

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：32409
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2018～2022
課題番号：18K06899
研究課題名（和文）消化管の脂質センサーを起点とした腸脳相関解明と作用点とした神経疾患治療への応用

研究課題名（英文）Elucidation of the gut-brain interaction starting from the lipid sensor in the gastrointestinal tract and its application to the treatment of neurological disorders

研究代表者
吉川 圭介（Yoshikawa, Keisuke）

埼玉医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10435860
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）：消化管に発現しているGPR120は食事の脂質を感知するセンサー受容体である。我々はGPR120ノックアウトマウスの海馬で重篤な神経炎症反応が常に起きていることを明らかとしている。今回、神経科学的解析によりGPR120ノックアウトマウスが運動能力、記憶学習能が低いことを明らかとした。消化管のGPR120の機能不全、つまり食事の脂質を腸管が適切に感知しないことによる脳内の神経炎症が、運動能力、記憶学習能の低下の引き金になっていると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

GPR120はDHAやEPAなどのn-3系脂肪酸の受容体である。我々の研究結果は、GPR120機能不全が神経炎症により、運動能力、記憶学習能の低下を引き起こすことを明らかとした。食事のn-3系脂肪酸を腸管においてGPR120が感知することが、神経炎症を抑え脳保護効果を発揮すると考えられる。また、食事でn-3系脂肪酸を摂取していても、GPR120に機能不全がある場合、腸管でn-3系脂肪酸などが適切に感知できないため、神経炎症反応が起きてしまう可能性がある。ヒトにおいてもGPR120遺伝子の変異が報告されており、その場合n-3系脂肪酸生理活性が十分に発揮できないと考えられる。

研究成果の概要（英文）：GPR120 is expressing in the gastrointestinal tract and is a sensor receptor that senses dietary lipids. We show that severe neuroinflammatory responses are consistently present in the hippocampus of GPR120 knockout (KO) mice. In this study, neurological analysis revealed that GPR120-knockout mice have low motor and memory learning abilities. The neuroinflammation in the brain due to a dysfunction of GPR120 in the gastrointestinal tract, i.e. the intestinal tract not properly sensing dietary lipids, is thought to trigger a decline in motor performance, memory and learning ability.

研究分野：神経薬理、脂質生化学

キーワード：腸脳相関 脂質メディエーター 神経変性疾患

1. 研究開始当初の背景

多価不飽和脂肪酸の受容体である GPR120 は腸管に発現しており、食事の脂肪酸に応答してインクレチンであるグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) の分泌を促進する。GPR120 ノックアウト (KO) マウスは肥満を発症し、ヒトにおいても GPR120 の変異が肥満発症に関わることが報告されている。我々の研究グループは、GPR120KO マウスの海馬体積の萎縮、炎症性メディエーター Prostaglandin (PG) D₂ の過剰産生、ミクログリアの活性化を明らかとしている。そして、ミクログリアが PGD₂ を産生し、その PGD₂ によりミクログリアが活性化されるオートクラインな PGD₂-ミクログリア神経炎症サイクルが GPR120KO マウスの海馬で常に起きていることも明らかとした。さらには、非ステロイド性抗炎症薬であるインドメタシン投与により、PGD₂ 産生を阻害すると、PGD₂-ミクログリア神経炎症サイクルを抑制し、GPR120KO マウスの海馬体積が増加することを見出している。

2. 研究の目的

本研究は、腸管における GPR120 の機能不全が記憶学習能や運動能力に与える影響を解析する。さらには脳内ミエリンが破壊される脱髄性神経疾患である多発性硬化症 (Multiple sclerosis: MS) に、GPR120 機能不全が関わるかどうかを調べることも目的とした。

3. 研究の方法

GPR120KO マウスをコントロールとして野生型 (WT) マウスと比較して、各種行動学的な解析を行った。生活習慣を調べるために睡眠時間を測定し、母親マウスの育児を観察した。カイニン酸 (KA) によるけいれん発作をスコア評価した。神経科学的な行動解析としてロータロッド、高床十字式迷路、Y 字迷路、モリス水迷路試験を行った。

