

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05899

研究課題名（和文）脂肪酸結合タンパク質によるエピゲノム制御機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of epigenome regulation mechanism by fatty acid binding protein

研究代表者

山本 由似 (yamamoto, yui)

東北医科薬科大学・医学部・助教

研究者番号：80635087

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）：発育期の脂質恒常性の変化と、成長後の神経可塑性異常の関連が示唆されている。本研究では、発育期の環境変化に特に脆弱な抑制性介在ニューロンとアストロサイトにおける、脂質代謝異常と神経可塑性変化の関連性を検証した。本研究では主に以下の結果を得た。1. 抑制性介在ニューロンの脂肪酸結合タンパク質（FABP）が、新生児期大脳において神経突起伸長に関与し、行動表出に影響を及ぼすこと。2. アストロサイトのFABPが、エピゲノム修飾を介して遺伝情報制御に寄与し、アストロサイトの神経可塑性制御に重要な役割を果たすことを明らかにした。以上の成果は、精神疾患や健康医学領域の研究発展に貢献することが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、発達期脳内脂質環境の変化が、新たなタンパク質相互作用を生み出し、エピゲノム修飾に影響を及ぼすことが示唆される。今後さらに詳細な解析を加えることで、FABPが関与する発達障害の病態解明、治療創薬の開発に大きく貢献できると考える。

研究成果の概要（英文）：It has been suggested that lipid homeostasis changes in developmental brain are associated with abnormal neuroplasticity after growth. In this study, we examined the relationship between abnormal lipid metabolism and changes in neuroplasticity in inhibitory interneurons and astrocytes that are particularly vulnerable to environmental changes during development.

We mainly revealed that fatty acid binding protein (FABP) in the cortical inhibitory interneurons is involved in the expression of cognitive and emotional behaviors through regulation of neurite outgrowth, and that FABP in astrocyte is important in the control of lipid metabolism and it is also involved in the neuronal plasticity control through epigenetic regulation of genetic information. These results are expected to contribute to the research and development of mental illness and health medicine.

研究分野：解剖学

キーワード：FABP FABP3 多価不飽和脂肪酸 抑制性介在神経 抑制性介在ニューロン パルプアルブミン

1. 研究開始当初の背景

発達障害は、決め手となる治療法はなく、発症すると学業や就労の継続が困難になり、本人のみならず家族や周囲の人々の生活の質を著しく低下させることから、大きな社会問題になっている。発育期（胎児期から乳幼児期）の低栄養環境が、エピゲノム変化（DNA メチル化やヒストン修飾）を誘発し、発達障害などの様々な疾患への感受性に影響を与える。この時期のエピゲノム変化は、一生を通じて持続し、次の世代へも影響を及ぼし得る。n-3 や n-6 系多価不飽和脂肪酸（PUFA）の摂取が、発達障害の行動異常に有効であるという報告があるが、その有効性は定かではなく、メカニズムも不明である。

PUFA のエピゲノムに及ぼす影響と、その制御機構を解明する鍵として、脂肪酸結合タンパク質（FABP）に着目した。FABP は、水に不溶性脂肪酸や脂肪酸代謝物の細胞内取り込み・輸送・代謝の調節を介して、様々な細胞機能に関わっている。しかし、FABP によって制御される脳内脂質代謝の変化が、生涯を通じたエピゲノムにいかに関与し発達障害の発症・増悪に影響を及ぼしているのか不明である。

2. 研究の目的

本申請では、発達期の前帯状皮質における神経発達が、FABP によっていかに関与しているのか、さらにエピゲノム調節が FABP によっていかに関与しているのか明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

PUFA 代謝に重要な役割を担う、FABP 遺伝子ノックアウトマウスや細胞への遺伝子導入系を用いて、主に下記の項目について検討を加えた。

- (1) 生直後マウス前帯状皮質から採取した、初代培養神経細胞の突起伸長への影響
- (2) 生直後マウス前帯状皮質における、ペリニューロナルネット形成への影響
- (3) アストロサイトにおけるエピゲノム修飾制御への関与

