

令和 6 年 6 月 9 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K17769

研究課題名（和文）脂肪酸の質的変容によるニューロン機能の制御機構解明と神経変性疾患治療への応用

研究課題名（英文）Regulation of neuronal function via lipid diversity and Application in Treating Neurodegenerative Disorders

研究代表者

大野 博 (OHNO, Hiroshi)

筑波大学・医学医療系・助教

研究者番号：20847909

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：神経特異的Elovl6欠損マウスの解析から、樹状突起スパインの形態異常が認められるが、脳特異的Elovl6欠損マウスで認められた神経新生やニューロン-アストロサイト相互作用には有意な変化が認められなかった。空間学習・記憶の障害も認められたが、その程度は脳特異的欠損マウスと比較するとやや軽微であった。また、アルツハイマー病患者の脳でElovl6の発現が有意な低下も認められ、神経におけるElovl6の重要性を示唆するデータを得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現代社会では精神・神経疾患の患者数が爆発的に増えており、その予防・治療法の確立は急務である。これまでもそれらの疾患に対する治療薬は開発されているものの、大きな副作用が生じる可能性があること、さらに、根治が困難であることが課題として残っている。本研究で着目している脂質は脳に豊富に含まれており、その量的・質的な制御は機能維持に重要であることが知られている。Elovl6による脂肪酸組成の制御は、脳・神経の研究における新しい概念の提唱とともに、特定の神経を標的としない予防・治療法の開発に有用である可能性が示唆され、その社会的意義は大きいと考える。

研究成果の概要（英文）：Analysis of neuron-specific Elovl6 null mice revealed abnormal dendritic spine morphology, but no significant changes in neurogenesis or neuron-astrocyte interactions were observed in brain-specific Elovl6 null mice. Spatial learning and memory were also impaired, but to a lesser extent than those in brain-specific Elovl6-deficient mice. There was also a significant decrease in Elovl6 expression in the brains of patients with AD, suggesting the importance of Elovl6 in the nervous system.

研究分野：脂質代謝

キーワード：脂肪酸 脳 ニューロン 脂質ラフト アストロサイト

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

脳は生命活動に必須な組織であり、人間らしく生きるための根幹をなす心の基盤である。超高齢化社会、ストレス社会と呼ばれている現代では、うつ病、統合失調症や認知機能の低下を伴う神経変性疾患の患者数は爆発的に増えているが、その発症メカニズムは不明な点が多く残されており、未だ有効な予防法や治療法はない。脂肪酸はグリセロ脂質、スフィンゴ脂質等の脂質分子種の基本構成成分であり、その炭素鎖長と不飽和結合の数と位置の違いから、アミノ酸、核酸や糖と比較して非常に多様性に富んでいる。脳は脂肪組織に次いで多量の脂質を含む臓器であり、また、ほとんどすべての種類の脂質を有している。近年、多彩な脂質分子種の形成に関わる酵素が次々と同定され、質量分析技術の飛躍的な進歩から数万分子種を超える生体脂質の分布や動態を短時間で包括的に解析できるようになり、脂質が持つ膨大な多様性を評価することが可能となりつつある。脂質の包括的な解析から、脳神経系における膨大な脂質多様性(脂質分子種の量やその構成脂肪酸のバランス)が機能の維持や病態の発症に寄与することが考えられるが、その全容や生物学的意義は本質的には明らかにされていない。本研究では、特にニューロンに焦点を当て、脂質の多様性の制御が、ニューロン機能や神経回路網形成に重要ではないかという学術的な「問い」を通して、脳神経系における脂質多様性の意義を解明し、神経変性疾患の予防法・治療法の開発基盤とすることを旨とする。

### 2. 研究の目的

ニューロンは脳を構成する細胞の1つであり、核が存在する細胞体と神経伝達に重要なシナプスを構成する軸索と樹状突起からなる。樹状突起は、さらに、直接神経伝達物質等の入力部分であるスパインが存在する。これらニューロンが互いに集まることで、神経回路網を形成し、脳の機能を正常に維持している。神経回路網の破綻は、神経細胞死や、神経新生の低下、シナプス形成に重要なスパインの形態異常等によって引き起こされ、その機能破綻は、様々な脳・神経疾患と密接に関与する。脳は脂質を豊富に含む組織であり、近年、高次脳機能における脂質の「質」の重要性に着目されつつある。Elovl family member 6 (Elovl6) は当研究室においてクローニングされた C12-16 の飽和・一価不飽和脂肪酸を基質とし、C18 以上の脂肪酸の合成に必須の脂肪酸伸長酵素であり、脂質を豊富に含む組織で高発現している。Elovl6 は脳でも高発現している。申請者は、Elovl6 欠損マウスの脳では、C18 の脂肪酸の減少、C16 の脂肪酸の増加などの脂肪酸組成の変化が認められ、神経幹細胞では、Elovl6 の欠損がスフィンゴ脂質の組成に特に強い影響をおよぼし、マイクロドメインの構成や機能を変化させることで、自己複製能が障害されることを見出した。さらに、脳重量の増加、海馬歯状回分子層における樹状突起スパインの形態異常、空間記憶学習・恐怖記憶の障害(が認められることも明らかとした(未発表データ))。したがって、Elovl6 欠損による脂肪酸の「質」の変化が、スフィンゴ脂質の組成変化を介してマイクロドメインの構成や機能を制御して、脳機能を制御している可能性が示唆される。そこで、本研究課題では、脂肪酸の質的変容によるニューロン機能の制御メカニズムを分子レベルで解明し、脂肪酸の「質」を基軸とした認知機能低下を伴うアルツハイマー型認知症・パーキンソン病のような神経変性疾患の新規治療法開発に貢献することを目的とした。