MS 実験動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) モデルに GPR120KO マウスと WT マウスを用いた。30 日後までの EAE 病態スコアを評価した。

4. 研究成果

マウスの行動を録画して無働時間を睡眠時間として測定した。GPR120KO マウスの睡眠時間は WT マウスと有意な差が見られなかった (Data not shown)。PGD₂ には睡眠誘発作用があり、GPR120KO マウスは海馬における PGD₂ 産生が常に増加しているため、GPR120KO マウスの睡眠時間が増加すると考えられたが、影響はなかった。

WT マウスは育児放棄率、喰殺率がともに 0% であったが、GPR120KO マウスの育児放棄率は 22.5%、喰殺率が 12.5% であり、GPR120KO マウスに育児放棄が見られた。

KA 投与後 180 分間の痙攣をスコア化して評価した。GPR120KO マウスのけいれん発作は WT マウスと同程度であった (Fig. 1)。

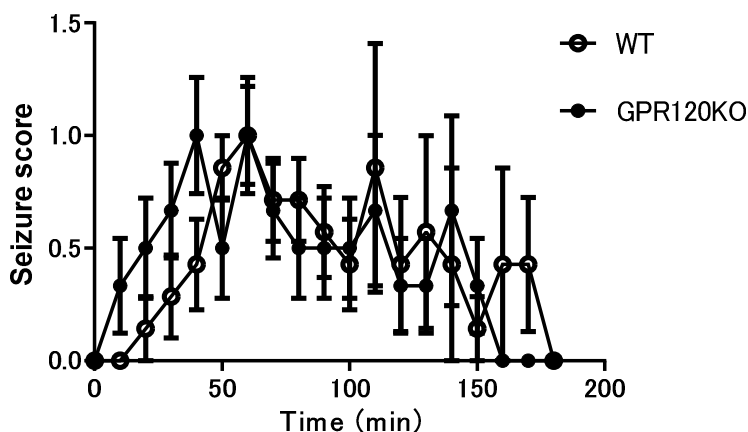


Fig.1 KA誘発けいれんスコア

ロータロッドによる運動能力試験において、GPR120KO マウスは WT マウスに比べて、3 日間の測定すべてにおいて運動能力が低かった (Fig. 2)

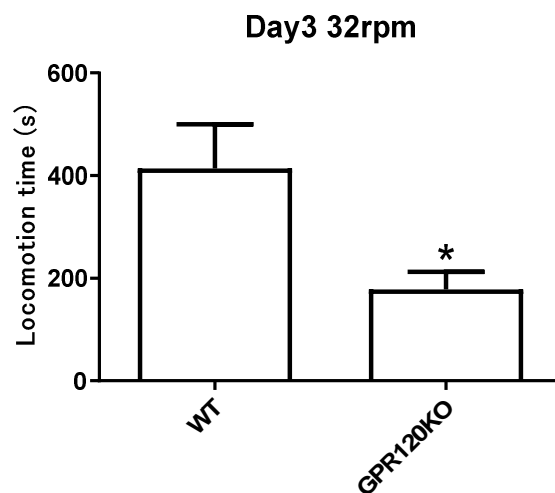
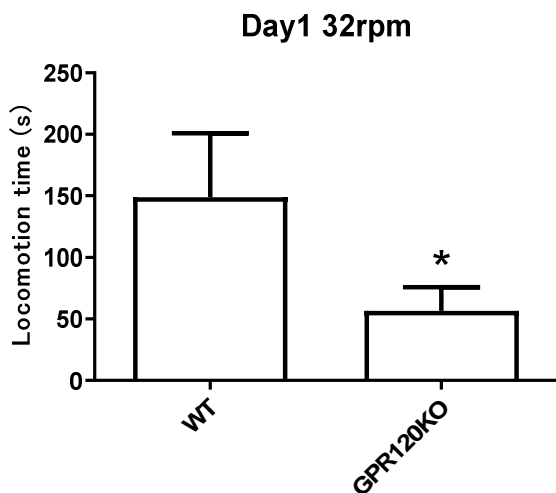
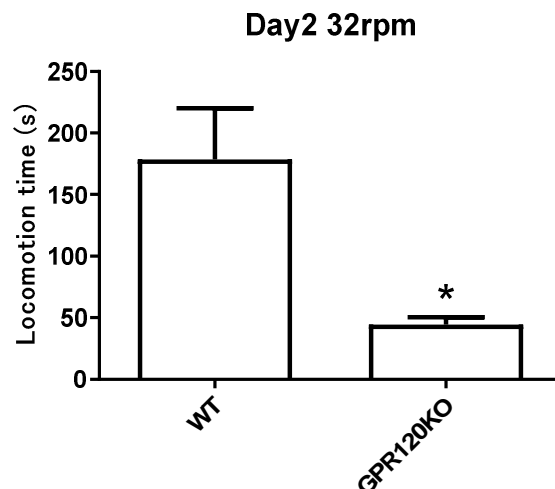


