

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K17075

研究課題名（和文）統合失調症病態への脳内TRX/TXNIP抗酸化・糖化システム関与の因果探求

研究課題名（英文）Involvement of the TRX/TXNIP antioxidant and glycation system in the brain in the pathophysiology of schizophrenia

研究代表者

吉川 茜（YOSHIKAWA, AKANE）

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：00816522

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）：終末糖化産物の蓄積を伴う統合失調症患者において、1q21.1欠失をはじめとする遺伝的要因の関与の可能性を見出すとともに、当該領域に含まれるTXNIP遺伝子は脳内における内因性糖化ストレス・酸化ストレス防御機構「Thioredoxin/TXNIPシステム」の構成要素であることから、本遺伝子のリシーケンスを行い、患者群においてのみアミノ酸置換を伴うc.224 C/T (Thr 75 Met)を同定し、in silico機能解析の結果から、damagingである可能性が示唆された。また、microRNAの結合領域である3'UTRを含め機能的である可能性のある各種variantを同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症においても、他の診療科と同様に、病態ごとに層別化された集団に対し、ゲノム情報をもとにした個別化医療の進展が待たれている。本研究においては、終末糖化産物の蓄積という中間表現型を呈する統合失調症に注目し、その遺伝的要因として1q21.1欠失というコピー数多型の関与を提示し、さらに同欠失内に含まれる内因性抗糖化・酸化システムを担うTXNIP遺伝子におけるdamagingな変異を患者群で報告したことが学術的な意義があると考えている。今後、統合失調症の個別化医療を実装する際のゲノム基盤の一つを提示したという観点からは、社会的要請にこたえる研究成果であると考えている。

研究成果の概要（英文）：In schizophrenia patients with enhanced advanced glycation end product, we found the possible involvement of the deletion of TXNIP gene located within the 1q21.1. We also performed the re-sequencing of the TXNIP gene of the "Thioredoxin/TXNIP system," an intrinsic mechanism against glycation stress and oxidative stress in the brain. We identified c.224 C/T (Thr 75 Met), which is accompanied by an amino acid substitution, only in the patient group. In silico analysis suggested that this mutation may have damaging effect. We also identified various potentially functional variants located at the 3'UTR binding region of the microRNA.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 個別化医療 層別化 遺伝的要因 抗糖化 抗酸化 チオレドキシン

1. 研究開始当初の背景

我々の研究グループは、統合失調症の中に、終末糖化産物の蓄積と消耗性 vitamin B6 低下を伴う「カルボニルストレス性統合失調症」という層別化された亜群が存在する可能性を報告し、精神科領域において初の個別化医療の可能性を内包したピリドキサミンの臨床試験へと導いてきた。しかしながら、終末糖化産物の蓄積に至る遺伝学的背景や、代謝動態は不明であった。申請者は、このカルボニルストレス性統合失調症の新たな遺伝学的要因として、内因性の脳内糖化ストレス・酸化ストレス防御機構である「Thioredoxin/TXNIP システム」の脆弱性が存在する可能性を見出していた(図1)。

2. 研究の目的

内因性の脳内糖化ストレス・酸化ストレス防御機構 Thioredoxin/TXNIP システム(図2、図3)の構成要素である TXNIP をコードする TXNIP 遺伝子の deep sequencing により、効果量の大きな稀な変異の同定を目指し、同システム破綻による層別化された統合失調症の病態への理解を深めることを目的とした。

