

令和 3 年 6 月 19 日現在

機関番号：82609

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15354

研究課題名（和文）社会的ストレス脆弱性・レジリエンスを規定するカルボニルストレス関連分子基盤の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the molecular basis of carbonyl stress related to social stress resilience

研究代表者

鈴木 一浩（SUZUKI, Kazuhiro）

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・研究員

研究者番号：90813907

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）：本研究は社会ストレス脆弱性に対し、カルボニルストレスがいかに影響を与えるのか、マウスの社会的敗北ストレス負荷モデル、ヒトの血液・尿サンプルを用い検討を行った。遺伝的なカルボニルストレス亢進モデルとしてGlo1KOと野生型マウスを用い、慢性的社会的ストレスを負荷し、その後の社会性機能低下を評価したが、明らかな差は認められなかった。一方で、ヒトにおいて血液中の反応性カルボニル化合物の一つメチルグリオキサールが心理検査における不安指標と関連することを明らかとした。さらに思春期疫学研究より、カルボニルストレスが低筋力の児において生じやすく、その後の思考障害などの精神症状と関連しうることを明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、糖化ストレスが精神疾患の発症にどのように寄与するのか検討し、一定の示唆的な所見を得ることができた。

マウスを用いた社会性に焦点を当てた検討では明確な変化は捉えられなかったが、ヒト検体を用いた検討において、カルボニルストレスが不安と関連すること、さらに思春期早期においてその後の思考の問題と関連することを明らかにした。加えて、これらのカルボニルストレスを生じさせる原因として低筋力が関与している可能性を明らかにした。今後、カルボニルストレスを生じる環境的な因子である筋力に注目することで、新たな精神疾患発症予防戦略の検討に繋がる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the effects of carbonyl stress on social stress resilience using a mouse model of chronic social defeat stress and human blood and urine samples. Glo1 KO and wild type mice were used as genetic models of enhanced carbonyl stress, and chronic social stress was applied to evaluate the subsequent decline in social function. On the other hand, methylglyoxal, a reactive carbonyl compound, is associated with anxiety in healthy adults. Furthermore, an epidemiological study in adolescents revealed that carbonyl stress is more likely to occur in children with low muscular strength and may be associated with subsequent psychiatric symptoms such as thought disorder.

研究分野：精神医学

キーワード：糖化ストレス カルボニルストレス グリオキサラーゼ1 メチルグリオキサール

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は思考や行動、感情を統合する能力が長期に渡って低下し、その経過中に幻覚、妄想、ひどくまとまりのない行動が認められる疾患である。発症することで対人関係を中心に社会生活機能は著しく低下する。精神疾患におけるストレス脆弱性仮説では、個体因子としてストレス脆弱性の亢進ならびにストレスに対する抵抗力(レジリエンス)の低下、環境因子として思春期に急激に増大する社会ストレス、これらが重なって発症に至ると考えられている。研究代表者の所属する研究室では、これまでに個体因子と環境因子が関連し合ったカルボニルストレスが統合失調症に関与することを明らかにしてきた。カルボニルストレスとは、反応性カルボニル化合物によりタンパク質修飾反応が亢進し、細胞毒性を有する終末糖化産物(Advanced Glycation End-Products: AGEs)の産生が体内において亢進している状態を指す。これまでに、約2割の統合失調症患者でカルボニルストレスが亢進していること、またカルボニルストレスを解毒する酵素 *GL01* 遺伝子内に活性の低下をもたらすフレームシフト変異を見出した(Arai M, et al., *Arch Gen Psychiatry*, 2010)。しかし研究開始当初まで、このカルボニルストレス状態が発症以前から存在していたのか、どのように亢進するのか、統合失調症の発症に関与するのかについては明らかになっていなかった。

2. 研究の目的

- (1) これらの背景のもと、本研究ではカルボニルストレスがストレス脆弱性及びレジリエンスの獲得の分子基盤に関与するのかについてマウスモデルを用いて検討を行った。
- (2) ヒト血液検体を用いてカルボニルストレスと症状が横断的にどのように関連するのか、カルボニルストレス上昇を生じる要因について思春期疫学データを用いて検討を行った。

