

2026 年 9 月 15 日

東京科学大学

帝京大学

高カロリー食が認知機能を低下させる仕組みを解明

－ 鍵となる PQBP1 の減少を発見、治療への可能性も －

【ポイント】

- 高カロリー食によって認知機能が低下する分子メカニズムを明らかにしました。
- 高カロリー状態では、インスリンシグナルを介して PPAR γ の機能が抑制され、知的障害やアルツハイマー病との関連が知られる PQBP1 の発現量が低下することを発見しました。
- PQBP1 の減少により、シナプス関連分子の RNA スプライシングに異常が生じ、シナプス障害や認知機能低下につながることを明らかにしました。
- 高カロリー食を摂取したマウスにおいて、PPAR γ の機能を高める糖尿病治療薬や PQBP1などを標的とした遺伝子治療により、シナプス障害と認知機能低下が改善することを示しました。

【概要】

東京科学大学（Science Tokyo）国際医工共創研究院 脳統合機能研究センターの岡澤均特任教授と田中ひかりプロジェクト准教授らの研究チームは、帝京大学 先端総合研究機構の狩野方伸特任教授（兼 東京大学名誉教授）、カリフォルニア州立大学アーバイン校のアルバート・ラスパダ（Albert La Spada）教授らとの共同研究により、高カロリー食の継続的な摂取が脳機能の低下をもたらす分子メカニズムを明らかにするとともに、治療法の可能性を示しました。

ストレスの多い現代社会では、過食に陥ることも多く、高カロリー食の過剰摂取は肥満の原因となります。高カロリー状態では脳の働きが低下することが、これまでの多くの研究から示されています。また、高カロリー状態の持続が、糖尿病やアルツハイマー病のリスク因子となることも知られています。しかし、高カロリー状態によって、どのような仕組みで脳機能が低下するのか、また、それをどのように予防・治療できるのかは分かっていませんでした。

今回の研究では、高カロリー食によって、ヒトの遺伝性知的障害の原因遺伝子の 1 つとして知られていた **PQBP1**（用語 1）という遺伝子の発現量が低下することを起点として、脳神経細胞（ニューロン）同士をつなぐシナプス（用語 2）の構成分子に異常が生じ、神経回路の働きが低下することを世界で初めて明らかにしました。

また、本研究により、これまで分かっていなかった高カロリー食による認知機能低下のメカニズムが明らかになり、マウスを用いた実験で示された治療候補には、すでに市販されている糖尿病治療薬も含まれていることから、関連する医薬品も含めてヒトへの応用可能性を検討することが期待されます。

さらに、この成果は、PQBP1 遺伝子の関与がすでに知られている知的障害やアルツハイマー病についても、同様の経口薬や遺伝子治療を応用できる可能性を示唆しています。

本成果は、9 月 12 日付（現地時間）の「*Molecular Psychiatry*」誌に掲載されました。

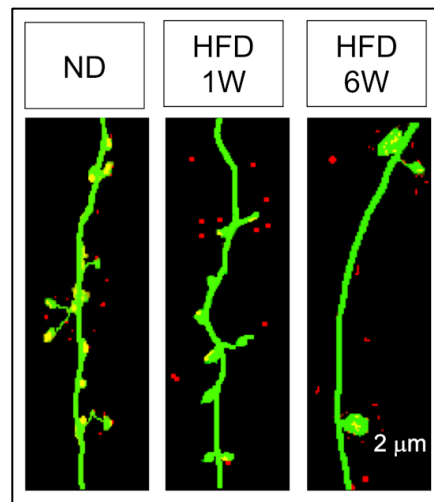


図1 高カロリー食摂取による大脳ニューロンのシナプスの減少：上から下に伸びる樹状突起（緑色）から横方向にシナプス後部（スパイン）が突起している（緑色）。ここにシナプス前部である軸索終末（赤）が接続する。シナプス前部と後部が接続した成熟シナプスは黄色に見える。樹状突起単位長さあたりのスパインの数、特に黄色のスパインの数を計測することにより、形態学的にシナプスの正常・異常を判断できる。高カロリー食を1週間（HFD 1W）、6週間（HFD 6W）摂取したマウスの大脳皮質では、通常食を摂取したマウス（ND）に比較して、スパイン数と成熟スパイン数が減少している。

