

統合失調症の発症予防としての sulforaphane の可能性

松浦暁子^{1,2)}, 藤田有子¹⁾, 石間 環¹⁾, 伊豫雅臣^{1,2)}, 橋本謙二¹⁾

1) 千葉大学社会精神保健教育研究センター

2) 千葉大学大学院医学研究院 精神医学

【研究の背景】

統合失調症では、幻覚や妄想などの陽性症状や、感情鈍麻や自発性の低下などの陰性症状に加え、様々な認知機能障害を長期間認め、近年では認知機能障害についての研究も数多く報告されている。ハイリスク児の認知機能は、健常群と比べて低下していること、のちに精神病を発症したハイリスク児の認知機能は、のちに発症しなかったハイリスク児と比べて、低下していることが、メタ解析で示され、発症前の認知機能障害は、精神病の発症に関連していることがわかっている¹⁻¹⁰⁾。近年の多くの研究から、炎症および酸化的ストレスが、統合失調症、うつ病などの精神疾患の病態に関わっており^{11,12)}、抗酸化作用および抗炎症作用を有する化合物が新しい予防薬、治療薬として期待されている。

【目 的】

本研究の目的は、統合失調症の発症予防を目的として、妊娠期に polyriboinosinic-polyribocytidilic acid [Poly(I:C)] を投与した、統合失調症の妊娠感染モデルを用いて^{13,14)}、小児期、思春期における sulforaphane (SFN) の前駆体 glucoraphanin (GF) を含む餌¹⁵⁻¹⁷⁾の摂取が、成熟期における統合失調症様症状の発現を予防するかを調べることである。

【方 法】

実験動物には、ddY 妊娠マウス(日本クレア株式会社)を使用し、生理食塩水あるいは Poly(I:C) (5 mg/kg/day) を E12 から E17 までの 6 日間投与したマウスから生まれた仔マウス(雄)を用いた。3 週齢で離乳し、4 週齢で自発運動量、新規物体再認識テスト、免疫組織化学を行った。再度、同様に飼育をし、GF を含む餌あるいは通常の餌を 4 週齢から 4 週間食べさせ、その後の 2 週間はすべてのマウスで通常の餌で飼育した。成熟期(10 週齢以降)に自発運動量、新規物体再認識テスト、免疫組織化学を行い、行動異常を認めるかどうか、さらに GF を含む餌の摂取により行動異常を予防できるかどうかを調べた。

【結 果】

Poly(I:C) を投与された妊娠マウスから生まれた仔マウスを 4 週まで飼育し、生食群と Poly(I:C) 群とで比較したところ、自発運動量には有意な差はみられなかった。新規物体再認識テストにおいて、Training session においては、2 つの群では有意な差は認めず、Retention session において生食群と比較し Poly(I:C) 群では探索時間が有意に低下していた。Parvalbumin(PV) による免疫染色では、poly(I:C) 群で有意に前頭皮質の PV の出現が低下していた。

4 週齢から 8 週齢までの 4 週間 GF を含む餌を与えると、10 週齢以降の自発運動量には有意な差はみられず、新規物体再認識テストでは、Training session では 4 群に有意な差はみられず、Retention test において Poly(I:C)+GF 群と比較し、poly(I:C)+VEH 群で探索時間が低下していた。GF 餌の摂取により Poly(I:C) 投与による仔マウスの認知機能障害が有意に改善された。Parvalbumin(PV) による免疫染色では、Poly(I:C)+GF 群と比較し、poly(I:C)+VEH 群において有意に PV の出現が低下していた。

【考 察】

以上の結果から、母体への Poly(I:C)投与により、仔マウスの認知機能障害がみられたが、GF を含む餌の投与により、改善することがわかった。GF はブロッコリー等に含まれる安全な化合物であるので、高濃度の SFN を含む野菜(ブロッコリースプラウトなど)を摂取することにより、ハイリスク児の統合失調症などの精神病の発症を予防できる可能性が示唆された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究の結果より、栄養学的視点から、統合失調症患者の予防、治療が可能になっていく可能性があり、本研究の臨床的意義および臨床への貢献度は高いと思われる。

