

報道関係各位

ダウン症の病態メカニズムに新たな知見

—世界初、ダウン症の酸化ストレス亢進に銅蓄積が関与することを見いだす—

京都薬科大学病態生化学分野の石原慶一講師、秋葉 聡教授らの共同研究グループは、これまでメカニズムが不明であったダウン症における脳での酸化ストレス亢進に銅蓄積が関与していることを見いだしましたので報告します。

これは、銅の量的変動がダウン症の病態に関与している可能性を示唆する新規知見であり、今後のダウン症の病態メカニズムの理解、治療法の開発に大きく貢献すると期待できます。

本研究の成果は、2019年1月18日(米国東部時間)に米国の国際学術誌「Free Radical Biological & Medicine」のオンライン速報版で発表されました。

<研究概要>

ダウン症は、約700人に1人の確率で発生する最も頻度の高い染色体異常として知られており、通常2本の21番染色体が3本(トリソミー)となることで精神発達遅滞や記憶学習障害といった様々な症状を呈します。これらダウン症の症状には酸化ストレスの亢進の関与が示唆されており、実際に、石原らはダウン症モデルマウスの脳における酸化ストレスの亢進を明らかにしていました^{注1)}。しかし、“ダウン症において、なぜ酸化ストレスが亢進するのか”、については不明でした。

今回、共同研究グループは、金属イオンを含む多くの元素量を網羅的に解析できるメタロミクス解析技術を用いて、ダウン症モデルマウスの脳において銅が過剰に蓄積していることを発見。さらに、銅低減食を与えることで、脳での酸化ストレス亢進や一部の異常行動を抑制することを見いだしました。

本成果は、ダウン症の酸化ストレスの亢進やダウン症の症状において銅の蓄積の関与を示唆するものであり、今後、病態メカニズムの理解、治療法の開発に大きく貢献すると期待できます。

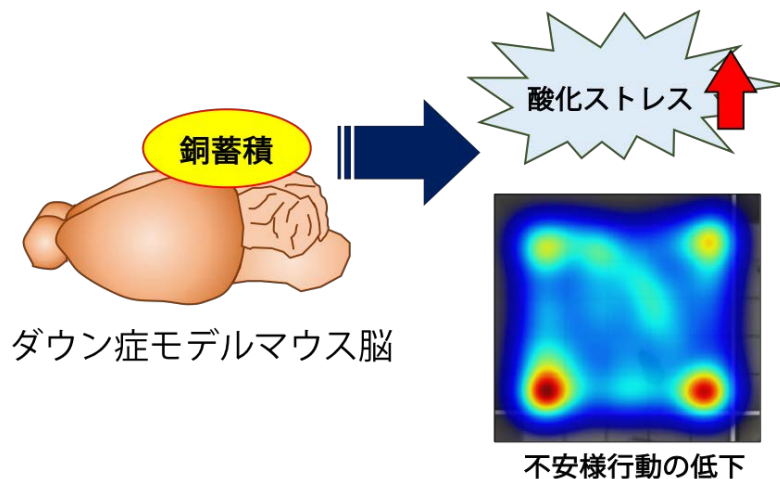


図. 本研究の概要図:

ダウン症モデルマウスの脳での銅蓄積を見出し、低銅食投与により酸化ストレスの亢進および不安様行動の低下が軽減されたことから、銅蓄積によってこれらの異常表現型が起こることが示唆された。

<備考>

本研究は、文科省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「バイオメタルと生体反応の連関解明に基づいた疾患治療ファルマコメタロミクスの確立」(S1201008)、文科省科学研究費補助金・基盤研究(C)(18K06940)、公益財団法人 武田科学振興財団の薬学系研究助成などの支援を受けて行なわれました。

注 1) Ishihara et al., "Increased lipid peroxidation in Down's syndrome mouse models." J. Neurochem. 110:1965-76 (2009).

<発表雑誌>

雑誌名 :

Free Radical Biological & Medicine

発表タイトル :

Copper accumulation in the brain causes the elevation of oxidative stress and less anxious behavior in Ts1Cje mice, a model of Down syndrome

著者 :

Keiichi Ishihara*, Eri Kawashita, Ryohei Shimizu, Kazuki Nagasawa, Hiroyuki Yasui, Haruhiko Sago, Kazuhiro Yamakawa, Satoshi Akiba

* : コレスポンディングオーサー

著者所属 :

京都薬科大学 病態生化学分野

講師 石原 慶一

助教 河下 映里

大学院生 清水 涼平

教授 秋葉 聡

京都薬科大学 代謝分析学分野

教授 安井 裕之

京都薬科大学 衛生化学分野

教授 長澤 一樹

国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター

センター長 左合 治彦

理化学研究所 脳神経科学研究センター 神経遺伝研究チーム

チームリーダー 山川 和弘

[研究に関するお問い合わせ先]

京都薬科大学 病態生化学分野

講師 石原 慶一

〒607-8414 京都市山科区御陵中内町5

TEL: 075-595-4656 FAX:075-595-4759

E-mail: ishihara@mb.kyoto-phu.ac.jp

[報道に関するお問い合わせ先]

京都薬科大学 事務局 企画・広報課

担当:川勝、谷垣

〒607-8414 京都市山科区御陵中内町5

TEL:075-595-4691 FAX:075-595-4750

E-mail:kikaku@mb.kyoto-phu.ac.jp

＜論文概要＞

“Copper accumulation in the brain causes the elevation of oxidative stress and less anxious behavior in Ts1Cje mice, a model of Down syndrome”

