

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H04243

研究課題名(和文) 転写因子Keap1-Nrf2系に着目した統合失調症の予防に関する研究

研究課題名(英文) Prevention of schizophrenia based on Keap1-Nrf2 system

研究代表者

橋本 謙二 (Hashimoto, Kenji)

千葉大学・社会精神保健教育研究センター・教授

研究者番号：10189483

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,200,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠中の母体免疫活性化は、生まれてくる子供の自閉症スペクトラム障害や統合失調症などの発症リスクを高くすることが疫学研究から示唆されている。本研究では、妊娠マウスを用いた母体免疫活性化モデルを用いて、妊娠マウスに転写因子Nrf2を活性化する化合物グルコラファンinを餌として与えると、生まれてくる仔マウスの行動異常を予防できる可能性を報告した。さらに除草剤グリホサートを妊娠マウスに与えると、母体免疫活性化を起こし、生まれてくる仔マウスの行動異常を引き起こす可能性を見出した。本研究において、子供のメンタルヘルスにおける妊娠期における栄養学の重要性を提唱した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

妊娠期のストレス等による母体の免疫活性化が、子供のメンタルヘルスに影響を及ぼすことが知られている。今回、マウスを用いた研究において、妊娠期の栄養、すなわち抗炎症作用を有する食事が、生まれてくる子供のメンタルヘルスの異常を予防できる可能性を示唆した。

2019年末からの新型コロナウイルス感染の猛威によるストレスが大きな社会問題になっており、栄養学の視点から、ストレスに対するレジリエンスな体にするのが、子供のメンタルヘルスに好影響を与える可能性を示唆しており、社会的意義のある研究成果である。

研究成果の概要(英文)：A number of epidemiological studies suggest that maternal immune activation can increase the risk of autism spectrum disorder and schizophrenia in offspring. In this study, we reported that dietary intake of Nrf2 activator glucoraphanin during pregnancy and lactation can prevent the onset of behavioral abnormalities in offspring. Furthermore, we found that maternal exposure of glyphosate can cause behavioral abnormalities in offspring of mouse, and that administration of soluble epoxide hydrolase inhibitor TPPU could prevent the onset of behavioral abnormalities in offspring. In this study, we proposed that maternal nutrition plays an important role in the mental health of offspring.

研究分野：精神神経科学

キーワード：統合失調症 うつ病 炎症 栄養学 脳-腸相関

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

近年の多くの研究から、酸化的ストレスや炎症が、統合失調症の病因・病態に深く関わっていることが知られている。また多くの疫学的研究から、妊娠期や小児期における栄養状態が、思春期・青年期における精神疾患の発症に影響を与えることも指摘されている。例えば、第二次世界大戦時に飢餓が起きたオランダ国において、妊娠中の母から生まれた子供に統合失調症の発症が増加した事は有名な事実である (Arch. Gen. Psychiatry 1992)。さらに統合失調症の発症前に、微弱な精神症状や認知機能障害などの前駆症状が観察されることから、早期介入を試みる研究が盛んになっている。これらの知見は、早期に診断・治療することにより、統合失調症の発症を予防できる可能性を示している。その一例として、魚油の一つである ω -3 不飽和脂肪酸の服用が、統合失調症への移行を予防できる可能性が報告された (Arch. Gen. Psychiatry 2010)。

申請者らは、2010 年から酸化的ストレスや炎症に対する防御機構としての役割を担っている転写因子 Keap1-Nrf2 系に着目した研究を進めている。特に、ブロッコリーなどの緑葉野菜に含まれる Nrf2 を活性化する化合物 (SFN: Sulforaphane) が、覚せい剤投与による行動異常 (運動量亢進、行動感作)、ドパミン神経系への神経毒性に対して予防効果を示すことを報告した (Psychopharmacology 2012)。また NMDA 受容体拮抗薬フェンサイクリジン (PCP: phencyclidine) 投与による行動異常を抑制することを報告した (Clin. Psychopharmacol. Neurosci. 2013)。さらに、小児期・思春期の SFN 含有の餌の摂取が、成人期における PCP 投与による行動異常や前頭皮質における樹状突起スパイン密度やパルブアルブミン陽性細胞の低下を抑制することを報告した (PLoS One 2015)。最近、小児期・思春期の SFN 含有の餌の摂取が、成人期における社会的敗北ストレスによるうつ症状の発症を予防することを報告した (Scientific Reports 2016)。これらの知見は、小児期・思春期の栄養が、成人期の精神疾患 (統合失調症やうつ病) の発症に影響を与えることを強く示唆しており、植物性機能物質 SFN で精神疾患の発症を予防できる可能性を示唆している。

