

硫化水素の産生過剰が統合失調症に影響

理化学研究所（理研）井出政行客員研究員、大西哲生副チームリーダー、吉川武男チームリーダー、山陽小野田市立山口東京理科大学の木村英雄教授、福島県立医科大学の國井泰人准教授、東京大学の廣川信隆特任教授らの共同研究グループは、脳内の硫化水素の産生過剰が統合失調症の病理に関係していることを発見しました。

今回の研究は、「統合失調症の神経発達障害仮説」として知られていた従来の概念に関して、根本的に関与する分子や生体反応の一つを明らかにしたといえます。精神疾患に関するこれまでの研究では炎症反応に重点が置かれていたのに対し、今回の研究結果は、その反対の生体反応である還元反応（硫化水素産生の亢進を含む）が疾患にとってより重要である可能性を示しました。

今回、共同研究グループは、統合失調症に関係するマウス系統とそうではない系統で、網羅的なプロテオミクス解析を行い、硫化水素産生酵素の一つである Mpst タンパク質の上昇の関与を見いだしました。また、ヒト由来の試料を用いた解析から、統合失調症での硫化水素の産生過剰を示すデータを得ました。特に、統合失調症患者の死後脳における MPST タンパク質の高発現は、生前の臨床症状の重篤さに関連し、毛髪中の MPST 遺伝子の発現量は感度の優れたバイオマーカーになる可能性が示されました。さらに、持続的な硫化水素の産生過剰が生じる原因は脳発達期の炎症・酸化ストレスに対する代償反応の一環である可能性、そのメカニズムとしてエピジェネティック変化が根底にあることを明らかにしました。なお、硫化水素の産生過剰は、エネルギー代謝の減少、スパイン密度の低下などを引き起こし、それらが統合失調症のリスクにつながることも示しました。

今回の研究結果から、硫化水素産生酵素の阻害剤を開発すれば、一部の統合失調症の症状改善に有効となる可能性が考えられます。本研究は、ヨーロッパ分子生物学機構の科学誌『EMBO Molecular Medicine』のオンライン版（10月28日）に掲載されます。

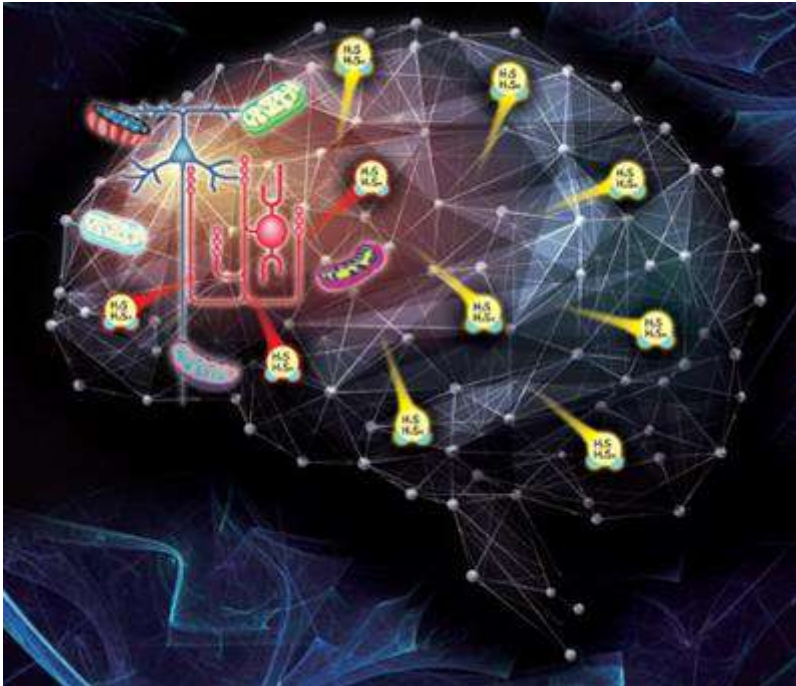


図 統合失調症の発症・経過における硫化水素産生過剰の関与

研究手法と成果

統合失調症をはじめとした精神疾患では、一般的にプレパルス抑制 (PPI) という生理機能の低下がみられます。マウスでもヒトと同じように PPI を測定でき、C3H/He (C3H) マウス系統では PPI が不良、C57BL/6 (B6) マウス系統では PPI が良好です。

