

令和 6 年 5 月 17 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2023

課題番号：18K11025

研究課題名(和文) 精神症状の発現に関わるガングリオシドの作用

研究課題名(英文) Role of gangliosides in the development of psychiatric symptoms

研究代表者

久恒 昭哲 (Hisatsune, Akinori)

熊本大学・薬学部・非常勤講師

研究者番号：50347001

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：スフィンゴ糖脂質の一種であるガングリオシドは、脳神経系における様々な生理機能や病態発現などへの関与が示唆されている。そこで、本研究では、中枢神経系におけるガングリオシドの生理的および病態生理学的な役割についての研究を行った。神経細胞の培養細胞系および中枢神経疾患のモデル動物を用いて検討を試みたが、ガングリオシドと生理機能および病態生理機能との関連性を見出すことができなかった。これら機能との関連する可能性があるガングリオシドの分離および同定を行うことが困難であったことが、明らかにできなかった一因であると考えている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

精神症状や精神疾患は、様々な外的内的な要因により変化するが、それらに起因する脳内の物質的な変化をとらえた例は多くない。その点、本研究の着想点は、非常にユニークであると考えられる。一方で、精神症状は、神経細胞間のシナプス間隙における情報伝達に起因することから、それらに関与する糖鎖およびガングリオシドの変化は、神経症状に大きく影響することが考えられる。今回の研究では、それらを解明するに至らなかったが、本研究を継続的に行うことにより、治療困難な精神疾患の治療の糸口となりえるものであると考えている。

研究成果の概要(英文)：Gangliosides, a type of sphingolipid, have been suggested to be involved in various physiological functions and pathological manifestations in the cranial nervous system. In this study, we investigated the physiological and pathophysiological roles of gangliosides in the central nervous system. We attempted to examine this using cultured neuronal cell systems and animal models of CNS disease, but were unable to find a relationship between gangliosides and physiological and pathophysiological functions. We believe that the difficulty in isolating and identifying gangliosides that may be associated with these functions was one of the reasons for our inability to clarify them.

研究分野：生理学

キーワード：ガングリオシド 糖鎖

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

gangliosideは、シアル酸を一つ以上有するスフィンゴ糖脂質である。疎水性のセラミド部分と親水性の糖鎖部分から構成される両親媒性物質であり、その糖鎖構造により約 60 種、セラミド構造により GM1 や GD1a など約 40 種の構造多様性がある。例えば、細胞膜上に存在するganglioside GM3 は、インスリンとその受容体との結合性を調節することで、以降の細胞内シグナル伝達を修飾している。また他のgangliosideである GM1、GD1b、および GT1b や GQ1b は、それぞれコレラ毒素、破傷風毒素およびボツリヌス毒素と直接結合し、病態の発現に深く関与している。またgangliosideは、他の臓器に比べ脳に高濃度に存在していることから、脳機能や疾患の関連性が報告されている。例えば、ganglioside GM1 の減少は、パーキンソン病の発症の一因であることが示唆されている一方で、遺伝子異常によるganglioside GM1 や GM2 の過剰な蓄積は、重篤な運動失調や神経症状を呈することから、それらは難病に指定されている。すなわち、脳内におけるgangliosideの過不足は、いずれも重篤な神経症状や運動失調を呈することから、gangliosideと内因性および外因性リガンドなどとの相互関係を明らかにすることは、それに由来する生理機能および病態生理を解明するのみならず、関連する疾患の病態を理解し新規治療法へと繋がる基盤を提供する。

2. 研究の目的

本研究では、精神症状を呈する動物モデルおよびそれを模した細胞培養系を用い、gangliosideと精神症状との関連性を明らかにする。特に、精神症状の発現と因果関係が明らかな内因性生理活性物質のみならず、精神症状との関連性が示唆されている生活習慣や食生活などとの関連性についても注目し、同様の解析を実施することによりgangliosideとの関連性について解明する。

3. 研究の方法

中枢神経系におけるgangliosideの詳細な作用およびその作用メカニズムについて明らかにするために、生理的な環境における、脳内由来の単一培養細胞系や混合培養系などの *in vitro* でのgangliosideの作用や影響と、生物個体の脳内という *in vivo* でのgangliosideの作用や影響という両側面から「gangliosideの作用」について調査する。特に、生理的のみならず病態生理的な環境における「gangliosideの作用」については、未だ不明な点は数多く残されている。そこで個体レベルでの作用については「モデル動物」を作製し、疾患に対するgangliosideの作用や影響について詳細に検討する。

4. 研究成果

脳内において主要なシアル酸複合体であるgangliosideの、脳機能に対する影響について検討したところ、gangliosideが調節因子として機能している可能性が示唆された。そこで本研究では、gangliosideと脳生理機能に対する影響について多面的な調査するべく、神経細胞の単一培養細胞系に加えて、グリア細胞と神経細胞との混合培養系を用い、生理学的な変化もしくは病態生理学な環境を想定した条件における各種gangliosideのプロファイリングを試みた。しかし、gangliosideと生理機能および病態生理機能との関連性を見出すことができ

なかった。一方で、中枢神経系変性疾患などのモデル動物を用いた in vivo の評価系における作用について解析を試みたが、関連性を見出すことができなかった。

多面的な解析により、脳機能の生理学および病態生理学的な変化とグングリオシドとの関連性について明らかにする予定であったが、グングリオシドの分離および同定を行うことが困難であったことが、明らかにできなかった一因であると考えている。

精神症状や精神疾患は、様々な外的内的な要因により変化するが、それらに起因する脳内の物質的な変化をとらえた例は多くない。その点、本研究の着想点は、非常にユニークであると考えられる。一方で、精神症状は、神経細胞間のシナプス間隙における情報伝達に起因することから、それらに關与する糖鎖およびグングリオシドの変化は、神経症状に大きく影響することが考えられる。今回の研究では、それらを解明するに至らなかったが、本研究を継続的に行うことにより、治療困難な精神疾患の治療の糸口となりえるものであると考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------	---------