

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：37401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K15501

研究課題名（和文）ヒト死後脳を用いた統合失調症の病態メカニズムとスフィンゴ脂質の関連の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the relationship between the pathophysiological mechanism of schizophrenia and sphingolipid metabolism

研究代表者

江崎 加代子 (Esaki, Kayoko)

崇城大学・生物生命学部・准教授

研究者番号：20744874

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：向精神薬の投与による脂質含量変化を検討した結果、統合失調症患者死後脳の白質におけるスフィンゴ脂質含量の有意な減少は向精神薬の影響ではない可能性が示唆された。また、薬理学的精神疾患モデルマウスにS1P受容体の外因性リガンドを投与して精神疾患様行動異常への効果を評価したところ、一部のリガンドが精神疾患様行動異常抑制効果を示した。また、野生型マウスへの外因性リガンドの投与は行動異常や血中パラメーターの変化などの副作用を引き起こさなかった。これらのことから、統合失調症の病態メカニズムへのS1P受容体を介したシグナル経路の関与およびS1P受容体外因性リガンドの精神疾患治療薬候補の可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症患者死後脳の脂質分析で明らかにしたスフィンゴ脂質含量の減少が、服薬の影響ではなく、病態メカニズムに関係するものである可能性を示した。このことから、スフィンゴ脂質代謝に関する研究が統合失調症の病態メカニズムの解明の一端を担う可能性が示唆された。また、S1P受容体外因性リガンドの投与が行動異常を改善すること、そして副作用を起こす可能性が低いことを明らかにし、S1P受容体リガンドを新たな精神疾患の治療薬候補として提案できるのではないかと考えられた。

研究成果の概要（英文）：An administration of antipsychotic drugs did not alter the content of sphingolipids in the corpus callosum and prefrontal cortex of mice. This finding indicated that a decrease in sphingosine-1-phosphate in the corpus callosum from schizophrenia patients was not due to an administration of antipsychotic drugs. In addition, to figure out the involvement of sphingosine-1-phosphate signaling pathway in pathophysiological mechanism of schizophrenia, I tested whether the injection of sphingosine-1-phosphate receptor ligands affects mouse behavior. As a result, the ligand injection significantly improved abnormal behaviors compared to vehicle group. In addition, the ligand injection to mice did not cause adverse effects in biochemical plasma scores and blood cell counts. These results support the idea that the sphingosine-1-phosphate receptor ligand is useful for the treatment of schizophrenia.

研究分野：脂質生化学

キーワード：精神疾患 スフィンゴ脂質 脂質生化学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は、一般人口の約1%という高頻度で発症するにも関わらず、十分な予防・治療法が確立されていない深刻な精神疾患である。統合失調症は、複数の遺伝的要因や環境要因により発症すると考えられており、その多因子性、病態の異質性、個々のリスク因子の効果の弱さなど、複雑性がきわまっている。病態の集約点の1つとして、代謝、特に脂質の代謝に着目することは、残された数少ない切り口の1つと考えられるが、これまでスフィンゴ脂質代謝異常の関連や、そのメカニズムに関する詳細な研究は行われていなかった。スフィンゴ脂質は、細胞膜でホスファチジルコリンなどのグリセロリン脂質に次いで多い脂質で、中枢神経系には特に豊富に含まれ、細胞増殖やアポトーシスなど様々な細胞機能の制御に関与することが明らかになっている。

統合失調症患者の一群では血中のセリン含量の減少、患者皮膚におけるスフィンゴ脂質含量の低下が報告されている。これまでの研究で私は、うつ病、双極性障害、統合失調症群死後脳の、前頭葉皮質および脳梁のスフィンゴ脂質関連解析において、統合失調症の白質(脳梁)という疾患名かつ脳部位特異的なスフィンゴシン-1-リン酸(S1P)の減少を発見した。S1Pは、脳においては受容体を介して神経細胞の突起伸長や神経伝達物質グルタミン酸の分泌などを制御している。また、統合失調症患者ではMRI画像解析により白質容積の減少などの白質異常や神経細胞軸索のミエリン(スフィンゴ脂質が豊富)形成異常が報告されている。これまでの臨床研究報告および我々の研究の知見から、スフィンゴ脂質の代謝異常、さらに具体的には白質におけるS1Pの含量の低下が病態にどのように関わっているのかを究明することは、極めて重要であると考えた。そこで、スフィンゴ脂質が精神疾患の発症・進行などの病態に関与するメカニズムを明らかにし、精神疾患の治療および予防に向けた臨床応用のための知見を得ることを目指した。

