behavior changes observed in mice lacking the receptor gene for the peptide hormone secretin and quantitative changes in oxidative stress. We analyzed the accumulation of oxidative stress during postnatal neurodevelopment and its effects on behavioral circadian rhythms in adult animals. We found that the activity cycle was slightly shortened in secretin receptor-deficient adult mice under constant-dark conditions. Furthermore, we analyzed the feeding behavior of adult mice deficient in secretin receptors, focusing on the feeding control output from the hypothalamus suprachiasmatic nucleus, which is the center of circadian rhythm, and found that these mice have the same feeding anticipatory activity as wild mice. Through these results, we clarify a part of the series of endocrine regulation that leads from circadian rhythm to feeding behavior.

研究分野：神経内分泌、行動遺伝学

キーワード：酸化ストレス 神経発達 セクレチン 概日リズム

## 1. 研究開始当初の背景

酸化ストレスの原因となる活性酸素種 ROS は、脳神経細胞に障害を与える毒性因子として作用する一方で、細胞増殖等の生理的機能も持つことが知られている。

申請者は、ペプチドホルモンであるセクレチンの受容体遺伝子欠損マウスで見られる社会行動異常が、抗酸化ストレス制御因子 Nrf2 遺伝子との二重欠損により、正常に回復することを見出した。そこで「セクレチンシグナルの欠失による酸化ストレス量の低下が、シナプス形成等の神経発達に悪影響を与え、その結果として社会行動異常を生じさせる」という作業仮説を立て、本仮説を検証するために、セクレチンシグナル依存的な酸化ストレス応答遺伝子動態と酸化ストレスの影響を受けやすい脳領域の解析することにした。

## 2. 研究の目的

本研究課題では、まず、生後の幼若期の脳におけるセクレチン依存的な ROS の関与を明らかにし、酸化ストレスを標的とした社会行動の改善効果を検証することを目的とした。

さらに、成獣脳において酸化ストレスの影響を受けやすい視床下部領域に着目し、同領域が司る神経行動へのセクレチンシグナルの関与を明らかにすることを第二の目的とした。

## 3. 研究の方法

- (1) 生後発達期のセクレチン依存的な脳内の酸化ストレスの蓄積領域 (ROS 産生箇所) について、マロンジアルデヒド (malondialdehyde: MDA) を中心に、酸化ストレス測定試薬を用いて免疫組織染色法により特定する。また生後のシナプス形成が活発な脳領域から mRNA を抽出し、酸化ストレス応答に関わる遺伝子の発現についてリアルタイム PCR 法により解析する。
- (2) 脳視床下部領域におけるセクレチン受容体遺伝子の発現を組織染色法により確認し、同領域が制御する概日リズムについて、輪回し行動記録の変化により解析する。

## 4. 研究成果

先行研究でセクレチン受容体遺伝子の高発現を確認している前頭前皮質、海馬、視床下部領域に注目し、同領域のシナプス形成が活発な生後 14 日齢・21 日齢における酸化ストレスの蓄積をした。解析方法として、ROS の産生領域・産生量の解析と、酸化ストレス応答遺伝子の発現量解析を用いて実施した。

また、セクレチン受容体欠損マウスに対する酸化ストレスの影響の検討を進めていく上で、行動の概日リズムに与える効果を検証した。その結果、セクレチン受容体欠損マウスにおいて、野生型マウスと比較して恒暗条件下での活動周期が有意に短縮していることを明らかにした。[1]

本研究結果を精査し、概日時計中枢である視床下部・視交叉上核とその出力先の神経領域におけるセクレチン受容体の発現を確認した。

さらに体内時計中枢である視床下部・視交叉上核の出力先として摂食制御に与える影響を精査するため、セクレチン受容体欠損マウスの摂食行動解析を実施した。視床下部摂食中枢は酸化ストレスの影響を受けやすい領域であり、同マウスの行動変化が期待されたが、野生型と同様にセクレチン受容体欠損マウスにおいても、昼 4 時間の給餌に対して

給餌予知輪回し活動が観察されること、制限給餌後の絶食期間においても給餌予知活動が認められることを見出した。本結果は、セクレチンシグナリングが給餌予知リズムを司る食餌性概日振動体と強く関わっていないことを示唆した。[2]

視床下部摂食中枢は、脳内において酸化ストレスの影響を受ける可能性が高い領域の一つであり、本申請研究を通して概日リズムから摂食行動へつながる一連の内分泌制御の一端を明らかにすることができた。