●背景

ストレスの多い現代社会において、過食や肥満は大きな問題となっています。高カロリー状態は体内のインスリン過剰状態を引き起こし、やがてインスリンに対する組織の反応性の低下やインスリン分泌の低下を経て、糖尿病に至ります。こうした過程は脳機能の低下につながるとともに、アルツハイマー病のリスクを高めることも明らかになっています。また、アルツハイマー病の発症以前から、高カロリー状態によって認知機能が低下すると考えられていますが、そのメカニズムは明らかになっていませんでした。

一方、PQBP1 遺伝子は、もともと神経変性疾患の病態に関わる分子として、岡澤特任教授の研究グループ（当時、東京大学神経内科）によって発見されました [参考文献 1、2]。その後、ヨーロッパで行われた大規模研究により、レンペニング症候群など複数の遺伝性知的障害の原因遺伝子であることが明らかになりました [参考文献 3]。PQBP1 は、pre-mRNA を mRNA へと成熟させる過程である「RNA スプライシング」を調節する因子です。ニューロンではシナプス関連分子群が、神経幹細胞では細胞周期分子が PQBP1 に依存した RNA スプライシングの標的となることも明らかにされています [参考文献 4、5、6]。

さらに、ニューロンの PQBP1 は、アルツハイマー病患者のニューロンにおいて後天的に減少し、シナプスの異常につながることを示されています [参考文献 7]。また、脳内の自然免疫を担うミクログリアでは、PQBP1 がタウ (Tau) を認識し、アルツハイマー病やタウに関連する神経変性疾患における脳内炎症を誘導することも明らかになっています [参考文献 8]。

●研究成果

今回の研究は、高カロリー状態が短期間あるいは長期間持続すると、脳組織において、知的機能に関連する因子である PQBP1 の転写量が低下することを見いだしたことから始まりました。アストロサイトやミクログリアでは PQBP1 転写量に低下はみられず、ニューロンにおいてのみ低下していました。その結果、PQBP1 タンパク質が減少し、その主要な機能であるシナプス関連分子の RNA スプライシングが抑制されることで、シナプス関連タンパク質に異常が生じ、最終的にシナプス数の減少と機能異常につながることが明らかになりました。

また、PQBP1 転写は、糖尿病をはじめとするさまざまな生命現象で重要な役割を果たすことが知られている転写因子 PPAR γ によって調節されていることが明らかになりました。さらに、高カロリー状態によって誘導されるインスリンシグナル経路が PPAR γ をリン酸化し、その転写機能を阻害することで、PQBP1 の転写量が低下することも明らかになりました。

さらに研究グループは、PQBP1 タンパク質の減少による RNA スプライシングの変化の影響を最も強く受けるシナプス関連分子を、RNA-seq 解析によって同定しました。そして、高カロリー食の摂取によって認知機能が低下したマウスに対し、PPAR γ の機能を高める糖尿病経口治療薬の投与、PQBP1 を標的とした遺伝子治療、さらに PQBP1 の標的となるシナプス関連分子を用いた遺伝子治療を行いました。その結果、これらの治療法が、高カロリー食を摂取したマウスにおけるシナプス障害と認知機能の低下を改善することを、モデル動物を用いた実験で示しました。

●社会的インパクト

本研究により、これまで明らかになっていなかった、高カロリー状態による認知機能低下のメカニズムが解明されました。高カロリー状態によって PQBP1 タンパク質が減少し、それに伴うシナプス機能の異常を介して認知機能が低下することが、その主要なメカニズムであることが明らかになりました。さらに、鍵となる PQBP1 の量を調節することで、過食や肥満、糖尿病に伴う脳機能低下に対する新たな予防・治療法の開発につながる可能性が示されました。

