



16

研究領域2

食品成分の生理作用に基づいた脳機能解析

Analysis of brain function based on the actions of food components

武田 厚司 Atsushi TAKEDA

薬学研究科薬学専攻医薬生命化学教室 准教授

Associate Professor, Laboratory of Medical Biochemistry, Division of Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka



Profile

2000年 静岡県立大学薬学部准教授  
1995年 米国ペンシルバニア大学医学部客員研究員(1年間)  
1992年 米国ネブラスカ大学医学部客員研究員(3ヶ月間)  
1991年 静岡県立大学薬学部講師  
1981年 静岡薬科大学助手  
1981年 静岡薬科大学大学院薬学研究科修士課程修了

Contact

2000 Associate Professor, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka  
1995 Research Scholar, Department of Neuroscience & Anatomy, M.S. Hershey Medical Center  
1992 Research Scholar, Department of Pharmacology, University of Nebraska Medical Center  
1991 Assistant Professor, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka  
1981 Instructor, Division of Radiobiology and Radiopharmacology, Shizuoka College of Pharmacy  
1981 Graduate from Shizuoka College of Pharmacy

TEL

054-264-5700

+81-54-264-5700

e-mail

takedaa@u-shizuoka-ken.ac.jp

U R L

http://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/radiobio/

## 序論

亜鉛は蛋白質の機能を通して遺伝子の複製や発現など細胞機能に関与し、個体の発生ならびに生命活動に重要な役割を担っている。一方、遊離の亜鉛(亜鉛イオン)は細胞内外においてきわめて低濃度であり、細胞内ではカルシウムイオンのようにセカンドメッセンジャーとして機能することが認識されつつある。脳では神経細胞のシナプス小胞内に亜鉛は存在し、神経活動に伴いシナプス間隙に放出され、ダイナミックに脳機能を調節する。シナプス小胞に亜鉛を含む神経はグルタミン酸作動性神経のサブタイプであり、亜鉛作動性神経とも呼ばれている。亜鉛作動性神経は大脳皮質、海馬、扁桃体に豊富に存在し、学習・記憶ならびに精神活動に重要な役割を担うと考えられるが、その役割は十分には明らかにされていない。高齢化、高度情報化社会のなかで脳の健康に対する関心が高まるなか、本研究では、亜鉛作動性神経機能を解析し、脳機能における亜鉛の役割を検討した。

## 成果

神経—内分泌機能の連携は脳機能の制御に不可欠である。亜鉛摂取不足は内分泌機能(副腎皮質からのグルココルチコイド分泌)を速やかに変化させ、脳機能を障害することを示した。すなわち、亜鉛不足により、ラット海馬では神経新生が抑制され、うつ様行動が増加することを明らかにし、亜鉛不足はうつ発症のリスクファクターであることを提唱した。また、亜鉛不足はてんかん発作などの脳病態を悪化させることを示した。

一方、脳神経細胞のシナプス小胞内に存在する亜鉛イオンは、グルタミン酸とともに放出され、すみやかにシナプス前ニューロンとシナプス後ニューロンに取込まれ、細胞内外でシナプス伝達機能を調節することを示した(図1、2)。さらに、記憶の細胞レベルでのメカニズムの一つと考えられている長期増強(LTP)は海馬シナプス機能の成熟化ならびに老化に応じてシナプス亜鉛イオンにより時空間的に多様に調節されることを示した。そして、海馬依存性記憶、ならびに扁桃体が関与する不安・恐怖記憶にシナプス亜鉛が関与することを明らかにした。

## 展望

亜鉛恒常性を制御する内分泌ホルモンは知られていないが、生体の恒常性維持ならびに環境への適応にはグルココルチコイドと亜鉛シグナルの連携が不可欠である。

通常時細胞質カルシウムイオン濃度は細胞外と比べて104倍低い。亜鉛イオンの場合にはそれほど違いはないが、通常時の細胞質亜鉛イオン濃度はカルシウムイオンと比べると100倍以上低い。亜鉛イオンはカルシウムイオンより細胞毒性が高いために、神経細胞は通常レベルをきわめて低く保ち、脱分極刺激に伴う活動時のシナプス亜鉛シグナルをうまく利用していると考えられる。近年、亜鉛輸送タンパク質が相次いで同定されてきたが、その数は亜鉛イオン恒常性がいかに重要であるかを物語っている。一方で神経活動時には亜鉛イオンをミリ秒のオーダーでダイナミックに使うためにカルシウムチャネルが利用される。亜鉛作動性神経シナプスでの亜鉛イオン流入は新規環境下での探索活動と関係する。しかし、至適量を超えた流入はその活動を変化させる。亜鉛イオンの動態制御機構、そして、海馬、扁桃体での亜鉛シグナルが個体の行動とどのように関係するかを解析する必要がある。亜鉛作動性神経の役割は断片的な知見があるのみであり、亜鉛作動性神経活動と認知・精神活動との関係のリアルタイム解析がその役割解明に向けたプレクスルとなることを期待する。