<引用文献>

- [1] Sugiyama M, Nishijima I, Miyazaki S, Nakamura TJ. Secretin receptor-deficient mice exhibit altered circadian rhythm in wheel-running activity. *Neurosci Lett.* 2020 Mar 23; 722:134814.
- [2] Sugiyama M, Nishijima I, Nakamura W, Nakamura TJ. Secretin receptor-deficient mice exhibit robust food anticipatory activity. *Neurosci Lett.* 2022 Feb 16; 772:136462.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Sugiyama Mizuki, Nishijima Ichiko, Nakamura Wataru, Nakamura Takahiro J.	4. 巻 772
2. 論文標題 Secretin receptor-deficient mice exhibit robust food anticipatory activity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 136462 ~ 136462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2022.136462	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 -

1. 著者名 Ogishima Soichi, Nagaie Satoshi, Yamamoto Masayuki, the Tohoku Medical Megabank Project Study Group (当該Study Group にIchiko Nishijima含む) et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 dbTMM: an integrated database of large-scale cohort, genome and clinical data for the Tohoku Medical Megabank Project	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-021-00175-5	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 -

1. 著者名 Sugiyama Mizuki, Nishijima Ichiko, Miyazaki Shota, Nakamura Takahiro J.	4. 巻 722
2. 論文標題 Secretin receptor-deficient mice exhibit altered circadian rhythm in wheel-running activity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 134814 ~ 134814
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2020.134814	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 -

1. 著者名 Ishida Noriko, Aoki Yuichi, Katsuoka Fumiki, Nishijima Ichiko, Nobukuni Takahiro, Anzawa Hayato, Bin Li, Tsuda Miyuki, Kumada Kazuki, Kudo Hisaaki, Terakawa Takahiro, Otsuki Akihito, Kinoshita Kengo, Yamashita Riu, Minegishi Naoko, Yamamoto Masayuki	4. 巻 161
2. 論文標題 Landscape of electrophilic and inflammatory stress-mediated gene regulation in human lymphoblastoid cell lines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Free Radical Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 71 ~ 83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2020.09.023	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 -

1. 著者名 Minegishi Naoko, Nishijima Ichiko, Nobukuni Takahiro, Kudo Hisaaki, Ishida Noriko, Terakawa Takahiro, Kumada Kazuki, Yamashita Riu, Katsuoka Fumiki, Ogishima Soichi, Suzuki Kichiya, Sasaki Makoto, Satoh Mamoru, Tohoku Medical Megabank Project Study Group, Yamamoto Masayuki	4. 巻 248
2. 論文標題 Biobank Establishment and Sample Management in the Tohoku Medical Megabank Project	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 45 ~ 55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.248.45	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 -

1. 著者名 Hattori Hiromitsu, Kitamura Akane, Takahashi Fumiaki, Kobayashi Norio, Sato Akiko, Miyauchi Naoko, Nishigori Hidekazu, Mizuno Satoshi, Sakurai Kasumi, Ishikuro Mami, Obara Taku, Tatsuta Nozomi, Nishijima Ichiko, Fujiwara Ikuma, Kuriyama Shinichi, Metoki Hirohito, Yaegashi Nobuo, Nakai Kunihiko, Arima Takahiro	4. 巻 17
2. 論文標題 The risk of secondary sex ratio imbalance and increased monozygotic twinning after blastocyst transfer: data from the Japan Environment and Children 's Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Reproductive Biology and Endocrinology	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) 10.1186/s12958-019-0471-1	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 -

1. 著者名 Iwama Noriyuki, Metoki Hirohito, Nishigori Hidekazu, Mizuno Satoshi, Takahashi Fumiaki, Tanaka Kosuke, Watanabe Zen, Saito Masatoshi, Sakurai Kasumi, Ishikuro Mami, Obara Taku, Tatsuta Nozomi, Nishijima Ichiko, Sugiyama Takashi, Fujiwara Ikuma, Kuriyama Shinichi, Arima Takahiro, Nakai Kunihiko, Yaegashi Nobuo	4. 巻 42
2. 論文標題 Association between alcohol consumption during pregnancy and hypertensive disorders of pregnancy in Japan: the Japan Environment and Children 's Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 85 ~ 94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-018-0124-3	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 -

1. 著者名 Iwama Noriyuki, Metoki Hirohito, Nishigori Hidekazu, Mizuno Satoshi, Takahashi Fumiaki, Tanaka Kosuke, Watanabe Zen, Saito Masatoshi, Sakurai Kasumi, Ishikuro Mami, Obara Taku, Tatsuta Nozomi, Nishijima Ichiko, Sugiyama Takashi, Fujiwara Ikuma, Kuriyama Shinichi, Arima Takahiro, Nakai Kunihiko, Yaegashi Nobuo	4. 巻 -
2. 論文標題 Blood pressure changes during twin pregnancies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 1 ~ 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000001846	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 -

