

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09330

研究課題名(和文) ストレスに対するRCAN1遺伝子の制御機構解明

研究課題名(英文) Mechanical analysis of RCAN1 on stress disorders

研究代表者

神田 享勉 (KANDA, Tsugiyasu)

金沢医科大学・医学部・教授

研究者番号：40261838

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)：カルシニューリン1(RCAN1)の調節因子は、神経系の可塑性を調節する脳由来神経刺激因子(BDNF)を調節することによってうつ病状態に關与する可能性がある。ApoE遺伝子多型は、アルツハイマー病(AD)の発症における最も強力な遺伝的危険因子の1つである。そこで、神経および心臓保護の役割の両方を調べた。ApoEノックアウト認知機能障害マウスで、自発的な有無にかかわらず高脂肪または低脂肪食を与え3ヶ月間の動きを解析した。高脂肪食と運動の組み合わせは、うつ病の障害を減らすことができる。運動と低脂肪食は、心臓保護につながる。RCAN1発現の誘導は神経可塑性と心臓機能の両方に影響する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満や認知症に於いて、高脂肪食は善か悪かの結論がない。また運動との組み合わせでは、認知機能にどう影響するかは不明である。そこで、本研究では認知機能障害マウスモデルを用いて3か月の食事と運動により解析した。結果として、高脂肪食と運動の組み合わせは、うつ病の障害を減らすことができる。更に、運動と低脂肪食は、心臓保護につながる。あまり低脂肪食偏重で運動すると、逆に認知機能改善には作用しないということである。逆に高脂肪食で運動しないと認知機能にも心臓保護にも悪影響を及ぼすものである。

研究成果の概要(英文)：Regulators of calcineurin 1 (RCAN1) may be involved in depression by regulating the brain-derived neurostimulatory factor (BDNF) that regulates the plasticity of the nervous system. ApoE gene polymorphisation is one of the most potent genetic risk factors in the onset of Alzheimer's disease (AD). Therefore, both the role of nerve and cardiac protection were examined. ApoE knockout cognitive impairment mice were given a high fat or low fat diet with or without voluntary and analyzed movements for three months. The combination of high fat diet and exercise can reduce depression disorders. Exercise and a low fat diet lead to heart protection. Induction of RCAN1 expression affects both neuroplasticity and cardiac function.

研究分野：生活習慣病

キーワード：RCAN1 BDNF 認知症 高脂肪食 運動

## 1. 研究開始当初の背景

RCAN1 (Regulator of calcineurin 1)は栄養や環境因子等の外的ストレス適応を制御している。RCAN1 遺伝子は主に神経細胞や心筋、骨格筋細胞に発現し、Alzheimer 病誘発、心筋障害や骨格筋線維化、感染免疫の悪化など個々の疾患に対する報告はあるが、全身制御のホメオスタシスに関する報告はない。RCAN1 は脳神経由来の神経誘導因子であるBDNF (Brain Derived Neurotropic Factor) をコントロールしている。(文献1, 2)

## 2. 研究の目的

我々はBDNF 発現が脳細胞変性保護に働き、同時に心筋障害の改善を報告してきた(文献3)。そこでRCAN1 が栄養や環境要因など外的ストレスによる臓器障害を防御する機構を運動療法、薬物療法で誘導し、心臓、脳、骨格筋、免疫機能への全身治療解明を目的とする。(文献1, 2)

## 3. 研究の方法

生後2か月のApoEノックアウトマウスに高脂肪食を3か月投与し動脈硬化で肥満のマウスモデルができる。認知症かつ高脂血症になり抑うつ状態も誘導される。自発運動、食事制限、抗糖尿病薬でRCAN1、BDNF発現誘導と共に、認知症、心筋障害、骨格筋線維化、免疫不全の改善を解析する。実験は、高脂肪食+自発運動群(HFEX)、高脂肪食+運動なし群(HFNE)、低脂肪食+自発運動群(LF+EX)、低脂肪食+運動なし群(LFNE)に分け、認知機能とうつ状態および脳の海馬と心筋での発現誘導変化を解析した。

## 4. 研究成果

運動を伴う高脂肪食は、海馬におけるRCAN1 mRNAの誘発発現を用いた強制水泳試験によって調べられたうつ病機能を改善した(下図のFig. 1)。運動を伴う低脂肪食は体重の減少、心臓体重/体重比を増加させ、肥満ApoEノックアウトマウスにおける心筋細胞におけるRCAN1の発現増加と運動せずに低脂肪食と比較して循環トリグリセリドを低下させた。

高脂肪食と運動の組み合わせは、うつ病機能を低下させ、運動と低脂肪食は、心臓保護につながる可能性がある。RCAN1 発現の誘導は、神経可塑性と心臓変調の両方に好影響を与えたと考える(文献4)。

