



2018年11月2日

国立大学法人 東北大学大学院医学系研究科
学校法人 東北医科薬科大学

目新しいものへ興味を抱く仕組みを発見

－ 脂肪酸結合タンパク質が神経の興奮と抑制のバランスを制御する －

【発表のポイント】

- 脂肪酸結合タンパク質^{注1}3型(FABP3)は、好奇心などの行動を調節する脳領域である前帯状皮質の抑制性神経細胞で、抑制性神経伝達物質のGABA^{注2}を産生する能力に関与していることを発見した。
- FABP3遺伝子欠損マウスの前帯状皮質では、神経細胞の興奮と抑制のバランスが崩れ、抑制に強く傾いていた。
- FABP3遺伝子欠損マウスは新奇探索行動(目新しい物や空間へ興味を示す行動)が低下していた。

【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科器官解剖学分野の山本 由似(やまもと ゆい)博士(現東北医科薬科大学医学部解剖学教室 助教)と大和田 祐二(おおわだ ゆうじ)教授らの研究グループは、東北大学大学院薬学研究科、山口大学大学院医学系研究科、群馬大学大学院医学系研究科との共同研究により、脂肪酸結合タンパク質 3(FABP3)が、新奇探索行動(目新しい物や空間へ興味を示す行動)の調節に、重要な役割を果たしていることを明らかにしました。本研究の成果は、自閉症や統合失調症などの精神疾患における、興味の喪失に対する治療法の開発に役立つことが期待されます。

本研究成果は2018年10月19日付で国際専門誌 Journal of Neuroscience 誌のオンライン版に Early release として掲載されました。

【研究内容】

多価不飽和脂肪酸(Polyunsaturated fatty acid; PUFA)^{注3}は、アラキドン酸やドコサヘキサエン酸など、その多くが食事によって摂取する必要がある必須脂肪酸です。PUFA は脳の機能に重要な役割を果たしていると考えられており、疫学調査によって、統合失調症や双極性障害、うつ病などの精神疾患の患者において、脳内のPUFA量の低下が報告されています。しかしながら、これらの疫学データと精神疾患の関連は不明な点が多く残されています。

器官解剖学分野の山本由似博士と大和田祐二教授の研究グループは、PUFA の脳機能におよぼす影響と、その制御機構を解明する鍵として、食事によって摂取した脂肪酸あるいは細胞自身に由来する脂肪酸を細胞内で輸送する脂肪酸結合タンパク質(Fatty Acid Binding Protein; FABP)に着目してきました(図 1)。これまで大和田教授の研究グループは、FABP が様々な組織や細胞で働いていることを明らかにしており、中でも FABP3 はアラキドン酸などの n-6 系 PUFA に親和性が高く、中枢神経系において特に神経細胞で機能していることを報告していました。しかしながら、FABP3 は脳の機能に最も重要な神経細胞に存在しているにもかかわらず、限られた脳領域の特定の神経細胞でのみ働いているために、その細胞生物学的役割は十分検証されていませんでした。

本研究において、山本博士と大和田教授の研究グループは、はじめにマウスの大脳において FABP3 が脳のどの部位に存在しているか詳細に解析した結果、好奇心などの行動を調節する脳領域である前帯状皮質において、FABP3 が抑制性の神経細胞に特に強く存在していることを明らかにしました(図 2)。つぎに、FABP3 が脳機能にどのような生理的意義を持つのか明らかにするため、FABP3 遺伝子欠損(FABP3KO)マウスを用いた解析を行いました。その結果、FABP3KO マウスの前帯状皮質では、抑制性神経伝達物質 GABA の合成に必要な GABA 合成酵素(GAD67)が、対照である野生型マウスに比べて異常に増加していました。前帯状皮質では、GAD67 の増加に伴って GABA 濃度も異常に増加していました(図 3)。GAD67 の増加のメカニズムを検討するため、前帯状皮質における GAD67 遺伝子のプロモーター領域^{注4}の DNA メチル化^{注5}状態を解析したところ、野生型と比較して FABP3KO マウスでは DNA メチル化の程度が低いことが分かりました。

さらに、マイクロダイアリシス法^{注6}を用いて、前帯状皮質の興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸^{注7}の放出量を測定しました。GABA とは逆に、グルタミン酸放出は FABP3KO マウスで強く抑制されていました(図 4)。GABA 受容体^{注8}はグルタミン酸を放出する神経細胞にも存在することから、過剰な GABA がグルタミン酸の放出を強く抑制していると思われます。以上の結果から、FABP3KO マウスの前帯状皮質では、神経細胞の興奮と抑制のバランスが破たんし、抑制に強く傾いていることが明らかになりました。

