

令和 4 年 5 月 19 日現在

機関番号：82609

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K14832

研究課題名（和文）遺伝的素因と食環境との相互作用による精神疾患発症の実験的証明

研究課題名（英文）Experimental verification of mental illness caused by the interaction with the hereditary factor and dietary environment

研究代表者

平井 志伸（HIRAI, Shinobu）

公益財団法人東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・主任研究員

研究者番号：00625189

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）：新たにモデルマウスを作出し、精神疾患（ここでは統合失調症と双極性障害を指す）の環境要因として『思春期の砂糖の摂取過多』を提唱、また、同マウスの解析をきっかけに精神疾患の新たな表現型として『脳の毛細血管障害』をヒトで発見しました。更に、精神疾患においてグルコースの脳内移行が障害されている可能性を同モデルマウスで見出し、現在そのメカニズムについて研究を進めています。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症や双極性障害は、若年発症の難治性慢性疾患で発症メカニズムが不明のため、予防法、治療法が確立していません。様々な遺伝的素因のほか、環境要因も想定されていますが、脳機能を障害する確固たる原因は未だ同定されておらず、予防、治療法の確立が強く望まれています。

本研究成果は、精神疾患発症の背景に血管の障害による栄養素の取り込み低下といった代謝障害が潜在的に存在する可能性を示唆しており、今後、既存の神経伝達物質の受容体やトランスポーターに対する創薬だけでなく、代謝制御といった新たな観点からの予防、治療法の開発が見込まれます。

研究成果の概要（英文）：By combining the mice having a susceptibility gene for psychiatric disorder with environmental factors of excessive sugar intake at the age of puberty, we successfully created a novel mouse model exhibiting various mental disorder-like symptoms. In other words, this demonstrates a possibility that the excessive intake of simple sugar at the age of puberty could be an environmental risk factor of psychiatric disorders.

Furthermore, we found “cerebral microvascular angiopathy” that was accompanied by an impaired glucose incorporation in our model mice. In order to verify the generality of this finding, we used a post-mortem brain from patients with SZ and BD, and identified angiopathy similar to the one seen in the model mice. These phenotypes were prevented by continuous administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) before the onset of the disease, and some psychiatric-like symptoms were also suppressed.

研究分野：神経科学

キーワード：糖代謝 精神疾患 血管障害 グリア 抑制性ニューロン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近代に入り、統合失調症や双極性障害といった発達期に好発する精神疾患の患者が、遺伝子変異の浸透度を超えて急増した背景には、環境要因の劇的な変化も一因として考えられる。その仮説は実験的、疫学的に証明されつつあり、幼少期の適切な子育てや適度な運動、豊かな住環境の実現は、発達期における精神神経疾患の発症・症状の進行予防に寄与しているとの報告がなされている。一方、食事の炭水化物過多が肥満や糖尿病に及ぼす影響が議論されている。世界的に、清涼飲料水や加工食品等に含まれる砂糖や異性化糖(果糖ブドウ糖液糖)、といった類の炭水化物(単純糖質)の消費量はここ数十年で飛躍的に増加しており、世界保健機関(WHO)も2015年に糖尿病などの生活習慣病の予防のためには、1日の単純糖の摂取量を25g以下に抑えるべきであると勧告した。生活スタイルの変化から、幼児期から清涼飲料水や菓子等を口にする機会が増える中で、ほとんど全ての商品に含まれているこのような単純糖の大量摂取は、脳発達には影響を与えないのだろうか。

これまでに研究代表者らは、統合失調症、うつ病、不安障害の一部の患者で活性低下を引き起こす変異が報告されている、“Glyoxlase-1”という酵素に着目してきた。我々の共同研究者らは、実際に統合失調症の約22%の患者ではGlo1の活性が低下していることを見出している(Arai et al. 2010)。しかし、6.5%程度の健常者にも同様の活性低下が認められる為、Glo1の活性低下を統合失調症の発症要因とするには、相加的な別の必須要因が考えられた。Glo1は主に糖とたんぱく質が反応して形成される終末糖化産物(AGEs)の産生を抑制している酵素である点から、食事、特に摂取する糖質の量や質の違いという環境要因により、患者を模したGlo1が半減したヘテロ欠損マウスに精神疾患症状を引き起こしうると予想した。