2. 研究の目的

統合失調症患者の死後脳においてS1P含量が低下していた。そのメカニズムを明らかにするため、ヒト患者の脳組織を用いてS1P代謝酵素の遺伝子について発現解析を行った。また、脳内S1P含量に交絡因子が与える影響を明らかにするため、統合失調症患者の脳組織におけるS1P含量の低下と交絡因子(年齢や服薬量など)の相関を解析し、脳内S1P含量の服薬の影響についてはさらにマウスに抗精神病薬を投与して実験的に検討した。

また、S1P受容体外因性リガンドの投与が薬理学的精神疾患モデルマウスの行動異常を改善することも明らかにした。そこで、薬理学的精神疾患モデルの行動改善のメカニズムにどのようにS1Pシグナル経路が関与しているのか明らかにするため、まずは薬理学的精神疾患モデルマウスの脳におけるスフィンゴ脂質含量の変化を検討した。さらに、S1P受容体外因性リガンドが行動に影響したメカニズムを明らかにするため、薬理学的精神疾患モデルマウスの脳における遺伝子発現を解析した。

3. 研究の方法

(1) 統合失調症患者脳組織におけるS1P代謝酵素遺伝子の発現解析

統合失調症患者の脳組織を用いて核酸を抽出し、S1P合成酵素やS1P分解酵素などのS1P代謝酵素の遺伝子について発現解析を行った。

(2) 抗精神病薬の投与が脳内S1P含量に与える影響の解析

統合失調症患者の脳内S1P含量と交絡因子(年齢、死後脳のpH、死後経過時間、罹患時間、服

薬量)について相関解析を行った。服薬の影響については、さらに、臨床で用いられる数種類の抗精神病薬(クロザピン、リスペリドン、ハロペリドール)をマウスに4週間投与した後、質量分析装置を用いて脳梁および前頭葉の脂質分析を行い、それぞれの抗精神病薬が脳内 SIP 含量に与える影響を解析した。

(3) 薬理学的精神疾患モデルマウスの脳における SIP 含量変化

行動試験において逆耐性などの行動異常を引き起こすプロトコルに従いメタンフェタミンまたは MK801 を投与し、マウスの脳梁および前頭葉を採取した。その後、脂質を抽出して質量分析装置を用いてスフィンゴ脂質含量の分析を行った。

(4) 薬理学的精神疾患モデルマウス脳における遺伝子発現解析

行動試験において逆耐性を引き起こすプロトコルに従いメタンフェタミンを投与し、マウスの脳梁および前頭葉を採取した。その後、RNA-seq 解析を行い、Gene Ontology 解析にてメタンフェタミン投与が引き起こした遺伝子発現変化が関連する生物学的現象などについて抽出した。

4. 研究成果

(1) 統合失調症患者脳組織における SIP 代謝酵素遺伝子の発現解析

これまでの研究で統合失調症患者の脳梁(白質)で有意に一部のスフィンゴ脂質の含量が低下していることを明らかにした。そこでスフィンゴ脂質代謝酵素について脳梁の遺伝子発現変化を検討したところ、統合失調症患者脳梁でスフィンゴ脂質分解酵素の遺伝子発現が上昇していた。また、脳梁で発現変化が見られたスフィンゴ脂質代謝関連遺伝子について前頭葉のサンプルでの発現解析を行った。すると、脳梁で遺伝子発現変化がみられた4遺伝子のうちの3遺伝子は、前頭葉でも発現上昇していた。また、統合失調症患者の脳組織サンプルでは対照群に比べて有意に RNA Integrity Number (RIN)値が低かったことから、脳梁および前頭葉中の遺伝子発現と RIN 値の相関解析を行ったところ、脳梁では有意な相関はみられなかったが、前頭葉で RIN 値と有意な相関があった。そのため、統合失調症患者前頭葉におけるスフィンゴ脂質代謝関連遺伝子の発現変化は低 RIN 値およびそれに関連する現象が引き起こした可能性が示唆された。

