

# 低エネルギー状態と脳成熟に関する栄養学的研究

眞部 孝幸

藤田保健衛生大学総合医科学研究所遺伝子発現機構学研究部門 准教授

## 緒言

統合失調症をはじめとする多くの精神疾患では、精神的な遺伝学的解析により、遺伝的要因が半分を占めていることが明らかとなっている。しかしながら一方で、遺伝的要因だけでは説明が付かず、脳発達・成熟過程における環境要因が重要であることも解って来た。したがって、脳の成熟期である幼少期から成人するまでの間で、栄養状態や精神的・身体的ストレスがどのように脳構築・成熟に関与するかを明らかにしていくことが、今後の大きな課題の一つであるといえる。現行の統合失調症克服への基本は、脳内の神経伝達物質の量を制御する事による「薬物療法」であるが、近年では、さまざまな角度からのアプローチが進んでおり、「食事療法」「栄養療法」「サプリメント療法」などの有用性も指摘されている（オーソモレキュラー療法）。また、当疾患や自閉症などの発達障害に、重度の栄養不足が関与していることも指摘されている。さらに発症後の症状の緩和にも栄養状態が関与し、欧米では一例としてナイアシン療法などが取り入れられている。またビタミンB群不足以外にも、タンパク質不足、低コレステロール血症なども候補とされている。さらに適切な糖代謝（つまり少ないだけでなく多すぎてもよくない）が脳内に与える影響も指摘されており、血糖管理の重要性も考慮すべき一つとされている。しかしながら一方で、脳成熟期の環境要因が当疾患の発症に関与していることが明らかにされつつあるにも関わらず、幼少期～青年期にかけての栄養状態、例えば朝食の有無や種類、近年の偏食などが与える脳成熟への影響については、基礎的研究によるメカニズム解明や、生化学的指標といった医学的証拠に乏しいのが現状である。つまり、現行の栄養療法研究は、発症後（思春期以降）の治療への影響に偏っていて、発達異常が起こっていると思われる胎生期、乳幼児期、幼少期～青年期については、あまり着目されてこなかった。また、思春期に何らかの引き金によって引き起こされる発症への

影響についても、同様であると言える。予防や治療を精力的に進める為には、そのメカニズムの解明、標的分子群の特定が必須である。

一方、統合失調症をはじめとした多くの精神疾患患者脳内で種々の遺伝子のスプライシング異常が報告されているにもかかわらず、その詳細についてはほとんど研究されていない<sup>1, 2, 3)</sup>。ヒトの遺伝子は高々2万数千個であることがゲノムプロジェクトによって明らかにされてきたが、これが10数万個にも及ぶ蛋白質を作り上げることから考えても、選択的スプライシングの重要性を再認識することが出来る。選択的スプライシングは、発達段階・部位特異的に精巧に調節されており、一度この調節機構が破綻すると、重篤な疾患発現や、発達異常を引き起こす。また、スプライシング異常と栄養状態の関連性は、スプライシング機構にエネルギー（ATP）が必要であることから（図1）、除外して考えることは不適切である。

上記の背景のもと我々は、精神疾患患者の広範な臨床所見と、グローバルなスプライシング調節因子hnRNPA1との間に相関性があるのではないかと仮説を立て研究を行ってきた。そこで本研究では、hnRNPA1を介するスプライシング調節の破綻が脳構築過程におけるオリゴデンドロサイト分化・成熟（ミエリン化）を攪乱する際に、栄養・エネルギー状態がどのように影響するかについて検討を行った（オリゴデンドロサイトの発達異常は、統合失調症の原因仮説の一つである）。

## 実験方法・結果

### 1 オリゴデンドロサイト分化・成熟過程へのhnRNPA1の影響

ヒトオリゴデンドロサイト前駆細胞株 MO.3.13 細胞は、分化誘導後4日で成熟オリゴデンドロサイトのマーカーである Myelin basic protein (MBP) を発現するオリゴデンドロサイトへ分化した。hnRNP A1 を高発現