4. 研究成果

本研究では、以下の点を明らかにすることができた。

- (1) 生直後マウス前帯状皮質から採取した、初代培養神経細胞の突起伸長への影響

抑制性介在ニューロンは、胎生期に大脳基底核原基から発生し、未熟な状態で大脳皮質に移動し、新生児期に成熟が完了する特徴を持つ（参考文献）。しかしながら、その成熟メカニズムは不明な点が多く、PUFA 代謝との関連はこれまでに報告がない。我々は、生後日齢の FABP3 ノックアウトマウスから単離した、前帯状皮質初代培養神経を、培養 7 日目に解析を行った。その結果、野生型と比較して、神経突起の伸長異常を呈していることを見出した。現在、伸長異常の原因となる、液性因子など外部刺激応答について解析を進めている（論文投稿中）。

(2) 生直後マウス前帯状皮質における、ペリニューロナルネット形成への影響

抑制性介在ニューロンを取り巻くペリニューロナルネット (PNN) 形成の観点から解析を行った。PNN 形成は、抑制性介在ニューロンの成熟に必須の構造であるが、その形成の詳細なメカニズムは不明な点が多く、PUFA 代謝との関連はこれまでにほとんど報告がない。解析の結果、FABP3 ノックアウトマウスでは生後前帯状皮質での PNN の形成が野生型に比べて変化していることを見出した (論文投稿中) 。

(3) アストロサイトにおけるエピゲノム修飾制御への関与

アストロサイトに特異的に発現する FABP7 と、相互作用を持つタンパク質を同定するため、組換えタンパク質を用いて質量分析を行った。その結果、FABP7 と相互作用を持つタンパク質が 356 種同定され、中でも上位にエピゲノム修飾に重要な ATP-citrate lyase (ACLY) を見出した。さらに、FABP7 と結合した ACLY は核内 Acetyl CoA の量が変化することを見出した (Kagawa et al., Mol Oncol 2022) 。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7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 Kagawa Yoshiteru, Umaru Banlanjo Abdulaziz, Kanamori Masayuki, Zama Ryo, Shil Subrata Kumar, Miyazaki Hirofumi, Kobayashi Shuhei, Wannaku Tunyanat, Yang Shuhan, Tominaga Teiji, Owada Yuji	4. 巻 16
2. 論文標題 Nuclear FABP7 regulates cell proliferation of wild type IDH1 glioma through caveolae formation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Oncology	6. 最初と最後の頁 289 ~ 306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1878-0261.13130	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 Yamamoto Y, Owada Y	4. 巻 -
2. 論文標題 Possible involvement of fatty acid binding proteins in psychiatric disorders	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anatomical Science International	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) 10.1007/s12565-020-00598-0	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 Kobayashi S, Phung HT, Tayama S, Kagawa Y, Miyazaki H, Yamamoto Y, Maruyama T, Ishii N, Owada Y	4. 巻 288
2. 論文標題 Fatty acid binding protein 3 regulates differentiation of IgM producing plasma cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 1130 ~ 1141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.15460	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 Kagawa Y, Umaru BA, Shima H, Ito R, Zama R, Islam A, Kanno S, Yasui A, Sato S, Jozaki K, Shil SK, Miyazaki H, Kobayashi S, Yamamoto Y, Kogo H, Shimamoto-Mitsuyama C, Sugawara A, Sugino N, Kanamori M, Tominaga T, Yoshikawa T, Fukunaga K, Igarashi K, Owada Y	4. 巻 57
2. 論文標題 FABP7 Regulates Acetyl-CoA Metabolism Through the Interaction with ACLY in the Nucleus of Astrocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Neurobiology	6. 最初と最後の頁 4891 ~ 4910
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-020-02057-3	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 Kanizato Kenyu, Sato Sho, Shil Subrata Kumar, Umaru Banlanjo A., Kagawa Yoshiteru, Yamamoto Yui, Ogata Masaki, Yasumoto Yuki, Okuyama Yuko, Ishii Naoto, Owada Yuji, Miyazaki Hirofumi	4. 巻 409
2. 論文標題 The role of fatty acid binding protein 7 in spinal cord astrocytes in a mouse model of experimental autoimmune encephalomyelitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 120 ~ 129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2019.03.050	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 Islam Ariful, Kagawa Yoshiteru, Miyazaki Hirofumi, Shil Subrata Kumar, Umaru Banlanjo A, Yasumoto Yuki, Yamamoto Yui, Owada Yuji	4. 巻 56
2. 論文標題 FABP7 Protects Astrocytes Against ROS Toxicity via Lipid Droplet Formation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Neurobiology	6. 最初と最後の頁 5763 ~ 5779
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-019-1489-2.	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 Umaru Banlanjo Abdulaziz, Kagawa Yoshiteru, Shil Subrata Kumar, Arakawa Naoki, Pan Yijun, Miyazaki Hirofumi, Kobayashi Shuhei, Yang Shuhan, Cheng An, Wang Yifei, Shinoda Yasuharu, Kiniwa Yukiko, Okuyama Ryuhei, Fukunaga Kohji, Owada Yuji	4. 巻 38
2. 論文標題 Ligand Bound Fatty Acid Binding Protein 7 (FABP7) Drives Melanoma Cell Proliferation Via Modulation of Wnt/ -Catenin Signaling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceutical Research	6. 最初と最後の頁 479 ~ 490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11095-021-03009-9	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 -

