

2023年10月31日

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター (NCNP)
公立大学法人山陽小野田市立山口東京理科大学

記憶促進と統合失調症様行動抑制を発見

—硫化水素とポリサルファイドの神経伝達物質放出制御を明らかに—

国立精神医療研究センター(NCNP)精神保健研究所精神薬理研究部、山口東京理科大学薬学部、武蔵野大学薬学部、大阪大学医学部、東京大学医科学研究所、理化学研究所らの共同研究グループは、脳内硫化水素とポリサルファイドが神経伝達物質放出を制御することで記憶形成に関与し、その不足によって統合失調症様行動を誘発することを発見しました。

今回、共同研究グループは、硫化水素とポリサルファイドが、脳内における主要な神経伝達物質であるガンマアミノ酪酸 (GABA)、グルタミン酸、そして、記憶にかかわる N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体の活性を亢進するコアゴニスト D-セリン等の放出促進を行うことを見出しました。これまで毒性を示す高濃度硫化水素によってこれら伝達物質放出が抑制されることが知られていましたが、生理的濃度での伝達物質放出促進という新しい作用機構を発見しました。また、硫化水素/ポリサルファイドの脳内主要生合成酵素 3-メルカプトピルビン酸イオウ転移酵素 (3MST) と標的分子トランジェントレセプターポテンシャルアンキリン 1 (TRPA1)チャネルそれぞれの欠損動物を作成し、記憶の形成には 3MST によって生合成される硫化水素/ポリサルファイドおよびポリサルファイドの標的分子 TRPA1 チャネルが関わっていることが明らかとなりました。さらに、3MST 欠損動物では、統合失調症様行動が認められ、これら分子の不足が統合失調症に繋がることを示唆しました。本研究成果は、硫化水素/ポリサルファイド、その生合成酵素と標的分子が、統合失調症の新たな創薬開発に繋がることが期待されます。

本研究は、2023年10月31日(火)午後7時(日本時間)に Springer Nature の科学誌「Scientific Reports」(オンライン版)に掲載されました。