3. 研究の方法

(1) ストレス脆弱性を評価できるマウスモデルとして、社会的敗北ストレス(Social Defeat Stress: SDS)モデルがある(図1)(Olivier B, et al., *Science*, 2006)。このSDSモデルは思春期における社会ストレスの増大を模倣できることから、本モデルを適応することでカルボニルストレス性の精神疾患の病態を解明できると考え、本研究では *Glyoxalase1* をコードする *Glo1* 遺伝子を knock out したマウスを用いて遺伝的にカルボニルストレスを亢進させたマウスモデルに対し社会的敗北ストレスを負荷することで、社会的ストレスへの脆弱性を評価した。

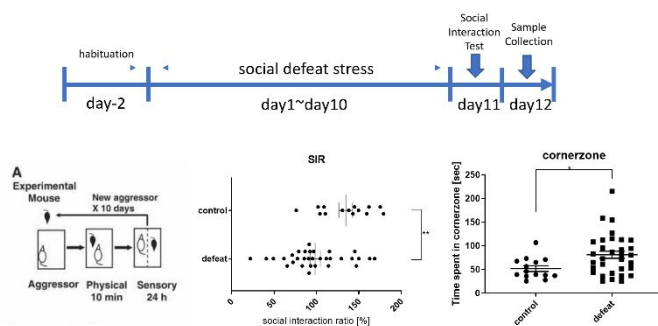


図1. 10日間の慢性的社会敗北ストレスと11日目の社会性行動、社会回避行動

(2) 健常成人の血漿サンプルを用いて、メチルグリオキサール(MGO)濃度と精神健康調査票(The General Health Questionnaire: GHQ-28)の関連を検討した。さらに10歳時点から追跡開始中の3000人を超える思春期疫学コホートデータを用い、低筋力がカルボニルストレスを亢進させるのではないかと仮説に関して、3年間3時点の縦断データをもとに疫学的な検証を行った。

4. 研究成果

(1) *Glo1* KOマウスと野生型マウスに対する慢性社会敗北ストレス負荷において、両群ともに、社会性の低下が認められ、その程度には明らかな差は認められなかった。本結果から、社会ストレスへの脆弱性に大きな差は認めないことが示唆された(図2)。

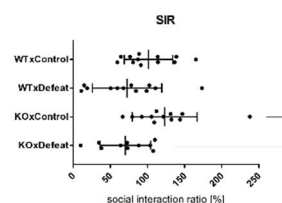


図2. *Glo1* KOマウスに対する10日間の慢性的社会敗北ストレス

(2) 次に健常成人において、血中のAGEsを前駆物質である反応性カルボニル化合物の一つMGO値の血漿中濃度を測定し、精神健康調査票との関連を調べた。結果として、血漿中のMGO値はGHQ-28における不安・不眠尺度と有意に負の相関を認めた(表1、図3)。

これまでにマウス研究において、不安と MGO が関連することが複数報告され(Hovatta I, et al., *Nature*, 2005)、これらの不安と MGO の関連性は、MGO が GABA_A 受容体のパーシャルアゴニスト作用を持つことによって生じていることが示されている(Distler M, et al., *J Clin Invest*, 2012)。実際に MGO を代謝する Glo1 のインヒビターを投与することでマウスの不安様行動が改善することが報告されている。本研究は、不安と MGO の関連を健常成人において示した初めての結果である。この結果から、ヒトにおいても不安と MGO が関連を有することが確認され、さらに、これらの関連は、年齢、性別や抗不安薬内服などの影響を考慮しても、有意に関連していた(表 2)。本結果から、MGO の抗不安作用に着目した新たな精神疾患治療戦略を検討することができるかもしれない。

