

令和 2 年 5 月 15 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09761

研究課題名(和文) HCNPから視たCognitive reserve分子メカニズムの解明

研究課題名(英文) The resolution of molecular mechanism on cognitive reserve by HCNP function

研究代表者

松川 則之 (Matsukawa, Noriyuki)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授

研究者番号：20305543

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：HCNP発現抑制は、海馬神経活動が抑制されていること、海馬striatum oriensのコリン作動性神経終末が萎縮していること、海馬内のACh量が低下していることを明らかにした(モデル動物：特許出願)。HCNP過剰発現は、合成S26CAオリゴマーによる海馬神経活動抑制を阻止することが分かった。コリン作動性神経活動とアミロイド仮説の関連性を明らかにする手段として新規遺伝子動物を作成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HCNP維持が、海馬神経活動維持に関与する可能性が予定通り示される可能性がある。この結果は、コリン作動性神経活動とアミロイド仮説を介して、認知機能維持(認知予備能)の分子メカニズムの一部が明らかになる可能性がある。創薬における新たな分子標的になる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The reduction of Hippocampal cholinergic neurostimulating peptide (HCNP) may induce the inhibition of theta oscillation in CA1, and exhibit a diminished cholinergic projection to CA1 and direct decrease of acetylcholine concentration in hippocampus. While synthetic A oligomers suppressed the hippocampal glutamatergic activity in a concentration-dependent manner, HCNP prevents the suppression of hippocampal glutamatergic neuronal activity induced by synthetic A oligomers. To clarify the cholinergic effect on memory impairment in APP gene-mutated model, we achieved to generate a novel model; APP knock-in mice with HCNP knockout, being Alzheimer's model with lower cholinergic function from medial septal nucleus to hippocampus.

研究分野：神経内科学

キーワード：HCNP コリン作動性神経 認知機能障害 認知予備能

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アミロイド 蛋白質を標的としたいくつかの臨床治験が行われたが、残念ながらアミロイドは減るものの認知症の進行は止まらないことが分かった。孤発性アルツハイマー病においては、アミロイド 蛋白質以外の何らかの因子が認知機能障害に関与している可能性が否定できない。一方、老人斑や神経原線維変化を認めても、認知症を発症しない症例が存在する (Cognitive reserve : CR)。これらの症例では、長い教育期間・知的職業の従事や余暇の活動的な過ごし方など、生活習慣との関連が指摘されている (Stern Y, 2012 Lancet Neurol)。しかしながら、その分子メカニズムは明らかにされていない。豊かな環境で飼育されたラットでは、アミロイドオリゴマーによる海馬神経活動抑制に抵抗できる。これは、2 adrenergic neuronの活動が促進された結果、海馬グルタミン酸作動性神経が活性化されたことによる (Selkoe 2013, Neuron)。一方、これまでの多くの報告では、海馬神経調節は、主に内側中隔核からのコリン作動性神経によって行われ、臨床的にも抗認知症薬としてChoE阻害剤の有用性が示されている。

申請者の研究室では、ラット海馬組織可溶成分より、前脳基底野 (内側中隔核) のChAT活性を誘導し、アセチルコリン産生を促進するペプチド (海馬由来コリン作動性神経刺激ペプチド:HCNP)を発見した。これまでに、この因子およびその前駆体蛋白について以下のことを明らかにしてきた。(Ojika K, Matsukawa N, 2000, Prog Neurobiol) 内側中隔核のChAT量を増加させる HCNP過剰発現では、不完全活性状態の海馬グルタミン作動性神経活動を賦活する アルツハイマー病脳海馬神経において、極早期よりHCNP-pp発現が低下する等を明らかにしてきた。

2. 研究の目的

本申請では、HCNP を介した中隔から海馬に投射されるコリン作動性神経の活性が、CR メカニズムの一つとして、機能しうるか? を明らかにする。今回の申請では以下の点について検討する。そのために、期間内に以下の点を明らかにする。

HCNP 過剰発現によって、アミロイドオリゴマーによる海馬神経抑制を阻止できるか?

HCNP 発現抑制によって、アミロイドオリゴマーによる海馬神経抑制が増強されるか?