## 一般的なスプライシング反応複合体(スプライソソーム)

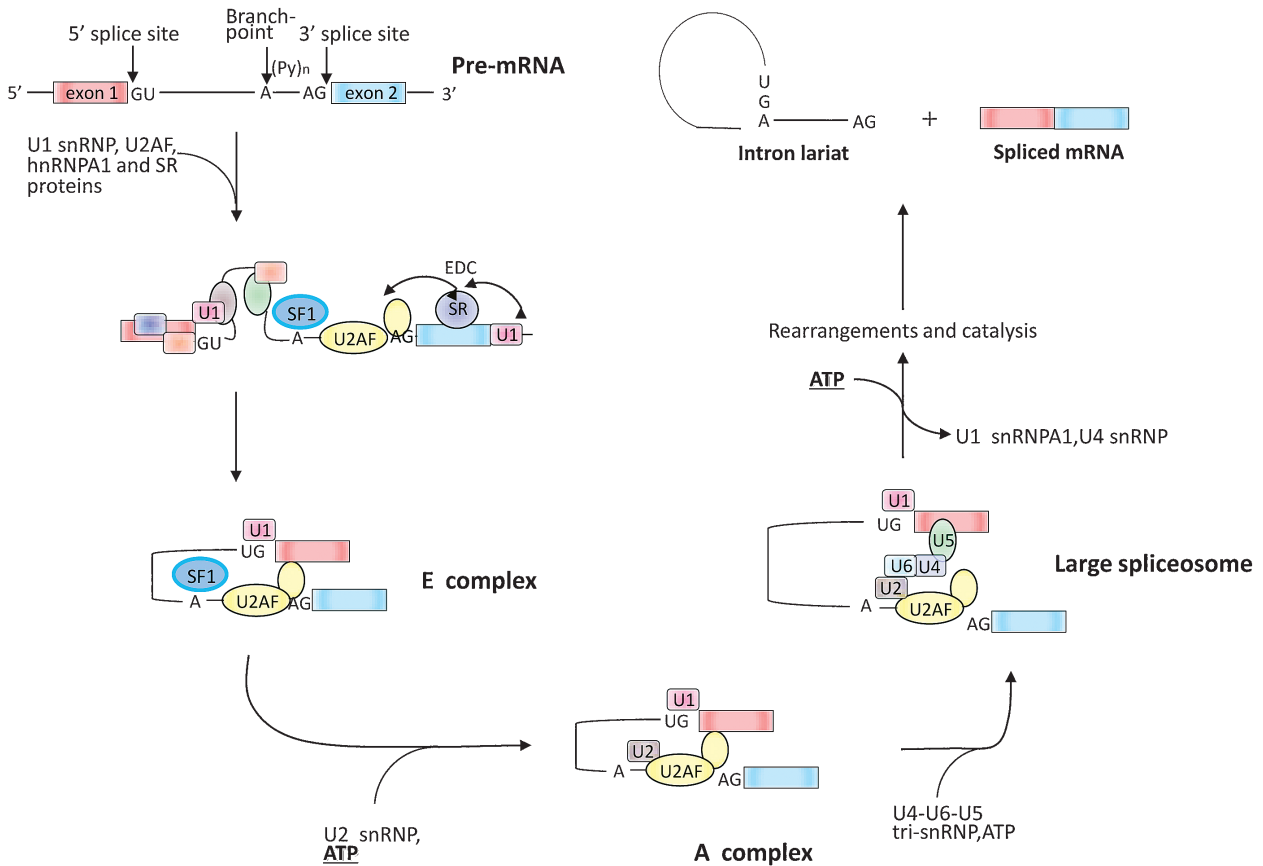


図1 Pre-mRNA スプライシング反応の略図

させた細胞では、この分化成熟が著明に減弱された。これは、定量 PCR のみならず免疫細胞化学的な蛋白質レベルでも確認できた。しかしながら興味深いことに、高密度培養条件下では、この現象は綺麗に逆転し、オリゴデンドロサイト分化・成熟が著明に増強された。

### 2 高密度培養による低栄養状態とオリゴデンドロサイト分化・成熟

高密度培養時の栄養状態の枯渇などが、hnRNPA1 自身の発現に影響を与えている可能性を排除する為に、内因性の hnRNPA1 および導入した hnRNPA1 の両方の発現を詳細に検討した結果、いずれの場合においても高密度培養による hnRNPA1 の発現に著明な変化みられなかった。すなわち、高密度培養時の hnRNPA1 高発現によるオリゴデンドロサイト分化の増強は、hnRNPA1 の発現変化ではなく高密度による栄養枯渇、酸素欠乏、細胞間接着などが関与している可能性が示唆される。

### 3 無血清培地による低栄養状態とオリゴデンドロサイト分化・成熟

高密度条件下では、前述の通り栄養枯渇、酸素欠乏、細胞間接着など多くの要素が考えられるため、より簡潔に詳細な検討を行うために、無血清培地による培養条件下で同様の検討を行った。無血清培地条件下では、血清培地条件下にくらべて、非高密度培養下での hnRNPA1 によるオリゴデンドロサイト分化・成熟の減弱が、より顕著であることが明らかになった。

### 考 察

本研究による結果は、栄養学的環境条件の違いが、hnRNPA1 が引き起こすオリゴデンドロサイト分化・成熟の攪乱に関与していることを示唆するものである。今後、グルコースやビタミンなど個々の要素に焦点を当てて、より詳細な検討を行いたい。hnRNPA1 によるオリゴデンドロサイト分化・成熟の攪乱は、現在少なくとも NRG1-ErbB4 シグナル伝達に関する因子群のグローバ

ルなスプライシング異常に起因する事を既に明らかにしている。これら因子の異常スプライシングに栄養状態がどのように関与するのかを明らかに出来れば、基礎医学的事実に基づいた栄養管理によって、子どもの心の発達を支援できるかもしれない。

## 要 約

ヒトの遺伝子は高々2万数千個と言う限られた数であるが、選択的スプライシングを行う事で数十万個にもおよぶ蛋白質分子を作り出すことができる。近年、多くの精神疾患、神経変性疾患において種々の遺伝子のスプライシング異常が報告されている。我々は、統合失調症をはじめとする各種精神疾患の広範な病態と、グローバルにスプライシング抑制する hnRNPA1 との間に、相関性があるのではないかと仮説を立てて研究を行ってきた。その結果、hnRNPA1 はその発現が多すぎても少なすぎても、統合失調症の原因仮説の一つであるオリゴデンドロサイトの成熟異常を引き起こすことを明らかにし

た。そんな中、本研究により、この hnRNPA1 が引き起こすオリゴデンドロサイト分化異常には、培養時の栄養状態が大きく関与する結果を得た。幼少期の栄養状態とオリゴデンドロサイト成熟の関係を示唆する本研究課題は、基礎医学的事実に基づいた栄養管理によって、子どもの心の発達を支援できる可能性を示唆している。

## 謝 辞

本研究は、公益財団法人三島海雲記念財団の研究助成により行われました、この場をおかりして深く御礼申し上げます。また本研究は、アシスタントの森川智美氏の協力によるものです。

## 文 献

- 1) Morikawa and Manabe : *Neurochem.Int.*, 56, 736–739, 2010.
- 2) 眞部孝幸 : 医学の歩み , 238, 491–497, 2011.
- 3) 眞部孝幸ほか : 臨床検査 , 55, 893–899, 2011.