

内分泌・代謝学

共同利用・共同研究拠点セミナー

日時：平成 29 年 8 月 23 日 15 時～

会場：生体調節研 1F 会議室

「代謝の側面から考える統合失調症の基盤形成と治療の可能性について」

理化学研究所 脳科学総合研究センター チームリーダー

吉川 武男 先生

多くの内分泌・代謝疾患と同様に、統合失調症の発症には遺伝的要因と環境的要因が関与している。環境的要因としては、脳の発達期における様々な侵襲が知られているが、その一つとして栄養摂取不良が想定されている。これを支持する大規模疫学研究として、「妊娠中の母親が一時的に飢餓にさらされると子供の将来の統合失調症発症率が約 2 倍に高まった」という Dutch Hunger Winter (1944-1945) の事例があり、その後、1959-1961 の中国における飢饉の事例でも奇しくも約 2 倍の危険率を示した。我々は動物実験で、脳発達期の多価不飽和脂肪酸摂取不足をデザインし解析した。その結果、統合失調症の病理の 1 つには核内受容体の機能変動が関与する可能性がある可能性を認めた。そして、核内受容体の作動薬は統合失調症の新規治療薬の候補になる可能性を考えている。

一方、遺伝的要因に目を向けると、大規模な GWAS やエクソンシーケンス解析が行われた結果、疾患関連ゲノム変異は数千以上ありそのほとんどは効果が微少なものであることが判明した。ゲノム変異はシナプス蛋白をコードする遺伝子領域に多いが、シナプス蛋白の標的を絞って修復を試みるのは実際的でないと考えられる。植物の世界では「適合溶質」という概念が知られており、高濃度に蓄積しても細胞毒性を呈さず、細胞の浸透圧の調整作用や、タンパク質や生体膜などの生体高分子の構造と機能の安定化作用をもつ細胞内液中の溶質と定義される（日本光合成学会：光合成事典）。高濃度では細胞内の浸透圧調整にも寄与するが、細胞機能の保護作用がその作用の本質と考えられている。具体的には、生理 pH 下で電気的に中性（電荷をもたない、あるいは両イオン性）のきわめて水溶性の高い低分子量有機化合物であり、マンニトールなどの糖アルコール類、プロリンなどのアミノ酸、グリシンベタインに代表される四級アンモニウム化合物などに大別される。統合失調症で想定される数多くのシナプス蛋白同時不安定性を念頭において、核内受容体とは違う角度から、グリシンベタインの治療的効果の可能性についても考えてみたい。

Utility of Scalp Hair Follicles as a Novel Source of Biomarker Genes for Psychiatric Illnesses.

Maekawa M, (20 名略), Yoshikawa T.
Biol Psychiatry. 2015 Jul 15;78(2):116-25.

Functional characterization of FABP3, 5 and 7 gene variants identified in schizophrenia and autism spectrum disorder and mouse behavioral studies.

Shimamoto C, (15 名略), Yoshikawa T.
Hum Mol Genet. 2014 Dec 15;23(24):6495-511.

Fabp7 maps to a quantitative trait locus for a schizophrenia endophenotype.

Watanabe A, (15 名略), Yoshikawa T.
PLoS Biol. 2007 Nov;5(11):e297.

日本における生物学的精神医学という領域を開拓した、まさに先駆者とも呼べる先生です。昨今、Translational と冠を付けた表面的な Translational research がにわかブームを迎えている中で、吉川先生は疾患関連遺伝子や疫学に立脚した Solid な Translational research を創薬からバイオマーカー探索などへ展開されておられ、多くの注目を集めています。

担当：脳病態制御分野 林（高木）朗子（8850）

