

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年5月31日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2012

課題番号：23791363

研究課題名（和文） 統合失調症発症予防に関わる母乳由来母子間伝達物質の同定

研究課題名（英文） Screening of nutrients for schizophrenia prevention by comparison of breast milk between mouse strains.

研究代表者

前川 素子 (MAEKAWA MOTOKO)

独立行政法人理化学研究所・分子精神科学研究チーム・研究員

研究者番号：50435731

研究成果の概要（和文）：

本研究では、PPI (prepulse inhibition: プレパルス抑制)が高い C57BL/6 (B6)マウスと PPI が低い C3H/He (C3)マウスの 2 系統に注目し、B6 マウスの母乳には PPI を高める栄養物質が含まれる可能性、または C3 マウスの母乳には PPI を低める栄養物質が含まれる可能性を想定した。これら 2 系統のマウスについて、母獣と仔の組み合わせを変えて哺乳飼育を行ったところ、母獣を変えたマウスでは仔の PPI に変化が認められることがわかった。このことから、B6 または C3 の母獣の母乳には PPI に影響を与える栄養物質が含まれることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Schizophrenia is a debilitating mental disorder that afflicts about 1% of the population worldwide. Despite intensive and multifaceted research, its exact etiology remains largely elusive. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia suggests that subtle disturbances occurred in early brain development increases the risk of later schizophrenia development. Accordingly, various prenatal and perinatal risk factors have been linked to schizophrenia, including exposures related to infection, malnutrition and obstetric complications. Currently, we have revisited the importance of relevant epidemiological data: “Dutch Hunger Winter in 1944 to 1945” and “A massive 1959-1961 famine in China”. These epidemiological data show that when pregnant mothers experienced malnutrition or famine, the risk of schizophrenia in their children increased by about two fold. Therefore, we addressed the potential nutritional factors of mental disorders including schizophrenia by using mice.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：母乳、統合失調症、C57BL/6 マウス、C3H/He マウス、PPI、脂肪酸、ビタミン、アミノ酸

## 1. 研究開始当初の背景

統合失調症は、将来が囑望される思春前後に好発し、その人たちの未来を奪うことから大きな社会問題であり続けている。また、統合失調症は罹患者数が多いことから（生涯罹患率約1%）、障害による労働力低下は今後の少子高齢化社会において改善すべき重要な課題である。

統合失調症の発症メカニズムについては、不明な点は多いものの、脳の発達期におけるさまざまな侵襲が発症脆弱性形成の基盤になる可能性が考えられてきた（“神経発達障害仮説”）。脳発達期の侵襲の一つとして環境要因が考えられているが、その中でも栄養物質の関与が示唆されている。近年の大規模な疫学調査では、オランダと中国における2つの大飢饉の事例が有名で、妊娠中の母親が一時的に飢饉にさらされると子供の将来の統合失調症発症率が2倍に高まる（Susser et al., Arch Gen Psychiat, 1992; St Clair et al., JAMA, 2005）という大規模疫学データが報告されている。これらの知見から、我々は母乳中に脳の発達および行動に關与する物質が存在することを想定した。

## 2. 研究の目的

申請者らは、これまでにDHAやアラキドン酸などの脂肪酸が脳の健全な発達と精神疾患脆弱性形成に関わる可能性を検討してきた。今回はさらにその知見を発展させて、母乳の中に脳の発達および統合失調症の脆弱性形成に関わる、「母子間移行可能物質」が存在する可能性を考えた。そのような物質を発見することが出来れば、将来統合失調症の新たな予防薬、治療薬、または治療補助剤として利用できる可能性がある。

## 3. 研究の方法

脳の発育に必要な栄養物質は、“母乳”や“胎盤から移行する母胎栄養”に含まれると考えられる。本研究では、プレパルス抑制の高いB6マウスの母乳にはプレパルス抑制を高める作用のある栄養物質（特に脂質）が含まれるという可能性（またはC3マウスの母乳にはプレパルス抑制を低める栄養物質が含まれる、もしくはプレパルス抑制を高める栄養物質が少ないという可能性）を想定しており、上記の2系統のマウスを比較することによりプレパルス抑制や精神疾患に關連する行動を制御する要因としてどのような物質