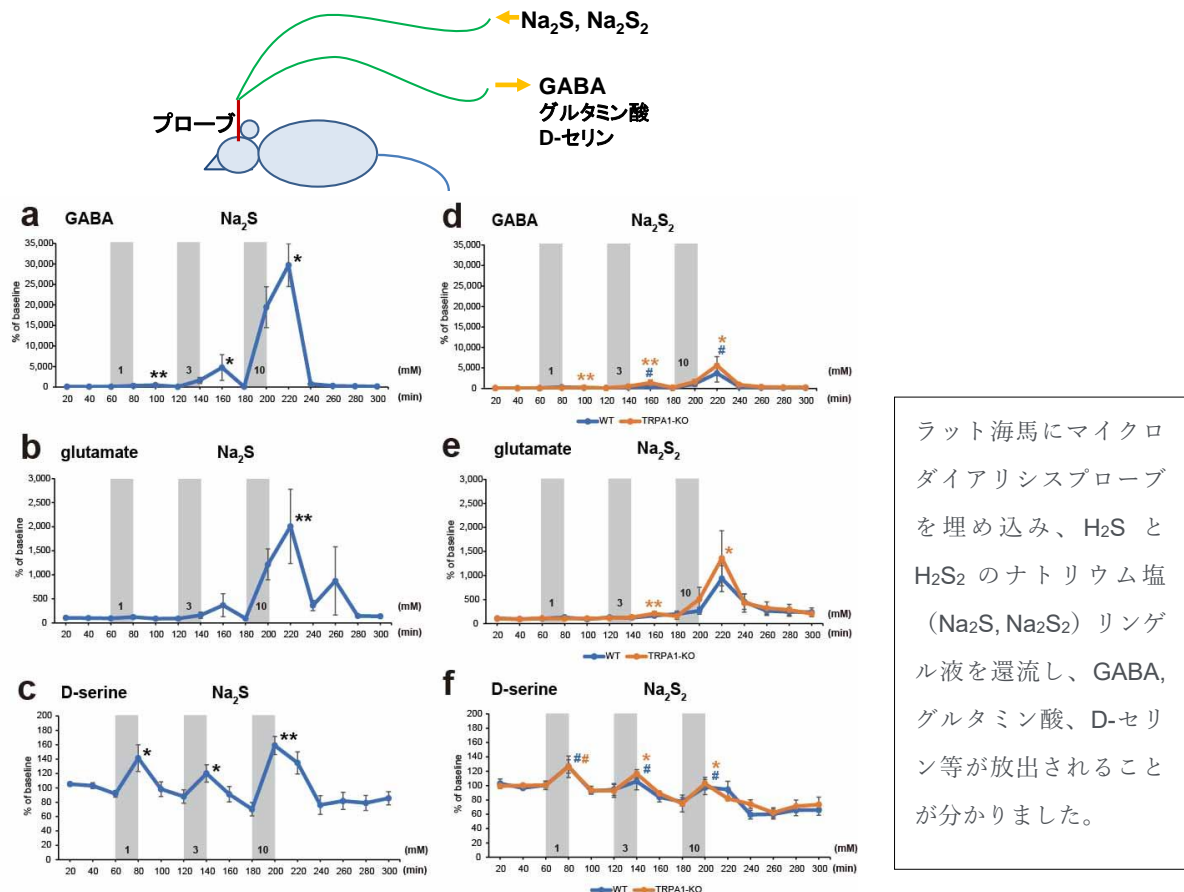
■研究背景

硫化水素 (H_2S) は、生体内で生合成^(注1)され、神経伝達調節、細胞保護、抗炎症等、様々な活性を持っていることが分かっています。脳では主に 3-メルカプトピルビン酸イオウ転移酵素 (3MST) によって生合成され、ポリサルファイド ($H_2S_n, n \geq 2$)^(注2)も同酵素により生合成されます。 H_2S_n の標的分子としては、記憶形成にもかかわることが報告されている

トランジェントレセプターポテンシャルアンキリン1 (TRPA1) チャンネル^(注3)があります。これまで、 H_2S や H_2S_n による神経伝達物質^(注4)放出制御や、それらの生産酵素や標的分子が記憶形成や精神疾患様行動に関わるとの研究はありませんでした。本研究では、 H_2S や H_2S_n の生産酵素と標的分子の欠損動物を使用して検討を行いました。

■研究手法と成果

これまで、毒性レベルの H_2S によって、脳内神経伝達物質量が減少することが知られていましたが、生体内レベルでの作用については知られていませんでした。今回、培養液に浮遊させた脳細胞では、生理的濃度の H_2S や H_2S_n によって、抑制性伝達物質ガンマアミノ酪酸 (GABA) が放出されることが判明しました。さらに成体ラットを使って、マイクロダイアリシス^(注5)による検討を進めました。本方法では、投与局所(脳に埋め込んだプローブの出口)における H_2S/H_2S_n 濃度が注入口濃度の 1/50 以下になるため、投与濃度を生理的濃度の 50 倍以上で検討しました。その結果、GABA、グルタミン酸、D-セリン^(注6)等の放出が増加しました(図1)。



ラット海馬にマイクロダイアリシスプローブを埋め込み、 H_2S と H_2S_2 のナトリウム塩 (Na_2S, Na_2S_2) リンゲル液を還流し、GABA、グルタミン酸、D-セリン等が放出されることが分かりました。

図1. 硫化水素とポリサルファイドによる神経伝達物質の放出

次に、記憶形成について、記憶形成モデルと考えられている海馬長期増強 (LTP) に対する 3MST と TRPA1 チャンネルの影響について検討しました。3MST 欠損ラット海馬スライス標本では、LTP が誘導されず、 H_2S_2 を補充することで、LTP 誘導が回復しました。このことは、LTP の誘導には 3MST の生合成産物 H_2S_2 が必要であることを示しています。TRPA1 チ

チャンネル欠損ラット海馬では、LTP は誘導されず、 H_2S_2 を補充しても LTP は誘導されませんでした。これは、 H_2S_2 が TRPA1 チャンネルを標的としていることを示しています。3MST/TRPA1 チャンネル両欠損ラットでも、LTP は誘導されず、 H_2S_2 補充でも誘導されず、D-セリン補充によって、誘導されました。これらの結果から、記憶形成には、 H_2S や H_2S_2 を生合成する 3MST とその標的分子 TRPA1 チャンネルが必要であることが明らかになりました。