2. 研究の目的

我々は、思春期の栄養環境、特に砂糖の摂取過多が遺伝的リスクを背景にすると精神疾患を発症するリスク要因となるかの実験的証明を目指した。そして成功した場合、このモデルマウスを詳細に解析することで、精神疾患の新たな発症メカニズムを解明することを目的とした。

3. 研究の方法

精神疾患のモデル動物としての妥当性の評価の為に、種々の行動試験、ドーパミン(DA)放出量の定量、及びパルブアルブミン陽性ニューロン(PV neuron)の機能評価を行った。例えば、陽性症状の指標となるオープンフィールドテスト(過活動の定量)、*in vivo*マイクロダイアリシス法による腹側線条体におけるDAの覚醒剤投与時、及び基本放出量の定量、陰性症状の評価の為に巣作り行動テスト、認知機能評価の為に作業記憶テスト(object location test)、ホームケージ、及び物体認識時の表面脳波測定によるガンマ帯域脳波の定量等である。

また精神疾患様症状の発症メカニズムの評価の為に、遺伝子改変マウス(*gfap promoter-GFP*)を利用したアストロサイトの活性化の評価、抗CD68、抗Iba1抗体染色を用いたミクログリア炎症反応化の評価、抗フィブリン抗体染色を用いた脳毛細血管障害の定量を行った。

最後に、モデルマウスで見出した脳毛細血管障害の実際の患者での一般性の検証を行う為に、統合失調症、双極性障害患者死後脳を用いて同抗フィブリン抗体染色による定量を行った。

4. 研究成果

我々は、精神疾患の新たな環境リスク要因として、思春期の砂糖の摂取過多を見出し報告した。(hirai et al., *Science Advances*, 2021) すなわち、適当な遺伝的脆弱性を有するマウスの、思春期に相当する期間に砂糖を多量に含む食事を給餌すると、行動学的、組織学的、生理学的に精神疾患様の症状を呈するマウスを作出することに成功した。

例えば、感覚ゲーティング機能を評価する Prepulse inhibition test や作業記憶スコアの低下、タスク時における脳波のガンマ帯域のパワーの低下 (PV neuron の機能異常によると考えられる) などを検出した。いずれも統合失調症と双極性障害患者に認められるコアとなる所見である。

砂糖摂取過多による精神疾患発症の詳細な機序を調べていく中で、砂糖の構成物質である Glucose と Fructose それぞれの代謝課程から産生される終末糖化産物 (AGEs) の 2 種が、脳毛細血管の内皮細胞、及びミクログリア内に選択的に蓄積していることを見出した。AGEs は炎症反応や細胞障害の起点となりうる為、遺伝学的、免疫組織学的に脳内の炎症反応を評価したところ、AGEs が蓄積していた血管内皮細胞とミクログリア、及び、アストロサイトという 3 種の非神経細胞群の障害や炎症反応が検出された。

さらに、ミクログリアやアストロサイトの活性化は精神疾患における中間表現型として有名であるが、血管障害については報告がない為、統合失調症、双極性障害患者の死後脳を入手して血管障害の程度を評価した。すると、年齢と性別が適合した健常者の脳と比較して、患者脳では顕著に脳毛細血管が障害されていることを見出した。注目すべきは、これらの患者は必ずしも砂糖の過剰摂取の履歴を有するわけではなく、様々な環境ストレス下で疾患を発症している。すなわち、種々の環境要因が脳毛細血管障害に収斂している可能性を初めて見出した。近年、精神疾患の様々な環境リスク要因とされるストレスが (社会的敗北や養育放棄、感染モデル等) 血管障害を惹起するという報告がモデル生物を用いて相次いでいる。(Menard et al., *Nat Neurosci*, 2017, Banks et al., *J Neuroinflammation*, 2015)

最後に、モデルマウスで観察された炎症所見等により血中から脳実質内への代謝物の移行に影響が生じているかを検証した。マイクロダイアリシス法を用いて脳の主要なエネルギー源である Glucose の移行量を定量した。すると、遺伝的脆弱性を有し、砂糖の摂取過多を行ったマウス群でのみ、脳実質への有意な Glucose 取り込み量の低下が生じていた。

