

2023年6月23日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

## 乳酸が神経細胞分化を促進するメカニズムを解明 神経細胞の「乳酸応答性遺伝子」による情報伝達の区分けに成功

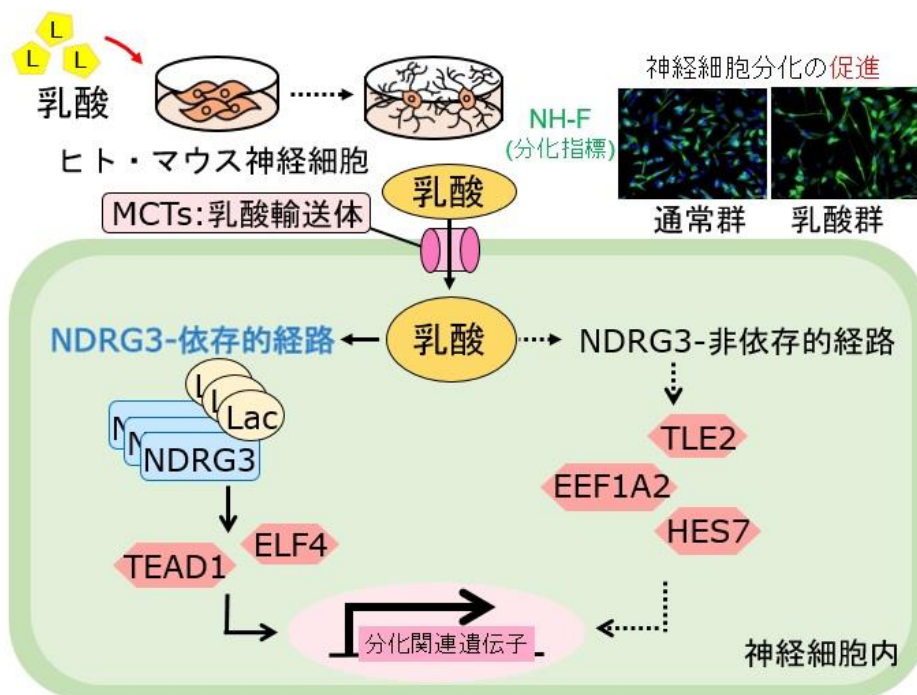
### 【発表のポイント】

- 乳酸がヒトとマウスの神経細胞分化を促進する新規の分子メカニズムを解明しました。
- 乳酸による情報伝達経路を区分けする分子として NDRG3 を同定しました。
- 乳酸は単なる代謝物ではなく神経の機能を制御する分子として働く可能性のあることを示唆する成果です。

### 【研究概要】

乳酸 (lactate) は解糖系とよばれる細胞内エネルギー産生の初期段階で産生される代謝物です。例えば運動による骨格筋の収縮では多くの乳酸が血中に放出されます。これまで乳酸はエネルギー産生における副次的な代謝物として考えられてきましたが、最近では乳酸自体が情報を伝達する物質として様々な細胞機能に影響を与える可能性が指摘されています。東北大学大学院医学系研究科の徐芝丹大学院生、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科の楠山譲二テニュアトラック准教授（研究当時：東北大学学際科学フロンティア研究所・助教）、東北大学大学院医工学研究科の永富良一教授らのグループは、ヒトとマウスの神経細胞を用いた実験により、乳酸が神経細胞の分化を促進するシグナル伝達機構を解明しました。本研究は、代謝物とみなされてきた乳酸が神経細胞の機能を制御するというユニークな機能を明らかにした重要な報告です。

本研究成果は、2023年6月10日（日本時間6月11日）付で The Journal of Biological Chemistry 誌（電子版）に掲載されました。



図：乳酸による神経細胞分化の促進機構

ヒトやマウスの神経細胞を培養する際、乳酸を加えると神経細胞の分化が促進する（分化指標である NH-F が多くなる）ことを見出しました。乳酸は、神経細胞の乳酸輸送体(MCT)によって細胞内に取り込まれると、乳酸に結合するタンパク質である NDRG3 を介して、TEAD1、ELF4 といった転写因子を介して神経細胞の分化に関わる遺伝子の発現を促進します。一方で、乳酸は NDRG3 を介さない経路によっても神経細胞分化を制御しており、TLE2、EEF1A2、HES7 などがこの機構に関わっています。

### 【研究内容】

乳酸<sup>(注1)</sup>は解糖系<sup>(注2)</sup>とよばれる細胞内エネルギー産生の初期段階で産生される代謝物です。例えば運動による骨格筋の収縮のような急速にエネルギーが要求される場面では多くの乳酸が血中に放出されています。乳酸はエネルギー産生における副次的な代謝物として考えられてきましたが、最近では乳酸自体が情報を伝達する物質として様々な細胞機能に影響を与える可能性が指摘されています。またほとんどの細胞はエネルギー産生のためにグルコース（ブドウ糖）を利用している一方で、神経細胞は乳酸を代替のエネルギー基質として利用していることから、脳神経組織における乳酸の役割はより広範なものであると予想されました。しかし乳酸が情報伝達分子として神経細胞にどのような影響を与えるかは、よく分かっていませんでした。

