

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：21601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K23948

研究課題名（和文）統合失調症死後脳におけるプロリン代謝経路内分子の発現解析

研究課題名（英文）Expression study of molecules in the proline metabolic pathway in the postmortem brain of patients with schizophrenia

研究代表者

長岡 敦子（Nagaoka, Atsuko）

福島県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：20844632

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：我々は統合失調症死後脳におけるタンパク質発現と遺伝子多型(SNPs)との関連を解析する研究を行ってきた。統合失調症死後脳において、Aldehyde dehydrogenase 4 family member A1 (ALDH4A1) というプロリンが代謝されグルタミン酸に至る経路内の酵素が著明に上昇していることを見出した。この研究では、統合失調症発症のメカニズムを解明するためALDH4A1発現量と相関を示す3つのSNPsの位置する遺伝子 (ALDH18A1、PEPD) によりコードされるP5Cシンターゼ、プロリダーゼの死後脳におけるタンパク発現量について測定し、関連する論文を一篇報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症は人口の1%弱が罹患し比較的頻度が高く、再発・慢性化しやすい精神疾患で社会経済的負担が大きい。未だ発症の分子メカニズムは解明されておらず、根本的治療の実現には至っていない。統合失調症の主要な病態仮説の1つに、NMDA受容体機能低下仮説があるがそのメカニズムは未解明である。過去の知見から統合失調症患者においてプロリン代謝経路亢進からグルタミン酸産生過剰を招き二次的にNMDA受容体機能低下につながる可能性が示唆され、今回の研究はそのメカニズム解明に寄与できると考えられ、この知見はドパミン仮説に基づく既存の抗精神病薬とは異なる新規の観点からの創薬につながる可能性があり独創的なものである。

研究成果の概要（英文）：We have been analyzing the relationship between protein expression and gene polymorphisms (single-nucleotide polymorphisms [SNPs]) in the postmortem brains of patients with schizophrenia. We found that Aldehyde dehydrogenase 4 family member A1 (ALDH4A1), an enzyme in the pathway that metabolizes proline to glutamate, was significantly increased in the postmortem brains of patients with schizophrenia. In this study, in order to elucidate the molecular mechanisms underlying schizophrenia, we measured the protein expression levels of P5C synthase and prolidase in the postmortem brain, which are encoded by genes (ALDH18A1, PEPD) with three SNPs that correlate with ALDH4A1 expression levels. We have published one related paper.

研究分野：精神疾患死後脳研究

キーワード：統合失調症 死後脳 プロリダーゼ P5Cシンターゼ プロリン ALDH4A1 PEPD ALDH18A1

1. 研究開始当初の背景

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)を実施し、統合失調症死後脳において 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内の酵素の一つである。その後症例数を増やし、より定量性の高いタンパク質測定法である ELISA 法を用いて、統合失調症の病態において重要であると考えられている前頭前野、上側頭回について統合失調症、双極性障害、健常対照例を含む計 64 例の死後脳の ALDH4A1 の発現量を測定し、また同じサンプルセットの一部における ALDH4A1 の発現量とプロリン代謝経路に関わる分子の遺伝子多型(SNPs)との関連を解析した。その結果、1)前頭前野と上側頭回で統合失調症群及び双極性障害において ALDH4A1 が有意に上昇すること、2)前頭前野の ALDH4A1 発現量は、プロリン代謝に関わる分子であるプロリダーゼの遺伝子(*PEPD*)の SNPs (rs33823, rs153508) と P5C シンセターゼの遺伝子(*ALDH18A1*)の SNPs (rs10882639) とそれぞれ有意に相関することが分かった。

統合失調症の主要な病態仮説の 1 つに、NMDA 受容体機能低下が統合失調症の陽性症状および陰性症状を引き起こすというグルタミン酸仮説があるが、NMDA 受容体機能低下に至るメカニズムは未解明である。これまで見出した統合失調症患者死後脳における ALDH4A1 発現上昇の所見に加え、すでに報告されている統合失調症患者におけるプロリダーゼ活性の亢進や、血漿中でのプロリン上昇を合わせて考えると、統合失調症患者においてプロリンの合成、分解が亢進した結果グルタミン酸産生過剰を招き、二次的に NMDA 受容体の機能低下につながる可能性が示唆され、今回の研究によってプロリン代謝経路が統合失調症発症に与えるメカニズムの解明に寄与できると考えられる。この知見はドパミン仮説に基づく既存の抗精神病薬とは異なる新規の観点からの創薬につながる可能性があり独創的なものである。