●今後の展開

今回検討した治療法の中には、すでに市販されている糖尿病治療薬も含まれていることから、関連する医薬品も含め、ヒトへの応用可能性を検討することが期待されます。また、PQBP1 遺伝子は知的障害やアルツハイマー病への関与もすでに知られていることから、これらの疾患に対しても、同様の経口薬や遺伝子治療を応用できる可能性があります。今後さらなる検討が必要です。

●付記

この研究は、AMED 革新的先端研究開発支援事業 AMED-CREST「ストレスへの応答と疾病発症に至るメカニズムの解明」研究開発領域の研究課題「革新的 AI 開発による分子ストレス-個体ストレスの統合的理解と新規ストレス病態発見」、および、日本学術振興会基盤 A などの支援を受けて行われたものです。

【参考文献】

- [1] Imafuku I, Waragai M, Takeuchi S, Kanazawa I, Kawabata M, Mouradian MM, Okazawa H. Polar amino acid-rich sequences bind to polyglutamine tracts. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998 Dec 9;253(1):16-20. doi: 10.1006/bbrc.1998.9725.
- [2] Okazawa H, Rich T, Chang A, Lin X, Waragai M, Kajikawa M, Enokido Y, Komuro A, Kato S, Shibata M, Hatanaka H, Mouradian MM, Sudol M, Kanazawa I. Interaction between mutant ataxin-1 and PQBP-1 affects transcription and cell death. *Neuron*. 2002 May 30;34(5):701-13. doi: 10.1016/s0896-6273(02)00697-9. PMID: 12062018.
- [3] Kalscheuer VM, Freude K, Musante L, Jensen LR, Yntema HG, Gécz J, Sefiani A, Hoffmann K, Moser B, Haas S, Gurok U, Haesler S, Aranda B, Nshedjan A, Tzschach A, Hartmann N, Roloff TC, Shoichet S, Hagens O, Tao J, Van Bokhoven H, Turner G, Chelly J, Moraine C, Fryns JP, Nuber U, Hoeltzenbein M, Scharff C, Scherthan H, Lenzner S, Hamel BC, Schweiger S, Ropers HH.

Mutations in the polyglutamine binding protein 1 gene cause X-linked mental retardation. *Nat Genet.* 2003 Dec;35(4):313-5. doi: 10.1038/ng1264.

- [4] Waragai M, Junn E, Kajikawa M, Takeuchi S, Kanazawa I, Shibata M, Mouradian MM, Okazawa H. PQBP-1/Npw38, a nuclear protein binding to the polyglutamine tract, interacts with U5-15kD/dim1p via the carboxyl-terminal domain. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000 Jul 5;273(2):592-5. doi: 10.1006/bbrc.2000.2992.
- [5] Mizuguchi M, Obita T, Serita T, Kojima R, Nabeshima Y, Okazawa H. Mutations in the PQBP1 gene prevent its interaction with the spliceosomal protein U5-15 kD. *Nat Commun.* 2014 Apr 30;5:3822. doi: 10.1038/ncomms4822.
- [6] Ito H, Shiwaku H, Yoshida C, Homma H, Luo H, Chen X, Fujita K, Musante L, Fischer U, Frints SG, Romano C, Ikeuchi Y, Shimamura T, Imoto S, Miyano S, Muramatsu SI, Kawauchi T, Hoshino M, Sudol M, Arumughan A, Wanker EE, Rich T, Schwartz C, Matsuzaki F, Bonni A, Kalscheuer VM, Okazawa H. In utero gene therapy rescues microcephaly caused by Pqbp1-hypofunction in neural stem progenitor cells. *Mol Psychiatry.* 2015 Apr;20(4):459-71. doi: 10.1038/mp.2014.69.
- [7] Tanaka H, Kondo K, Chen X, Homma H, Tagawa K, Kerever A, Aoki S, Saito T, Saido T, Muramatsu SI, Fujita K, Okazawa H. The intellectual disability gene PQBP1 rescues Alzheimer's disease pathology. *Mol Psychiatry.* 2018 Oct;23(10):2090-2110. doi: 10.1038/s41380-018-0253-8.
- [8] Jin M, Shiwaku H, Tanaka H, Obita T, Ohuchi S, Yoshioka Y, Jin X, Kondo K, Fujita K, Homma H, Nakajima K, Mizuguchi M, Okazawa H. Tau activates microglia via the PQBP1-cGAS-STING pathway to promote brain inflammation. *Nat Commun.* 2021 Nov 15;12(1):6565. doi: 10.1038/s41467-021-26851-2.