Fig. 2 運動継続時間

高床式十字迷路試験において、マウスは暗い場所を好み、暗所の滞在時間の長さは不安様行動の指標となる。GPR120KO マウスは明所にいる時間が短く、暗所にいる時間が長かった (Fig. 3)。GPR120KO マウスは WT マウスよりも不安様行動が高い傾向が見られた。

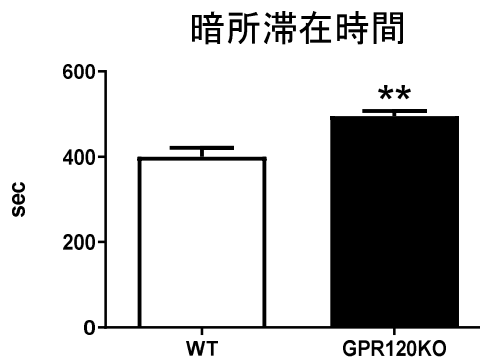
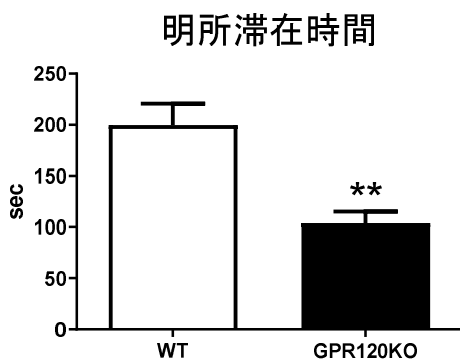


Fig. 3 明所・暗所滞在時間

記憶学習能を Y 字迷路 (Fig. 4) モリス水迷路試験 (Fig. 5) により評価した。12 カ月齢、24 カ月齢のどちらにおいても、GPR120KO マウスは WT マウスに比べて、Y 字迷路の正答率が低かった (Fig. 4)。モリス水迷路試験は、マウスがプラットホームへたどり着く遊泳時間が短いほど、記憶学習能が高い。GPR120KO マウスは WT にくらべ遊泳時間が長く、記憶学習能の低下が見られた (Fig. 5)。