### 3. 研究の方法

脳特異的 Elovl6 欠損 (BKO) と神経特異的 Elovl6 欠損 (NKO) マウス、アルツハイマーモデル (APP<sup>NL-G-F/NL-G-F</sup>) マウスの脳および初代培養細胞を用いてニューロンの樹状突起・軸索の伸長や、スパイン形成における Elovl6 の重要性を、分子生物学的解析や、免疫染色、薬理学的実験等により評価した。また、初代培養細胞のタイムラプスイメージングを用いた神経回路網形成や、マウスを用いた行動解析もおこなった。

### 4. 研究成果

本研究課題では、より脳構成細胞に焦点を当て、高次脳機能を制御する詳細な機序を明らかにすることを目的として研究をおこなった。特に脳は神経回路網の形成がその機能制御に重要であることが知られているため、神経における Elovl6 の重要性に着目し、Synapsin-Cre と Elovl6 flox マウスを掛け合わせ、神経特異的 Elovl6 欠損 (NKO) マウスを作製し、解析した。また、BKO の神経初代培養も用いて解析を進めた。これまでの研究から BKO は脳重量の増加や、樹状突起スパインの形態異常を呈することを見出している。さらに BKO では不安様行動の増加、恐怖記憶、空間学習記憶の障害のような行動異常を示すことも明らかにしている。NKO における解析の結果から、NKO では体重がコントロールである flox マウスと比較して減少することを見出した。一方で脳重量の増加は傾向を示すにとどまった。脳重量の増加も有意な差は認められなかった。ゴルジ染色による神経樹状突起スパインの形態解析では、BKO と同様に正常な形態が有意に減少し、異常な形態を示すスパインが増加した。神経初代培養に関しても BKO と同様にスパインの減少が確認された。行動解析では、不安様行動が亢進する傾向、さらにモリス水迷路による空間学習記憶の障害が認められたが、BKO と比較すると、その異常は軽微であった。これら

の結果から、ニューロン以外のアストロサイト等、グリア細胞との相互作用の重要性が示唆される結果も得られた。また、アルツハイマー病患者の脳を用いたトランスクリプトーム解析をした既報のデータを使用し、再解析したところ、紡錘状回位におけるニューロンの Elov16 の発現が有意に低下することを見出した。これらの結果から、他の細胞との相互作用の重要性が明らかになるとともに、ニューロンにおける Elov16 が高次脳機能の制御に重要であり、アルツハイマー病のような神経変性疾患においても関与している可能性が示唆され、今後のさらなる検討が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Istiqamah N, Matsuzaka T, Shimizu M, Motomura K, Ohno H, Hasebe S, Sharma R, Okajima Y, Matsuda E, Han SI, Mizunoe Y, Osaki Y, Aita Y, Suzuki H, Sone H, Takeuchi Y, Sekiya M, Yahagi N, Nakagawa Y, Shimano H.	4. 巻 100078
2. 論文標題 Identification of key microRNAs regulating ELOVL6 and glioblastoma tumorigenesis.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BBA Advance	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) 10.1016/j.bbadv.2023.100078	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 Araki M, Nakagawa Y, Saito H, Yamada Y, Han SI, Mizunoe Y, Ohno H, Miyamoto T, Sekiya M, Matsuzaka T, Sone H, Shimano H.	4. 巻 323
2. 論文標題 Hepatocyte- or macrophage-specific SREBP-1a deficiency in mice exacerbates methionine- and choline-deficient diet-induced nonalcoholic fatty liver disease.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	6. 最初と最後の頁 627- 639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpgi.00090.2022	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大野 博、松坂 賢、林 昭夫、島野 仁
2. 発表標題 神経幹細胞の自己複製能および分化能における脂肪酸伸長酵素ELOVL6の 役割の解明
3. 学会等名 第64回日本脂質生化学大会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

筑波大学 内分泌代謝・糖尿病内科  
<https://www.u-tsubuiba-endocrinology.jp/>  
筑波大学 脂質生物学/代謝学/内分泌学  
<https://sites.google.com/view/matsuzakalab-tsububa/home>

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