共同研究グループは、C3H マウスを統合失調症に類似の形質を持つマウス、B6 マウスを正常なマウスとして、両者の脳内のタンパク質を、プロテオミクス解析により網羅的に調べました。その結果、C3H マウスの脳では、硫化水素の産生酵素の一つである「Mpst タンパク質」が多く発現していました (図 1A)。Mpst により産生された硫化水素や派生分子である H_2S_n ($n=2, 3$) は、タンパク質のシステイン残基にイオウを付加し、ポリサルファイドを生成します (図 1B)。実際に C3H マウスの脳では、ポリサルファイドの量が B6 マウスの脳に比較して多いことが判明しました (図 1C)。

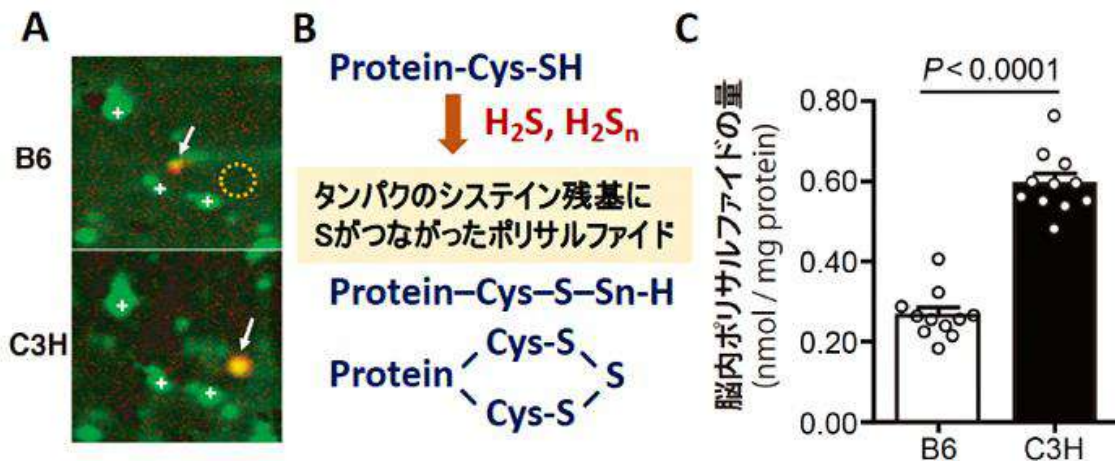


図1 B6 マウスと C3H マウスにおけるプロテオミクス解析の結果とイオウの動態

A：白矢印は、硫化水素の産生酵素の一つである Mpst タンパク質をさす。統合失調症に類似した形質を持つ C3H マウスでは、B6 マウスに比べて Mpst タンパク質が多く発現していた。なお Mpst タンパク質の位置が異なるのは、B6 と C3H では Mpst タンパク質の機能に影響を及ぼさないアミノ酸置換があるためである。B6 で破線の○は、C3H で Mpst が存在する場所に B6 マウスでは存在していないことを示している。

B：Mpst により産生された硫化水素 (H_2S) や派生分子である H_2S_n は、タンパク質のシステイン残基 (Cys) にイオウ (S) を付加し、タンパク質の Cys に S がつながったポリサルファイドを生成する。

C：C3H マウスでは、ポリサルファイドの量が B6 マウスよりも多かった。

統合失調症患者の死後脳では、硫化水素産生酵素の遺伝子である MPST 遺伝子と CBS 遺伝子の発現が健常者に比較して上昇しており (図 2 A, B)、MPST タンパク量も上昇していました (図 2 C)。また、MPST タンパク質の発現レベルが高いほど、生前の臨床症状が重症でした (図 2 D)。iPS 細胞から分化させた神経幹細胞の塊であるニューロスフェア [11] では、統合失調症患者由来のサンプルで CBS 遺伝子の発現が上昇していました (図 2 E, F)。これらの結果から、ヒト統合失調症 (の一部) では硫化水素の産生が亢進していることが示されました。