ヒト剖検脳における検証

高度神経病理を有し、認知機能が維持された患者における中隔核コリン作動性神経残存数

軽度神経病理を有し、認知機能が進行した患者における中隔核コリン作動性神経残存数

3. 研究の方法

電気生理学的手法を用いて以下を確認する

i)HCNP 過剰発現した海馬 (HCNP Tgマウス) では合成S26CA オリゴマーによる活動抑制に抵抗性を示すこと

ii)HCNP 発現抑制海馬では低濃度S26CA オリゴマーで活動抑制されること
個体での行動解析

i) APP KIにおけるHCNP 過剰発現 (HCNP Tgとの交配) は記憶障害の程度が軽減するか

ii) APP KIにおけるHCNP 発現抑制 (HCNP KOとの交配) は記憶障害の程度が増悪するか

ヒト剖検脳において、アミロイド量・認知機能およびHCNP 量の相関により検証する

4. 研究成果

HCNP 過剰発現海馬では、合成 S26CA オリゴマーによる海馬神経活動抑制に対して抵抗性を示すことを確認した。また、HCNP ノックアウトマウスでは、海馬神経活動が抑制されていること、海馬 striatum oriens のコリン作動性神経終末が萎縮していること、マイクロダイアリース法で Ach 量が低下していること、VACHT が低下していること、今回の評価では行動学的に記憶障害は認められないことを確認した。HCNP ノックアウトマウス海馬における、合成 S26CA オリゴマーによる海馬神経活動抑制が促進している可能性があり検証中である。また、APP KI と HCNP KO 交配マウスおよび APP KI と HCNP Tg 交配マウスにおける、行動評価による認知予備能 (CR) 評価を期間内に予定した。既に行動評価を目的としたマウスは準備でき、解析を開始したところ、生後 3 か月時点では明らかな表現型に変化はなかった。今後、3 か月毎に経時的に評価を行う予定である。ヒト剖検脳を用いた、アミロイド量、中隔核コリン作動性神経残存数および認知機能との相関の検討を試みた。しかし、ヒト剖検脳において安定的に中隔核の同定することは非常に困難であった。現在、マイネルト核に対象を変更して検討を再開した。

概ね予定通りに実験を遂行し、結果が得られたものと考えられる。今回の結果から、HCNPw p介したコリン作動性神経活動は、認知予備能のメカニズムの一つになるかも知れない。さらにコリン仮説とアミロイド仮説の関係性を解明することは、新規認知症治療薬の創薬に向けた治療標的が明らかにされるかも知れない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Sato T, Ohi Y, Kato D, Mizuno M, Takase H, Kanamori T, Borlongan CV, Haji A, Matsukawa N	4. 巻 26
2. 論文標題 Hippocampal Cholinergic Neurostimulating Peptide as a Possible Modulating Factor against Glutamatergic Neuronal Disability by Amyloid Oligomers.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell transplantation	6. 最初と最後の頁 1542-1550
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/0963689717721232	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 Madokoro Y, Yoshino Y, Kato D, Sato T, Mizuno M, Kanamori T, Shimazawa M, Hida H, Hara H, Yoshida M, Borlongan CV, Ojika K, Matsukawa N.	4. 巻 20(21)
2. 論文標題 Reduced Cholinergic Activity in the Hippocampus of Hippocampal Cholinergic Neurostimulating Peptide Precursor Protein Knockout Mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 E5367
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms20215367.	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 Ikeda T, Sakurai K, Matsukawa N, Yoshida M.	4. 巻 408
2. 論文標題 Atrophic mammillary bodies with hypointensities on susceptibility-weighted images: A case-study in Korsakoff syndrome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurol Sci.	6. 最初と最後の頁 116551
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jns.2019.116551.	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 Ikeda T, Iwasaki Y, Sakurai K, Akagi A, Riku Y, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Matsukawa N, Yoshida M.	4. 巻 408
2. 論文標題 Correlating diffusion-weighted MRI intensity with type 2 pathology in mixed MM-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurol Sci.	6. 最初と最後の頁 116515
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jns.2019.116515.	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 Yamanaka T, Uchida Y, Sakurai K, Kato D, Mizuno M, Sato T, Madokoro Y, Kondo Y, Suzuki A, Ueki Y, Ishii F, Borlongan CV, Matsukawa N.	4. 巻 10(4)
2. 論文標題 Anatomical Links between White Matter Hyperintensity and Medial Temporal Atrophy Reveal Impairment of Executive Functions.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Aging Dis.	6. 最初と最後の頁 711-718
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2019.00802.	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 Yamada G, Ueki Y, Oishi N, Oguri T, Fukui A, Nakayama M, Sano Y, Kandori A, Kan H, Arai N, Sakurai K, Wada I, Matsukawa N.	4. 巻 10
2. 論文標題 Nigrostriatal Dopaminergic Dysfunction and Altered Functional Connectivity in REM Sleep Behavior Disorder With Mild Motor Impairment.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Neurol.	6. 最初と最後の頁 802
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2019.00802.	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

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 遺伝子改変非ヒト動物及びその作製方法	発明者 松川則之	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-084543	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----