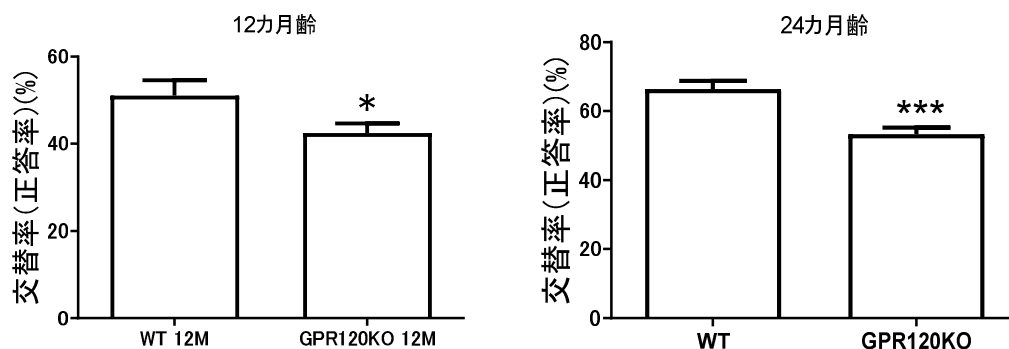


Fig. 4 Y字迷路試験

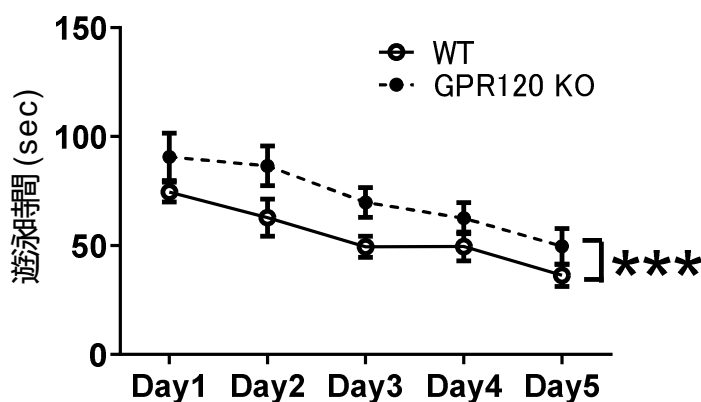


Fig. 5 モリス水迷路試験

EAE スコアは GPR120KO マウスと WT マウスで差が見られなかった (Fig. 6)。自己免疫性の神経炎症に関して、GPR120 の影響は見られなかった。

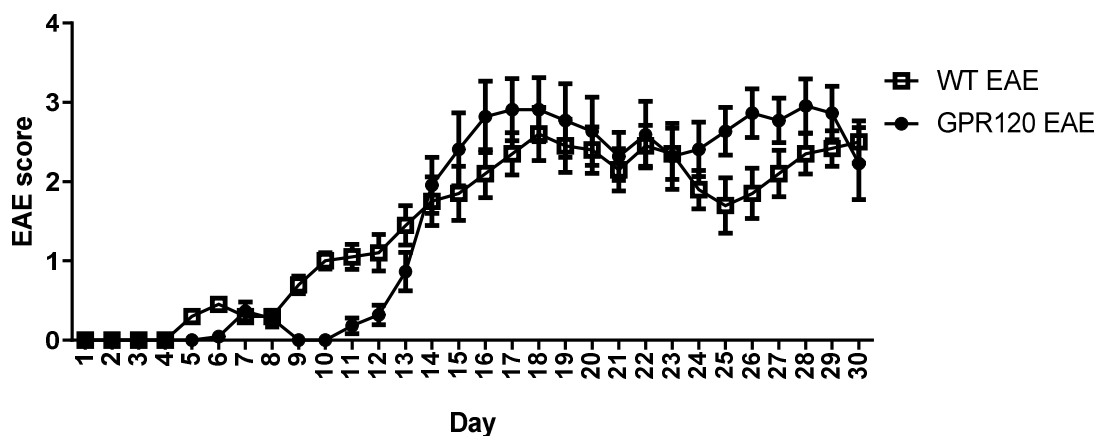


Fig. 6 EAE病態スコア

研究の結果、GPR120KO マウスは運動能力、記憶学習能が低いことが明らかとなった。海馬で起きている PGD₂-ミクログリア神経炎症サイクルが関わっていると考えられ、現在それらの解析を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Fukasawa Keiko, Gotoh Mari, Uwamizu Akiharu, Hirokawa Takatsugu, Ishikawa Masaki, Shimizu Yoshibumi, Yamamoto Shinji, Iwasa Kensuke, Yoshikawa Keisuke, Aoki Junken, Murakami-Murofushi Kimiko	4. 巻 11
2. 論文標題 2-Carba-lysophosphatidic acid is a novel -lysophosphatidic acid analogue with high potential for lysophosphatidic acid receptor activation and autotaxin inhibition	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-96931-2	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 -

