

■受領No.1382

## 神経細胞膜の脂肪酸組成をターゲットとする、 新規精神神経疾患治療法の開発

代表研究者

服部 光治

名古屋市立大学大学院薬学研究科病態生化学分野 教授



### 1. 研究目的

神経細胞の脂肪酸組成は、他の細胞のそれとは大きく異なる。このことには何らかの重要な意義があると思われるが、その全貌は理解されていない。また、脳におけるDHAやEPAのような多価不飽和脂肪酸 (poly unsaturated fatty acid, PUFA) の減少は多くの精神神経疾患の一因であるとされている。よってPUFAの脳内濃度を上昇させることはこれらの疾患を改善すると考えられる。しかし、PUFAの経口投与や血管内投与は脳内の脂肪酸組成にほとんど影響せず、実際、PUFA単独投与はヒトの精神疾患や認知障害を有意には改善しない。脳の機能改善および脳におけるPUFAの重要性解明には、脳特異的にPUFA濃度を上昇させる方法が必要である。しかし、そのような手法は(脳への直接注入以外には)全く知られていない。

リーリンは、脳の発生における役割で有名な巨大分泌タンパク質である。リーリンは神経細胞膜上にある受容体に結合し、細胞内タンパク質Dab1のリン酸化を誘導することで細胞内シグナル経路を調節すると考えられている。興味深いことに、リーリンの受容体は血清リポタンパク質と同一であるが、その理由や意義は全く不明であった。また近年、リーリンが統合失調症や記憶障害などの精神神経疾患発症に関与することが確実視されているが、その分子メカニズムに関しては多くの研究が乱立し、混沌としている。

我々は、リーリンの受容体が血清リポタンパク

質と同一であることから、「リーリンは標的細胞の脂質組成に影響するかもしれない」と思いつき、リーリン欠損マウス胎児脳の脂質組成を網羅的に解析した。その結果、非常に驚いたことに、リーリン欠損マウスの脳では、膜リン脂質中のPUFA含有量が低下していた。そして、PUFA不足を補うために補償的に合成される特殊脂肪酸のミド酸が顕著に増加していた。これらの結果から「リーリンの機能低下は神経細胞のPUFA含有量を低下させ、これによりシナプス機能が異常になり、精神神経疾患の発症や増悪化につながる」という仮説が導かれる。この仮説はPUFAおよびリーリンと精神神経疾患の関係を良く説明できるだけでなく、新たな治療法開発への道を拓くものである。そこで本研究では、神経回路網の機能異常・疾患発症におけるPUFAとリーリンの機能を包括的に理解すること、すなわち脂質生物学と神経生物学をつなぐ新たな架け橋を作ることを目標にする。

### 2. 研究概要

#### 2.1 リーリンが神経細胞の PUFA 含有量を増加させるメカニズムの解明

2.1.1 リーリン欠損マウス脳でPUFA含有量が低下することを説明する仮説として、(A) リーリン下流の細胞内シグナルが遺伝子発現等を制御する「リン酸化シグナリング仮説」、(B) リーリン・脂質複合体が取り込まれ細胞内脂質量に影響する

「リーリン=アポリポタンパク質仮説」、の二つが考えられる。どちらが正しいかを検証するため、まずDab1欠損マウス脳のPUFA含有量を質量分析リポドミクスで解析した。その結果、Dab1欠損マウス脳ではリーリン欠損マウスほどPUFA含有量が減少していないことがわかった。よって、リーリン自身が脂質を運んでいる可能性が考えられたので、マウス脳可溶性画分を超遠心分離で分画し、リーリン含有画分の比重を調べた。その結果、一部のリーリンは比重の軽い画分の存在し、リポタンパク質様の複合体として存在する可能性が示唆された。もしある程度の量が調整できれば、その画分に存在する脂質を分析する。

2.1.2 リーリン欠損マウスおよびDab1の欠損マウス由来の脳を用いて質量分析イメージングを行ったが、現在の解像度では、PUFA減少部位やミド酸の分布を解明することはできなかった。

## 2.2 リーリンの「機能増強」による、PUFA 含有量および脳機能改善効果の解明

2.2.1 リーリンの分解不活化酵素ADAMTS-3欠損マウス脳ではリーリン機能が亢進するとともに、樹状突起発達も増大する。このマウス脳のPUFA含有量をGC/MSを用いて調べたが、大きな変動はなかった。よって通常の（健康な）マウスでリーリン機能を増強しても大きな副作用は起きないことが示唆された。

2.2.2 ADAMTS-3欠損マウスとアルツハイマー病モデルマウスを交配し、1年齢においてアミロイド斑の蓄積量を解析した。その結果、ADAMTS-3の欠損によりアミロイド斑が有為に減少することが示された。この結果が、リーリンの機能増強やPUFAなどの脂質量変化を介しているかどうかは難しい問題であるが、今後時間をかけて解析していきたい。そのために、リーリンの分解部位に変異を導入し、活性のより持続するリーリンを発現するノックインマウスを作成した。

## 3. 発表

Yamakage, Y., Kato, M., Hongo, A., Ogino, H., Ishii, K., Ishizuka, T., Kamei, T., Tsuiji, H., Miyamoto, T., Oishi, H., Kohno, T., and Hattori, M. A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 2 cleaves and inactivates Reelin in the postnatal cerebral cortex and hippocampus, but not in the cerebellum. **Mol. Cell. Neurosci.** 100, 103401 (2019)

Hatanaka, Y., Kawasaki, T., Abe, T., Shioi, G., Kohno, T., Hattori, M., Sakakibara, A., Kawaguchi, Y., and Hirata, T. Interactions between neuron and radial glia mediated by Semaphorin 6A-Plexin A2/A4 signaling regulates migration termination of superficial layer neurons of the cerebral cortex. **iScience** 21, 359 (2019)

Okugawa, E., Ogino, H., Shigenobu, T., Yamakage, Y., Tsuiji, H., Oishi, H., Kohno, T., and Hattori, M. Physiological significance of proteolytic processing of Reelin revealed by cleavage-resistant Reelin knock-in mice. **Sci. Rep.** 10, 4471 (2020)

服部光治「中枢神経系のリポクオリティ制御と疾患」**医学のあゆみ** 269,1144 (2019)

興梶勝成、水上智晴、河野孝夫、服部光治「神経細胞における特定の脂肪酸の生理的意義」第92回日本生化学会大会（横浜、2019年度）

興梶 勝成, 水上 智晴, 河野 孝夫, 関 仁望, 仁子 陽輔, 服部 光治「神経細胞における特定の脂肪酸の意義」第42回日本分子生物学会年会（福岡、2019年度）