

1 カルボニルストレスに着目した精神疾患発症機序の解明	新井 誠
------------------------------------	-------------

【目的】 精神疾患発症機序の解明において、異種性回避を念頭にしたバイオマーカー同定とその分子基盤に基づいた病因、病態の理解が早期診断、治療、予防法の創出のために必要不可欠である。本研究は、カルボニルストレス (carbonyl stress : CS) マーカーを軸に、精神疾患の新たな心身統合的な早期診断・予防・治療法創成のため、病態基盤を解明することを目的とした。

【方法】 ヒト生理検体について HPLC-MS 分析を行い、精神疾患罹患者と健常者の血中 CS 変動を比較し、血中 CS と臨床情報との関連について検討を行った。また、一般集団の被験者における CS 指標について、皮膚 AGEs 値を測定、栄養疫学調査を実施し、それらとの関連についての検討を試みた。動物モデル研究においては、glyoxalase I (*GLO1*) ノックアウトマウスを用いた行動試験、遺伝子発現解析を実施した。加えて、細胞株あるいは iPS 細胞モデルを活用した抗 CS 作用のある天然物由来 bioactives の探索等を試みた。

【結果】 CS マーカーである PEN、VB6 が重篤な陰性症状の一つである思考の解体、思考障害と強い関連を示すことが明らかとなった。また、躁うつ病と統合失調症という 2 大内因性精神疾患において、その一部には CS 病態基盤の共通性が示唆された。さらに、統合失調症において、PEN 蓄積が再燃・再発リスクや予後予測の因子となる可能性も示唆された。AGEs マーカーを非侵襲的に皮膚から簡便に測定する体制を確立し、統合失調症では健常者と比較して皮膚 AGEs 値が有意に増大すること、早期発症、入院回数、入院期間、抗精神病薬服用と関連することを明らかにした。*GLO1* KO マウスの行動解析においては、行動量の減少、強制水泳試験における無動時間の短縮、驚愕反応の減少を明らかとした。CS 性統合失調症、健常者の iPS 細胞を樹立し、アストロサイトへ分化、誘導する系を確立した。精神疾患の多くの症例において糖尿病、心血管疾患、肥満など様々な合併症が問題視されているが、今後、身体疾患の増悪とも関連のある CS を軸として、CS データ資源を十分に有効活用することは、早期からの精神疾患、身体疾患の予防介入、心身健康の増進に資する予防医学にも貢献できるものと考えられる。

各精神疾患におけるカルボニルストレス性 (グループ G4) の割合