【用語説明】

- (1) **PQBP1 (Polyglutamine binding protein1)** : 神経細胞などで働くタンパク質で、RNA スプライシングの調節などに関与する。もともと神経変性疾患に関わる分子として岡澤らによって発見され、その後、PQBP1 遺伝子の変異がレンペニング症候群などの遺伝性知的障害の原因となることが明らかになった。また、アルツハイマー病などの神経変性疾患との関連も報告されている。
- (2) **シナプス** : 神経細胞の軸索終末が別の神経細胞の樹状突起と微小な間隙を介して接続する構造のことを言う。ヒトを含む哺乳類では、軸索の膜電位変化により、軸

索終末のシナプス小胞から神経伝達物質が放出され、樹状突起側の受容体に受け止められてシナプス後部の膜電位が変動することにより、神経細胞の電気的变化（脱分極）が別の神経細胞の脱分極へと伝わることによって、一種の電気回路が形成される。したがって、シナプスはすべての脳機能の基礎となる解剖学的構造である。

【論文情報】

掲載誌：*Molecular Psychiatry*

論文タイトル：PQBP1-dependent alternative RNA splicing underlies high calorie diet-induced cognitive impairment

著者：Yong Huang, Hidenori Homma, Yuki Yoshioka, Takaki Watanabe, Shuhei Fujino, Kyoko Matsuyama, Xigui Chen, Kyota Fujita, Hiroki Shiwaku, Albert R. La Spada, Masanobu Kano, Hikari Tanaka and Hitoshi Okazawa

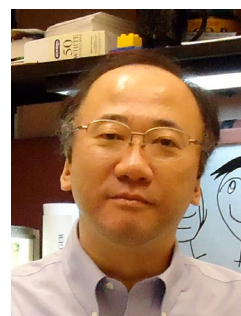
DOI：10.1038/s41380-026-03868-x

【研究者プロフィール】

岡澤 均（オカザワ ヒトシ） Hitoshi Okazawa

東京科学大学 国際医工共創研究院脳統合機能研究センター
特任教授

研究分野：脳神経内科、分子神経科学



田中 ひかり（タナカ ヒカリ） Hikari Tanaka

東京科学大学 国際医工共創研究院脳統合機能研究センター
プロジェクト准教授

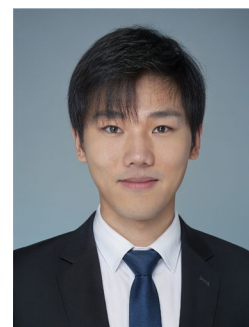
研究分野：分子神経科学



黄 勇（ヨン ファン） Yong Huang

東京科学大学 総合研究院 難治疾患研究所 神経病理学分野
大学院生（研究当時）

研究分野：分子神経科学



【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東京科学大学 国際医工共創研究院 脳統合機能研究センター

特任教授 岡澤 均

Email : okznpat@tmd.ac.jp

TEL : 03-5280-8046

(報道取材申し込み先)

東京科学大学 総務企画部 広報課

取材申し込みページ : <https://www.isct.ac.jp/ja/001/media>

Email : media@adm.isct.ac.jp

TEL : 03-5734-2975 FAX : 03-5734-3661