

令和 3 年 5 月 28 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07354

研究課題名(和文) 社会的行動に障害をきたす認知症の発症メカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of pathogenic mechanism of sociality impaired dementia

研究代表者

丸山 敬 (Maruyama, Kei)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：30211577

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)：我々は特定の認知症にも見られる、社会的行動の障害についてその発症機序を明らかにするべく、社会的行動に重要な役割を果たしているニューロリギンとニューレキシンというシナプス接着分子に着目した。ニューロリギンとニューレキシンはシナプス間隙にて結合することが重要であるが、本研究によって、その結合に男性ホルモンであるテストステロンが干渉作用を及ぼすことを初めて示した。更に、テストステロンが直接ニューレキシンと結合することを明らかにした。これらのことから、本研究によって社会的行動を惹起する重要な分子メカニズムが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日常生活を営む上で、多大な影響が出てしまう認知症の中でも、記憶障害に関する知見や研究は日々進んでいる。しかしその一方で、認知症が呈する他の症状については、その影響に反して理解が深まっていないのが現状である。本研究により、認知症によって引き起こされる社会的行動の分子メカニズムの一端を明らかにした。その事自体が学術的に重要な意義を果たしているが、更には、認知症による社会的行動の障害がどのような分子のどのような働きによって起こっているかを明らかにすることで、症状の改善のためにどのような処置を行えば良いのか、探索するために重要な知見となる。

研究成果の概要(英文)：Sociality is one of the main functions of human activities and impaired in dementia. We focused on Neurexin and Neuroligin as sociality-related genes, which are genetically related to autism spectrum disorder in human. Recently, they are also said to be related to Alzheimer disease. Neurexin and Neuroligin are localized at pre- and post-synapses, respectively. They bind each other to exert effects of synaptic differentiation and maturation. Therefore, we explored effectors on the Neurexin-Neuroligin binding. According to our results, testosterone, one of the male hormones, directly binds to Neurexin and intercepts intercellular Neurexin-Neuroligin binding. Moreover, it is of high interest that testosterone is another key molecule of the higher incidence of autism in male. These results may promote understanding toward the pathogenic mechanism of sociality impaired dementia.

研究分野：神経病理学・薬理学

キーワード：ニューロリギン ニューレキシン 認知症

1. 研究開始当初の背景

認知症研究の現状は、神経原線維変化や老人斑を始めとした「原因」とされる物質を取り除く手立てを考案することや、発症メカニズムの解明という名目で様々な環境において原因物質の増減を検討することが主流になっている。しかし、どのような分子がどのような神経回路に働きかけることで認知症の諸症状を引き起こすのか、本当の原因を明らかにするような研究は余り行われていない。更に、認知症研究では主に記憶障害に関する研究が大多数を占めている。しかし、認知症には記憶障害以外にも多岐にわたる症状がある。例えば、認知症の一種であるピック病は顕著な記憶障害が見られない代わりに、規律を無視するといった社会性行動の異常を呈することが知られている。ピック病は「タウオパチー」と呼ばれる、タウタンパク質が異常に集積した凝集体が生じる疾病群の一つである。タウタンパク質は、微小管と結合するドメインが3つのもの(3R)と4つのもの(4R)と大別して2種類のアイソフォームに分けられる。またアイソフォームの発現はヒトの場合、出生前は3R タウが主であり、出生後は3R タウ・4R タウ共に発現することが知られている。一方マウスの場合でも、出生前に3R タウが主であるのは同様である。だが、出生後には4R タウが主になり、3R タウはあまり見られなくなる。このような発現アイソフォームの変化は、神経細胞の発生・発達と密接に寄与していると考えられる。その証拠として非常に興味深いことに、社会性が損なわれるピック病においては、3R のみが変性して凝集することが知られている。

このような、社会性行動の異常といった生活の困難に直結する障害を引き起こすメカニズムを明らかにすることで、症状を軽減し「生活の質」を向上させるような手立てを考案することに繋がるかもしれない。