＜研究結果のポイント＞

- ダウン症モデル Ts1Cje マウスの脳において過剰な銅の蓄積を見いだした。
- 銅を低濃度しか含まない特殊飼料（低銅含有食）の投与により、Ts1Cje マウスの脳内銅蓄積が解消され、酸化ストレスの亢進が抑制された。
- Ts1Cje マウスの不安が欠如した行動異常が、低銅含有食投与によって改善された。

＜発表内容＞

【研究の背景】

ダウン症は、通常2本の21番染色体が3本（トリソミー）となる染色体異常症であり、ダウン症の人々では、精神発達遅滞や記憶学習障害あるいは不安様行動の低下など様々な症状が見られます。発生頻度は700人に1人と染色体異常症の中で最も高いにもかかわらず、その病態メカニズムについてはほとんどが分かっていないのが現状です。

ダウン症モデルマウスやダウン症の人々の血液検体を用いた研究から、ダウン症での酸化ストレス亢進が示唆されており、この酸化ストレスの亢進がダウン症の様々な症状、特に記憶学習障害などへの関与が推測されていました。また、21番染色体上の遺伝子のうち、アルツハイマー病関連遺伝子であるアミロイド前駆タンパク質（App）や活性酸素消去酵素（Sod1）遺伝子が過剰発現することがダウン症の酸化ストレス亢進に重要であるとの研究結果も報告されていましたが、石原らは、App や Sod1 遺伝子をトリソミー領域に含まないダウン症モデルマウスである Ts1Cje マウスにおいても酸化ストレスが亢進していることを見いだしていました^{注1}。つまり、App や Sod1 遺伝子以外の21番染色体遺伝子の過剰発現が酸化ストレスの亢進に関与していることが考えられますが、酸化ストレスの亢進メカニズムについては不明のままです。

注1) Ishihara et al., “Increased lipid peroxidation in Down's syndrome mouse models.” J. Neurochem. 110:1965-76 (2009).

【研究成果】

生体微量元素の過不足は生体の機能異常を引き起こすことから様々な疾患の原因となりえます。ダウン症での生体微量元素の量的異常に関する知見はほとんどないことから、共同研究グループは、誘導結合プラズマ質量分析計（ICP-MS）を用いて Ts1Cje マウスの脳に含まれる元素量を網羅的に定量分析し、野生型マウスと比較しました。この比較メタロミクス解析によって、Ts1Cje マウスの脳での銅蓄積を見

いただきました。また、銅トランスポーターである CTR1 タンパク質の発現異常も確認されたことから、CTR1 の発現異常が Ts1Cje マウス脳での銅蓄積を引き起こしている可能性が考えられます。

次に、銅含有量を可能な限り低くした低銅含有食を Ts1Cje マウスに 3 カ月投与すると、Ts1Cje マウス脳での銅蓄積が野生型マウスレベルにまで改善されることを確認しました。さらに、Ts1Cje マウスの脳でみられる酸化ストレスの亢進や記憶学習障害との関連性が示唆されているリン酸化タウタンパク質の蓄積が低銅含有食投与によって改善されることを明らかにしました。共同研究グループはこれまでに、Ts1Cje マウスが記憶学習障害、過活動あるいは低不安様行動といった行動異常を示すことを見いだしていますが^{注2, 注3}、これらのうち低不安様行動が低銅含有食の投与により改善されました。このように、Ts1Cje マウス脳での銅蓄積は、酸化ストレスの亢進、リン酸化タウの蓄積さらに低不安様行動を引き起こすことが明らかになりました。

注2) Sago et al., "Ts1Cje, a partial trisomy 16 mouse model for Down syndrome, exhibits learning and behavioral abnormalities." PNAS, 95:6256-61 (1998).

注3) Shimohata et al., "Ts1Cje Down syndrome model mice exhibit environmental stimuli-triggered locomotor hyperactivity and sociability concurrent with increased flux through central dopamine and serotonin metabolism." Exp. Neurol. 293:1-12 (2017).

【今後の展開】

今回はじめて、ダウン症病態への銅蓄積の関与についてモデルマウスを用いた研究により明らかにしました。今後さらに、ダウン症の人々における銅蓄積の解析やモデル動物を用いたさらなる詳細解析を経て、銅蓄積に着目した治療薬の開発に繋がることが期待されます。

<発表雑誌>

雑誌名：

Free Radical Biological & Medicine

発表タイトル：

Copper accumulation in the brain causes the elevation of oxidative stress and less anxious behavior in Ts1Cje mice, a model of Down syndrome

著者：

Keiichi Ishihara*, Eri Kawashita, Ryohei Shimizu, Kazuki Nagasawa, Hiroyuki Yasui, Haruhiko Sago, Kazuhiro Yamakawa, Satoshi Akiba

*：コレスポンディングオーサー

著者所属：

京都薬科大学 病態生化学分野

講師 石原 慶一

助教 河下 映里

大学院生 清水 涼平

教授 秋葉 聡

京都薬科大学 代謝分析学分野

教授 安井 裕之

京都薬科大学 衛生化学分野

教授 長澤 一樹

国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター

センター長 左合 治彦

理化学研究所 脳神経科学研究センター 神経遺伝研究チーム

チームリーダー 山川 和弘