

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：23806

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07555

研究課題名（和文）糖化ストレスが脳神経系機能低下に影響を及ぼす分子メカニズムの解明

研究課題名（英文）Elucidation of the molecular mechanism of the decline in nerve system function by the glycation stress

研究代表者

堀内 泰江（Yasue, Horiuchi）

静岡社会健康医学大学院大学・社会健康医学研究科・教授

研究者番号：00548985

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）：統合失調症発症や症状の変化に対して、さまざまなストレスが関与することが知られており、遺伝、環境因子の接点としての疾患に内在する「ストレス脆弱性」は、病態機構の解明、治療法の開発の両面において大変重要であると考えられる。本研究で、統合失調症患者由来アストロサイトにおいて酸化ストレス、糖化ストレスが増加していることを見出し、患者由来アストロサイトにおいて終末糖化産物（Advanced Aged glycation: AGEs）が蓄積、アストロサイトの機能異常が示唆された。また、それらストレス脆弱性は神経細胞やアストロサイトなど細胞種により異なることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症のような有病率が高い多因子遺伝疾患iPS細胞由来神経細胞とグリア細胞における解析は国内外でも例がなく作成したiPS細胞リソースの有用性は統合失調症研究において極めて高い。これまでにいくつかの統合失調症患者由来iPS細胞を用いた解析が報告されているが、いずれも患者由来細胞からiPS細胞樹立とニューロンの解析のみにとどまっており臨床症状とつながる解析までには至っていない。本研究で用いる生体試料は臨床情報も備えているため、患者由来細胞の現象を明らかにするだけでなく、その変化が臨床症状とどのように関連するのかという踏み込んだ解析が可能となった。

研究成果の概要（英文）：It is well-known that various types of stress are involved in the onset and changes in symptoms of schizophrenia. "Stress vulnerability," which acts as a nexus between genetic and environmental factors, is considered crucial in both understanding the pathophysiology and developing treatments for the disease. In this study, we found an increase in oxidative and glycation stress in astrocytes derived from patients with schizophrenia. Additionally, we observed the accumulation of Advanced Glycation End Products (AGEs) in these patient-derived astrocytes, suggesting functional abnormalities in astrocytes. Furthermore, it became clear that stress vulnerability varies between different cell types, such as neurons and astrocytes.

研究分野：遺伝医学、幹細胞学、遺伝カウンセリング学

キーワード：統合失調症 グリア細胞 iPS細胞 アストロサイト 酸化ストレス カルボニルストレス

## 1. 研究開始当初の背景

生体内の代謝系は相互に密接に関連し体内の恒常性を保つ。脳においても例外ではなく神経細胞やグリア細胞は様々な代謝系を通じ互いに連携し脳の恒常性維持し、ヒト特有の感情、思考など脳の高次機能に重要な役割を果たしていると考えられている。アストロサイトは脳を構成する細胞中で大きな割合を占め、神経細胞と代謝プロセスにおいて相互依存関係を介して脳の恒常性の維持に重要な役割を果たしている。このことを考慮すると、**脳における細胞間の代謝・恒常性維持機構という新しい視点からの研究が精神疾患病態解明に必要である。**糖化ストレスは、生体内における蛋白糖化最終生成物 (AGEs; advanced glycation endproducts) の蓄積によって起こり、組織の蛋白質を変性させ機能低下を起こす。近年、糖化ストレスは神経幹細胞増殖、神経・グリア細胞分化など初期神経系発生にも重要であることが報告されている。精神疾患の病因においても代謝経路の破綻が病態生理の一つであると示唆されているが、精神疾患に起因する患者由来脳神経細胞の代謝について解析した例は未だない。

## 2. 研究の目的

本研究では、統合失調症のサブタイプの一つである糖化ストレスの一種であるカルボニルストレス呈する統合失調症をプロトタイプとして、統合失調症患者由来ニューロン、アストロサイトを用い、ニューロン-グリア間の糖化代謝系の異常が引き起こす障害のメカニズムに焦点を当て、糖化ストレスが精神機能に作用する分子機構の解明を目的とした。