さらに、これまでに思春期の低筋力が統合失調症などの精神疾患発症のリスクとなることが示されている(Ortega F, et al., *BMJ*, 2012)。筋組織は生体内最大のグルコース吸収臓器であり、さらに反応性カルボニル化合物を補足し AGEs 形成を阻害するビタミン B6 の貯蔵臓器であることが知られている。これらの事実のもと、低筋力とその後の精神疾患の関連に AGEs が関与しているのではないかという仮説を立てた上で、尿中で検出可能な AGEs であるペントシジンのデータを用いて疫学的な検証を行った。パス解析を用いた検証を行った結果からは、本仮説を基に作ったモデルは良好なモデル適合を得られ、低筋力がペントシジン上昇を介して精神病症状の発症に関与している可能性が示唆された(図 4)。本結果より、低筋力に対する介入は AGEs 上昇を防ぐことで、その後の精神疾患発症予防に繋がる可能性が考えられ、今後新たな精神疾患予防戦略を検討することができるかもしれない。

Correlation between methylglyoxal and psychopathology estimated by GHQ-28

	Spearman r	P
Somatic symptoms	-0.23	0.31
Anxiety and insomnia	-0.54	0.01 *
Social dysfunction	-0.42	0.06
Depressive symptoms	-0.19	0.40
Total Score	-0.46	0.03 *

表1. MGOとGHQ-28の相関

Multiple regression analysis between methylglyoxal and anxiety

	Model1*		Model2**		Model3***	
	Standardized β	p value	Standardized β	p value	Standardized β	p value
Methylglyoxal	-0.57	<0.01	-0.60	<0.01	-0.58	<0.01
Gender			0.38	0.037	0.21	0.45
Age					0.067	0.71
BMI					-0.22	0.43

*Model 1: unadjusted model, **Model2: adjusted for Gender, ***Model3: adjusted for gender, age, and BMI

表2. MGOと不安に関しての重回帰分析

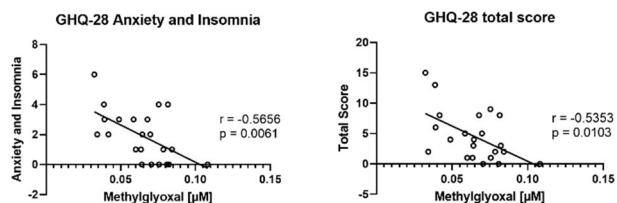


図3. 血漿中のMGO値と精神健康調査尺度(GHQ-28)の関連

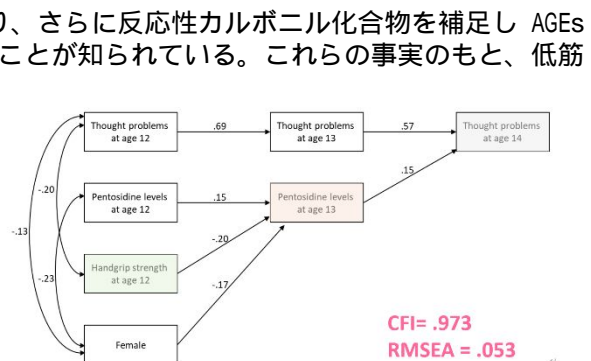


図4. 低筋力はペントシジン上昇を介して思考障害を生じる

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 鈴木一浩, 鳥海和也, 宮下光弘, 堀内泰江, 吉川茜, 小池伸, 小笠原裕樹, 鷲塚伸介, 糸川昌成, 新井誠.
2. 発表標題 メチルグリオキサールに着目した統合失調症のAGE s 上昇メカニズムの検討
3. 学会等名 日本メイラード学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuhiro Suzuki, Kazuya Toriumi, Mitsuhiro Miyashita, Akane Yoshikawa, Yasue Horiuchi, Shin Koike, Yuki Ogasawara, Masahiro Itokawa, Shinsuke Washizuka, Makoto Arai
2. 発表標題 Methylglyoxal in plasma associate with anxiety in healthy individual
3. 学会等名 Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuhiro Suzuki
2. 発表標題 Behavioral phenotype of Glyoxalase1 knockout mice
3. 学会等名 society for neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木一浩, 山崎修道, 宮下光弘, 鳥海和也, 吉川茜, 堀内泰江, 西田淳志, 新井誠.
2. 発表標題 思春期における低筋力と思考障害の関連についての縦断研究
3. 学会等名 日本統合失調症学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究室ホームページ
<http://www.igakuken.or.jp/schizo-dep/>

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