2. 研究の目的

以上の知見から、研究代表者は妊娠期あるいは小児期・思春期における転写因子 Keap1-Nrf2 系の活性化が、成人期における精神疾患の発症を予防できるという仮説の着想に至った。本研究の目的は、統合失調症の病因・病態における転写因子 Keap1-Nrf2 系の役割を明らかにすることと、植物性機能物質 (SFN: Sulforaphane) による統合失調症の発症予防の可能性を調べることである。

3. 研究の方法

統合失調症の母体感染モデルとして、妊娠期における Poly(I:C) を投与したマウスを用いて、小児期・思春期における植物性機能物質 SFN の前駆体 (SGS: Sulforaphane glucosinolate: GF: Glucoraphanin) の摂取が、成人期の統合失調症の発症を予防できるかを検討する。次に、同じモデル動物を用い、妊娠期から離乳期までの SFN の摂取が、成人期における統合失調症の発症を予防できるかを検討する。行動評価を実施すると共に、組織化学 (スパイン密度)、パルブアルブミン免疫組織化学などを行った。

4. 研究成果

SFN の前駆体 GF を含む餌を生後 4 週齢から 8 週齢まで与え、その後通常の餌を与えた。その結果、GF を含む餌を食べたマウスは、生後 10 週齢時における行動異常や前頭皮質の パルブアルブミン陽性細胞の低下が有意に抑制された (図 1)。作用機序を解明するために、前頭皮質を用いて RNA-seq 解析を実施した結果、Centrosome に関連した遺伝子群が関与していることが判った。母体免疫活性化モデルの前頭皮質や海馬では suppressor of fermentation-induced loss of stress resistance protein 1 (Sfi1) 遺伝子が増加しており、GF を含む餌を食べることにより改善した。さらに、統合失調症患者の死後脳を用いた研究からも、Sfi1 タンパク発現の変化が確認された。本研究結果より、統合失調症の発症前に観察される前駆症状を有する方に、GF を含む野菜を食べることにより、統合失調症の発症を予防できる可能性が示唆された。

