

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K07378

研究課題名(和文) 脳のpH変化の機能的意義と分子メカニズムの解明

研究課題名(英文) Brain pH in animal models of neuropsychiatric disorders

研究代表者

萩原 英雄 (Hagihara, Hideo)

藤田医科大学・医科学研究センター・講師

研究者番号：80514504

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：研究代表者らが主導する国際共同研究プロジェクトにて、統合失調症や双極性障害、うつ病、自閉症スペクトラム、てんかん、アルツハイマー病などの神経・精神疾患の病態モデルを含むさまざまな系統/種類のマウスやラット等において、脳のpHと、pHの変化に関わっていると想定される乳酸濃度について網羅的に解析を行った。この大規模解析から、脳のpHは乳酸濃度と非常に高い負の相関を示すことが明らかとなり、乳酸濃度の増加がpHの低下に寄与するという考えを支持する。さらに、マウスの網羅的行動解析のデータと統合して解析することにより、脳のpHおよび乳酸濃度の変化の機能的意義を推定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳のpH・乳酸濃度の変化を引き起こす代謝異常は、様々な神経・精神疾患モデル動物に共通して生じる現象であることが明らかとなった。これらの脳内の異常は疾患横断的な中間表現型であることが示唆され、これらの知見は神経・精神疾患の病態解明の基盤となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：The International Brain pH Project Consortium, led by the principal researchers, conducted comprehensive analysis of the pH of the brain and lactate concentration, which is assumed to be involved in the pH changes, in various strains/types of mice and rats, including neuro-psychiatric disorders such as schizophrenia, bipolar disorder, depression, autism spectrum disorder, epilepsy, and Alzheimer's disease. From this large-scale analysis, it became clear that the pH of the brain shows a very high negative correlation with lactate concentration, supporting the idea that an increase in lactate concentration contributes to a decrease in pH (Hagihara H. et al., bioRxiv 2021; <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.02.02.428362v2>). Furthermore, by integrating and analyzing the data from comprehensive behavioral analysis of mice, the functional significance of changes in brain pH and lactate concentration was estimated.

研究分野：神経科学

キーワード：脳pH 神経精神疾患 モデル動物

1. 研究開始当初の背景

統合失調症や双極性障害を始めとする精神疾患については、その病因のみならず、脳内の病態すら未だ不明な点が多く残されている。研究代表者らはこれまでに、記憶学習の障害や社会的行動の異常を示す 5 系統の精神疾患モデルマウスにおいて、共通して脳の pH が低下していること、つまり酸性に傾いていることを世界に先駆けて発見した。さらに、ヒト死後脳データのメタ解析から、これらの精神疾患患者において脳の pH が低下していることを見出した。pH 変化は細胞の遺伝子発現パターンなどにも影響することから、脳組織の pH 変化は脳細胞の機能も変わることが想定される。しかし、脳の pH 変化の機能的意義とメカニズムについてはほとんどわかっていない。

2. 研究の目的

ヒト死後脳データおよび各種の神経精神疾患モデル動物を活用し、脳の pH 変化のメカニズム、機能的意義を推定する。

3. 研究の方法

公共データベースに登録されている pH 変化に関連した遺伝子発現のデータセットのバイオインフォマティクス解析を行う。各種の神経精神疾患モデル動物あるいはその脳サンプルを国際的な共同研究として収集し、その pH および pH の変化に関わっていると想定される代謝産物の解析を行う。

4. 研究成果

脳での pH 変化に伴い発現が変動する遺伝子について、Gene ontology 解析を行いその機能を推定した。その結果、それらの遺伝子は、シナプスやイオンチャネル活性、細胞・組織の発達などと強く関連していることが明らかになった (Table 1; Hagihara H. et al. The gene expression patterns as surrogate indices of pH in the brain. *Frontiers in Psychiatry* 2023; doi: 10.3389/fpsyt.2023.1151480)。脳における pH の変化はこれらの生物学的現象と関連していることが示唆された。研究代表者らが主導する国際共同研究プロジェクト International Brain pH Project Consortium にて、統合失調症や双極性障害、うつ病、自閉症スペクトラム、てんかん、アルツハイマー病などの神経・精神疾患の病態モデルを含むさまざまな系統/種類のマウスやラット等において、脳の pH と、pH の変化に関わっていると想定される乳酸濃度について網羅的に解析を行った。この大規模解析から、脳の pH は乳酸濃度と非常に高い負の相関を示すことが明らかとなり、乳酸濃度の増加が pH の低下に寄与するという考えを支持する (Hagihara H. et al. Systematic analysis of brain lactate and pH levels in 65 animal models related to neuropsychiatric conditions. *bioRxiv* 2021; <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.02.02.428362v2>)。さらに、マウスの網羅的行動解析のデータと統合して解析することにより、脳の pH および乳酸濃度の変化の機能的意義を推定した。その後さらに pH・乳酸を解析する動物の系統数/種類を増やし、これら結果を補強するデータを得た。本研究成果を取りまとめて論文を執筆し、査読付き学術誌への投稿を行っている。

Table 1. Pathway enrichment analysis of pH-up/downregulated genes. The top 10 terms are shown.

