

＜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した。

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

いでした。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