〔学会発表〕 計8件(うち招待講演 2件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Yui Yamamoto
2. 発表標題 Fatty acid binding protein 3 (FABP3) in the anterior cingulate cortex modulates the methylation status of the glutamic acid decarboxylase67 promoter region
3. 学会等名 71th Annual Meeting Korean Association of Anatomists (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本 由似
2. 発表標題 脂肪酸結合蛋白質 3 が内側前頭前野の発達に与える影響
3. 学会等名 第127回日本解剖学会全国学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本 由似
2. 発表標題 Effect of fatty acid binding protein 3 on parvalbumin expression and perineuronal net formation
3. 学会等名 第126回日本解剖学会全国学術集会・第98回日本生理学会大会合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本 由似
2. 発表標題 脂肪酸結合タンパク質 3 欠損による前帯状皮質におけるパルプアルブミン発現とペリニューロナルネット形成異常
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本 由似
2. 発表標題 外部環境変化に応答する局所神経回路の可塑性と高次脳機能
3. 学会等名 第125回日本解剖学会学術総会全国学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本 由似
2. 発表標題 脂肪酸結合タンパク質3 (FABP3) が前帯状皮質におけるパルプアルブミン発現とペリニューロナルネット形成に及ぼす影響
3. 学会等名 第125回日本解剖学会学術総会全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本 由似
2. 発表標題 Alteration of parvalbumin expression and perineuronal nets formation in the anterior cingulate cortex of Fabp3 KO mice
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本 由似
2. 発表標題 Fatty acid binding protein 3 (FABP3) in the anterior cingulate cortex modulates the methylation status of the glutamic decarboxylase67 promoter region
3. 学会等名 60th International Conference on the Bioscience of Lipids
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東北医科薬科大学医学部解剖学 https://www.tohoku-mpu.ac.jp/medicine/lab/kaibou/ 東北大学大学院医学系研究科器官解剖学分野 https://organ-anatomy.med.tohoku.ac.jp/researchmap https://researchmap.jp/yuiyama 東北医科薬科大学 解剖学 http://www.tohoku-mpu.ac.jp/medicine/lab/kaibou/
--

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	大和田 祐二 (Owada Yuji) (20292211)	東北大学・医学系研究科・教授 (11301)	

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