

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08053

研究課題名(和文)統合失調症死後脳における Pro to Glu 経路の分子プロファイル解析

研究課題名(英文)Molecular profiling of the Pro to Glu pathway in postmortem brains with schizophrenia

研究代表者

國井 泰人(Kunii, Yasuto)

東北大学・災害科学国際研究所・准教授

研究者番号：00511651

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)：統合失調症、双極性障害、健常対照の死後脳前頭皮質(PFC)、上側頭回皮質(STG)におけるALDH4A1のタンパク質発現量解析で、統合失調症及び双極性障害群でALDH4A1の発現量のPFC、STGでの有意な増加を認めた。また、P5C synthetase及びProlidase(PEPD)の遺伝子のいくつかのSNPsがPFCにおけるALDH4A1発現量をアレル依存性に予測した。さらに、同サンプルセットで、Proline oxidase(PRODH)とPEPDのタンパク質発現量を測定したところ、STGにおけるPRODH発現量が統合失調症において有意に低かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はこれまでの統合失調症病態研究ではあまり注目されてこなかったPro to Glu 経路に着目したものである。経路を構成する分子について、タンパク質発現解析、遺伝子多型解析を用いて検討した結果、ALDH4A1などのタンパク質発現量の変化とそれを予測する遺伝子多型を見出すことができ、新規の観点からの病態解明、創薬につながることを期待される。このような知見を蓄積していくことで、遺伝子多型を利用して、脳内の遺伝子・タンパク質発現パターンや認知機能、疾患発症リスクの推測をするという臨床応用が可能になり、更には発症予防やより病態に即したオーダーメイド治療への応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We examined the protein expressions of Aldehyde dehydrogenase 4 family member A1 (ALDH4A1) in the prefrontal cortex (PFC; BA10) and superior temporal gyrus(STG; BA22) using postmortem brain sample sets from schizophrenia, bipolar disorder and healthy controls. ALDH4A1 expression was significantly higher in the schizophrenia and bipolar disorder groups in the PFC and STG. We also found that SNPs in the P5C synthetase gene (rs10882639) and prolidase (PEPD) gene (rs33823,rs153508) predicted ALDH4A1 expression in PFC in an allele-dependent manner. In addition, we investigated protein expression levels of proline oxidase (PRODH) and PEPD, which are part of the pathway that metabolizes proline to glutamate, in the same sample set, and PRODH expression in STG was significantly lower in schizophrenia. Incidentally, we found that no SNPs had a cis-acting effect on any protein expressions.

研究分野：臨床精神医学、生物学的精神医学

キーワード：統合失調症 死後脳 プロリン グルタミン酸 Proline oxidase Prolidase

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は慢性化しやすく再発しやすいので、悪性腫瘍や心臓血管疾患と並んで社会的負担が大きい。2014年に Psychiatric Genomics Consortium-Schizophrenia Workgroup により行われた大規模な(症例 36,089名、対照 113,075名)ゲノムワイド関連解析によって統合失調症発症のリスクが著明に変動する 108種の共通の遺伝子領域が特定され、次世代シーケンサー技術により統合失調症リスクに関するデノボ変異が多数同定される)など、近年重大な進展があったものの、統合失調症の明確な標的遺伝子やバリエーションは特定されておらず、今尚、その分子メカニズムは十分に分かっていない。統合失調症の病態の中心は脳にあり、エピジェネティック修飾機構や転写レベルでの変化、デノボ変異やゲノム再構成など脳特異的ゲノム多型性の存在を考慮すれば、統合失調症の分子メカニズムの解明にはヒト死後脳の利用が不可欠だと考えられる。最近、我々は新規の技術による前頭前皮質のプロテオーム解析(2DICAL法)によって統合失調症において Aldehyde dehydrogenase 4 family member A1 (ALDH4A1) が著明に上昇していることを見出した。ALDH4A1はプロリンが代謝されてグルタミン酸に至る経路の中の酵素の一つであり、統合失調症の末梢単核球における遺伝子発現の増加や統合失調症死後脳脳梁におけるタンパク発現量の増加が報告されている。また、統合失調症におけるプロリン高値の指摘や、プロリンオキシダーゼが 22q11.2欠損症候群の遺伝子領域にコードされていることなど、Pro to Glu 経路に関わる分子には統合失調症との関連を示すものが多い。