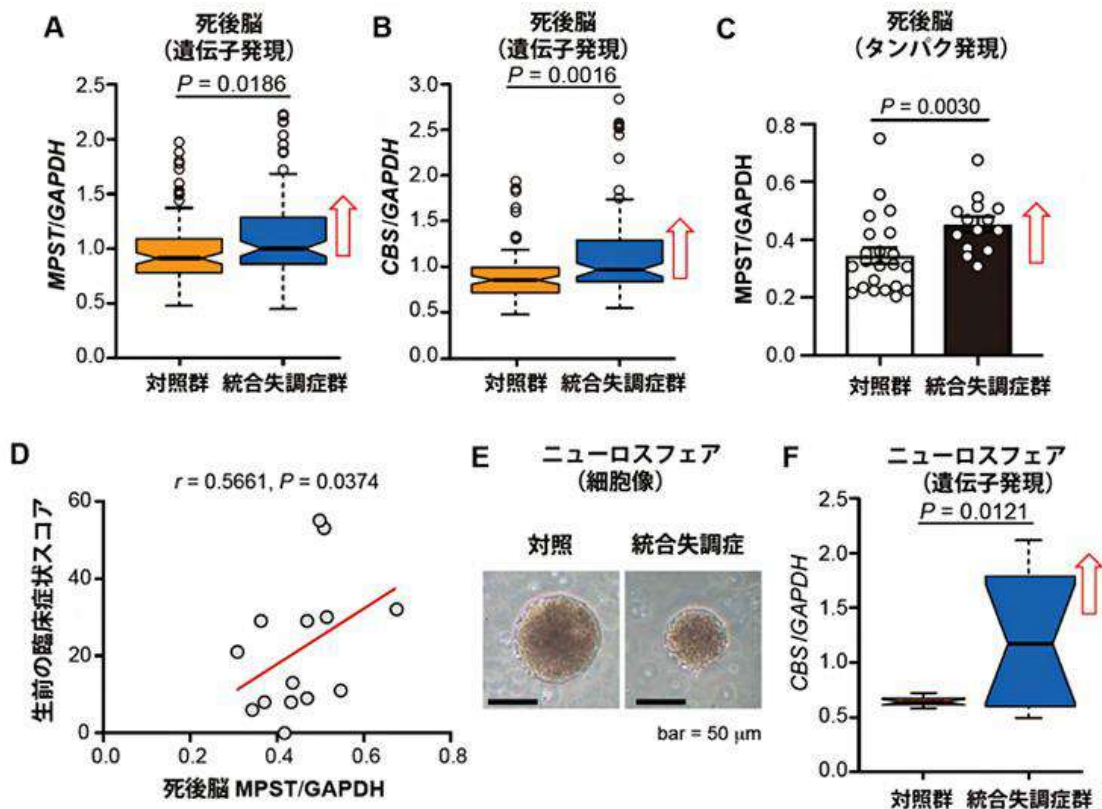


図2 ヒト由来の統合失調症試料でのイオウ代謝動態

A：統合失調症患者の死後脳では、MPST 遺伝子の発現が健常者より上昇していた。

B：統合失調症患者の死後脳では、CBS 遺伝子の発現が健常者より上昇していた。

C：A、Bとは別の統合失調症患者の死後脳では、MPST タンパク量が健常者より上昇していた。

D：MPST タンパク質の発現レベルが高いほど、生前の臨床症状が重症であった。

E：iPS 細胞から分化させたニューロスフェアの顕微鏡写真。

F：E の統合失調症患者由来のニューロスフェアでは、CBS 遺伝子の発現が上昇していた。

硫化水素産生系が亢進する原因について、マウスでは、B6 系統に比較して C3H 系統で Mpsst 遺伝子の発現が上昇していましたが、C3H のゲノム DNA では、Mpsst 遺伝子領域のエピジェネティック変化の一つである DNA メチル化が亢進しており、メチル化レベルと遺伝子発現量には相関がありました。また、ヒト統合失調症患者の死後脳では、健常者と比較して CBS 遺伝子の発現が上昇していましたが、統合失調症患者のゲノム DNA では、健常者と比較して CBS 遺伝子領域の DNA メチル化がやはり増加しており、メチル化レベルと遺伝子発現量には相関がありました。