(2) 抗精神病薬の投与が脳内 SIP 含量に与える影響の解析

スフィンゴ脂質代謝への向精神薬の影響を検討するため、代表的な統合失調症治療薬(向精神薬)であるクロザピン、ハロペリドールまたはリスペリドンを投与したマウスの脳組織の脂質分析を行った。その結果、脳内 SIP の含量は、これら3種類の向精神薬の長期投与(4週間)の影響を受けなかった。これらのことから、統合失調症患者脳梁でみられたスフィンゴ脂質の含量変化は向精神薬の影響である可能性が低いことが示唆された。

(3) 薬理学的精神疾患モデルマウスの脳における SIP 含量変化

メタンフェタミンおよび MK801 投与による薬理学的精神疾患モデルマウスへの SIP 受容体外因性リガンド投与が精神疾患様行動異常抑制効果を示した。そこで、これら精神疾患モデルマウスの脳において SIP 含量の変化が起きているのか明らかにするため、脳組織についてサンプリングを行い、脂質分析を行った。その結果、これら薬理学的精神疾患モデルマウスの脳梁および前頭葉において SIP 含量は変化していなかった。

(4) 薬理学的精神疾患モデルマウス脳における遺伝子発現解析

外因性リガンドが精神疾患様行動異常を抑制したメカニズムを明らかにするため、薬理学的精神疾患モデルであるメタンフェタミン反復投与による行動感作誘導マウスにおいてどのようなメカニズムで行動異常が引き起こされているのか検討した。実験としては、マウスの脳組織(脳梁および前頭葉)を採取して RNA-seq による遺伝子発現変化の解析を行い、その遺伝子発

