



食習慣は脳機能に影響する

—長期間の高脂肪食の摂取による記憶能低下の仕組みを説明—

千葉大学大学院医学薬学府博士後期課程3年の岳桐氏、大学院薬学研究院の伊藤素行教授、殿城亜矢子准教授の研究グループは、高脂肪食の摂取などの食習慣が脳の神経細胞において、不要なタンパク質や損傷した細胞小器官を分解・再利用する仕組みである「オートファジー」や、分解酵素を用いて老廃物を処理する「リソソーム」の機能の低下を介して、記憶能を低下させることを明らかにしました。さらに、神経細胞内のオートファジーを活性化することで、高脂肪食による記憶低下が回復することを見出しました。本研究成果は、食習慣が脳機能に与える影響の理解を深める新たな知見を提供するとともに、オートファジー経路を標的とした介入が、記憶障害や神経変性疾患に対する予防・治療の新たな手段となる可能性を示唆しています。

本成果は、国際学術雑誌 PLOS Genetics にて、2025年8月18日にオンライン掲載されました。

■ 研究の背景

近年の食生活の変化により、高脂肪食（HFD）の摂取頻度が増加しており、肥満や糖尿病などの生活習慣病だけでなく、認知機能の低下との関連にも注目が集まっています。特に、アルツハイマー病などの神経変性疾患では、食事由来の代謝ストレスが発症や進行に関与することが示されています^{参考文献1)}。しかし、HFD が記憶形成に与える影響の分子メカニズムは未解明です。

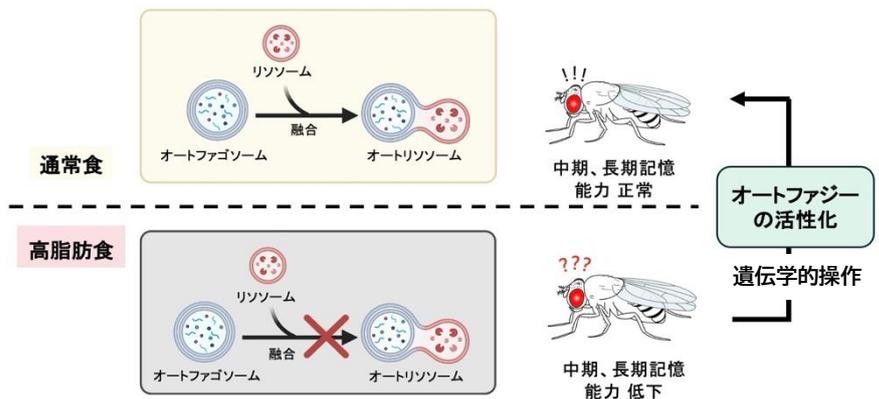
オートファジーは、細胞内の不要なタンパク質や損傷した細胞小器官を分解・再利用する仕組みであり、その最終段階では、分解酵素を含む細胞小器官であるリソソームによる分解が不可欠です。このオートファジーやリソソーム機能の低下は、記憶障害や神経変性疾患と関連することが知られています。本研究では、遺伝学的操作と記憶評価が容易なショウジョウバエをモデルに、高脂肪食による記憶障害の神経メカニズムを、オートファジーとリソソーム機能の観点から解明することを目指しました。

■ 研究の成果

研究グループは、ショウジョウバエに7日間 HFD を与え、記憶機能への影響を調べました。その結果、HFD を摂取したバエでは、短期記憶^{注1)}には変化が見られませんでした。中期記憶^{注2)} および長期記憶^{注3)} が低下することが明らかになりました(図)。次に、HFD が神経細胞に及ぼす影響を調べたところ、オートファジー活性が低下し、オートファジーで分解されるタンパク質「Ref(2)p」(哺乳類では神経変性疾患に関わる p62 と呼ばれるタンパク質

に相当) が細胞内に蓄積していることが分かりました。さらに、神経細胞の解析により、HFD を摂取したバエの脳神経細胞ではオートファジーの過程で分解すべきタンパク質などを包み込む膜構造体「オートファゴソーム」とリソソームの数が増加している一方で、オートファゴソームがリソソームと融合した後の構造体である「オートリソソーム」の数には変化がないことが分かりました。

これにより、HFD がオートファゴソームとリソソームの融合を抑制している可能性が示されました。さらに、HFD による記憶障害が神経細胞のオートファジー機能の低下によって引き起こされているかを検証するため、神経細胞内でオートファジーを活性化させる遺伝学的操作 (Atg1^{注4)} の過剰発現や Rubicon^{注5)} のノックダウン) を行ったところ、HFD による中期記憶の低下が回復することが確認されました(図右)。



図：高脂肪食による神経細胞のオートファジー機能低下

■今後の展望

本研究により、高脂肪食が神経細胞におけるオートファジーの機能を低下させ、特にオートファゴソームとリソソームの融合過程を抑制することで、中期記憶を低下させることが明らかになりました。さらに、オートファジーを活性化することで、記憶低下が回復可能であることも示されました。これらの成果は、食習慣が脳の働きに与える影響を分子レベルで理解するうえで重要な知見であり、今後の研究ではオートファジーの制御を標的とした新たな介入方法の開発が期待されます。

■用語解説

注 1) **短期記憶** : 学習直後から数分程度維持される一時的な記憶。

注 2) **中期記憶** : 学習後、数十分から数時間程度持続する記憶。

注 3) **長期記憶** : 学習後、24 時間程度持続する記憶。

注 4) **Atg1** : オートファジーの開始を制御する因子。

注 5) **Rubicon** : オートファジーの過程を抑制する因子。

■研究プロジェクトについて

この研究は、日本医療研究開発機構 (AMED) 革新的先端開発支援事業 (22gm6110024h0004, 22gm6710006h001)、科学研究費助成事業 (22H02715, 22H05485, 24K22013, 21H02621) の支援により実施されました。

■論文情報

タイトル : High-fat diet impairs intermediate-term memory by autophagic-lysosomal dysfunction in *Drosophila*

著者 : Tong Yue, Minrui Jiang, Kotomi Onuki, Motoyuki Itoh, Ayako Tonoki

雑誌名 : PLOS Genetics

DOI : [10.1371/journal.pgen.1011818](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1011818)

■参考文献 1

タイトル: High-fat diet worsens Alzheimer's disease-related behavioral abnormalities and neuropathology in APP/PS1 mice, but not by synergistically decreasing cerebral blood flow

雑誌名 : Scientific Reports

DOI : 10.1038/s41598-020-65908-y

本件に関するお問い合わせ

〈研究内容について〉

千葉大学大学院薬学研究院 准教授 殿城亜矢子

TEL : 043-226-2891 メール : tonoki@chiba-u.jp

〈報道担当〉

千葉大学 広報室

TEL : 043-290-2018 メール: koho-press@chiba-u.jp