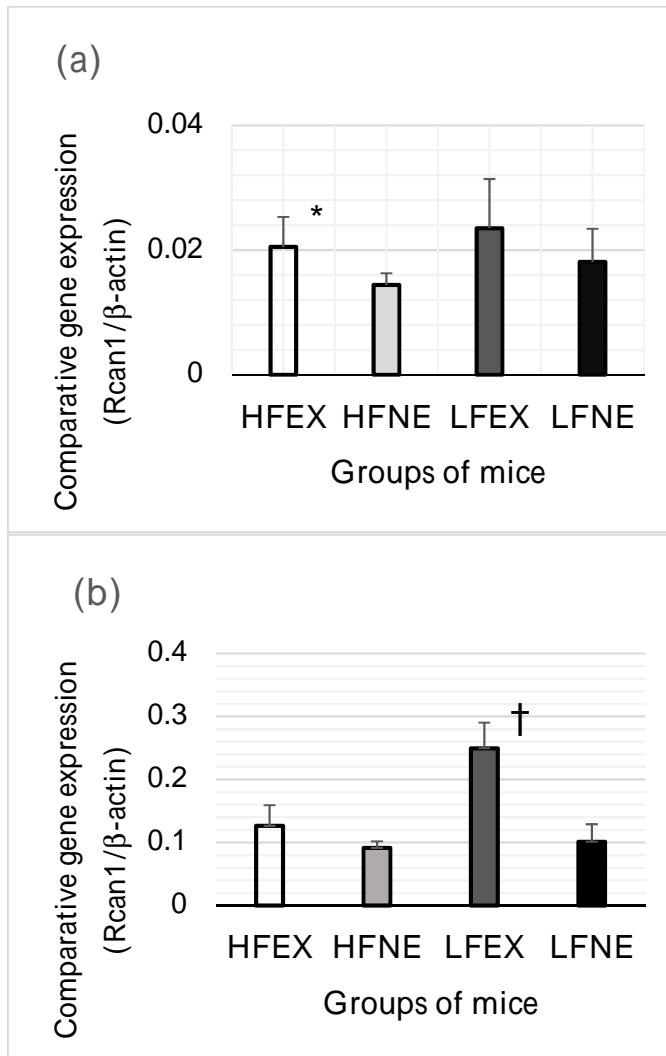
## 文献

1. Yun Y, Zhang Y, Zhang C, et al. Regulator of calcineurin 1 is a novel RNA binding protein to regulate neuronal apoptosis. *Mol Psychiatry* 2019. Epub ahead of print 27 Aug 2019. DOI: 10.1038/s41380-019-0487-0
2. Corbalan JJ and Kitsis RN. RCAN1-calcineurin axis and the set-point for myocardial damage during ischemia-reperfusion. *Circ Res* 2018; 122: 796–798.
3. Kanda T, Mori M, Kasamaki Y, et al. Chronic voluntary exercise-induced BDNF and RCAN1 is associated with improved cognition and depressive mode in ApoE<sup>-/-</sup> mice with obese. *J Physiother Res* 2018; 2: 8.
4. Deelen J, Evans DS, Arking DE, et al. A meta-analysis of genome-wide

association studies identifies multiple longevity genes. *Nat Commun* 2019; 10: 3669.

### 图表

Fig. 1. RCAN1 (regulator of calcineurin 1) expression in (a) hippocampi and (b) hearts of each group. HFEX: High-fat diet with exercise; HFNE: high-fat diet with no exercise; LFEX: low-fat diet with exercise; LFNE: low-fat diet with no exercise. \* $P < 0.05$  vs. HFNE, † $P < 0.05$  vs. LFNE. Error bars represent SD.



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 3件）

1. 著者名 Takagi S, Machida Y, Kobata T, Sakamoto D, Sakamoto S, Kanda T.	4. 巻 46
2. 論文標題 Log-transformed B-type natriuretic peptide as a prognostic predictor in patients undergoing cardiovascular surgery	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Int Med Res	6. 最初と最後の頁 4934-4944
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Higashikawa T, Ito T, Mizuno T, Ishigami K, Kohori M, Mae K, Sangen R, Usuda D, Saito A, Iguchi M, Kasamaki Y, Fukuda A, Saito H, Kanda T, Okuro M.	4. 巻 46
2. 論文標題 The effects of 12-month administration of tofogliflozin on electrolytes and dehydration in mainly elderly Japanese patients with type 2 diabetes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Int Med Res	6. 最初と最後の頁 5117-5126
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Masayuki Mori, Wentao He, Yasuhiro Kawasaki, Nobuo Kato, Yuji Kasamaki and Tsugiyasu Kanda	4. 巻 13
2. 論文標題 Alogliptin, DPP4 Inhibitor, Improved Cognitive and Depressive Function in Obese ApoE <sup>-/-</sup> Mice with Modification of BDNF in Hippocampus	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1079-1085
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3923/ijp.2017.1079.1085	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
---------------------------	-----------------------	----