## Introduction

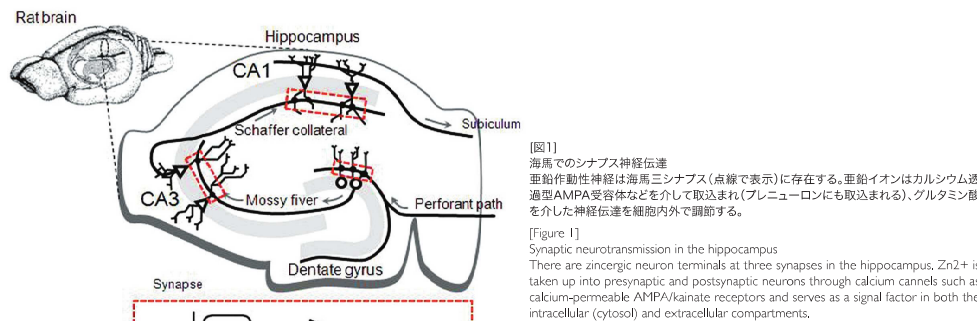
Zinc is essential for cell division and differentiation. Over 300 proteins require zinc for their functions in microorganisms, plants and animals. The importance of zinc is true of the brain. Approximately 80 % of the total brain zinc exists as zinc metalloproteins. The rest mainly exists in the presynaptic vesicles and is histochemically reactive as revealed by Timm's sulfide-silver staining method. Histochemically reactive (chelatable) zinc is released along with neuronal activity and serves as a signal factor in the form of  $Zn^{2+}$ ; there is a large number of evidence on zincergic neurons that sequester zinc in the presynaptic vesicles and release it in a calcium- and impulse-dependent manner. In the present study, the function of zincergic neurons was analyzed to understand the role of zinc in brain function.

## Results

Zinc deficiency caused abnormal glucocorticoid secretion and increased depression-like behavior in young rats. Zinc deficiency suppressed hippocampal neurogenesis in young rats. Neuropsychological symptoms such as depressive behavior were observed prior to the decrease in  $Zn^{2+}$  signal in the hippocampus under zinc deficiency. Zinc deficiency may be a risk factor to suffer from depression. On the other hand,  $Zn^{2+}$  was released from zincergic neuron terminals in the brain, immediately taken up into presynaptic and postsynaptic neurons through calcium channels such as calcium-permeable AMPA/kainate receptors, and served as a signal factor in both the intracellular (cytosol) and extracellular compartments (Fig. 1 and 2). Hippocampal  $Zn^{2+}$  signaling multi-functionally participated in synaptic plasticity such as long-term potentiation (LTP) in the hippocampus, which is believed to be the cellular mechanism of memory. Furthermore,  $Zn^{2+}$  signaling participated in hippocampus-dependent memory and fear memory associated with amygdala function. These results indicate that  $Zn^{2+}$  signaling is required for memory formation.

## Perspectives

Humans and animals are constantly exposed to environmental stress. Stressful life events are one of the causes of psychiatric disorders and are associated with suicidal behavior. The significance of  $Zn^{2+}$  signaling in the brain is poorly understood in comparison with  $Ca^{2+}$  signaling.  $Zn^{2+}$  signaling is important to maintain healthy brain and its importance is becoming recognized. The responsiveness of the HPA system to zinc deficiency as a stressor indicates the importance of zinc as a nutrient and functional factor. Abnormal glucocorticoid secretion might be induced by the lack of  $Zn^{2+}$  signaling in peripheral tissues, which is estimated to be responsive to zinc deficiency. The spatiotemporal analysis on  $Zn^{2+}$  signaling is necessary for better understanding brain functions.



【図1】  
海馬でのシナプス神経伝達  
亜鉛作動性神経は海馬シナプス(点線と表示)に存在する。亜鉛イオンはカルシウム透過型AMPA受容体などを介して取込まれ(プレニューロンにも取込まれる)、グルタミン酸を介した神経伝達を細胞内外で調節する。



【図2】  
海馬亜鉛作動性シナプスでのグルココルチコイド-亜鉛シグナル伝達  
グルココルチコイドはプレニューロンからの開口放出を促進し、細胞内亜鉛シグナルを増加させ、神経細胞機能に関与する。

【Figure 2】  
Proposed glucocorticoid-zincergic interactions in the hippocampus  
Glucocorticoids increase presynaptic release probability of glutamate and zinc from zincergic neuron terminals and postsynaptic  $Zn^{2+}$  levels in the cytosolic compartment, followed by the modulation of postsynaptic neuron function.

## 代表的な発表論文と研究業績 / Major Publications and Achievements

1. A. Takeda, S. Takada, M. Nakamura, M. Suzuki, H. Tamano, M. Ando, N. Oku: Transient increase in  $Zn^{2+}$  in hippocampal CA1 pyramidal neurons causes reversible memory deficit. *PLoS ONE*, 6, e28615 (2011)
2. A. Takeda: Zinc signaling in the hippocampus and its relation to pathogenesis of depression. *Mol. Neurobiol.*, 44, 166-174 (2011)
3. A. Takeda, S. Takada, M. Ando, K. Itagaki, H. Tamano, M. Suzuki, H. Iwaki, N. Oku: Impairment of recognition memory and hippocampal long-term potentiation after acute exposure to clozapine. *Neuroscience*, 171, 443-450 (2010)
4. S. W. Suh, S. J. Won, A. M. Hamby, Y. Fan, C. T. Sheline, H. Tamano, A. Takeda, J. Liu: Decreased brain zinc availability reduces hippocampal neurogenesis in mice and rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 29, 1579-1588 (2009)
5. A. Takeda and Haruna Tamano: Insight into zinc signaling from dietary zinc deficiency. *Brain Res. Rev.*, 62, 33-44 (2009)