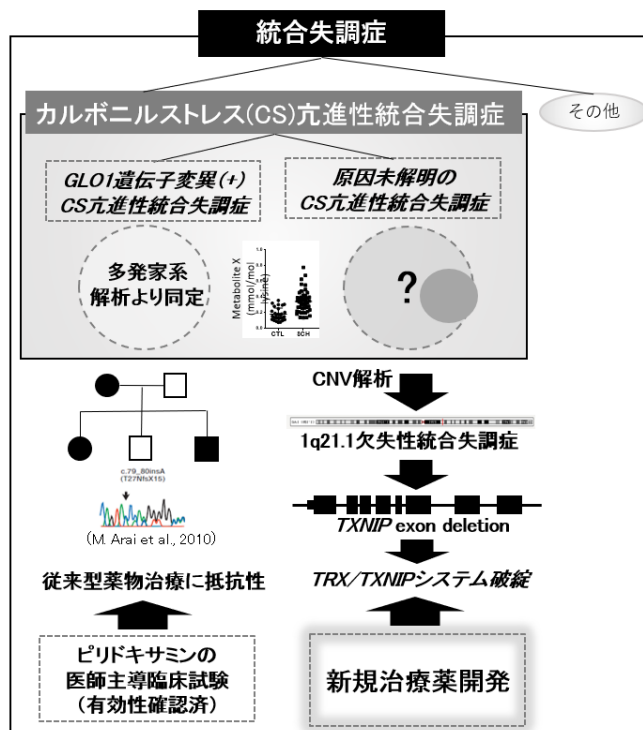


図1. CS亢進性統合失調症患者における新規治療戦略

同システム破綻による層別化された統合失調症の病態への理解を深めることを目的とした。

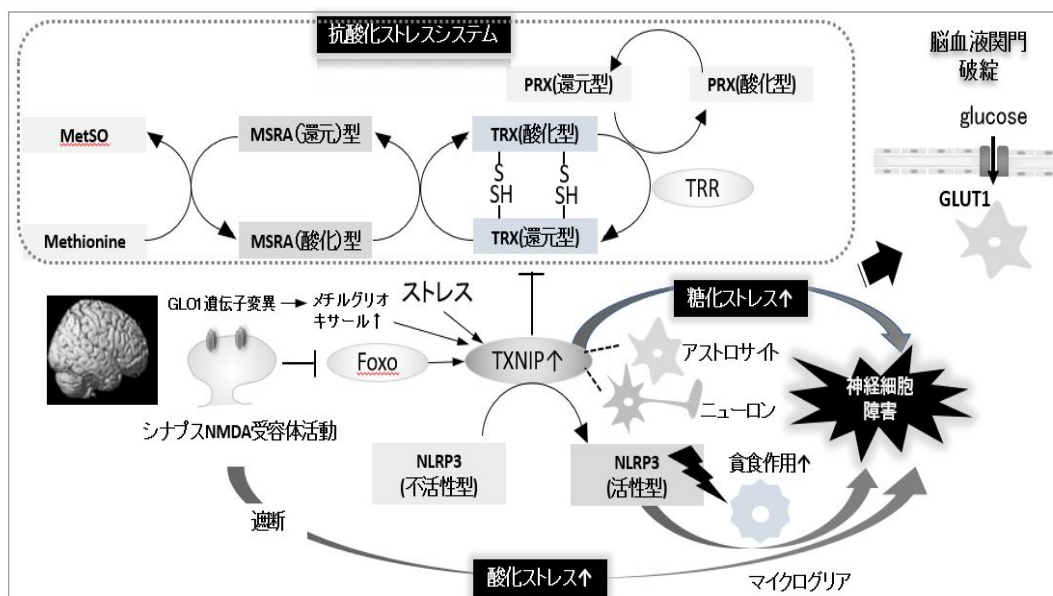


図2. 脳内TRX/TXNIP抗酸化・糖化システム破綻による神経細胞障害

また、さらなる統合失調症における亜群の遺伝的要因を探究するため、ペントシジン以外の終末糖化産物である GSA(glutamic semialdehyde), MetSO(methionine sulfoxide), AASA ( alpha amino adipic semialdehyde ) がそれぞれ蓄積する層別化された統合失調症のコピー数多型解析を行い、それぞれの遺伝学的背景を同定し、統合失調症における個別化医療への手がかりとしての知見を得ることを目的とした。