興味深いことに、血流改善や抗炎症作用を目的として利用されるアスピリン (低容量) を砂糖食給餌と同時に処方しておく、一部の精神症状と血管障害は完全に、また Glucose 取り込みの低下は部分的に予防することができた。この結果は、精神疾患発症の根底に非神経細胞群の障害、炎症反応と、それに伴う代謝機能の乱れが存在している可能性を示唆している。

また、我々の研究では、成体になってから砂糖の過剰食を給餌しても、同じような行動学的な異常は惹起されなかったことから、特に思春期の食事の管理の重要性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hirai S*, Miwa H, Tanaka T, Toriumi K, Kunii Y, Shimbo H, Sakamoto T, Hino M, Izumi R, Nagaoka A, Yabe H, Nakamachi T, Shioda S, Dan T, Miyata T, Nishito Y, Suzuki K, Miyashita M, Tomoda T, Hikida T, Horiuchi J, Itokawa M, Arai M, Okado H*	4. 巻 7(46)
2. 論文標題 High-sucrose diets contribute to brain angiopathy with impaired glucose uptake and psychosis-related higher brain dysfunctions in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eab16077
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abl6077	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 平井 志伸	4. 巻 28(2)
2. 論文標題 Glucoseロジスティクスの低下を伴う新規精神疾患モデルマウスの開発とその関連知見	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 神経回路学会誌	6. 最初と最後の頁 93-101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3902/jnns.28.93	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 平井 志伸, 岡戸 晴生	4. 巻 32(4)
2. 論文標題 グルコース取り込み障害を呈する脳毛細血管障害は精神疾患の指標となりうるか -栄養環境依存性新規モデルマウスの作成, 解析を通して-	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本生物学的精神医学会誌	6. 最初と最後の頁 191-195
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11249/jsbpjpp.32.4_191	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 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 5件/うち国際学会 5件）

1. 発表者名 平井 志伸
2. 発表標題 栄養環境依存的な統合失調症モデルマウスの解析から得た、統合失調症『脳内エネルギー不全仮説』の提唱
3. 学会等名 第16回 日本統合失調症学会, 口頭発表
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平井 志伸
2. 発表標題 栄養環境依存的な精神疾患モデルマウスの開発とその利用
3. 学会等名 第68回実験動物学会, 大会企画シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shinobu Hirai
2. 発表標題 High Sugar Diets Contribute to Brain Angiopathy with Impaired Glucose Logistics and Induce Psychosis-related Higher Brain Dysfunctions in Mice
3. 学会等名 7th Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP), Poster (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平井 志伸
2. 発表標題 Angiopathy with impaired glucose logistics observed in model mice
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 平井 志伸
2. 発表標題 グルコースロジスティクス障害を伴う脳毛細血管障害は新たな精神疾患の指標となりうるか
3. 学会等名 第63回 日本神経化学大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shinobu Hirai
2. 発表標題 Novel schizophrenia phenotype that is found in a created model mouse caused by nutritional environment
3. 学会等名 6th Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP) Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平井 志伸
2. 発表標題 栄養環境と遺伝的要因の組み合わせにより生じる 新たな統合失調症モデルマウスの作製とその発症機序の解析
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 Shinobu Hirai
2. 発表標題 Creating a novel schizophrenia model mouse caused by a combination of nutritional environment and genetic risk and characterization of the onset mechanism
3. 学会等名 14th World Congress of Biological Psychiatry (WCBP)(WFSBP) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinobu Hirai
2. 発表標題 A novel intermediate phenotype of schizophrenia acquired from the nutrition-dependent unique model mice
3. 学会等名 Neuro2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平井 志伸
2. 発表標題 栄養環境と遺伝的要因の組み合わせにより生じる新たな統合失調症モデルマウスの作製とその発症機序の解析
3. 学会等名 第14回 統合失調症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平井 志伸
2. 発表標題 栄養環境に起因する新たな統合失調症モデルマウスの作成とその発症メカニズムの検証
3. 学会等名 平成30年度文部科学省新学術領域研究・若手支援技術講習会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平井 志伸
2. 発表標題 How much does the variety of carbohydrates in a diet control brain development and mental health?
3. 学会等名 95th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>Researchmap https://researchmap.jp/shinobu</p>

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