

胎生期糖化ストレスモデルマウスを用いた統合失調症病態解明

鈴木一浩

信州大学 医学部 精神医学教室

【研究の背景】

過剰なグルコース存在下で生じるメチルグリオキサール(MGO)は、終末糖化産物(AGEs)の形成を介して糖尿病合併症や腎疾患など様々な疾患を生じさせる。我々は、これまでに統合失調症多発家系の発端者から、MGO 分解酵素である Glyoxalase 1(GLO1) 遺伝子内に酵素活性の低下をもたらす稀なフレームシフト変異を同定し、「糖化」に関連した障害が、統合失調症発症メカニズムに関与している可能性を報告してきた。一方で、これまでに思春期コホートを用いた疫学研究において、妊娠早期に糖尿病を有する母親から生まれた子供は、思春期の精神病体験を有するリスクが高いことを明らかにしている(Yamasaki S, Schizophr Res, 2019)。近年、これを追証し、妊娠中の母体糖尿病が児の40歳までの間の統合失調症・不安障害発症リスクを上昇させるというデータが、デンマークにおける240万人を超えた出生コホート研究から報告された(Silva, et al. JAMA Netw Open 2021)。妊娠中の高血糖状態が胎生期の神経細胞の成長発達発生に悪影響を及ぼすためと考えられるが、具体的にどのような分子機構により神経発達障害が生じるのか、その詳細については明らかでない。

【目 的】

本研究では、過剰なグルコース代謝の中で生じる反応性カルボニル化合物のひとつメチルグリオキサール(MGO)が、胎児期の神経発達に影響を与えている可能性を考え、妊娠中に母体経路でMGOを曝露したモデルマウスを作成することで、出生後発達した後の成体期における行動障害の発現と神経系に障害を及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

【方 法】

C57BL/6J マウスを用いて実験を行った。交配初日(E0.5)から出産まで、1日1回母体に対してMGOを1mg/kg濃度の皮下投与と、対照群として生理食塩水の皮下投与を行った。出生後は通常飼育を行い、出生後8週齢時に行動試験バッテリーとして、オープンフィールド試験、高架式十字迷路試験、3chamber 社会性試験、強制水泳試験、Prepulse inhibition 試験を行い精神発達についての検討を行った。行動実験終了後、脳部位ごとに分割して脳組織サンプルを抽出し、HPLCを用いたGABA含有量測定とモノアミン含有量測定を行なった。

【結 果】

胎生期の母体へのMGO投与による、出生率と出生後の体重への影響はなかった。8週齢において、高架式十字迷路によるマウスの不安様行動の亢進が認められた。行動量、社会性、うつ病様行動、PPIには変化が見られなかった。脳の各部位におけるGABA含有量を検討したところ、嗅球と線条体においてGABAの減少が認められた。次にこの2部位におけるモノアミン含有量、代謝回転を測定したところ線条体において、3MTの減少と、3MT/DAの代謝回転の低下が認められた。その他のモノアミンには変動を認めなかった。

【考 察】

統合失調症の発症初期は強い不安を認めることが多い(Jones P, LANCET, 1994)。本研究では妊娠中の糖尿病が児の精神疾患発症のリスクとなることに着目し、MGO がその一因を担う可能性について検討を行った。結果として、胎児期 MGO 曝露は嗅球と線状体における GABA 濃度を減少させ、さらに 3MT/DA の代謝回転の低下を生じさせた。線状体におけるドーパミン系の異常は統合失調症との関連性が極めて高い結果である(Schmack K, Science, 2021)。今回は代謝回転に低下を認めており、統合失調症の中でも特に陰性症状とも関連深いと考えられる。この結果は糖化ストレス性統合失調症が陰性症状と関連するというこれまでの知見と一致する(Miyashita M, Schizophr Bull, 2014)。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

今後は、これらの異常を引き起こす原因について、COMT 活性や MAO 活性の測定、解剖学的な変化、さらには遺伝子発現の変化について検討しそのメカニズムを明らかにし、胎生期を対象とした精神疾患の 0 次予防策を検討しうると考えている。

【参考・引用文献】

Yamasaki S, Ando S, Richards M, et al. Maternal diabetes in early pregnancy, and psychotic experiences and depressive symptoms in 10-year-old offspring: A population-based birth cohort study. *Schizophr Res.* 2019 Apr;206:52-57.

Edlow AG. Maternal Metabolic Disease and Offspring Neurodevelopment—An Evolving Public Health Crisis. *JAMA Netw Open.* 2021 Oct 1;4(10):e2129674.

Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet.* 1994 Nov 19;344(8934):1398-402.

Schmack K, Bosc M, Ott T, et al. Striatal dopamine mediates hallucination-like perception in mice. *Science.* 2021 Apr 2;372(6537):eabf4740.

Miyashita M, Arai M, Kobori A, et al. Clinical features of schizophrenia with enhanced carbonyl stress. *Schizophr Bull.* 2014 Sep;40(5):1040-6.