このようにエピジェネティック変化が認められるということは、硫化水素産生系の亢進の原因が脳の発達期に生じた可能性を示しています。硫化水素は抗酸化能を持つことから、脳の発達期に酸化・炎症ストレスを与えた統合失調症のモデルマウスである「poly I:C 投与マウス」を解析しました。その結果、poly I:C 投与母マウスから生まれた仔マウスが成体になった時点の脳では、さまざまな抗酸化遺伝子の発現量が上昇しており、かつそれらの発現量は硫化水素産生酵素の遺伝子の発現量と相関していました。このような相関は、ヒト死後脳でも観察されました。

以上のことから、脳の発達期（ヒトの場合は胎児期～周産期）に、産科合併症や母体のウイルス感染などにより脳に微細な侵襲（酸化・炎症ストレスを引き起こす）を受けた場合、酸化・炎症ストレスへの代償反応の一環として、典型的な抗酸化遺伝子とともに硫化水素産生酵素の遺伝子の発現亢進がプログラムされると考えられます（図3）。

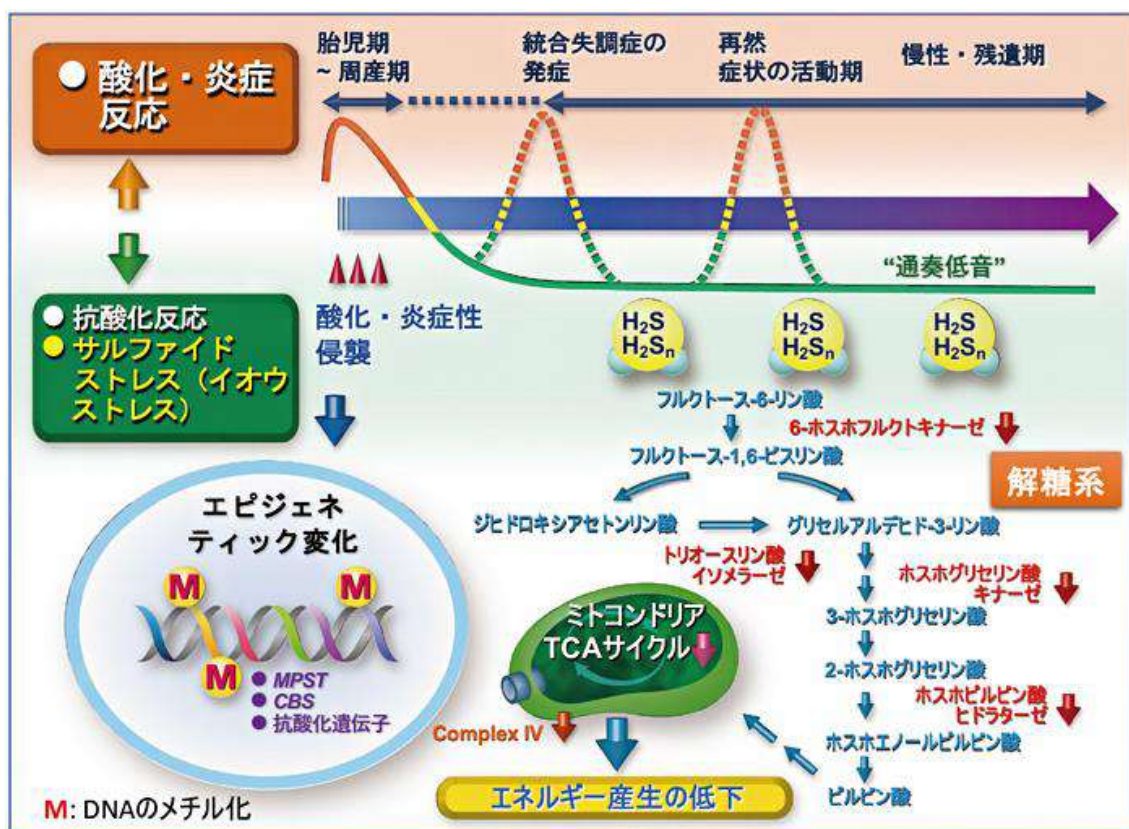


図3 統合失調症の発症・経過とサルファイドストレス（イオウストレス）の関与

論文情報

タイトル Excess hydrogen sulfide and polysulfides production underlies a schizophrenia

pathophysiology

雑誌 EMBO Molecular Medicine

DOI 10.15252/emmm.201910695

日文原文

https://www.riken.jp/press/2019/20191028_1/index.html

文: JST 客观日本编辑部翻译整理