

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460399

研究課題名(和文) 脳内神経炎症が歪める全身代謝のフィジオーム研究

研究課題名(英文) Physiome research of systemic metabolism affected by brain neuroinflammation

研究代表者

片岡 洋祐 (Kataoka, Yosky)

国立研究開発法人理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・チームリーダー

研究者番号：40291033

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：ラットに疲労を負荷すると、肝臓などの臓器でエネルギー代謝が障害されることがわかった。一方、疲労時に出現する新たな代謝の流れ(疲労代謝)が見つかり、この疲労代謝は疲労時に低下したエネルギー産生を回復させるはたらきがあること、また、炎症性サイトカイン産生を惹起し、組織に炎症を引き起こすことも明らかとなった。こうした末梢臓器の炎症は脳内において神経炎症を惹起し、疲労感を誘導することもわかった。

研究成果の概要(英文)：Fatigue loading induced the dysfunction of energy metabolism in the rat liver. This research revealed that such a fatigue condition induced the fatigue-specific metabolism in the liver. While this fatigue-specific metabolism increased ATP production under fatigue condition, it induced tissue inflammation by the production of proinflammatory cytokines in the liver. Such a peripheral inflammation was suggested to trigger neuroinflammation in the brain involved in fatigue sensation.

研究分野：生理学

キーワード：疲労 代謝 脳 炎症 肝臓

1. 研究開始当初の背景

これまでに慢性疲労症候群患者や疲労モデル動物の血液を対象に、代謝物を網羅的に測定するメタボローム解析を実施したところ、疲労病態に特徴的なエネルギー代謝異常があることがわかった。また、慢性疲労症候群患者では脳内で神経炎症が惹起されていることが陽電子放射断層撮影法 (PET) を用いた分子イメージング試験により確認されている。こうした事実から、慢性的な中枢神経炎症と末梢臓器の代謝には疲労病態に特有の全身的な機能異常が存在するとの仮説を持つに至った。

そこで、これまで用いてきた断眠負荷疲労モデル動物やエネルギー代謝異常モデル動物等を作製し、脳と末梢臓器 (血液を含む) の臓器間機能連関を視野に、代謝や炎症、神経機能、行動など、さまざまな視点から疲労の全身病態を議論するフィジオーム研究を展開した。

2. 研究の目的

本申請研究では脳内神経炎症が全身の代謝に異常をもたらすことを実証し、さらにその分子・神経メカニズムについて中枢と末梢の臓器間の機能連関を含めて解明することにより (フィジオーム研究)、神経-免疫 エネルギー代謝に関する新しい概念を確立することを目的とする。特に、中枢神経組織と肝臓の関係を中心に、組織の代謝、炎症、神経機能、行動に関するデータを同一実験モデル、同一個体から収集する。

3. 研究の方法

深さ 2.2 cm の水を張ったケージにて 5 日間ラットを飼育し、断眠負荷疲労モデル動物を作製した。一方、エネルギー代謝抑制ラットは、ミトコンドリアにある TCA 回路の初段階反応を担うアコニターゼの阻害剤・モノフルオロ酢酸を投与することで作製した。これらの疲労モデル動物で共通しているのは、自発行動量や輪回し運動の低下であり、疲労度はこうした運動量

を連続して測定することで評価した。

脳内神経炎症は、ミクログリアの活性化、IL-1 や IL-6、TNF α 等のサイトカイン発現 (PCR 分析) を定量化することで評価した。また、代謝変化についてはメタボローム解析や代謝に関わる酵素の発現解析によって評価した。

4. 研究成果

断眠疲労負荷ラットでは、肝臓において TCA 回路・尿素回路・グルタミン代謝系に大きな代謝変化を検出し、尿素回路内オルニチンからグルタミン代謝を介して TCA 回路へ流れ込む「疲労代謝」が誘導されていることがわかった。さらに、本疲労代謝はタンパク質のコハク酸化を通して炎症性サイトカイン産生を惹起し、組織に炎症を引き起こすことも明らかとなった。また、末梢血単核球の網羅的遺伝子発現解析によって、血球にも多くの遺伝子発現変化を引き起こすことがわかった。

一方、エネルギー代謝抑制ラットにおいては、断眠疲労負荷ラット類似の代謝変化が見られること、さらに脳内の炎症性サイトカイン発現も引き起こされることがわかった。こうした結果から、疲労負荷は末梢臓器においてミトコンドリア機能異常を惹起し、エネルギー代謝を低下させるが、同時に少しでもエネルギーを確保するために疲労代謝が誘導されること、さらに疲労代謝は組織の炎症を引き起こすことが示された。