1. 著者名 Iwasa Kensuke, Yamamoto Shinji, Yamashina Kota, Yagishita-kyo Nan, Maruyama Kei, Awaji Takeo, Takei Yoshinori, Hirasawa Akira, Yoshikawa Keisuke	4. 巻 18
2. 論文標題 A peripheral lipid sensor GPR120 remotely contributes to suppression of PGD2-microglia-provoked neuroinflammation and neurodegeneration in the mouse hippocampus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12974-021-02361-2	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 -

1. 著者名 Yagishita-Kyo Nan, Ikai Yuki, Uekita Tomoko, Shinohara Akio, Koshimoto Chihiro, Yoshikawa Keisuke, Maruyama Kei, Yagishita Sosuke	4. 巻 551
2. 論文標題 Testosterone interrupts binding of Neurexin and Neuroligin that are expressed in a highly socialized rodent, Octodon degus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 54 ~ 62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.03.015	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 Igarashi Miki, Iwasa Kensuke, Yoshikawa Keisuke	4. 巻 165
2. 論文標題 Feeding regulation by oleoylethanolamide synthesized from dietary oleic acid	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids	6. 最初と最後の頁 102228 ~ 102228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.plefa.2020.102228	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 Yamamoto Shinji, Sakemoto Chiaki, Iwasa Kensuke, Maruyama Kei, Shimizu Kuniyoshi, Yoshikawa Keisuke	4. 巻 144
2. 論文標題 Ursolic acid treatment suppresses cuprizone-induced demyelination and motor dysfunction via upregulation of IGF-1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 119 ~ 122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2020.08.002	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 Shimizu Yoshibumi, Fukasawa Keiko, Yamamoto Shinji, Shibaike Yuki, Tsukahara Ryoko, Ishikawa Masaki, Iwasa Kensuke, Yoshikawa Keisuke, Gotoh Mari, Murakami-Murofushi Kimiko	4. 巻 150
2. 論文標題 Evaluation of the pharmacokinetics of 2-carba-cyclic phosphatidic acid by liquid chromatography-triple quadrupole mass spectrometry	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Prostaglandins & Other Lipid Mediators	6. 最初と最後の頁 106450 ~ 106450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prostaglandins.2020.106450	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 山本梓司, 後藤真里, 室伏きみ子, 吉川圭介	4. 巻 9月号
2. 論文標題 環状ホスファチジン酸類縁体を用いた多発性硬化症新規治療薬開発プロジェクト	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ニューサイエンス社 Medical Science Digest	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) なし	査読の有無 無
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 Shibaike Yuki, Gotoh Mari, Ogawa Chinatsu, Nakajima Shingo, Yoshikawa Keisuke, Kobayashi Tetsuyuki, Murakami-Murofushi Kimiko	4. 巻 19
2. 論文標題 2-Carba cyclic phosphatidic acid inhibits lipopolysaccharide-induced prostaglandin E2 production in a human macrophage cell line	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100668 ~ 100668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2019.100668	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