の寄与があるのかを検討するため、以下の解析を行った。

### (1) 母仔交換実験:

精神疾患關連行動に影響を与える物質（母から仔へ伝達されるもの）を検討するために、出生後の仔について、B6(母獸)xB6(仔)、C3(母獸)xB6(仔)、C3(母獸)xC3(仔)、B6(母獸)xC3(仔)、の組み合わせで母仔交換を行った。

### (2) 精神疾患關連行動試験:

1)の組み合わせで育てた仔マウスについて、PPI試験、Fear conditioning test, Water maze試験を行った。

### (3) 母乳の成分分析:

B6マウスとC3マウスの母獸から、仔が生後7日目（移行乳）、15日目（成乳）、21日目（離乳直前）の時点で母乳を採取し、成分分析を行った。

### (4) ヒト遺伝学的解析:

我々が精神疾患影響物質の候補の一つとして考える脂肪酸の代謝や輸送等に關連する遺伝子について、これらの遺伝子が統合失調症発症脆弱性遺伝子および自閉症脆弱性遺伝子である可能性を遺伝統計学的に検討した。なお、自閉症については、近年、統合失調症と一部共通の病理基盤を持つ可能性が検討されている。

### (5) ヒト血清を用いた生化学的解析

(4)で変異が見つかった脂肪酸結合類縁タンパク質“ASPEC1”について、健常児127名、自閉症児童116名の血液を採取してELISA解析を行った。（\*特許申請の都合により、解析対象分子の名前を“ASPEC1”とさせて頂きました）

## 4. 研究成果

### (1) 行動

(a) C3(母獸)xC3(仔)のマウスと比較してB6(母獸)xC3(仔)のマウスでPPIが向上した。この結果は、B6マウスの母乳にはPPIを高める物質が存在することを示唆すると考えられた。

(b) Fear conditioning test: contextual testでは、B6(母獸)xB6(仔)のマウスと比較してC3(母獸)xB6(仔)のマウスで、Freezing%が約半分に低下していた。この結果は、B6またはC3の母乳の中に恐怖条件付けに影響を与える物質が含まれる可能性を

示唆している。

(c) Water maze では、B6(母獣)xB6(仔)のマウスと比較して C3(母獣)xB6(仔)のマウスで Target 付近に滞在する時間が短いことがわかった。

(a)-(c)の結果から、B6 または C3 の母乳には、PPI (統合失調症関連行動)、Fear conditioning test (恐怖条件付け)、Water maze (空間学習記憶)に影響を与える物質が含まれる可能性が示唆された

## (2) 母乳の成分分析

B6 または C3 マウスの母乳について、脂肪酸、1, 25-(OH)<sub>2</sub> ビタミン D、25(OH) ビタミン D、コルチゾール、ビタミン B<sub>2</sub>、ビタミン B<sub>12</sub>、ビタミン B<sub>6</sub> (ピリドキサミン)、ビタミン B<sub>6</sub> (ピリドキサル)、ビタミン B<sub>6</sub> (ピリドキシン)、葉酸、アディポネクチンの分析を行った。その結果、一部の脂肪酸やアミノ酸などの量に違いがあることがわかった。

## (3) ヒト遺伝学的解析

乳腺や胎盤に発現して物質通過に関与することが知られる、脂肪酸結合類縁タンパク質”ASPEC1” (Autism Spectrum 1: エースペック 1、ASPEC1 は匿名です。実際の名前は特許申請中のため伏せさせて頂きました)に関して、全エクソンをシークエンスして調べた。対象としたサンプルは、統合失調症約 200 家系、自閉症約 260 家系、対照群約 2,000 例である。これら解析の結果、ASPEC1 については複数の新規 SNP を見出した。これらの中には、ミスセンス変異やストップコドンが含まれており、コンピューターによる機能予測では”possibly damaging”と判定される SNP も存在した。

## (4) ヒト血清を用いた生化学的解析

(3)で変異が見つかった脂肪酸結合類縁タンパク質”ASPEC1”について、健常児 127 名、自閉症児童 116 名の血液を採取して ELISA 解析を行ったところ、特に 6-7 歳の低年齢層において、健常児と比較して自閉症児童で血清中 ASPEC1 量が有意に低値を示すことを見いだした。これらの結果から、ASPEC1 は、自閉症の早期診断マーカーになる可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① “統合失調症脆弱性基盤としての多価不飽和脂肪酸の役割” 前川素子、島本知英 最新精神医学 2012; 17(3): 219-223. 査