1. 著者名 Ishikawa Tomofumi, Obara Taku, Nishigori Hidekazu, Nishigori Toshie, Metoki Hirohito, Ishikuro Mami, Tatsuta Nozomi, Mizuno Satoshi, Sakurai Kasumi, Nishijima Ichiko, Murai Yuriko, Fujiwara Ikuma, Arima Takahiro, Nakai Kunihiko, Yaegashi Nobuo, Kuriyama Shinichi, Mano Nariyasu	4. 巻 -
2. 論文標題 Update on the prevalence and determinants of folic acid use in Japan evaluated with 91,538 pregnant women: the Japan Environment and Children's Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	6. 最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14767058.2018.1494712	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 -

1. 著者名 Nishigori Hidekazu, Obara Taku, Nishigori Toshie, Metoki Hirohito, Ishikuro Mami, Mizuno Satoshi, Sakurai Kasumi, Tatsuta Nozomi, Nishijima Ichiko, Fujiwara Ikuma, Arima Takahiro, Nakai Kunihiko, Mano Nariyasu, Kuriyama Shinichi, Yaegashi Nobuo	4. 巻 5
2. 論文標題 Drug Use before and during Pregnancy in Japan: The Japan Environment and Children's Study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pharmacy	6. 最初と最後の頁 21~21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmacy5020021	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 -

1. 著者名 Kuriyama Shinichi, Metoki Hirohito, Kikuya Masahiro, Obara Taku, Ishikuro Mami, Yamamoto Masayuki, The Tohoku Medical Megabank Project Study Group (当該Study Group にIchiko Nishijima含む) et al.	4. 巻 49
2. 論文標題 Cohort Profile: Tohoku Medical Megabank Project Birth and Three-Generation Cohort Study (TMM BirThree Cohort Study): rationale, progress and perspective	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 18~19m
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ije/dyz169	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 -

1. 著者名 Shiraishi Rena, Morita Satomi, Goto Yoshikuni, Mizoguchi Yasushi, Nakamura Wataru, Nakamura Takahiro J.	4. 巻 93
2. 論文標題 Diurnal variations of triglyceride accumulation in mouse and bovine adipocyte derived cell lines	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Animal Science Journal	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/asj.13802	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 -

1. 著者名 Haraguchi Atsushi、Du Yao、Shiraishi Rena、Takahashi Yuki、Nakamura Takahiro J.、Shibata Shigenobu	4. 巻 20
2. 論文標題 Oak extracts modulate circadian rhythms of clock gene expression in vitro and wheel-running activity in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sleep and Biological Rhythms	6. 最初と最後の頁 255 ~ 266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s41105-021-00365-2	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 -

[学会発表] 計4件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 杉山瑞樹、西島維知子、中村渉、中村孝博
2. 発表標題 セクレチン受容体欠損マウスにおける給餌予知活動
3. 学会等名 第27回日本時間生物学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西島維知子、杉山瑞輝、中村孝博
2. 発表標題 セクレチン受容体遺伝子欠損マウスにおける社会行動と概日周期
3. 学会等名 第29回日本行動神経内分泌研究会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉山瑞輝、西島維知子、中村孝博
2. 発表標題 セクレチン受容体欠損マウスにおける概日リズム変化
3. 学会等名 第25回日本時間生物学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ichiko Nishijima, Noriko Ishida, Hisaaki Kudo, Kaname Kojima, Riu Yamashita, Yosuke Kawai, Takahiro Nobukuni, Takahiro Terakawa, Atsushi Hozawa, Kozo Tanno, Soichi Ogishima, Mamoru Sato, Atsushi Shimizu, Makoto Sasaki, Masao Nagasaki, Masayuki Yamamoto, Naoko Minegishi, The Tohoku Medical Megabank Project Study Group
2. 発表標題 Quality management of TMM biobank, population-based biobank in Japan
3. 学会等名 Global Biobank Week (Joint Society of ISBER, BBMRI-ERIC, and ESBB) (国際学会)
4. 発表年 2018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	中村 孝博  (Takahiro Nakamura)  (00581985)	明治大学・農学部・教授   (32682)	
研究分担者	吉崎 嘉一  (Yoshizaki Kaichi)  (50393161)	愛知県医療療育総合センター発達障害研究所・障害モデル研究部・研究員   (83902)	

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
---------	---------