

課題番号 17

長期記憶誘導作用を持つメラトニン代謝産物 AMK の 神経分子機構の解明

[1] 組織

代表者：服部 淳彦

(立教大学スポーツウェルネス学部)

対応者：渡辺 数基

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：丸山 雄介

(立教大学スポーツウェルネス学部)

研究費：物件費 13 万円

[2] 研究経過

認知症は一度獲得された知的機能が後天的な脳の機能異常によって低下し、社会生活や日常生活に支障をきたすようになった状態を指すが、本邦において 2025 年には認知症患者数は 65 歳以上の 5 人に 1 人が罹患すると推察されており、医学的にも社会的にも極めて重要な疾患であると言える。これまで申請者らは、松果体ホルモンであるメラトニンの代謝産物である N-formyl-5-methoxykynuramine (AFMK) や AMK に加齢性記憶障害を抑制する効果があることを明らかにしてきた。さらに記憶力が低下した老齢マウスに AMK を投与すると短期記憶から長期記憶への移行を促進することにより低下した記憶形成能が回復することを報告した (Iwashita H, Hattori A et al., J Pineal Res, 2021, IF:13.0; 図 1)。興味深いことに内因性の AMK 産生量は松果体よりも海馬において高い値を示しており、また老齢マウスでは AMK の産生量は激減していることを明らかとした (Watanabe K, Hattori A et al., J Pineal Res.

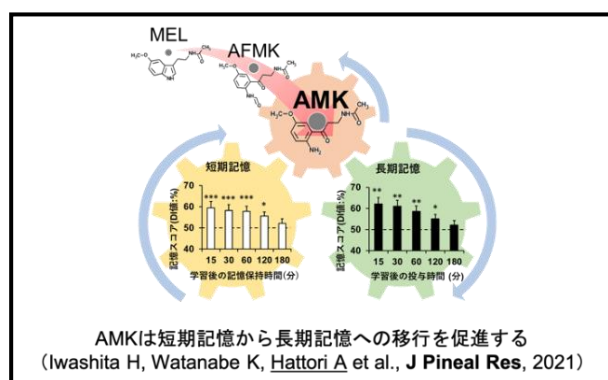


図 1: メラトニン代謝産物と長期記憶形成

2024)。メラトニンはヒトにおいて加齢と共に分泌量が低下することが広く知られているが、AMK も同様に減少することが推測され、減少した AMK が加齢性記憶障害を始めとした記憶形成能の低下をきたしている可能性がある。以上の点から AMK が記憶形成タンパク質や遺伝子発現の変動に与える影響を明らかにし、学習・記憶能力増強作用のメカニズムを明らかにすることは、認知症疾患の予防及び治療に新たな概念を提唱するものであり、健康寿命の延伸に貢献することに繋がると考えられる。そこで本研究においては、AMK による記憶形成増強作用のメカニズムを *in vivo* 及び *in vitro* の実験系を用いて明らかにすることを目的とした。

以下、研究活動状況の概要を記す。

本年度は、受け入れ研究者である渡辺助教と email や電話、web ミーティングを活用して、1 か月に 1 度程度の頻度で研究打ち合わせを行った。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

AMK が神経系細胞へ与える直接的影響の解明

今年度はまず、*in vitro* の実験系において解析を行った。ヒト由来神経芽細胞腫である SH-SY5Y 細胞に AMK 刺激を行い、ウェスタンブロッティング法にて記憶関連タンパク質の変動を評価したところ、複数の記憶形成関連タンパク質のリン酸化が変動していることが分かった。さらに、解析の過程で特定の転写因子のリン酸化レベルに有意な変動が認められた。この分子活性化が下流遺伝子群の転写を駆動していると考えられたため、当該のタイムコースに焦点を絞った RNA-seq 解析を実施し、網羅的な発現プロファイルの変遷を追跡した。FastQC による品質評価および Trimmomatic を用いたアダプター配列・低クオリティリードの厳密な除去を行った。得られた高精度なクリーンリードを、STAR (Spliced Transcripts Alignment to a Reference) を用いてリファレンス配列へマッピングし、次いで RSEM により遺伝子ごとの発現量を転写産物レベルで正確に推定した。これらの定量的データに基づき、群間比較解析を行った結果、特定のタイムコースにおいて有意に変動する複数

の発現変動遺伝子 (DEGs) を同定した。現在、この DEGs に対して詳細な解析を行なっている。

(3-2) 波及効果と発展性など

現在認知症患者は世界的規模で急速に増加し、2050 年には 1 億 5,300 万人に到達すると推察されており (GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators, Lancet Public Health. 2022)、本邦だけではなくその治療と予防法の確立は人類共通の課題である。認知症が社会に与える影響は年間 1 兆 3000 億ドルの経済損失を引き起こしているとも試算されており、認知症の予防は医学的だけでなく社会的にも重要度が高い。高齢者の生活の質 (QOL) を向上させるためには、記憶力低下の改善は重要な課題であり、AMK あるいは AMK を基盤とした新薬の開発は、加齢性の記憶障害や認知症の前段階とされる軽度認知障害 (MCI) における記憶力改善薬として期待される。

[4] 成果資料

1. A melatonin metabolite N1- acetyl -5 -methoxykynuramine regulates memory-related factors on SH-SY5Y human neuroblastoma cells; the mechanisms on facilitating memory formation.

Kazuki Watanabe, Atsuhiko Hattori, Kouetsu Ogasawara.

19th International Congress of Comparative Endocrinology
2025 年 7 月 9 日