【参考・引用文献】

- 1) Aas, M., Dazzan, P., Mondelli, V., Melle, I., Murray, R.M., and Pariante, C.M. (2014). A systematic review of cognitive function in first-episode psychosis, including a discussion on childhood trauma, stress, and inflammation. *Frontiers in Psychiatry* 4, 182.
- 2) Barr, C.E., Mednick, S.A., and Munk-Jorgensen, P. (1990). Exposure to influenza epidemics during gestation and adult schizophrenia. A 40-year study. *Archives of General Psychiatry* 47, 869-874.
- 3) Bora, E., and Murray, R.M. (2014). Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? *Schizophrenia Bulletin* 40, 744-755.
- 4) Fahey, J.W., Zhang, Y., and Talalay, P. (1997). Broccoli sprouts: an exceptionally rich source of inducers of enzymes that protect against chemical carcinogens. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94, 10367-10372.
- 5) Frommann, I., Pukrop, R., Brinkmeyer, J., Bechdorf, A., Ruhrmann, S., Berning, J., Decker, P., Riedel, M., Moller, H.J., Wolwer, W., Gaebel, W., Klosterkötter, J., Maier, W., and Wagner, M. (2011). Neuropsychological profiles in different at-risk states of psychosis: executive control impairment in the early--and additional memory dysfunction in the late--prodromal state. *Schizophrenia Bulletin* 37, 861-873.
- 6) Green, M.F., and Harvey, P.D. (2014). Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophrenia Research Cognition* 1, e1-e9.
- 7) Hegarty, J.D., Baldessarini, R.J., Tohen, M., Wateraux, C., and Oepen, G. (1994). One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *The American Journal of Psychiatry* 151, 1409-1416.
- 8) Juge, N., Mithen, R.F., and Traka, M. (2007). Molecular basis for chemoprevention by sulforaphane: a comprehensive review. *Cellular and molecular life sciences: CMLS* 64, 1105-1127.
- 9) Kahn, R.S., and Keefe, R.S. (2013). Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry* 70, 1107-1112.
- 10) Keefe, R.S., and Harvey, P.D. (2012). Cognitive impairment in schizophrenia. *Handbook of experimental pharmacology*, 11-37.
- 11) Kensler, T.W., Egner, P.A., Agyeman, A.S., Visvanathan, K., Groopman, J.D., Chen, J.G., Chen, T.Y., Fahey, J.W., and Talalay, P. (2013). Keap1-nrf2 signaling: a target for cancer prevention by sulforaphane. *Topics in Current Chemistry* 329, 163-177.

- 12) Kirkpatrick, B., and Miller, B.J. (2013). Inflammation and schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* *39*, 1174-1179.
- 13) Meyer, U. (2014). Prenatal poly(i:C) exposure and other developmental immune activation models in rodent systems. *Biological Psychiatry* *75*, 307-315.
- 14) Ozawa, K., Hashimoto, K., Kishimoto, T., Shimizu, E., Ishikura, H., and Iyo, M. (2006). Immune activation during pregnancy in mice leads to dopaminergic hyperfunction and cognitive impairment in the offspring: a neurodevelopmental animal model of schizophrenia. *Biological Psychiatry* *59*, 546-554.
- 15) Shirai, Y., Fujita, Y., and Hashimoto, K. (2012). Effects of the antioxidant sulforaphane on hyperlocomotion and prepulse inhibition deficits in mice after phencyclidine administration. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience: the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology* *10*, 94-98.
- 16) Yao, W., Zhang, J.C., Ishima, T., Dong, C., Yang, C., Ren, Q., Ma, M., Han, M., Wu, J., Suganuma, H., Ushida, Y., Yamamoto, M., and Hashimoto, K. (2016). Role of Keap1-Nrf2 in depression and dietary intake of glucoraphanin confers stress resilience in mice. *Scientific Reports* *6*, 30659.
- 17) Zhang, J.C., Yao, W., Dong, C., Yang, C., Ren, Q., Ma, M., Han, M., Wu, J., Ushida, Y., Suganuma, H., and Hashimoto, K. (2017). Prophylactic effects of sulforaphane on depression-like behavior and dendritic changes in mice after inflammation. *The Journal of Nutritional Biochemistry* *39*, 134-144.