読無し

- ② “The role of fatty acids and fatty acid binding proteins in the developmental of schizophrenia” Maekawa M, Shimamoto C. Seikagaku. 2012; 84(10): 862-866. 査読有り
- ③ “DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease)仮説からみた統合失調症” 前川素子、大西哲生、吉川武男 日本生物学的精神医学会誌 2012; 23(2): 103-107. 査読無し
- ④ “統合失調症脆弱性基盤としての多価不飽和脂肪酸の役割” 前川素子、吉川武男 精神神経学雑誌 2012; 114: ss285-ss289. 査読無し
- ⑤ “Role of polyunsaturated fatty acids and fatty acid binding protein in the pathogenesis of schizophrenia” Maekawa M, Owada Y, Yoshikawa T. Curr Pharm Des. 2011; 17(2): 168-175. 査読有り

[学会発表] (計 10 件)

- ① “Biology for the role of nutrients in psychiatric disorders” Motoko Maekawa 1<sup>st</sup> meeting in Tokyo: International Society of Nutritional Psychiatry Research (ISNPR) 2013 年 6 月 21 日 (東京都、国立健康・栄養研究所)
- ② “発達期の脂肪酸欠乏食投与による精神疾患関連遺伝子の発現変化” 前川素子、木村哲也、浜崎景、渡辺明子、岩山佳美、大羽尚子、久野泰子、文東美紀、岩本和也、大西哲生、豊島学、大隅典子、加藤忠史、高島明彦、吉川武男 第 36 回日本神経科学学会 2013 年 6 月 21 日 (京都府、国立京都国際会館)
- ③ “自閉症早期診断マーカーとしての血清中 ASPEC1 値の検討” 前川素子、豊島学、大西哲生、吉川武男 Biotech2013 2013 年 5 月 8-10 日 (東京都、東京ビックサイト)
- ④ “長鎖不飽和脂肪酸欠乏による精神疾患脆弱性形成の脳発達障害仮説の検討” 前川素子、木村哲也、浜崎景、渡辺明子、岩山佳美、大羽尚子、久野泰子、文東美紀、岩本和也、大西哲生、豊島学、加藤忠史、高島明彦、吉川武男 第 86 回日本薬理学会 2013 年 3 月 21 日 (福岡県、福岡国際会議場)
- ⑤ “発達期の脂肪酸欠乏が精神疾患脆弱性形成に関与する” 前川素子、木村哲也、浜崎景、渡辺明子、岩山佳美、大羽尚子、久野泰子、文東美紀、岩本和也、大西哲生、豊島学、加藤忠史、高島明彦、吉川武男 第 35 回日本神経科学大会 2012 年 9 月 20 日 (愛知県、名古屋国際会議場)
- ⑥ “神経発達期における多価不飽和脂肪酸

- 欠如の影響” 前川素子、浜崎景、吉川武男 日本脂質栄養学会第21回大会 2012年9月8日（神奈川県、麻布大学）
- ⑦ “統合失調症脆弱性基盤としての多価不飽和脂肪酸の役割” 前川素子 第107回日本精神神経学会学術総会 2011年10月26日（東京都、ホテル日航東京）
- ⑧ “Lack of Long-chain Fatty Acids during Developmental Stage May Increase the Risk of Schizophrenia” 前川素子 第34回日本神経科学大会 2011年9月16日（神奈川県、パシフィコ横浜）
- ⑨ “統合失調症と脂肪酸をつなぐ分子としての FABP” 前川素子 日本脂質栄養学会第20回大会 2011年9月3日（埼玉県、女子栄養大学）
- ⑩ “マウス系統間の母乳成分比較：精神疾患予防物質のスクリーニング” 前川素子、渡辺明子、橋本謙二、浜崎景、小林俊秀、吉川武男 第33回日本生物学的精神医学会 2011年5月22日（東京都、ホテルグランパシフィック Le Daiba）

〔産業財産権〕

○出願状況（計1件）

名称：精神関連疾患の検査方法および検査キット

発明者：吉川武男、前川素子、森則夫、中村和彦、松崎秀夫

権利者：吉川武男、前川素子、森則夫、中村和彦、松崎秀夫

種類：特許

番号：特願 2012-234138

出願年月日：平成 24 年 10 月 23 日

国内外の別：国内

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

前川 素子 (MAEKAWA MOTOKO)

独立行政法人理化学研究所・分子精神科学研究チーム・研究員

研究者番号：50435731