2. 研究の目的

本研究の目的は、統合失調症脳病態における Pro to Glu 経路(プロリンからグルタミン酸への分解経路)の異常を、死後脳組織を用いて直接的に検討することである。本研究では、統合失調症病態メカニズムの解明を目的として患者死後脳内の Pro to Glu 経路に関わる分子病態についてジェネティックニューロパソロジー解析を行う。すなわち、研究代表者らが運営する精神疾患死後脳バンクに集積された死後脳組織を用いて、新規のプロテオーム解析によって統合失調症で著明に変動がみられた Aldehyde dehydrogenase 4 family member A1 (ALDH4A1)を中心に Pro to Glu 経路に関わる分子発現をエンドフェノタイプとして、各々の遺伝子多型と関連を解析するというアプローチを通して統合失調症病態の鍵となる分子や治療標的分子を同定することを目指す。

3. 研究の方法

本研究では、統合失調症病態のメカニズムの解明を目的に、当講座の精神疾患死後脳バンクにおいて凍結保存された死後脳及び新潟大学脳研究所保管の年齢、性別、死後時間等をマッチさせた非精神神経疾患対照例の死後脳を測定対象として、2DICALによる網羅的プロテオミクスによって統合失調症で著明な上昇が見られた ALDH4A1を中心に Pro to Glu 経路に関わる分子(プロリン、プロリダーゼ、プロリンオキシダーゼ、P5C、P5C還元酵素、P5C合成酵素、ALDH4A1等)についてのタンパク質発現、遺伝子発現という脳内分子プロファイルをエンドフェノタイプとし、各々の遺伝子多型と関連を解析する。統合失調症群に関しては、当バンク特有の詳細な臨床情報(罹病期間・症状スコア・画像検査・家族歴・生活歴・既往歴・全服薬歴・服薬量等)を駆使して関連を検討する。

4. 研究成果

福島精神疾患死後脳バンク及び新潟大学脳研究所にて凍結保存された死後脳(統合失調症 24

例、双極性障害 8 例、健常対照 36 例) のサンプルセットを用いて、前頭皮質 (PFC ; BA10)、上側頭回皮質 (STG;BA22) における、Aldehyde dehydrogenase 4 family member A1 (ALDH4A1) のタンパク質発現量の解析を行った。ALDH4A1 はプロリン代謝に関わる酵素の一つであり、以前に行った統合失調症と健常群の死後脳における網羅的なタンパク質発現解析によって、統合失調症死後脳の前頭で有意に増加していた。今回は ELSA 法を用い、上記の脳領域における ALDH4A1 のタンパク質発現解析を行ったところ、PFC、STG において、統合失調症及び双極性障害群で ALDH4A1 の発現量が有意に高かった。また、プロリン代謝に関わる分子における SNP が ALDH4A1 の発現量に及ぼす効果を解析したところ、PFC において P5C synthetase の遺伝子 ALDH18A1 の SNPs (rs10882639) と Prolidase の遺伝子 PEPD の SNPs(rs33823,rs153508) と有意な相関がみられ、それぞれアレレル依存性を認めた。さらに、同サンプルセットを用いて、プロリンをグルタミン酸へ代謝するプロリン代謝経路に含まれる Proline oxidase (PRODH) と Prolidase (PEPD) のタンパク質発現量を ELISA 法を用いて測定し比較した。その結果、STG における PRODH 発現量が統合失調症において有意に低く、PFC における PRODH、PFC と STG における PEPD に有意な変化はないことがわかった。また、PRODH は 6、PEPD は 18 の SNP についてそれぞれのタンパク質発現量との関連について検討したが、cis-acting な影響は見られなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4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 1件）

