

様式3

神戸大学バイオシグナル総合研究センター共同利用研究報告書

2020年 4月 28日

神戸大学バイオシグナル総合研究センター長 殿

所属機関・部局名 広島大学 統合生命科学研究科
 職 名 助教
 研究代表者名 大黒 亜美

下記のとおり2019年度の共同利用研究成果を報告します。

記

(課題番号:192002)

1. 共同利用研究 課題名	可溶性エポキシド加水分解酵素(sEH)の不飽和脂肪酸代謝活性を介した脳機能への作用解析			
2. 共同利用研究 目的	sEH は、アラキドン酸や DHA などの多価不飽和脂肪酸のエポキシ体を加水分解する酵素であり、これまでの共同利用研究において、これらエポキシ体の神経細胞における生理作用を見出している。本研究では、sEH がエポキシ体の作用を介して脳機能に与える影響を明らかにすることを目的とする。			
3. 共同利用研究 期間	2019年7月1日 ～ 2020年3月31日			
4. 共同利用研究組織				
氏 名	所属部局等	職名等	役割分担	
(研究代表者) 大黒 亜美	広島大学	助教	主に実験を遂行する。	
(分担研究者)				
5. センター内受入研究者	研究部門・ 分野名	シグナル分子応答研究 部門・環境物質応答研 究分野	氏 名	今石浩正 教授

※ 次の6～9の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6～9の項目全体では1頁に収めて下さい。

(課題番号:192002)

6. 共同利用研究計画

アラキドン酸やDHAなどの長鎖不飽和脂肪酸は、脳内リン脂質中に豊富に存在し、記憶や学習などの脳機能維持に重要である。実際に、ヒト乳児におけるアラキドン酸摂取は、精神発達指数を増加させることや、DHA 摂取が老化や脳疾患に伴う学習や記憶の低下に対する予防や改善に有効であることが報告されている。高齢化社会において、これら不飽和脂肪酸の摂取による脳機能低下の予防や改善は注目されているものの、これらがどのように脳に作用するのか、その作用機序は十分には明らかでない。長鎖不飽和脂肪酸は、膜流動性への作用に加えて、その代謝物が様々な生理活性を持つことで作用を発揮する。アラキドン酸やDHAの生体内代謝の一つとして、チトクローム P450 による代謝があり、P450 によりエポキシ化され、さらに可溶性エポキシド加水分解酵素(sEH)によりジオール体へと代謝される。我々はこれまで、これら代謝物の生理機能に着目して研究を行ってきた。

本研究では、神経変性疾患であるパーキンソン病に着目して、DHA 代謝物が病態にどのような影響を与えるかを明らかにする。

7. 共同利用研究の成果

パーキンソン病は、黒質-線条体のドーパミン作動性ニューロンの脱落により運動機能障害などが現れる疾患であり、これらの神経細胞では、 α -シヌクレインの凝集が観察される。これまでの研究においてDHAのエポキシ体は、PC12細胞においてロテノンによって誘導される α -シヌクレインの凝集を抑制する作用を持つことを明らかにしている。本研究では、in vivoにおいて、これらのDHA代謝物がパーキンソン病の病態に与える影響を検討するため、 ω -3脂肪酸欠乏食、又はこれにDHAを添加した食餌、DHA + sEHの阻害剤(TPPU)を添加した食餌を与えて飼育したSDラットにおいて、ロテノンの投与によりパーキンソン病様の病態を誘導した。その結果、 ω -3脂肪酸欠乏食投与群では、ロテノン投与により中脳における α -シヌクレインの凝集が観察されたが、DHAとsEH阻害剤を投与し脳内のエポキシ体を増加させることで、これらが抑制された。従って、DHAエポキシ体はin vivoにおいてパーキンソン病における α -シヌクレインの凝集を抑制することが示唆された。また、 ω -3脂肪酸欠乏食投与群において、ロテノンにより誘導される運動機能低下や、線条体におけるチロシン水酸化酵素(TH)の発現低下は、DHA摂取により抑制されることが明らかとなった。これらのDHAの作用については、DHAエポキシ体ではなく、さらにsEHによって代謝されるDHAジオール体が関与するデータが得られている。本研究により、DHAのエポキシ体とジオール体共にパーキンソン病におけるDHA摂取の効果において、重要な役割を果たす可能性が示された。

8. 共同利用研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本センターの担当教員の氏名の記載、又はこの共同利用研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)

1.大黒亜美、井上巧、工藤卓、今岡進 チトクローム P450 により産生されるアラキドン酸及びドコサヘキサエン酸エポキシ体が神経細胞へ及ぼす影響の解析 第60回 日本生化学会 中国・四国支部例会 2019年5月17-18 山口

9. 共同利用研究に関連した受賞、博士学位論文の取得、大型研究プロジェクトや競争的資金の獲得等がありましたらご記入ください。

1. 科研費 基盤研究 C「二刀流酵素 sEH による長鎖不飽和脂肪酸の脳内作用調節の解明」2020-2022年度

2. ロッテ財団 第7回(2020年度)「奨励研究助成」

「アラキドン酸、及びDHAのエポキシ体が脳機能へ与える影響解析とその作用機序の解明」2020-2022年度

3. 2019年度 公益財団法人金原一郎記念医学医療振興財団 第34回基礎医学医療研究助成「不飽和脂肪酸エポキシドの脳における機能解明」2019年10月-2020年10月

4. 公益財団法人小林財団 第8回 研究助成金「長鎖不飽和脂肪酸のエポキシ体に着目した脳機能における作用解析」2020-2022年度