また、末梢での炎症性サイトカインの産生は、中枢神経組織においてミクログリアの活性化を誘導し、脳内での炎症性サイトカイン、特に IL-1 β の産生を介して疲労感を引き起こし、行動を抑制する。したがって、こうした一連の研究結果をまとめると、以下のような疲労病態の全身像が描けることがわかった。すなわち、疲労負荷が末梢臓器のミトコンドリアにおけるエネルギー代謝を抑制し、疲労代謝を誘導するが、同時に炎症性サイトカインを産生することで、中枢へはたらきかけ、

中枢でも神経炎症を惹起する。そして、中枢神経炎症は神経機能の変調を介して疲労感を誘導し、行動を抑制する。疲労時にはこうした中枢神経系を含む全身の神経 - 免疫 - エネルギー代謝連関がはたらいっていることが示された。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 22 件)

- (1) Iwawaki, T., Akai, R., Oikawa, D., Toyoshima, T., Yoshino, M., Suzuki, M., Takeda, N., Ishikawa, T., Kataoka, Y., and Yamamura, K., Transgenic mouse model for imaging of interleukin-1 β -related inflammation *in vivo*. *Sci. Rep.* 5: 17205 (2015) DOI: 10.1038/srep17205 査読有
- (2) Kume, S., Yamato, M., Tamura, Y., Jin, G., Nakano, M., Miyashige, Y., Eguchi, A., Ogata, Y., Goda, N., Iwai, K., Yamano, E., Watanabe, Y., Soga, T., and Kataoka, Y., Potential biomarkers of fatigue identified by plasma metabolome analysis in rats. *PloS One*, 10(3): e0120106 (2015) DOI: 10.1371/journal.pone.0120106 査読有
- (3) Cui, Y., Toyoda, H., Sako, T., Onoe, K., Hayashinaka, E., Wada, Y., Yokoyama, C., Onoe, H., Kataoka, Y., and Watanabe, Y. A voxel-based analysis of brain activity in high-order trigeminal pathway in the rat induced by cortical spreading depression. *NeuroImage* 108: 17-22 (2015) DOI:10.1016/j.neuroimage.2014.12.047 査読有
- (4) Yamato, M. and Kataoka, Y. Fatigue-like behavior following peripheral viral infection is likely triggered by neuroinflammation. *Neural Regen. Res.* 10: 203-204 (2015) DOI: 10.4103/1673-5374.152369 査読有
- (5) Nakatomi, Y., Mizuno, K., Ishii, A., Wada, Y., Tanaka, M., Tazawa, S., Onoe, K., Fukuda, S., Kawabe, J., Takahashi, K., Kataoka, Y., Shiomi, S., Yamaguti, K., Inaba, M., Kuratsune, H., Watanabe, Y. Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a 11C-(R)-PK11195 positron emission tomography study. *J. Nucl. med.* 55: 6, 945-950 (2014) DOI: 10.2967/jnumed.113.131045 査読有
- (6) Yamato, M., Tamura, Y., Eguchi, A., Kume, S., Miyashige, Y., Nakano, M., Watanabe, Y., Kataoka, Y. Brain Interleukin-1 β and the Intrinsic Receptor Antagonist Control Peripheral Toll-Like Receptor 3-Mediated Suppression of Spontaneous Activity in Rats. *PloS One* 9: 3, e90950 (2014) DOI: 10.1371/journal.pone.0090950 査読有
- (7) Cui, Y., Kataoka, Y., and Watanabe, Y. Role of cortical spreading depression in the pathophysiology of migraine. *Neurosci. Bull.* 30: 812-822 (2014) DOI: 10.1007/s12264-014-1471-y 査読有
- (8) Kataoka, Y., Yamato, M., Miyashige, Y., Tamura, Y., and Cui, Y. Neuroinflammation in animal models of fatigue. *Adv. Neuroimmune Biol.* 4: 237-244 (2013) <http://www.iospress.nl/journal/advances-in-neuroimmune-biology/> 査読有
- (9) Yamato, M., Kaneda, A., and Kataoka, Y. Low-reactive level laser irradiation improves crescentic glomerulonephritis in rats. *Lasers Med. Sci.* 28: 1189-1196 (2013) DOI: 10.1007/s10103 査読有
- (10) Kobayashi, M., Cui, Y., Sako, T., Sasabe, T., Mizoguchi, N., Yamamoto, K., Wada, Y., Kataoka, Y., and Koshikawa, N. Functional neuroimaging of aversive taste-related areas in the alert rat revealed by positron emission

tomography. J. Neurosci. Res. 91: 1363-1370 (2013) DOI: 10.1002/jnr.23252
査読有

〔学会発表〕(計 51 件)