2. 研究の目的

ピック病などで見られるような社会性の異常について、その発症メカニズムを分子生物学的な観点から明らかにすることを目的とする。

社会性行動に重要である分子として、本研究ではニューレキシン(NRXN)とニューロリギン(NLGN)に着目した。NRXNとNLGNとはシナプス間隙にて結合して、シナプスの形成や維持に重要な役割を果たしている。このNRXN-NLGN結合が社会性行動の発出に深く関わっている。また、近年NRXNとNLGNの両方が認知症と関わっていると示唆されている。これらのことから、本研究では認知症における社会性行動の障害の分子メカニズムを明らかにするために、NRXN-NLGN結合に影響を与える因子を探査する。また、タウタンパク質とNRXN-NLGN結合との関係を検証することで、タウオパチーにおいて社会性行動の障害が起こるメカニズムを明らかにする。

3. 研究の方法

培養細胞COS-7を用いて、NRXNとNLGNとを強制発現させ、その結合を共免疫沈降実験を用いて評価した。この際、NRXNとNLGNのシナプス間隙における細胞間の接着を再現するため、別々の細胞にそれぞれNRXNとNLGNを発現させたものを混合することで、細胞間接着を評価する共免疫沈降実験系を新たに立ち上げた。この実験系を用いて、NRXN-NLGN結合に影響を与える因子を探査するために、性ホルモン各種およびコルチコステロンを添加した。また、タウタンパク質の様々なアイソフォームを本実験系に発現させることで、タウタンパク質の各種アイソフォームがNRXN-NLGN結合に与える影響を検討した。

4. 研究成果

共免疫沈降の結果、性ホルモンの中でも、男性ホルモンであるテストステロンが顕著にNRXN-NLGN結合を阻害することが明らかになった。また、テストステロンを付加したビーズを用いた沈降実験により、テストステロンのNRXN-NLGN結合干渉作用は、テ

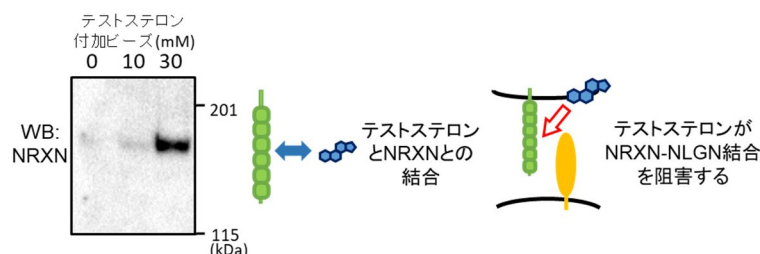


図1 テストステロンとNRXNとNRXN-NLGN結合

テストステロンが直接NRXNと結合することに起因するものであることが示された(図1)。テストステロンは男児の脳の発達において重要な役割を果たし、また成長した後も脳内に存在し、認知機能に影響を与えていることが知られている。しかし、本研究で得られた知見は全く新規に見出されたものであり、テストステロンが社会性行動の異常を引き起こす、メカニズムの一端を明らかにした(Yagishita et al., 2021)。

また、タウタンパク質と NRXN、NLGN に関しては、3R タウを発現させた時の方が、4R タウを発現させた時に比べて、NLGN-NRXN の結合が強くなる傾向を認めた。また、発現させるタウのアイソフォームを変えることで、細胞の形態にも変化が見られた。3R タウを発現させた方が、4R タウを発現させた時よりも突起が多くなる傾向があった(図 2)。

これらのことから、本研究によって新たに、テストステロンが社会性行動を制御する可能性が示された。また、その作用は NRXN-NLGN 結合を阻害するために生じること、そのためにシナプス形成に異常が生じる可能性が示唆された。更に、タウタンパク質のアイソフォームの違いによっても突起形成やシナプス形成に変化が生じることが示唆された。