2. 研究の目的

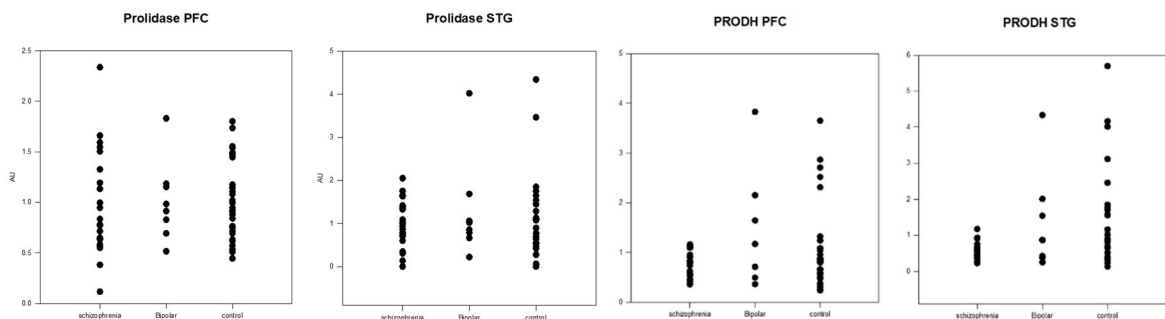
本研究では、ALDH4A1 発現量と相関を示す 3 つの SNPs の位置する遺伝子 (*ALDH18A1*, *PEPD*) によりコードされる P5C シンセターゼ、プロリダーゼの死後脳におけるタンパク質発現量について測定し、これらの発現に対する SNPs の効果について検討し、統合失調症病態メカニズムの解明を目的として、統合失調症患者死後脳内において著明に変動が見られた ALDH4A1 及び同じプロリン代謝経路内に存在する P5C シンセターゼ、プロリダーゼの発現量の変化を解析し、病態に与える影響、治療標的分子となる可能性を明らかにすることを目指す。

3. 研究の方法

当講座の精神疾患死後脳バンクで保管する凍結死後脳および新潟脳研究所保管の年齢、性別、死後時間などをマッチさせた非精神神経疾患対象例の凍結死後脳を測定対象として、ALDH4A1 発現量と相関が認められた SNPs の位置する遺伝子がコードするタンパク質である P5C シンセターゼ、プロリダーゼの前頭前野 (PFC) と上側頭回 (STG) におけるタンパク質発現量について ELISA 法を用いて測定し、ALDH4A1 との関連について解析する。

4. 研究成果

統合失調症、双極性障害、健常対照の死後脳の PFC、STG の二領域におけるプロリンオキシダーゼ (PRODH)、プロリダーゼのタンパク質発現量を、ELISA 法を用いて測定し比較したところ、STG における PRODH が統合失調症群において有意に低く、PFC における PRODH、PFC と STG におけるプロリダーゼに有意な変化はないことがわかった。



プロリン代謝経路の第一段階で働く酵素である PRODH はその遺伝子が 22q11 に位置し、22q11 欠失症候群の約 25% が統合失調症に罹患することが知られており、PRODH 遺伝子多型と統合失調症発症リスクの関連が指摘されている。また、ペプチドからプロリンを遊離させるプロリダーゼ

活性は、統合失調症患者において高いことが指摘されている。
PFC,STGにおけるALDH4A1、プロリンオキシダーゼ、プロリダーゼについてそれぞれの発現量の相関について検討したところ、有意な相関は認めなかった。今後、それぞれの発現量と遺伝子多型、臨床プロファイルとの関連を解析し、プロリン代謝経路が統合失調症発症に与えるメカニズムについてさらに検討する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1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 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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------