〔学会発表〕 計21件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Yoshikawa K
2. 発表標題 A peripheral lipid sensor GPR120 remotely suppresses Prostaglandin D2-Microglia Neuroinflammation Cycle
3. 学会等名 Asia Natural Product Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩佐健介、山本梓司、平澤明、丸山敬、吉川圭介
2. 発表標題 Dysfunction of a peripheral lipid sensor GPR120 causes PGD2-microglia-provoked neuroinflammation and neurodegeneration in the mouse hippocampus
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩佐健介、山本梓司、春田力、平澤明、丸山敬、吉川圭介
2. 発表標題 食事性肥満原因遺伝子GPR120が神経炎症、海馬発達に及ぼす影響
3. 学会等名 第31回神経行動薬理若手の集い
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本梓司、岩佐健介、春田力、丸山敬、吉川圭介
2. 発表標題 多発性硬化症モデルマウスの運動機能におけるミクログリアの寄与
3. 学会等名 第31回神経行動薬理若手研究者の集い
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山岸杏、岩佐健介、山本梓司、丸山 敬、吉川圭介
2. 発表標題 メラノーマ細胞における脂肪酸合成酵素の機能解析
3. 学会等名 第31回神経行動薬理若手の集い
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩佐健介、浅井将、丸山敬、清水邦義、吉川圭介
2. 発表標題 Effect of forest bioresources for amyloid- protein and working memory performance
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉川圭介
2. 発表標題 生理活性脂質を基軸とした生化、病理、薬理学的研究キャリアパス
3. 学会等名 第93回日本生化学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉川圭介
2. 発表標題 神経炎症における生理活性脂質 創薬への応用と腸脳相関
3. 学会等名 第63回日本神経化学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 阿部琴絵、岩佐健介、浅井将、丸山敬、清水邦義、吉川圭介
2. 発表標題 記憶学習およびアミロイド タンパク質に対する森林由来天然資源の効果
3. 学会等名 第29回神経行動薬理若手の集い
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 酒本千誠、山本梓司、岩佐健介、丸山敬、清水邦義、吉川圭介
2. 発表標題 ウルソール酸の脱髄抑制効果
3. 学会等名 第29回神経行動薬理若手の集い
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武田乃ノ佳、山本梓司、岩佐健介、丸山敬、清水邦義、吉川圭介
2. 発表標題 脱髄モデルマウスにおける食用キノコの脱髄抑制効果
3. 学会等名 第29回神経行動薬理若手の集い
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yamamoto S, Iwasa K, Gotoh M, Maruyama K, Murofushi K, Yoshikawa K
2. 発表標題 Cyclic phosphatidic acid derivative is a novel drug candidate for multiple sclerosis
3. 学会等名 7th China-Japan joint meeting of basic and clinical pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武田乃ノ佳、山本梓司、岩佐健介、丸山敬、清水邦義、吉川圭介
2. 発表標題 脱髓モデルマウスにおける食用キノコの脱髓抑制効果
3. 学会等名 第29回神経行動薬理若手の集い
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 酒本千誠、山本梓司、岩佐健介、丸山敬、清水邦義、吉川圭介
2. 発表標題 ウルソール酸の脱髓抑制効果
3. 学会等名 第29回神経行動薬理若手の集い
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部琴絵、岩佐健介、浅井将、丸山敬、清水邦義、吉川圭介
2. 発表標題 記憶学習およびアミロイド タンパク質に対する森林由来天然資源の効果
3. 学会等名 第29回神経行動薬理若手の集い
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Yoshikawa, S Yamamoto, K Iwasa, M Gotoh, K Maruyama, K. Murakami-Murofushi
2. 発表標題 Protective and therapeutic role of 2-carba-cyclic phosphatidic acid in Multiple Sclerosis mouse models
3. 学会等名 The 11th Pan-Asian Committees on Treatment and Research in Multiple Sclerosis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 T. Nakao, K. Iwasa, M. Ishikawa, S. Yamamoto, T. Adachi, K. Yoshikawa
2. 発表標題 Experimental trial to evaluate the preventive effect of aerobic exercise on the neuronal disease
3. 学会等名 The 23rd annual conference of East Asian sport and exercise science society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 M. Igarashi, K. Iwasa, K. Yoshikawa, D. Piomelli
2. 発表標題 Disruption of satiety factor OEA production in the gut by imbalanced nutrition of fat and carbohydrate.
3. 学会等名 The 13th Congress of The International Society For The Study Of Fatty Acids And Lipids (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩佐健介、鈴木正彦、丸山敬、平澤明、吉川圭介
2. 発表標題 食事性肥満が神経炎症、海馬発達に及ぼす影響
3. 学会等名 第28回神経行動薬理若手の集い
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 曾我健斗、山本梓司、鈴木正彦、後藤真里、室伏きみ子、吉川圭介
2. 発表標題 環状ホスファチジン酸のミエリン再生促進メカニズム解析
3. 学会等名 第28回神経行動薬理若手の集い
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小杉山捷、鈴木正彦、吉川圭介、柳下 姜楠
2. 発表標題 自然発症アルツハイマー病モデル・デグーの疾患関連遺伝子解析
3. 学会等名 第28回神経行動薬理若手の集い
4. 発表年 2019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
---------------------------	-----------------------	----

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