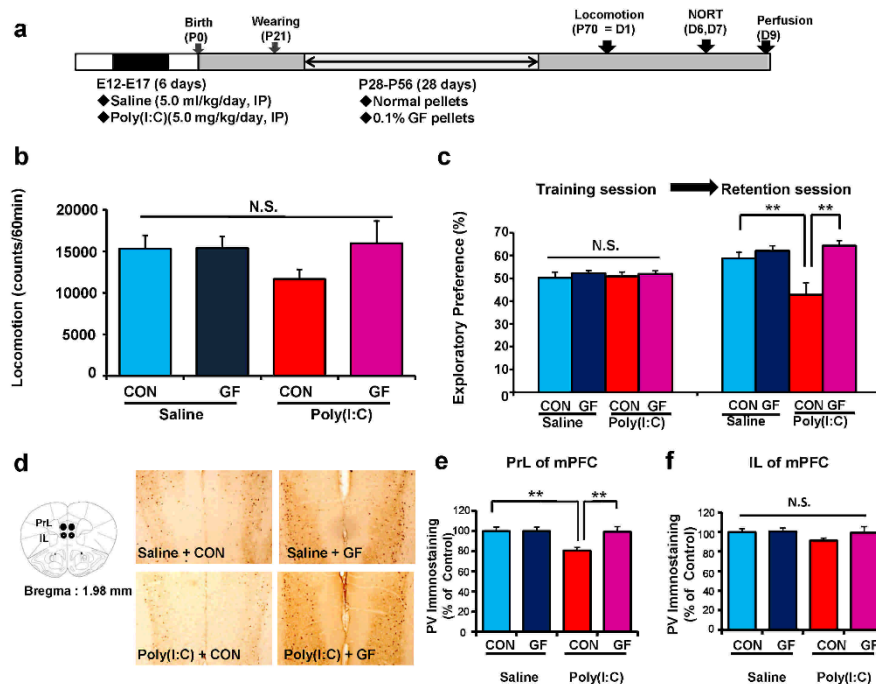


Figure 1. Effects of dietary intake of 0.1% GF on cognitive deficits in the adult offspring after prenatal poly(I:C) exposure **a:** Schedule of treatment and behavioral tests. Saline (5 ml/kg/day) or poly(I:C) (5.0 mg/kg/day from E12 to E17) was injected into pregnant mice. Normal food pellets or 0.1% GF food pellets were given to juvenile offspring from D28 to D56. Subsequently, normal food pellets were given to all mice for 14 days (D57-). Brain samples were collected at D70. **b:** Locomotion: There was no difference (poly(I:C): $F_{1,29} = 0.7555$, $P = 0.3919$; GF: $F_{1,29} = 1.515$, $P = 0.2282$; interaction: $F_{1,29} = 1.434$, $P = 0.2408$) among the four groups. The value is expressed as the mean \pm S.E.M. ($n = 8$ for saline + control pellet group, $n = 8$ for saline + GF pellet group, $n = 9$ for poly(I:C) + control pellet group, $n = 8$ for poly(I:C) + GF pellet group). **c:** NORT: There was no difference (poly(I:C): $F_{1,29} = 0.019$, $P = 0.891$; GF: $F_{1,29} = 0.891$, $P = 0.390$; interaction: $F_{1,29} = 0.057$, $P = 0.812$) among the four groups in the training session. In the retention session, the exploratory preference of poly(I:C) + GF pellet group was significantly (poly(I:C): $F_{1,29} = 3.346$, $P = 0.048$; GF: $F_{1,29} = 10.943$, $P = 0.003$; interaction: $F_{1,29} = 5.832$, $P = 0.022$) higher than poly(I:C) + control pellet group. ** $P < 0.01$ compared with poly(I:C) + control pellet group. The value is expressed as the mean \pm S.E.M. ($n = 8$ for saline + control pellet group, $n = 8$ for saline + GF pellet group, $n = 9$ for poly(I:C) + control pellet group, $n = 8$ for poly(I:C) + GF pellet group). **d:** Brain atlas of PrL and IL regions of mPFC and representative data of PV-immunoreactivity in the mPFC of juvenile offspring.

e: The PV-immunoreactivity in the PrL of mPFC of poly(I:C) + GF pellet group was significantly (poly(I:C): $F_{1,29} = 5.798$, $P = 0.023$; GF: $F_{1,29} = 4.992$, $P = 0.033$; interaction: $F_{1,29} = 4.992$, $P = 0.033$) higher than that of poly(I:C) + control pellet group. $**P < 0.01$, compared with poly(I:C) + control pellet group. The value is expressed as the mean \pm S.E.M. ($n = 8$). (f): The PV-immunoreactivity in the IL of mPFC was not different (poly(I:C): $F_{1,29} = 1.597$, $P = 0.216$; GF: $F_{1,29} = 1.113$, $P = 0.300$; interaction: $F_{1,29} = 0.8391$, $P = 0.367$) among the four groups. The value is expressed as the mean \pm S.E.M. ($n = 8$).

