

論文概要 (Thesis Abstract)

○ 論文題目 脳における脂肪酸伸長酵素 Elovl6 の役割の解明

○ 指導教員

人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 島野 仁 教授

(所 属) 筑波大学大学院人間総合科学研究科 疾患制御医学 専攻

(氏 名) 大野 博

【目的】脂肪酸は生体にとって必要不可欠な栄養素であり、あらゆる生命現象に関与する。脳は他の臓器に比べて多彩で豊富な脂質を含み、中枢神経系における脂質の量的・質的变化はその機能に大きな影響をおよぼすことが知られているが、これまでの研究は主に多価不飽和脂肪酸に着目した研究が多い。一方で、飽和・一価不飽和脂肪酸は神経系で合成活性が高く、脳で重要な役割を担うと考えられるが、その生理的意義や病態との関連は不明な点が多い。Elovl family member 6 (Elovl6) は当研究室においてクローニングされた脂肪酸伸長酵素であり、炭素数 (C) 12- 16 の飽和・一価不飽和脂肪酸を基質とし、C18 以上の長鎖・極長鎖脂肪酸の合成に必須である。本研究では、脳の発達や機能における脂肪酸の新知見を得るとともに、Elovl6 による脂肪酸の「質」の制御が脳の発達・機能をどのような分子メカニズムで制御しているのかを、特に細胞増殖に焦点を当てて明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】実験動物には、Elovl6^{flox/flox} (flox) マウスと、Nestin-Cre マウスをかけ合わせた中枢神経特異的 Elovl6 欠損マウス (BKO) を用いた。flox および BKO における組織学的解析、行動解析、分子生物学的解析、トランスクリプトーム解析、神経幹細胞培養をおこなった。

【結果】これまでに、当研究室における Elovl6 全身欠損マウス (KO) の解析から、KO の脳では他の組織と同様に C18 の脂肪酸の減少と C16 の脂肪酸の増加が認められ、さらに、脳重量増加、海馬歯状回分子層のスパイン密度の低下と形態異常、海馬歯状回および側脳室下帯の神経新生の低下、空間記憶学習・恐怖記憶の障害、不安の亢進、意欲の低下、運動協調性の障害など様々な行動異常が認められることを見出している。本研究の結果から、BKO マウスでも KO と同様に、脳における脂肪酸組成の変化を認め、脳重量の増加が認められた。また、行動解析では、モリス水迷路による空間記憶学習の障害が認められたが、その他の不安や、運動協調性に関しては有意な差は認められなかった。さらに、海馬分子層のスパインの形態異常や海馬歯状回における神経新生の低下も認められた。海馬の歯状回や側脳室下帯では神経幹細胞が成体脳まで維持され、歯状回や嗅球の神経新生が一生継続している。さらに、神経新生の異常が記憶の保持や情動行動の異常を引き起こすことから、Elovl6

の神経新生における役割に着目した。BKO の大脳から調整したニューロスフェアでも、神経幹細胞の増殖能の低下が認められ、ニューロスフェアの RNA-seq 解析から、Elovl6 の欠損により神経幹細胞の自己複製能、細胞増殖能に重要な受容体およびそのシグナル伝達に関わる因子の発現の低下が認められた。さらに、Elovl6 欠損ニューロスフェアの増殖能の低下を回復させるような因子の探索をおこない、オレイン酸の添加により BKO 由来ニューロスフェアのサイズが flox 由来ニューロスフェアと同レベルまで回復することを見出した。さらに、オレイン酸を多く含むオリーブ油を混合した餌を妊娠マウスに摂餌させ、離乳した仔マウスの神経新生を評価したところ、Elovl6 欠損マウスにも野生型マウスと同程度の神経新生が認められた。

【考察】本研究の結果から、脳における Elovl6 は特に記憶において重要であり、また、神経幹細胞の自己複製能や細胞増殖能に影響をおよぼすことが明らかとなった。Elovl6 の欠損で低下した自己複製能や細胞増殖能はオレイン酸の補充により回復したことから、脂肪酸組成の変化により低下した C18 の脂肪酸の重要性が示唆されるが、オレイン酸がどのような脂肪酸分子種に取り込まれているのか、今回 RNA-seq から抽出した受容体やそのシグナル経路にどのように関与しているのかを明らかにする必要がある。さらに、細胞増殖の回復が、記憶の異常も回復し得るのかを評価しなければならない。一方で、海馬歯状回顆粒細胞層の樹状突起スパイン形態の異常も認められることから、Elovl6 は神経幹細胞の自己複製能だけでなく、分化能および分化したニューロンや、アストロサイト・オリゴデンドロサイトといったグリア細胞に影響をおよぼす可能性も示唆される。

【結論】Elovl6 が制御する脂肪酸の「量」や「質」の変化が神経幹細胞の機能に極めて重要であり、その破綻が神経新生の減少とそれにとまなう発達や、高次脳機能の異常を引き起こす可能性があることが明らかとなった。今後、Elovl6 活性にとまない神経幹細胞の機能を制御する脂質を特定し、その制御機構を分子レベルで解明することが、精神疾患の分子レベルでの病態解明、Elovl6 を標的にした従来とは全く異なる代謝・栄養学的視点からの健やかな脳の発達や、神経・精神疾患の治療法の開発、機能性食品の開発、食事による精神疾患の予防などに貢献できる可能性が示唆される。