今後は、認知症と社会性行動の関連について、テストステロンを用いた

NRXN-NLGN 結合阻害と個体の行動の変化および、タウタンパク質のアイソフォーム依存的な変性が行動に影響を及ぼすのかを検討し、引き続き社会性行動障害の原因となる分子メカニズムを明らかにすることを目指していく。

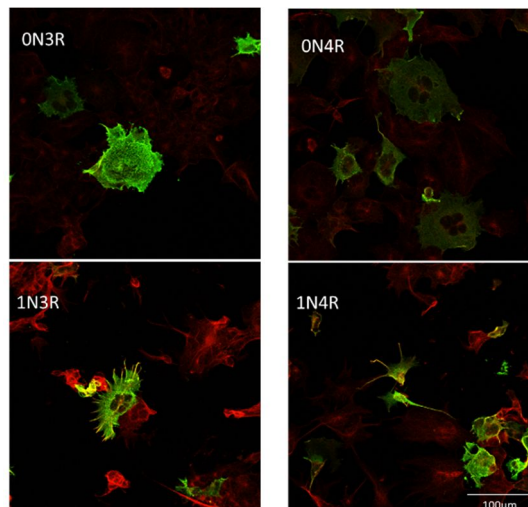


図 2 タウアイソフォーム存在下での細胞形態

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 2件）

1. 著者名 Seki Tsuneyoshi, Kanagawa Motoi, Kobayashi Kazuhiro, Kowa Hisatomo, Yahata Naoki, Maruyama Kei, Iwata Nobuhisa, Inoue Haruhisa, Toda Tatsushi	4. 巻 295
2. 論文標題 Galactin 3-binding protein suppresses amyloid- production by modulating -cleavage of amyloid precursor protein	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 3678 ~ 3691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.008703	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 Suo Satoshi, Harada Kazuki, Matsuda Shogo, Kyo Koki, Wang Min, Maruyama Kei, Awaji Takeo, Tsuboi Takashi	4. 巻 39
2. 論文標題 Sexually Dimorphic Regulation of Behavioral States by Dopamine in Caenorhabditis elegans	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 4668 ~ 4683
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2985-18.2019	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 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 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 1件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 柳下 姜楠、蜜澤千春、小杉山捷、上北朋子、丸山敬、伊海結貴、篠原明男、越本知大、柳下聡介
2. 発表標題 遺伝子改変によらないアルツハイマー病モデル・デグー
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳下 姜楠、上北朋子、伊海結貴、篠原明男、越本知大、柳下聡介、丸山敬
2. 発表標題 高度な社会性を有する齧歯類 <i>O. degus</i> の遺伝情報を用いた新たな自閉症スペクトラム障害発症メカニズムの解明
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会（招待講演）
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 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 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 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
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suo S, Harada K, Matsuda S, Kyo K, Wang M, Maruyama K, Awaji T, Tsuboi T
2. 発表標題 Sexually dimorphic dopaminergic signaling regulates behavioral states of <i>C. elegans</i>
3. 学会等名 International <i>C. elegans</i> Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 周防 諭、原田 一貴、松田 翔吾、姜興起、王 旻、丸山 敬、淡路 健雄、坪井 貴司
2. 発表標題 ドーパミンは線虫 <i>C. elegans</i> の運動量の性差を生み出す
3. 学会等名 Neuro2019 日本神経科学学会大会・日本神経化学学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳下 姜楠、原田美海、上北朋子、丸山敬、伊海結貴、越本知大、柳下聡介
2. 発表標題 社会性に関わるシナプス接着分子に対する性ホルモンの影響
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 周防 諭, 原田 一貴, 丸山 敬, 坪井 貴司
2. 発表標題 C. elegansにおいてTGF 経路はドーパミンによる性特異的な運動量の制御に関与する
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020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	吉川 圭介 (Yoshikawa Keisuke) (10435860)	埼玉医科大学・医学部・講師 (32409)	
研究分担者	柳下 楠 (Yagishita Nan) (70799189)	埼玉医科大学・医学部・助教 (32409)	

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