

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：32645

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2023

課題番号：19K24039

研究課題名（和文）ODMにおける学習障害の分子生物学的機序の解明と新規バイオマーカーの探索

研究課題名（英文）Identifying molecular mechanisms and peripheral biomarkers of cognitive impairment in offspring from diabetic mother (ODM)

研究代表者

佐々木 徹 (SASAKI, Toru)

東京医科大学・医学部・講師

研究者番号：30421001

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：STZ誘発糖尿病合併妊娠モデルマウスを作成し、その児（ODM）における学習障害を確認した。さらに、認知機能に關する前頭前野大脳皮質にGLP-1受容体の特異的発現があること、胎盤の一部にGLP-1受容体の発現があること、母体へのGLP-1受容体アゴニスト投与がODMの認知機能障害を改善することを確認した。また、ODMの学習障害に対する新規バイオマーカー同定のため、末梢血白血球のトランスクリプトーム解析を行った。発現変動遺伝子とロータロッド試験から得られた運動学習インデックスとの相関性を機械学習プログラミングで評価し、さらにAIを用いた学習障害の予測モデルを構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

妊娠中の母体耐糖能異常は児（ODM）に認知機能障害をもたらすことが知られているが、その分子生物学的機序は明らかでなく、早期医学的介入を可能とするバイオマーカーも同定されていない。本研究ではマウスODMにおける認知機能障害の分子生物学的機序の一端を明らかとし、母体へのGLP-1受容体アゴニスト投与がODMの認知機能障害を改善することを確認した。また、ODMの認知機能障害に対して出生早期から医学的介入を可能とし得る新規バイオマーカーの予測モデルを構築した。本研究で得られた新たな知見は、マウスのみならずヒトへの臨床応用の可能性を十分に有しており、その学術的、社会的意義は非常に高いものと思われる。

研究成果の概要（英文）：We created a mouse model of STZ-induced diabetes mellitus complicated pregnancy and identified learning disabilities in its offspring (ODM). Furthermore, we confirmed that there is specific expression of GLP-1 receptors in the prefrontal cortex, which is involved in cognitive function, that there is expression of GLP-1 receptors in parts of the placenta, and that maternal administration of GLP-1 receptor agonists improves cognitive dysfunction in ODMs. In addition, transcriptome analysis of peripheral blood leukocytes was performed to identify novel biomarkers for learning disabilities in ODM. The correlation between the differentially expressed genes and the motor learning index obtained from the accelerated rotarod test was evaluated using ensemble machine learning, and an AI-based prediction model for learning disabilities was also constructed.

研究分野：産科婦人科学

キーワード：母体耐糖能異常 認知機能障害 末梢血中バイオマーカー トランスクリプトーム解析 GLP-1受容体

1. 研究開始当初の背景

妊娠中の母体耐糖能異常は児 (Offspring from Diabetic Mother : ODM) に認知機能障害をもたらすことが知られているが、その分子生物学的機序は明らかでなく、早期医学的介入を可能とするバイオマーカーもこれまで同定されていない。研究開始当初までに研究代表者は糖尿病合併妊娠モデルマウスを作成し ODM における学習障害を確認した。さらに認知機能に關与する前頭前野大脳皮質 (Prefrontal Cortex : PFC) に GLP-1 受容体の特異的発現があることを見出した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ODM の学習障害に關する分子生物学的機序を明らかとすることである。また、出生早期からの医学的介入を可能とする新規バイオマーカーを同定するために、末梢血中の白血球に対し RNA-sequencing (RNA-seq) によるトランスクリプトーム解析を行う。さらに、GLP-1 受容体アゴニストが ODM の学習障害に対する新規治療薬となり得るかの検証を行う

3. 研究の方法

東京医科大学内の疾患モデル研究センターにおいてマウスの飼育、交配、維持、STZ・Biotin conjugated GLP-1 Amide・GLP-1R アゴニストなどの薬剤投与、そして Accelerated rotarod test および Water T-maze test などの Neurobehavioral test を行う。東京医科大学の産科婦人科学研究室および臨床共同研究センター内のクリーンベンチ、インキュベーター、フローサイトメーター、共焦点レーザー顕微鏡などを用いて免疫染色およびイメージング、フローサイトメトリーを行う。末梢血中白血球に対する RNA-seq は正常マウス 12 例、ODM マウス 8 例に対し留学先である Children's National Medical Center にて施行済みであり、同施設から許可を得た上で全症例の Fastq ファイルを保有している。すでに解析にあたり十分なデータセットは確保しているものの、今後の研究結果にて必要性が生じた場合は、Batch effect などのバイアスを十分に考慮したうえで RNA-seq を行う検体数を増やすことを検討する。Fastq ファイルから Count call までの Pipeline も決定しており、Down Stream 解析も含め研究代表者自身の PC および目的に合わせて Web based platform を活用し解析を行う。

4. 研究成果

研究代表者は STZ 誘発糖尿病合併妊娠モデルマウスを作成し、その児 (ODM) における学習障害を確認した。さらに、認知機能に關与する前頭前野大脳皮質に GLP-1 受容体の特異的発現があること、胎盤の一部に GLP-1 受容体の発現があること、そして胎児への GLP-1 amide の移行が非常に少ないことを確認した。さらに、母体に GLP-1 受容体アゴニストを投与したところ、ODM の認知機能障害が改善したため、この機序としては胎盤を介した GLP-1 受容体アゴニストの直接的効果ではなく、母体インスリン抵抗性の改善、サイトカイン産生抑制、神経栄養因子の關与など間接的な機序が存在する可能性が高いものと思われた。また、ODM の学習障害に対する新規バイオマーカー同定のため、末梢血白血球のトランスクリプトーム解析を行った。発現変動遺伝子と Accelerated rotarod test から得られた運動学習能力の指標である Learning Index との相関性を機械学習プログラミングで評価し、さらに精度を上げるために AI を用い、ODM の認知機能障害に対して出生早期から医学的介入を可能とし得る新規バイオマーカーの予測モデルを構築し

た。本研究で得られた新たな知見は、マウスのみならずヒトへの臨床応用の可能性を十分に有しており、その学術的、社会的意義は非常に高いものと思われる。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Dutta Dipankar J., Sasaki Junko, Bansal Ankush, Sugai Keiji, Yamashita Satoshi, Li Guojiao, Lazarski Christopher, Wang Li, Sasaki Toru, Yamashita Chiho, Carryl Heather, Suzuki Ryo, Odawara Masato, Imamura Kawasaki Yuka, Rakic Pasko, Torii Masaaki, Hashimoto-Torii Kazue	4. 巻 120
2. 論文標題 Alternative splicing events as peripheral biomarkers for motor learning deficit caused by adverse prenatal environments	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	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） 10.1073/pnas.2304074120	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 J. Sasaki, D. Dutta, K. Sugai, T. Sasaki, A. Bansal, S. Yamashita, M. Odawara, M. Torii, K. Hashimoto-Torii
2. 発表標題 Peripheral RNA Biomarkers For Neurocognitive Impairment In The Mouse Models Of Offspring From Mother With Diabetes
3. 学会等名 ADA 80th Scientific Sessions June 12-16, 2020（国際学会）
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
---------------------------	-----------------------	----

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