本研究ではヒトとマウスの神経細胞を用いた実験で、乳酸を添加することに

よって、神経細胞の分化や神経細胞突起の伸長が促進することを見出しました。またヒト及びマウス神経細胞において乳酸刺激で変化する遺伝子群を網羅的に解析し、ヒトとマウスに共通の「乳酸応答性遺伝子」を同定しました。「乳酸応答性遺伝子」の多くは、乳酸輸送体である MCT1<sup>(注3)</sup> を介した乳酸の細胞内移行によって発現が変化していました。一方、神経細胞の分化時に乳酸を添加すると、乳酸によって細胞内の安定性が上昇するシグナル伝達タンパク質である NDRG3<sup>(注4)</sup> の量が増えていることに気づきました。そこで「乳酸応答性遺伝子」のうち NDRG3 シグナルの関与の有無を網羅的な遺伝子発現比較によって絞り込みました。その結果、「乳酸応答性遺伝子」のうち神経細胞の分化に関わる転写因子には、NDRG3 依存的なもの (TEAD1, ELF4) と非依存的なもの (TLE2, EEF1A2, HES7) があることが分かりました。

#### 【結論】

本研究は、乳酸が神経細胞の分化を促進する分子メカニズムを実証しました。またヒトとマウスの神経細胞に共通の「乳酸応答性遺伝子」のデータセットと NDRG 依存的／非依存的遺伝子を明らかにし、乳酸が神経細胞の機能において非常に重要な役割を果たしている可能性を示唆しました。今後、運動の脳機能に対する影響などを乳酸シグナルの点から解明していくことで、乳酸バイオロジーの進展に繋がる可能性があります。

#### 【支援】

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金 JP21H03315、JP21H04857、AMED ムーンショット JP23zf0127001、日本学術振興会特別研究員(DC1)からの助成を受けて実施されました。

本研究は、東京医科歯科大学の共同研究です。また本研究は、SDGs のうち、目標 3「すべての人に健康と福祉を」に関するものです。

#### 【用語説明】

- 注1. 乳酸：細胞内代謝である解糖系や運動といった生理機能によってピルビン酸から生じる代謝物。
- 注2. 解糖系：細胞内に取り込まれたグルコースが、ピルビン酸あるいは乳酸に代謝される経路。
- 注3. MCT1：モノカルボン酸トランスポーター1(monocarboxylate transporter1)。乳酸、ピルビン酸、ケトン体などの輸送を行う。
- 注4. NDRG3: 細胞内シグナル伝達タンパク質で、通常は発現してもユビキチン化による分解が繰り返されている。乳酸と結合することでユビキチン化からの逃れる性質を持ち、乳酸存在下で下流にシグナルを伝える特性を持っている。

### 【論文題目】

Title: Lactate promotes neuronal differentiation of SH-SY5Y cells by lactate-responsive gene sets through NDRG3-dependent and -independent manners.

Authors: Yidan Xu, Joji Kusuyama\*, Shion Osana, Satayuki Matsushashi, Longfei Li, Hiroaki Takada, Hitoshi Inada, Ryoichi Nagatomi\*

タイトル：乳酸は NDRG3 依存的または非依存的な乳酸応答性遺伝子群によって SH-SY5Y 細胞の神経分化を促進する

著者： 徐芝丹, 楠山譲二\*, 長名シオン, 松橋貞幸, Longfei Li, 高田拓明, 稲田

仁、永富良一\*

\*責任著者

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生体情報継承学分野

テニュアトラック准教授 楠山譲二

東北大学大学院医工学研究科 健康維持増進医工学分野

教授 永富良一

掲載誌名：The Journal of Biological Chemistry

URL: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(23\)01830-6/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(23)01830-6/fulltext)

DOI: 10.1016/j.jbc.2023.104802

### 【研究者情報】

東北大学大学院医工学研究科健康維持増進医工学分野 教授 永富良一

研究室 URL: <http://www.sports.med.tohoku.ac.jp/index.html>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生体情報継承学分野 テニュアトラック准教授 楠山譲二

研究者 URL: <https://researchmap.jp/JojiKusuyama>

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医工学研究科

健康維持増進医工学分野

教授 永富 良一

電話番号： 022-717-8588

Eメール： [office@sports.med.tohoku.ac.jp](mailto:office@sports.med.tohoku.ac.jp)

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

生体情報継承学分野

テニュアトラック准教授 楠山 譲二

Eメール: [joji.kusuyama.bsin@tmd.ac.jp](mailto:joji.kusuyama.bsin@tmd.ac.jp)

(取材に関すること)

東北大学大学院医工学研究科

電話番号： 022-795-5826

Eメール： [bme-pr\\*grp.tohoku.ac.jp](mailto:bme-pr*grp.tohoku.ac.jp)