次に、妊娠期の栄養が、子供の統合失調症の発症に影響を与えるかを検討した。母体免疫活性化モデルを用いて、妊娠5日目から離乳時期（生後3週齢）までGFを含む餌を与えた。妊娠5日目から離乳時期（生後3週齢）までGFを含む餌を与えた群から生まれた仔マウスは、小児期および成人期における行動異常や前頭皮質におけるパルブアルブミン陽性細胞の低下を示さなかった（図2）。本研究結果より、発症リスクのある妊婦あるいは妊娠中に感染した妊婦が、GFを含む野菜を食べることにより、子供の統合失調症の発症を予防できる可能性が示唆された。

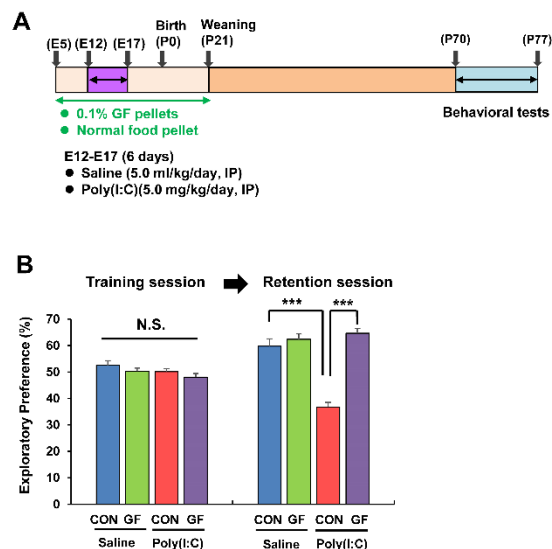


Figure 2. Effects of dietary intake of 0.1% GF on cognitive deficits in the adult offspring after prenatal poly(I:C) exposure

(A): Schedule of treatment and behavioral tests. Saline (5 ml/kg/day) or poly(I:C) (5.0 mg/kg/day from E12 to E17) was injected into pregnant mice. Normal food pellets or 0.1% GF food pellets were given to pregnant mice from E5 to P21. Subsequently, normal food pellets were given to all mice from P21. (B): NORT: There was no difference (poly(I:C): $F_{1,38} = 3.091$, $P = 0.087$; GF: $F_{1,38} = 2.563$, $P = 0.118$; interaction: $F_{1,38} = 0.003$, $P = 0.954$) among the four groups in the training session. In the retention session, two-way ANOVA showed the results (poly(I:C): $F_{1,38} = 23.88$, $P < 0.001$, GF: $F_{1,38} = 52.19$, $P < 0.001$, interaction: $F_{1,38} = 35.57$, $P < 0.001$) between the four groups. In the retention test, the exploratory preference of poly(I:C) + GF food group was significantly higher than poly(I:C) + normal food group. $***P < 0.001$ compared with poly(I:C) + normal food group. The value is expressed as the mean \pm S.E.M. ($n = 9$ or 11).