最後に、FABP3KO マウスを用いて網羅的な行動テストを行った結果、FABP3KO マウスは野生型マウスと比較して、新しい物や空間に対する興味が低下していること

が分かりました(図 5)。このような新奇探索行動の異常は、統合失調症や自閉症などで見られる行動変化の特徴と一致していることから、前帯状皮質における FABP3 の機能不全がこれらの疾患に関与している可能性が高いと考えられます。

本研究では、FABP3 の欠損によって目新しいものに対する興味の低下が生じることを明らかにしました。FABP3 は前帯状皮質の抑制性神経細胞において、エピジェネティックな遺伝情報制御を介して GABA の合成に深く関与し、前帯状皮質の微小神経回路の安定・維持に重要な役割を果たしていると考えられます。今後、ヒトにおいて統合失調症や自閉症などの精神疾患における FABP3 の重要性が明らかとなれば、新たな創薬やサプリメントの開発につながると期待されます。

本研究は、JSPS 科研費(16H05116, 16K18366)の助成を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1. 脂肪酸結合タンパク質(Fatty Acid Binding Protein; FABP):水に不溶な脂肪酸や脂肪酸代謝物に結合する細胞内タンパク質。脂肪酸の細胞内取り込み・輸送・代謝を調節し、様々な細胞機能に関ると考えられている。脳には3種類の FABP(FABP3、FABP5 および FABP7)が存在する。FABP3 遺伝子欠損によって、脳への PUFA 取り込みが減少する。
- 注2. GABA(γ -アミノ酪酸):脳における主要な抑制性神経伝達物質。
- 注3. 多価不飽和脂肪酸(Polyunsaturated fatty acid; PUFA):脂肪酸のうち、炭素鎖の中に二重結合を二つ以上含むもの。二重結合の位置によって、n-6 系 PUFA(動物性食品に多く含まれるアラキドン酸など)、n-3 系 PUFA(魚油に多く含まれる DHA や EPA など)に分類される。
- 注4. プロモーター領域:遺伝子の働きを調節する DNA 領域。
- 注5. DNA メチル化:遺伝子の DNA 配列そのものは変化させずに、後天的に遺伝子の発現量を調節する仕組みであるエピゲノム修飾の一つ。一般に、メチル化は遺伝子の働きを抑制し、脱メチル化は遺伝子の働きを促進する。このため、ある遺伝子の DNA メチル化が減少(DNA 低メチル化)すると、その遺伝子の働きが増加する。
- 注6. マイクロダイアリシス法:脳の局所に半透膜の細いチューブを挿入し、神経伝達物質などを回収・測定する方法。
- 注7. グルタミン酸:脳における主要な興奮性神経伝達物質
- 注8. GABA 受容体:細胞表面に存在する膜タンパク質で、GABA と結合することで刺激を細胞内に伝達する。