現変化について Gene Ontology 解析を行った。その結果、脳梁や前頭葉においてドーパミン分泌に関連する遺伝子が発現上昇しているだけでなく、酸化ストレス応答や神経炎症シグナル、ミトコンドリア機能不全に関連する遺伝子などの発現も上昇していた。これらの結果から、メタンフェタミン反復投与によって引き起こされるこれらの変化に SIP 受容体の外因性リガンドが影響を与え、精神疾患様行動異常の抑制につながった可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Hamano Momoko, Esaki Kayoko, Moriyasu Kazuki, Yasuda Tokio, Mohri Sinya, Tashiro Kosuke, Hirabayashi Yoshio, Furuya Shigeki	4. 巻 13
2. 論文標題 Hepatocyte-Specific Phgdh-Deficient Mice Culminate in Mild Obesity, Insulin Resistance, and Enhanced Vulnerability to Protein Starvation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 3468 ~ 3468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13103468	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 Esaki Kayoko, Balan Shabeesh, Iwayama Yoshimi, Shimamoto-Mitsuyama Chie, Hirabayashi Yoshio, Dean Brian, Yoshikawa Takeo	4. 巻 46
2. 論文標題 Evidence for Altered Metabolism of Sphingosine-1-Phosphate in the Corpus Callosum of Patients with Schizophrenia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Schizophrenia Bulletin	6. 最初と最後の頁 1172 ~ 1181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/schbul/sbaa052	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 江崎加代子, 吉川武男	4. 巻 29
2. 論文標題 統合失調症患者死後脳の脳梁におけるスフィンゴ脂質代謝変化	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 脂質栄養学	6. 最初と最後の頁 7 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 3件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 江崎加代子, 渡邊明子, 岩山佳美, 大羽尚子, 上口裕之, 平林義雄, Brian Dean, 吉川武男
2. 発表標題 スフィンゴシン-1-リン酸代謝の統合失調症病態メカニズムへの関与の解明
3. 学会等名 第48回日本脳科学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 江崎加代子, 渡邊明子, 岩山佳美, 大羽尚子, 平林義雄, Brian Dean, 吉川武男
2. 発表標題 セリン由来スフィンゴ脂質の統合失調症脳白質における代謝変化および精神疾患病態メカニズムへの関与の解明
3. 学会等名 日本アミノ酸学会第14回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kayoko Esaki, Akiko Watanabe, Yoshimi Iwayama, Hisako Ohba, Yoshio Hirabayashi, Brian Dean and Takeo Yoshikawa
2. 発表標題 Evidence for Altered Metabolism of Sphingosine-1-phosphate in the Corpus Callosum of Patients with Schizophrenia
3. 学会等名 RIKEN CBS ONLINE RETREAT 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 江崎加代子, 渡邊明子, 岩山佳美, 大羽尚子, 島本(光山)知英, 平林義雄, Brian Dean, 吉川武男
2. 発表標題 統合失調症患者の脳梁におけるスフィンゴシン-1-リン酸の代謝変化
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 江崎加代子
2. 発表標題 統合失調症患者死後脳におけるスフィンゴ脂質代謝変化
3. 学会等名 NPBPPP2020合同年会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 江崎加代子, 渡邊明子, 岩山佳美, 島本(光山)知英, 大羽尚子, 平林義雄, Brian Dean, 吉川武男
2. 発表標題 統合失調症患者死後脳におけるスフィンゴ脂質代謝変化とスフィンゴ脂質シグナル経路の病態メカニズムへの関与の解析
3. 学会等名 第14回日本統合失調症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 江崎加代子, 渡邊明子, 岩山佳美, 島本(光山)知英, 大羽尚子, 平林義雄, Brian Dean, 吉川武男
2. 発表標題 ヒト死後脳を用いたスフィンゴ脂質代謝変化を伴う統合失調症病態メカニズムの分子機序の解明
3. 学会等名 第41回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 江崎加代子, 岩山佳美, 渡邊明子, 島本(光山)知英, 大羽尚子, 平林義雄, Brian Dean, 吉川武男
2. 発表標題 精神疾患病態メカニズムへのスフィンゴ脂質代謝の関与の解明
3. 学会等名 第92回日本生化学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kayoko Esaki, Akiko Watanabe, Yoshimi Iwayama, Chie Shimamoto-Mitsuyama, Hisako Ohba, Yoshio Hirabayashi, Brian Dean, Takeo Yoshikawa
2. 発表標題 Dysregulation of sphingolipid-signaling pathway in the corpus callosum from schizophrenia postmortem brain
3. 学会等名 6th Congress of AsCNP (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kayoko Esaki, Chie Shimamoto, Yoshimi Iwayama, Shabeesh Balan, Yoshio Hirabayashi, Brian Dean and Takeo Yoshikawa
2. 発表標題 Analysis of sphingolipids in schizophrenia: postmortem brain study
3. 学会等名 CINP 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kayoko Esaki, Chie Shimamoto, Yoshimi Iwayama, Yoshio Hirabayashi, Brian Dean and Takeo Yoshikawa
2. 発表標題 Biochemical analysis of sphingolipid metabolism in postmortem brains from schizophrenia patients
3. 学会等名 WFSBP 2018 KOBE (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 江崎加代子, 島本知英, 岩山佳美, 平林義雄, Brian Dean, 吉川武男
2. 発表標題 統合失調症患者死後脳におけるスフィンゴ脂質代謝変化
3. 学会等名 第45回日本脳科学学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 江崎加代子, 島本知英, 岩山佳美, 平林義雄, Brian Dean, 吉川武男
2. 発表標題 統合失調症患者死後脳を用いたスフィンゴ脂質代謝変化を伴う病態メカニズムの分子機序の解明
3. 学会等名 次世帯脳プロジェクト冬のシンポジウム
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

統合失調症の脳で特定の脂質が低下 - 創薬の新たな切り口として期待 -
https://www.riken.jp/press/2020/20200429_1/
統合失調症の脳で特定の脂質が低下 - 創薬の新たな切り口として期待 -
https://www.riken.jp/press/2020/20200429_1/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
---------	---------