Biogroup name	Source	Common genes	P-value
pH-upregulated genes			
chemical synaptic transmission	GO	10	9.90E-14
synaptic signaling	GO	10	1.20E-13
REACTOME_NEURONAL_SYSTEM	Broad MSigDB - Canonical Pathways	8	9.30E-12
REACTOME_TRANSMISSION_ACROSS_CHEMICAL_SYNAPSES	Broad MSigDB - Canonical Pathways	7	3.10E-11
neuronal cell body	GO	7	2.10E-08
REACTOME_G_ALPHA_I_SIGNALLING_EVENTS	Broad MSigDB - Canonical Pathways	5	1.30E-07
regulation of heart contraction	GO	5	1.80E-07
regulation of cation channel activity	GO	4	2.40E-07
REACTOME_TRANSMEMBRANE_TRANSPORT_OF_SMALL_MOLECULES	Broad MSigDB - Canonical Pathways	6	2.50E-07
negative regulation of cation channel activity	GO	3	3.20E-07
pH-downregulated genes			
forebrain development	GO	16	1.10E-12
positive regulation of cellular component movement	GO	17	5.00E-12
extracellular matrix	GO	17	8.90E-12
gliogenesis	GO	12	1.60E-11
transcriptional repressor activity, RNA polymerase II transcription regulatory region sequence-specific DNA binding	GO	13	1.80E-11
negative regulation of neurogenesis	GO	13	2.00E-11
positive regulation of cell motility	GO	16	3.50E-11
collagen-containing extracellular matrix	GO	13	4.80E-11
regulation of cell morphogenesis	GO	16	6.40E-11
heart development	GO	16	7.60E-11

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Hideo Hagihara, Hirotaka Shoji, Hikari Otabi, Atsushi Toyoda, Kaoru Katoh, Masakazu Namihira, Tsuyoshi Miyakawa	4. 巻 37
2. 論文標題 Protein lactylation induced by neural excitation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 109820
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.celrep.2021.109820	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 Hagihara Hideo, Shoji Hirotaka, Miyakawa Tsuyoshi, International Brain pH Project Consortium	4. 巻 10.1101/2021.02.02.428362
2. 論文標題 Systematic analysis of brain lactate and pH levels in 65 animal models related to neuropsychiatric conditions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1101/2021.02.02.428362	査読の有無 無
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 Hideo Hagihara, Hirotaka Shoji, Hikari Otabi, Atsushi Toyoda, Kaoru Katoh, Masakazu Namihira, Tsuyoshi Miyakawa	4. 巻 10.1101/2021.02.02.428370
2. 論文標題 Protein lactylation induced by neural excitation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1101/2021.02.02.428370	査読の有無 無
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 Hideo Hagihara, Tomoyuki Murano, Tsuyoshi Miyakawa	4. 巻 14
2. 論文標題 The gene expression patterns as surrogate indices of pH in the brain	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1151480
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fpsyt.2023.1151480	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 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Hideo Hagihara, Hirotaka Shoji, Hikari Otabi, Atsushi Toyoda, Kaoru Katoh, Masakazu Namihira, Tsuyoshi Miyakawa
2. 発表標題 Protein lactylation induced by neural excitation
3. 学会等名 60th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hideo Hagihara, Hirotaka Shoji, International Brain pH Project Consortium, Tsuyoshi Miyakawa
2. 発表標題 Systematic analysis of brain lactate and pH levels in 73 animal models related to neuropsychiatric conditions
3. 学会等名 60th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hideo Hagihara, Hirotaka Shoji, Yoshihiro Takamiya, Tsuyoshi Miyakawa
2. 発表標題 Endogenous brain lactate response to social defeat stress to reduce anxiety in mice
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 萩原英雄, 昌子浩孝, 高宮義博, 宮川剛
2. 発表標題 慢性社会的挫折ストレスモデルマウスにおける乳酸産生阻害剤による不安様行動の悪化と脳内乳酸量の逆説的増加
3. 学会等名 "第50回日本神経精神薬理学会年会・第42回日本生物学的精神医学会年会・第4回日本精神薬学会総会・学術集会 (NPBPPP2020) 合同年会"
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hideo Hagihara, Yoshihiro Takamiya, Hirotaka Shoji, Tsuyoshi Miyakawa
2. 発表標題 Inhibition of brain lactate response to social defeat stress causes persistent exacerbation of anxiety-like behaviors and paradoxical increase of brain lactate levels
3. 学会等名 32nd CINP World Congress of Neuropsychopharmacology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hideo Hagihara, Tsuyoshi Miyakawa
2. 発表標題 Decreased brain pH as a shared endophenotype of psychiatric disorders
3. 学会等名 6th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hideo Hagihara, Hirotaka Shoji, Yoshihiro Takamiya, Tsuyoshi Miyakawa
2. 発表標題 Anxiety-like behaviors are enhanced by lactate dehydrogenase inhibitor in a mouse model of chronic social defeat stress
3. 学会等名 49th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropharmacology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hideo Hagihara, Hirotaka Shoji, Yoshihiro Takamiya, Tsuyoshi Miyakawa
2. 発表標題 Enhanced anxiety-like behaviors by lactate dehydrogenase inhibitor treatment in a mouse model of chronic social defeat stress
3. 学会等名 Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hideo Hagihara, Hirotaka Shoji, Hikari Otabi, Atsushi Toyoda, Tsuyoshi Miyakawa
2. 発表標題 Decreased brain pH in patients with depression and in a social defeat mouse model
3. 学会等名 The International College of Neuropsychopharmacology World Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔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