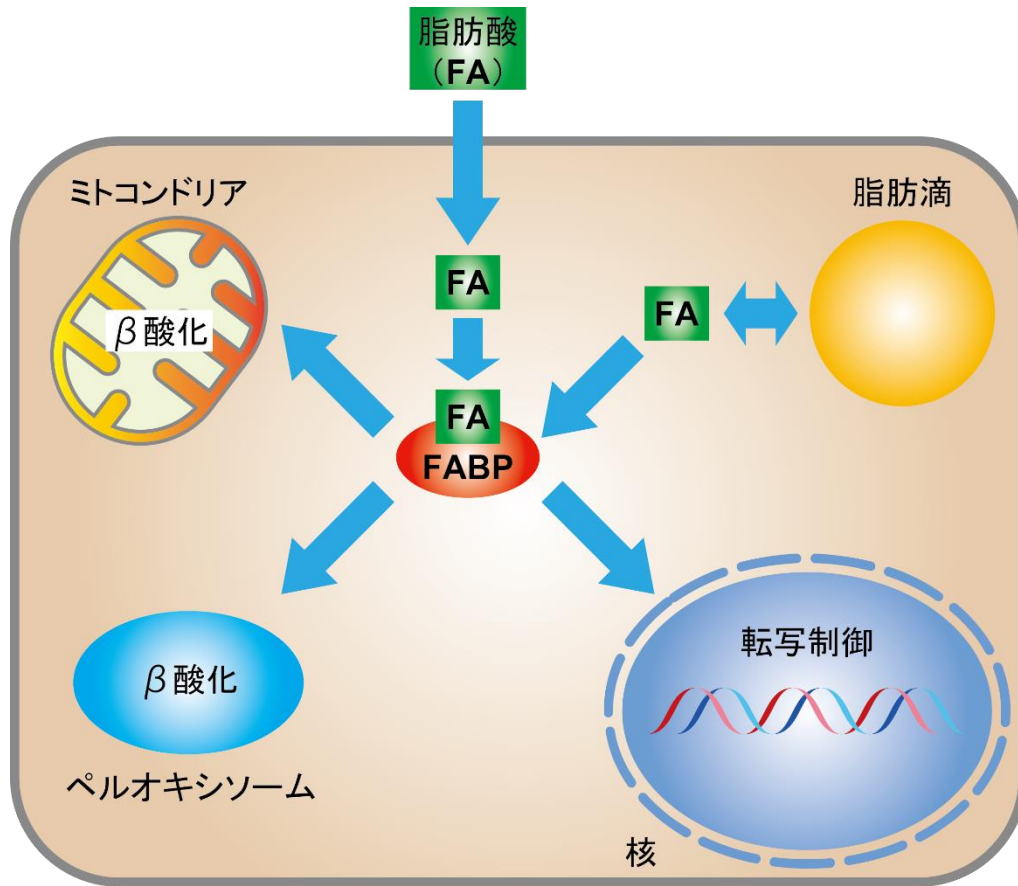


図 1. 細胞内における FABP の機能。

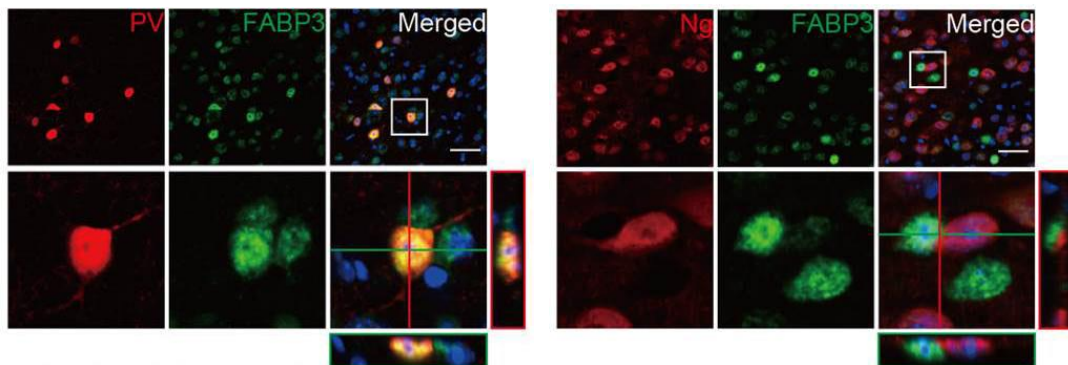


図 2. FABP3 は前帯状皮質の抑制性神経細胞に強く発現している。
 抗パルブアルブミン (PV; 抑制性神経細胞の代表的なマーカー) 抗体に対する蛍光 (赤) と抗 FABP3 抗体に対する蛍光 (緑) は前帯状皮質においてほぼ完全に一致する。一方、ニューログラニン (Ng; 興奮性神経細胞のマーカー) とはほとんど一致しない。

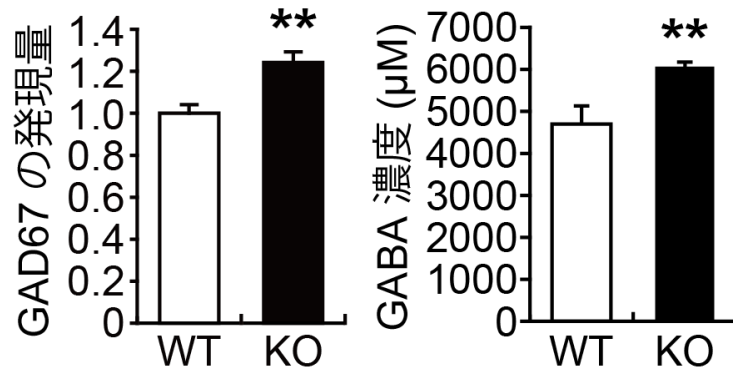


図 3.FABP3KO マウスの前帯状皮質では GABA の合成異常が認められる。
 FABP3KO マウスの前帯状皮質では、GAD67 遺伝子の発現量(左)と GABA 濃度
 (右)が増加している。

