

ムーンライティングタンパク質機能に着目した急性期緊張病型精神病の病態解明

山本直樹

国際医療福祉大学基礎医学研究センター

【研究の背景】

激しい幻覚・妄想、精神運動興奮・昏迷を呈する急性期緊張病型精神病の病態は未だ不明な点が多い。本研究者は先行研究において、急性期精神疾患により緊急入院にいたった計 497 症例を詳細に検討し、機械学習モデルをもちいた解析により、チアミン(ビタミン B1)の欠乏が、F0 群とともに F2 群 (ICD-10) にコードされた緊張病症例においても高い頻度で認められることを見出した (Tamune H *et al.* *Frontiers in Psychiatry* 2020)。チアミンを補酵素とする酵素であるピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDC) の中枢神経系細胞内での発現変化や核ムーンライティング機能 (タンパク質が細胞内小器官 (ミトコンドリア=ATP 産生) から移動 (細胞核へ) して本来とは別の機能 (ヒストンアセチル化=エピゲノム調節) を発揮すること) の障害が、精神病症状の誘発に大きく関与することが推測された。

【目 的】

ミトコンドリアのチアミン要求性アセチル CoA 合成酵素であるピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDC) の細胞内での発現変化や核ムーンライティング機能の障害が、精神病症状の誘発に大きく関与することが推測された。そこで、グルコースからの解糖系酵素であって、やはり核ムーンライティング機能が推定されているグリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ (GAPDH) とともに、中枢神経系細胞、とりわけ高グルコース条件や LPS (lipopolysaccharide) 刺激を受けて活性化するミクログリアに着目して、これらの酵素タンパク質の発現や細胞内局在の変化とストレス応答性ミクログリア活性化の関係を調べることで、分子細胞レベルでの急性期緊張病型精神病の病態の解明を目指すこととした。

【方 法】

下記の 4 群の培養条件のマウスミクログリア由来 BV-2 細胞を解析した。細胞を 10% FBS 添加高グルコース DMEM (450 mg/dL) あるいは標準グルコース DMEM (100 mg/dL) の各培地に 1 μ g/mL LPS /PBS (-) ないし PBS (-) のみを添加し 37°C、5% CO₂ 条件下で 24 時間培養を行った。GAPDH、PDC の主要な構成タンパク質である PDH E1 α および β -actin のそれぞれに対する特異抗体を用いて western blotting 法による半定量解析を行った。

【結 果】

GAPDH に対する特異抗体により予想された 36 kDa に 1 本のバンドが検出された。LPS 添加条件下、あるいは LPS の添加及び高グルコース条件下では LPS (-) 通常グルコース条件下と比べて、PDH 発現に軽度上昇を認めたが、統計学的に有意な差には至らなかった (図)。PDH E1 α に対する特異抗体により、予想された 43 kDa に 1 本のバンドが検出された。LPS 刺激条件下あるいは LPS および高グルコース条件下では、LPS (-) 通常グルコース培養条件下に比べてタンパク質発現が有意に減少した。 β -actin に対する特異抗体により、予想された 42 kDa に 1 本のバンドが検出された。LPS の添加の有無及び各グルコース濃度培養条件下における発現量の変化は認められなかった。

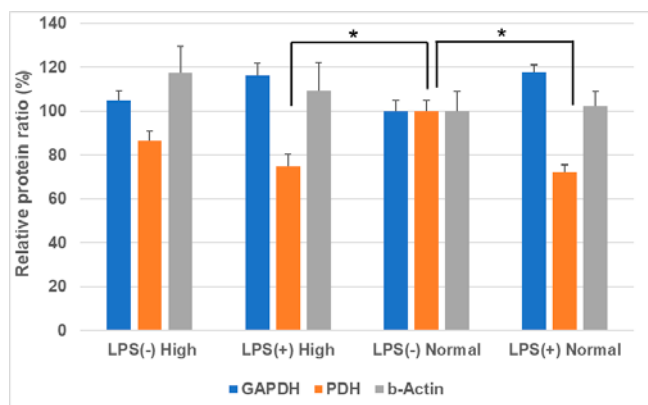


図 ミクログリア活性化にともなうムーンライティングタンパク質 PDH E1 α の発現変化。PDH E1 α は LPS 刺激や高グルコース条件及び LPS 刺激により、有意な発現の減少が認められた。mean \pm SE (n=5)。* p <0.05 (投稿準備中)。

【考 察】

グリア細胞のひとつであるミクログリアは中枢神経系においてマクロファージ様の機能を持ち、ストレス応答、うつ病などの精神疾患の症状発現に関わる可能性が示唆されてきたが、近年、緊張病症状を含む急性期精神病におけるミクログリア活性化の役割が注目されている (Kalsbeek MJT *et al.* Mol Cell Endocrinol 2016, Zhang S *et al.* Progress in Neurobiol 2021, Ariza-Salamanca DF *et al.* Frontiers in Mol Neurosci 2022)。高血糖状態や LPS 刺激によりミクログリアは活性化されて特徴的な形態的および機能的変化を示すことを、本研究者は報告している (Nakatani Y *et al.* Psychopharmacol 2022, 中谷、山本. 臨床精神医学 2023、山本他. 細胞 2023)。今回のチアミン要求性アセチル CoA 合成酵素であるピルビン酸脱水素酵素の主要なサブユニットを構成するタンパク質 PDH E1 α のミクログリア活性化過程における有意な発現の減少は、緊張病症状の分子細胞病態を理解する上で、大きな手がかりとなる可能性があると言える。今後、細胞分画や免疫組織 p 学による詳細な解析を行い、この酵素タンパク質の細胞内でのムーンライティング機能の変化を調べるとともに、補酵素であるチアミンの影響についても検討を進める必要がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

急性期緊張病型精神病の病態解明は、臨床精神医学上、極めて重要な課題であり、また、精神科救急の臨床現場においても、新たな治療や予防法の積極的な開発が求められている。本研究は、急性期精神科診療の現場から得られた臨床的知見をもとに、ムーンライティング機能を持った酵素タンパク質 PDH E1 α の中枢神経系ミクログリアにおける発現変化を検討し、ミクログリアの活性化に伴った有意な発現低下を見出した。これらの結果を手がかりとして、今後さらに急性期の精神症状と髄液、末梢血等の生体試料における酵素発現などを比較検討することにより、臨床検査医学的診断への応用への発展が期待出来る。

【参考・引用文献】

Tamune H, Ukita J, Hamamoto Y *et al.* Efficient prediction of vitamin B deficiencies via machine-learning using routine blood test results in patients with intense psychiatric episode. *Front Psychiatry*. 2020 Feb 20;10:1029.

Nakatani Y, Yaguchi M, Ogino K, *et al.* Duloxetine ameliorates lipopolysaccharide-induced microglial activation by suppressing iNOS expression in BV-2 microglial cells. *Psychopharmacology* 239, 3133- 3143, 2022.

中谷善彦, 山本直樹. 選択的神経伝達物質再取り込み阻害薬の治療標的の多様性からみた精神疾患病態仮説. 臨床精神薬理 26, 987-1002, 2023.

山本直樹, 中谷善彦, 井上晃ら. 精神疾患の新規薬物標的としての細胞核転写後調節機構 細胞 55(10), 835-89, 2023.