## 3. 研究の方法

対象サンプル：健常対照者、統合失調症患者の末梢血より樹立した iPS 細胞を用いて神経細胞、アストロサイトへ分化誘導を行い解析に用いる。統合失調症患者はこれまでにペントシジン高値等の糖化(カルボニル)ストレス代謝異常を有することが他の実験系で明らかになり、遺伝的要因を有することが強く疑われる症例を研究対象とする。研究試料は本研究の細胞採取、iPS 樹立とゲノム解析に協力することについてインフォームドコンセントが得られたものであり、本研究は東京都医学総合研究所の倫理委員会にて承認を受けている。本研究で用いる生体試料は別添図1に示すような臨床情報も備えているため、患者由来細胞の現象を明らかにするだけでなく、その変化が臨床症状とどのように関連するのかという踏み込んだ解析が可能である。これまでに、我々は iPS 細胞からニューロスフェア法を用いて TUJ1 陽性神経細胞、アストロサイトへの分化誘導に成功しており、使用可能なサンプルを用いた(図1)。

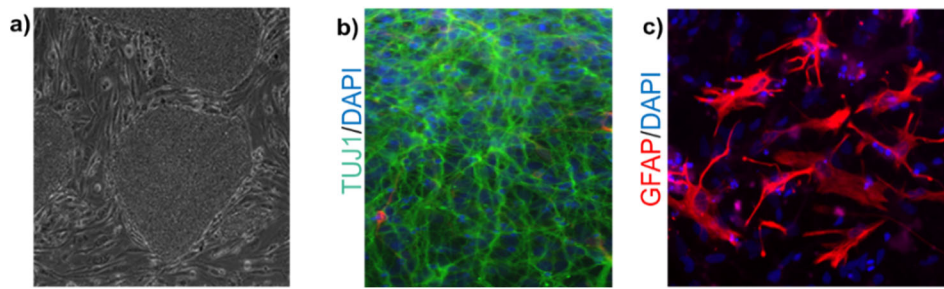


図 1. 患者由来神経系細胞の確立 a) iPSC 細胞 b) TUJ1 陽性神経細胞 c) GFAP 陽性アストロサイト

#### 4. 研究成果

##### 患者由来神経系細胞の解析

iPS 細胞から TUJ1 陽性神経細胞、GFAP 陽性アストロサイトを誘導し、AGEs の蓄積を解析したところ、神経細胞よりアストロサイトに多く AGEs 蓄積が認められた(図 2)

さらに、アストロサイトにおけるカルシウムイメージング解析により、カルボニルストレスを呈する患者由来アストロサイトにおいて、カルシウムオキシレーションの異常が認められた。

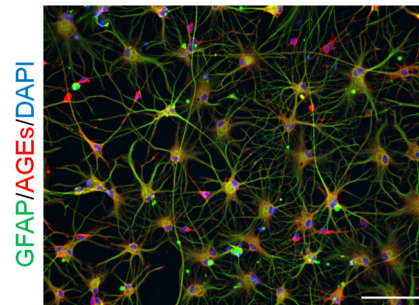


図 2 カルボニルストレス性統合失調症患者由来アストロサイトにおける AGEs の蓄積 scale bar 100um

##### 患者由来リンパ芽球の解析

リンパ芽球を用いたマイクロアレイ解析において、ペントジシン高値の統合失調症患者とペントジシン正常値の健常対照者の遺伝子発現プロファイルと比較した結果、ペントジシン高値の統合失調症患者を特徴付ける遺伝子群を同定した(図 1)。細胞内エネルギー代謝の解析において、カルボニルストレス性統合失調症患者由来リンパ芽球では酸素消費速度が亢進していることが明らかになり、エネルギー代謝に何らかの障害があることが示唆された。

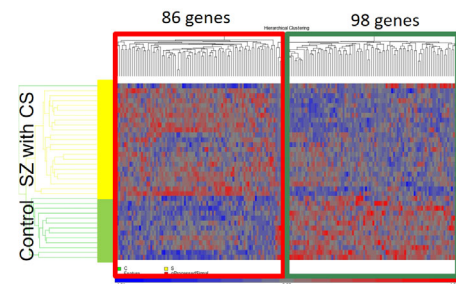


図 3. カルボニルストレス(CS)性統合失調症に特徴的な遺伝子発現プロファイル

#### 5. 研究成果を踏まえた今後の展開

今後は、更にペントジシン高値の統合失調症患者における神経、アストロサイトの機能解析、神経—アストロサイト相互作用について解析を行い、AGEs が脳神経系に与える影響の検討、ピリドキサミン等他の抗 AGEs 作用のある天然物、コンパウンドを用いた新規創薬ター

ゲットの可能性を検証する。現在用いている患者由来細胞は、神経心理学的解析など臨床データも備えているため、*in vitro* 解析で得られたデータと臨床データを併せて、統合失調症の病態分子メカニズムに基づく疾患層別化、分子病態解明につながることを期待される。現在、これらのデータについて論文投稿を準備している段階である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(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 |
|---------|---------|
|---------|---------|