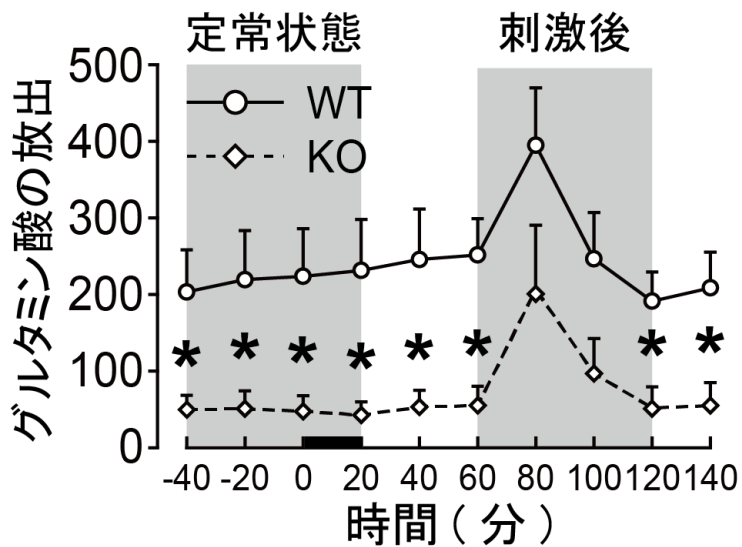
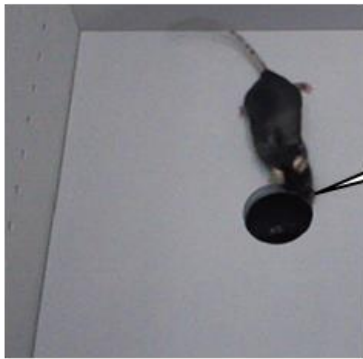


図 4. FABP3KO マウスの前帯状皮質ではグルタミン酸の放出低下が認められる。
 0~20 分(一)には、人為的にグルタミン酸の放出を促した。

ホールボード試験



初めて見る穴を
覗きこむ行動減少

初めて見る物体に
近寄る行動減少

新奇物体認識試験

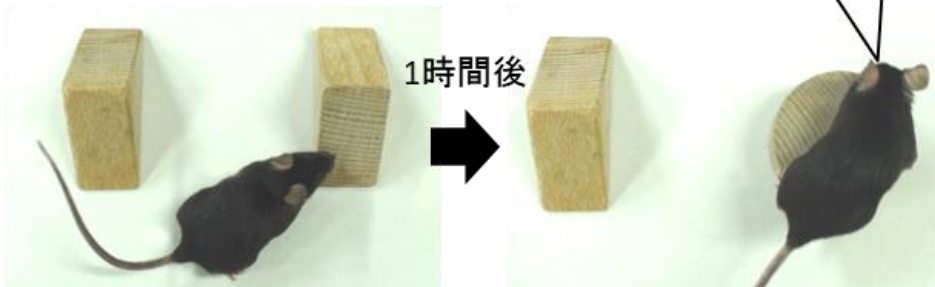


図 5. FABP3KO マウスは新規探索行動の異常を示す。

【論文題目】

Title: FABP3 in the Anterior Cingulate Cortex Modulates the Methylation Status of the Glutamic Acid Decarboxylase67 Promoter Region

Authors: Yui Yamamoto*, Kida H, Yoshiteru Kagawa, Yuki Yasumoto, Hirofumi Miyazaki, Ariful Islam, Masaki Ogata, Yuchio Yanagawa, Dai Mitsushima, Kohji Fukunaga, Yuji Owada*

*corresponding author

タイトル:「前帯状皮質の FABP3 は、グルタミン酸デカルボキシラーゼ 67 プロモーター領域のメチル化状態を調節する」

著者:山本由似*、木田裕之、香川慶輝、安本有希、宮崎啓史、Ariful Islam、尾形雅君、柳川右千夫、美津島大、福永浩司、大和田祐二*

*責任著者

掲載誌: Journal of Neuroscience

doi: 10.1523/JNEUROSCI.1285-18.2018

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科器官解剖学分野
教授 大和田 祐二(おおわだ ゆうじ)

電話番号:022-717-8039

E-mail:owada@med.tohoku.ac.jp

東北大学大学院医学系研究科器官解剖学分野
東北医科薬科大学医学部解剖学教室

山本 由似(やまもと ゆい)

電話番号:022-290-8718

E-mail:yuiyama@tohoku-mpu.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号:022-717-7891

E-mail:pr-office@med.tohoku.ac.jp

学校法人東北医科薬科大学 広報室

電話番号:022-727-0186