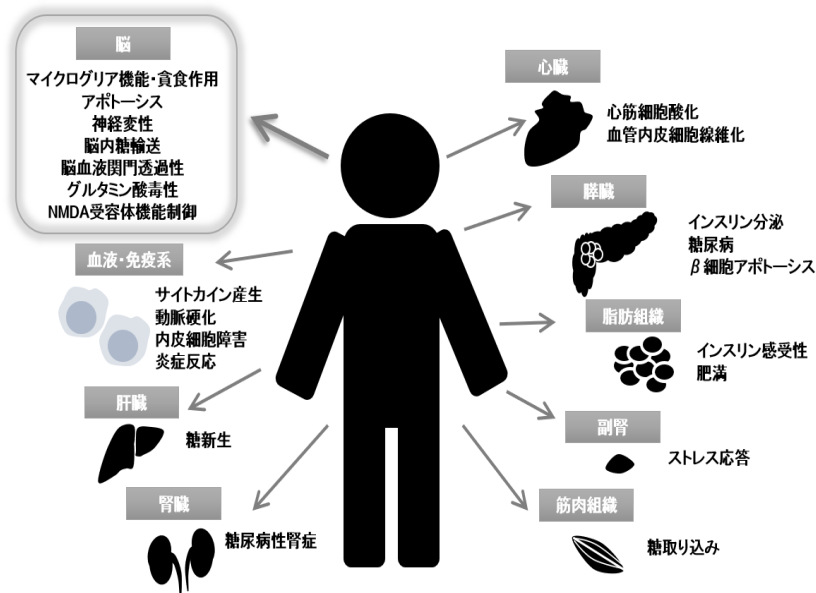


図3. TRX/TXNIPシステムによる全身制御と統合失調症

### 3. 研究の方法

ペントシジンの蓄積を伴う統合失調症の患者群において、TXNIP 遺伝子のリシーケンスを行い、検出されたバリエーションの機能解析は polyphen2 をはじめとする *in silico* 解析により行った (図4)。また、ペントシジン以外の終末糖化産物である GSA (glutamic semialdehyde), MetSO (methionine sulfoxide), AASA (alpha amino adipic semialdehyde) が高値を示す統合失調症患者において、aCGH を用いたコピー数多型の解析を行った。



図5. 特徴的な代謝異常を示す統合失調症患者におけるTRX/TXNIPシステム関与の解明

図4. カルボニルストレス性統合失調症患者の TXNIP 遺伝子ターゲットリシーケンス

### 4. 研究成果

カルボニルストレス性患者においてのみ、アミノ酸置換を伴う c.224 C/T (Thr 75 Met) を同定し、polyphen2 による *in silico* 機能解析の結果、damaging である可能性が示唆された。また、microRNA の結合領域である 3'UTR を含む機能的である可能性のある各種 variant を同定した。さらにペントシジン以外の終末糖化産物である GSA (glutamic semialdehyde), MetSO (methionine sulfoxide), AASA (alpha amino adipic semialdehyde) が高値を示す統合失調症患者において、aCGH を用いたコピー数多型の解析を行った結果、TXNIP 遺伝子のエクソン欠失を伴う 1q21.1 欠失を見出した。1q21.1 欠失による TXNIP 遺伝子を含む領域の機能喪失は、複数の糖化・酸化ストレス蓄積の遺伝的背景となっている可能性が示唆されるとともに、統合失調症の中には、チオレドキシニンシステム構成遺伝子の機能喪失に起因する糖化・酸化ストレス蓄積を呈するサブタイプがいる可能性が示唆された。

統合失調症においても、他の診療科と同様に、病態ごとに層別化された集団に対し、ゲノム情報をもとにした個別化医療の進展が待たれている。本研究においては、終末糖化産物の蓄積という中間表現型を呈する統合失調症に注目し、その遺伝要因として 1q21.1 欠失というコピー数多型の関与を提示し、さらに同欠失内に含まれる内因性抗糖化・酸化システムを担う TXNIP 遺伝子における damaging な変異を患者群で報告した点が学術的な意義があると考えている。今後、将来的に統合失調症の個別化医療を実装する際のゲノム基盤の一つを提示したという観点からは、ゲノム診療を目指す社会的要請にこたえる研究成果であると考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 吉川茜、久島周、宮下光弘、鈴木一浩、鳥海和也、堀内泰江、川路英哉、瀧澤俊也、尾崎紀夫、糸川昌成、新井誠
2. 発表標題 糖化ストレスを伴う統合失調症におけるIMMP2L遺伝子欠失 - 臨床特徴と新規治療法開発の可能性
3. 学会等名 第117回日本精神神経学会
4. 発表年 2021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
---------	---------