1. Maeda, M., Eguchi, A., Tamura, Y., Hasebe, Y., Suga, M., and Kataoka, Y. Fusion of plasma membrane between NG2-expressing progenitor cells and neurons in the cerebral cortex of rats. East-asia microscopy conference (Himeji, Japan), 2015 年 11 月 24-27 日.
2. 片岡洋祐 疲労病態の最近の進展 日本へモレオロジー学会 昭和女子大学(渋谷区・東京都) 2015 年 11 月 20 日
3. Nakano, M., Tamura, Y., Eguchi, A., Yamato, M., Kume, S., Kataoka, Y. NG2 glial cells suppressed neuroinflammation and supported the survival of hippocampal neurons. Society for Neuroscience 2015 (Chicago, USA), 2015 年 10 月 17-21.
4. 片岡洋祐, 田村泰久, 中野真行, 大和正典, 久米慧嗣, 前田光代 中枢神経前駆細胞の新しい形態学的特徴と機能 日本組織細胞化学会 関西医科大学(枚方市・大阪府) 2015 年 10 月 3-4 日
5. 久米慧嗣, 大和正典, 中野真行, 江口麻美, 田村泰久, 片岡洋祐 疲労負荷動物モデルにおけるメタボローム解析と疲労代謝性肝組織炎症の実証 第 9 回メタボロームシンポジウム 三島市民文化会館(三島市・静岡県) 2015 年 10 月 1-2 日
6. 片岡洋祐, 大和正典, 久米慧嗣 疲労病態でみられる代謝変化とオルニチン 第 1 回シトルリン・オルニチン研究会 サンスカイルーム(千代田区・東京都) 2015 年 9 月 25 日
7. Kataoka, Y., Nakano, M., Yamato, M., Tamura, Y. Neuroinflammation and sensation of fatigue 第 58 回日本神経化学会 大宮ソニックシティ(さいたま市・

埼玉県) 2015 年 9 月 11-13 日

8. Tamura, Y., Eguchi, A., Takata, K., Yamato, M., Kume, S., Nakano, M., and Kataoka, Y. PET imaging for evaluation of neurogenesis in adult mammalian brain. World Molecular Imaging Congress (Savannah, USA), 2015 年 9 月 2-5 日.
9. 久米慧嗣, 大和正典, 中野真行, 江口麻美, 田村泰久, 山野恵美, 渡辺恭良, 曾我朋義, 片岡洋祐 疲労負荷動物モデルを利用した疲労の潜在的バイオマーカーの探索研究 第 11 回日本疲労学会 山口県総合保健会館(山口市・山口県) 2015 年 5 月 15-16 日
10. 片岡洋祐, 中野真行, 大和正典, 久米慧嗣, 田村泰久 中枢神経炎症の調節メカニズムと疲労 第 11 回日本疲労学会 山口県総合保健会館(山口市・山口県) 2015 年 5 月 15-16 日
11. 片岡洋祐, 中野真行, 大和正典, 田村泰久 中枢神経組織前駆細胞による局所環境制御と神経機能維持 第 120 回日本解剖学会・第 92 回日本生理学会合同大会 神戸国際会議場(神戸市・兵庫県) 2015 年 3 月 21-23 日

〔産業財産権〕

出願状況(計 4 件)

名称: 陽電子放射断層撮影(PET)検査薬
発明者: 田村泰久, 片岡洋祐
権利者: 独立行政法人理化学研究所
種類: 特許
番号: 2014-65611
出願年月日: 2014 年 3 月 27 日
国内外の別: 国内

取得状況(計 2 件)

名称: 疲労のバイオマーカーおよびその利用
発明者: 片岡洋祐, 金光華, 渡辺恭良, 田島世貴, 曾我朋義, 倉恒弘彦, 山野恵美
権利者: 理化学研究所, 大阪市立大学, 倉恒弘彦
種類: 特許
番号: 5811545
取得年月日: 2015 年 10 月 2 日

国内外の別：国内

〔その他〕

アウトリーチ（市民向け講演活動）30件

6．研究組織

(1)研究代表者

片岡 洋祐（KATAOKA YOSUKE）

国立研究開発法人理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・チームリーダー

研究者番号：40291033