1. 著者名 國井泰人	4. 巻 46 (6)
2. 論文標題 統合失調症死後脳における Pro to Glu 経路の分子プロファイル解析	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 362-365
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 無
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 -
1. 著者名 國井泰人	4. 巻 22(10)
2. 論文標題 統合失調症死後脳における分子プロファイル解析- Pro to Glu 経路に着目して	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 地域ケアリング	6. 最初と最後の頁 48-51
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 無
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 -
1. 著者名 Nagaoka Atsuko, Kunii Yasuto, Hino Mizuki, Izumi Ryuta, Nagashima Chisato, Takeshima Akari, Sainouchi Makoto, Nawa Hiroyuki, Kakita Akiyoshi, Yabe Hirooki	4. 巻 123
2. 論文標題 ALDH4A1 expression levels are elevated in postmortem brains of patients with schizophrenia and are associated with genetic variants in enzymes related to proline metabolism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Psychiatric Research	6. 最初と最後の頁 119 ~ 127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpsychires.2020.02.001	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 國井泰人	4. 巻 30
2. 論文標題 精神疾患死後脳研究の実際	5. 発行年 2019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 163-167
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 無
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11件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 國井泰人、長岡敦子、日野瑞城、泉竜太、穴戸理紗、矢部博興
2. 発表標題 精神疾患ブレインバンクと死後脳研究の現在
3. 学会等名 第42回 日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長岡敦子、國井泰人、日野瑞城、泉竜太、穴戸理紗、齊ノ内信、那波宏之、柿田明美、矢部博興
2. 発表標題 統合失調症死後脳におけるタンパク定量解析 ALDH4A1とその発現に影響する遺伝子多型
3. 学会等名 第42回 日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 久保健一郎、吉永怜史、長岡敦子、日野瑞城、國井泰人、矢部博興
2. 発表標題 死後脳の組織学的解析による精神神経疾患の病的メカニズムの理解
3. 学会等名 第42回 日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 泉竜太、穴戸理紗、日野瑞城、長岡敦子、國井泰人、矢部博興
2. 発表標題 死後脳を用いた統合失調症Elevated inflammatory biotypeにおける補体C4の関与についての検討
3. 学会等名 第42回 日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井出征行、大西哲生、豊島学、岩山佳美、大羽尚子、渡邊明子、加藤忠史、糸川昌成、森川桃、廣川信隆、國井泰人、矢部博興、岩本和也、Dean Brian、内田和彦、木村英雄、吉川武男
2. 発表標題 近交系マウスを用いたバイオマーカーの探求から発見された統合失調症における硫化水素産生過剰
3. 学会等名 第42回 日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 國井泰人、長岡敦子、泉竜太、日野瑞城、矢部博興
2. 発表標題 福島精神疾患ブレインバンクの成果と今後の展望
3. 学会等名 第116回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 國井泰人、松本純弥、泉竜太、長岡敦子、日野瑞城、赤津裕康、橋詰良夫、齊ノ内信、柿田明美、矢部博興
2. 発表標題 統合失調症脳病態における脂質シグナル伝達の意義-死後脳研究
3. 学会等名 第116回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 國井泰人、日野瑞城、近藤豪、和田明、松本純弥、丹羽真一、菊地哲郎、佐藤慎二、橋本徹哉、瀬藤光利、矢部博興
2. 発表標題 新規クロザピン結合タンパク質の探索 / チューブリンに対する相互作用
3. 学会等名 第116回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 國井泰人、長岡 敦子、泉 竜太、日野 瑞城、矢部 博興
2. 発表標題 福島県立医科大学神経精神医学講座の研究 死後脳研究
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会総会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 國井泰人
2. 発表標題 精神疾患死後脳研究の実際
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 國井泰人
2. 発表標題 統合失調症における死後脳研究
3. 学会等名 第49回日本臨床神経生理学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

精神疾患（統合失調症）の病因・病態研究 ブレインバンク http://www.fmu-bb.jp/ 精神疾患（統合失調症）の病因・病態研究 ブレインバンク http://www.fmu-bb.jp/
--

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
研究 分 担 者	日野 瑞城 (Hino Mizuki) (80396663)	福島県立医科大学・医学部・助教 (21601)	

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