以上に記載したように、栄養学的に抗酸化作用、抗炎症作用の強い SGS (or GF) を含む野菜を摂取することにより、統合失調症などの精神疾患を予防できる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Hashimoto K.	4. 巻 21
2. 論文標題 Recent advances in the early intervention in schizophrenia: future direction from preclinical findings.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Current Psychiatry Reports	6. 最初と最後の頁 75
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11920-019-1063-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Pu Y, Qu Y, Chang L, Wang S, Zhang K, Ushida Y, Suganuma H, Hashimoto K	4. 巻 39
2. 論文標題 Dietary intake of glucoraphanin prevents the reduction of dopamine transporter in the mouse striatum after repeated administration of MPTP	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Report	6. 最初と最後の頁 247-251
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/npr2.12060	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Ma M, Ren Q, Yang J, Zhang K, Xiong Z, Ishima T, Pu Y, Hwaong SH, Toyoshima M, Iwayama Y, Hisano Y, Yoshikawa T, Hammock BD, Hashimoto K.	4. 巻 116
2. 論文標題 Key role of soluble epoxide hydrolase in the neurodevelopmental disorders of offspring after maternal immune activation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci USA	6. 最初と最後の頁 7083-7088
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.1819234116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Zhang JC, Yao W, Dong C, Han M, Shirayama Y, Hashimoto K	4. 巻 268(8)
2. 論文標題 Keap1-Nrf2 signaling pathway confers resilience versus susceptibility to inescapable electric stress.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur Arch psychiatry Clin Neurosci	6. 最初と最後の頁 865-870
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00406-017-0848-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hashimoto K	4. 巻 9
2. 論文標題 Essential Role of Keap1-Nrf2 Signaling in Mood Disorders: Overview and Future Perspective.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Pharmacol	6. 最初と最後の頁 1182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2018.01182.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ren Q, Ma M, Yang J, Nonaka R, Yamaguchi A, Ishikawa KI, Kobayashi K, Murayama S, Hwang SH, Saiki S, Akamatsu W, Hattori N, Hammock BD, Hashimoto K.	4. 巻 115(25)
2. 論文標題 Soluble epoxide hydrolase plays a key role in the pathogenesis of Parkinson's disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci USA	6. 最初と最後の頁 E5815-E5823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1802179115.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ma M, Ren Q, Yang J, Zhang K, Xiong Z, Ishima T, Pu Y, Hwang SH, Toyoshima M, Iwayama Y, Hisano Y, Yoshikawa T, Hammock BD, Hashimoto K.	4. 巻 116(14)
2. 論文標題 Key role of soluble epoxide hydrolase in the neurodevelopmental disorders of offspring after maternal immune activation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci USA	6. 最初と最後の頁 7083-7088
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1819234116.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Matsuura A, Ishima T, Fujita Y, Iwayama Y, Hasegawa S, Kawahara-Miki R, Maekawa M, Toyoshima M, Ushida Y, Suganuma H, Kida S, Yoshikawa T, Iyo M, Hashimoto K.	4. 巻 8
2. 論文標題 Dietary glucoraphanin prevents the onset of psychosis in the adult offspring after maternal immune activation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-20538-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Fujita Y, Fujita A, Ishima T, Hirai A, Suzuki S, Suganuma H, Hashimoto K.	4. 巻 40
2. 論文標題 Dietary intake of glucoraphanin during pregnancy and lactation prevents the behavioral abnormalities in the offspring after maternal immune activation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 268-274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12112	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Pu Y, Yang J, Chang L, Qu Y, Wang S, Zhang K, Xiong Z, Zhang J, Tan Y, Wang X, Fujita Y, Ishima T, Wang D, Hwang SH, Hammock BD, Hashimoto K.	4. 巻 117
2. 論文標題 Maternal glyphosate exposure causes autism-like behaviors in offspring through increased expression of soluble epoxide hydrolase	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci USA	6. 最初と最後の頁 11753-11759
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1922287117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Zhang J, Xie B, Hashimoto K.	4. 巻 87
2. 論文標題 Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Behav Immun	6. 最初と最後の頁 59-73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbi.2020.04.046.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hashimoto K	4. 巻 271
2. 論文標題 Repurposing of CNS drugs to treat COVID-19 infection: targeting the sigma-1 receptor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci	6. 最初と最後の頁 249-258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00406-020-01231-x.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hashimoto K	4. 巻 271
2. 論文標題 Risk of neuropsychiatric disorders in offspring of COVID-19-infected pregnant women and nutritional intervention	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci	6. 最初と最後の頁 387-389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00406-020-01148-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yao W, Lin S, Su J, Cao Q, Chen Y, Chen J, Zhang Z, Hashimoto K, Qi Q, Zhang JC.	4. 巻 11
2. 論文標題 Activation of BDNF by transcription factor Nrf2 contributes to antidepressant-like actions in rodents	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Transl Psychiatry	6. 最初と最後の頁 140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-021-01261-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

[学会発表] 計2件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Kenji Hashimoto
2. 発表標題 Sulforaphane: A prophylactic natural compound for psychiatric disorders.
3. 学会等名 The 8th Mind-Body Interface International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kenji Hashimoto
2. 発表標題 Sulforaphane as prophylactic compound for the onset of depression and psychosis
3. 学会等名 ISNPR2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

千葉大学社会精神保健教育研究センター
<https://www.m.chiba-u.ac.jp/class/shakai/jp/index.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	University of California at Davis			
中国	Jinan University			