

## 疾患モデルマウスを用いたカルボニルストレス性統合失調症の原因物質と発症機序の解明

小笠原裕樹

明治薬科大学 分析化学研究室

### 【研究の背景】

都立医学総研の糸川らは、血中のカルボニルストレス指標であるペントシジン値が高く、カルボニル化合物と反応して減少するビタミン B6 濃度が低下している統合失調症患者が多く存在することを発見し、“カルボニルストレス性統合失調症”の名で定義した。更に、ピリドキサミン(ビタミン B6)の投与で、本疾患の症状が改善する症例を報告した。申請者は、本疾患に注目し、当該患者の血液中に、メチルグリオキサール(MGO)との反応で生成する AGEs 化タンパク質の蓄積を見出した。

### 【目 的】

カルボニルストレス性統合失調症のモデルマウスを作製し、その脳内 MGO 濃度の変化と、MGO との反応で生成する糖化タンパク質を同定することで、病態に関わる標的タンパク質を特定する。

### 【方 法】

患者に近い状態を模倣した統合失調様行動を示すモデル動物[ビタミン B6 欠乏餌を与えたグリオキサラーゼ(GLO)1欠損マウス]を構築し、その脳内における MGO 濃度の変化を測定すると共に、MGO との反応により生じる糖化タンパク質の蓄積の有無を、カルボニルプロテオミクス解析法により明らかにする。

### 【結 果】

統合失調症様行動を示すマウスモデルの構築に成功し、そのモデルマウスの脳の海馬や前頭前皮質及び側坐核における MGO 濃度の有意な上昇を明らかにした。次いで、MGO が増大している海馬において、7 種の MGO を前駆体としてアルギニン残基の修飾によって生じる、メチルグリオキサールハイドロイミダゾロン(MG-H1)化タンパク質の蓄積を証明した。

### 【考 察】

CS-SCZ モデルマウスの海馬においては、ミトコンドリア型クレアチンキナーゼ(CK-mit)を含む 7 種のタンパク質における MG-H1 化の亢進が認められたが、CS-SCZ における AGEs の脳内蓄積と、その発症機序への関与は未だ不明である。今後、*in vivo* ノックダウン等の手法により、マウス海馬において糖化の亢進を認めた CK-mit を含む 7 種タンパク質の統合失調症様行動への関与を検証することが望まれる。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

構築した、カルボニルストレス性統合失調症マウスモデルを用いて、統合失調症様行動の改善と、その糖化の蓄積抑制に正の相関が認められる特定の標的タンパク質を同定することで発症機序解明に繋がる手掛かりが得られると考えられる。更

に、MGO による脳内タンパク質の糖化を抑制する化合物を探索することで、治療薬の開発に繋がる知見の獲得が期待される。

【参考・引用文献】

(発表論文)

- 1) Combined glyoxalase 1 dysfunction and vitamin B6 deficiency in a schizophrenia model system causes mitochondrial dysfunction in the prefrontal cortex  
Toriumi K, Berto S, Koike S, Usui N, Dan T, Suzuki K, Miyashita M, Horiuchi Y, Yoshikawa A, Asakura M, Nagahama K, Lin HC, Sugaya Y, Watanabe T, Kano M, Ogasawara Y, Miyata T, Itokawa M, Konopka G, Arai M.  
Redox Biol. 2021, 102057
- 2) Accumulation of Carbonyl Proteins in the Brain of Mouse Model for Methylglyoxal Detoxification Deficits  
Koike S, Toriumi K, Kasahara S, Kibune Y, Ishida YI, Dan T, Miyata T, Arai M, Ogasawara Y.  
Antioxidants (Basel). 2021, 10(4):574