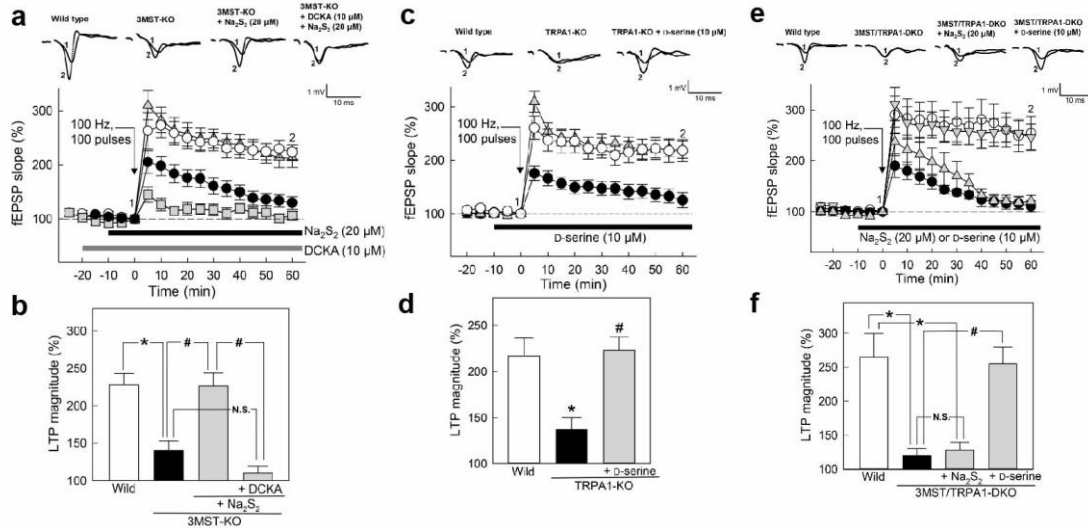


図2、ポリサルファイドによる海馬スライス標本における長期増強 (LTP) の誘導

- a.b. 3MST 欠損ラット海馬では、LTP が誘導されません。Na₂S₂の補充により、誘導されます。
- c.d. TRPA1 チャンネル欠損ラット海馬では、LTP が誘導されません。D-セリンの補充により、誘導されます。
- e.f. 3MST/TRPA1 チャンネル両欠損ラット海馬では、LTP が誘導されません。D-セリンの補充により誘導されます。

また、グルタミン酸系神経と GABA 系神経のバランスの乱れが統合失調症の病態生理に関わっていると考えられています。D-セリン濃度は GABA 受容体によって制御されており、L-セリンを D-セリンに変換するセリンラセマーゼは統合失調症脆弱性に関わっています。幼少期における MK-801(注7)などの NMDA 受容体 (注8) アンタゴニスト投与によって青年期に認知機能低下や過活動などの統合失調症様症状が出現することが知られています。3MST 欠損ラットでは H_2S や H_2S_2 の生合成が低下しており、グルタミン酸や D-セリンの放出も低下することから、幼少期から NMDA 受容体の活動が抑えられていると考えられます。そこで、3MST 欠損ラットと TRPA1 チャンネル欠損ラットに MK-801 を投与し、過活動を野生型ラットと比較しました。MK-801 投与によって全てのラットに過活動が認められましたが、3MST 欠損ラットでは、野生型に比較し有意に亢進しました。この結果から、 H_2S/H_2S_2 不足によって統合失調症様行動が引き起こされることが示唆されました。

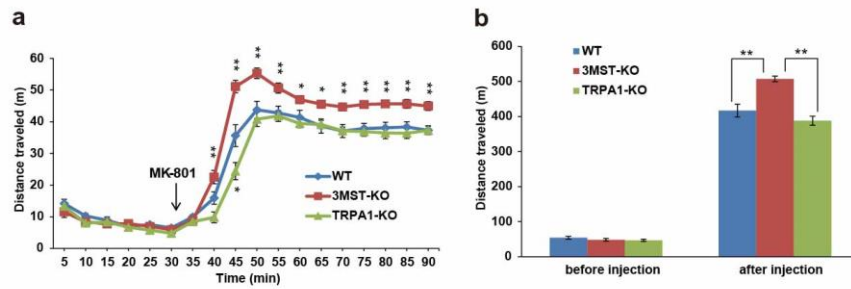


図3. NMDA 受容体アンタゴニスト MK-801 による過活動の誘発

a.b. MK-801 投与により、3MST 欠損ラット、TRPA1 チャンネル欠損ラット、野生型ラット全てに活動増加が見られるが、3MST 欠損ラットでは、野生型ラットに比較して、有意に過活動を示します。

以上のことから、3MST によって生合成された H_2S/H_2S_n が、神経伝達物質放出を亢進し、さらに標的分子 TRPA1 受容体を活性化することで、記憶形成にかかわり、一方、その不足が統合失調症様行動に繋がっていると考えられます。

■今後の展望

これまで、 H_2S/H_2S_n による神経伝達亢進についてはわかっていましたが、神経伝達物質そのものの放出を制御していることは本研究で初めて明らかになりました。 H_2S/H_2S_n が記憶形成に関わっていること、さらにその不足が統合失調症様行動に関わっていることが明らかとなり、統合失調症等精神疾患の診断・治療の切り口になることが期待されます。

■原論文情報

- ・タイトル：Hydrogen sulfide and polysulfides induce GABA/glutamate/D-serine release, facilitate hippocampal LTP, and regulate behavioral hyperactivity
- ・著者名：Hiroki Furuie, Yuka Kimura, Tatsuhiro Akaishi, Misa Yamada¹, Yoshiki Miyasaka, Akiyoshi Saitoh, Norihiro Shibuya, Akiko Watanabe, Naoki Kusunose, Tomoji Mashimo, Takeo Yoshikawa, Mitsuhiko Yamada, Kazuho Abe, Hideo Kimura
- ・雑誌：Scientific Reports
- ・DOI：10.1038/S41598-023-44877-Y

■用語説明

注1) 硫化水素の生合成：生体内では 3MST に加えて、シスタチオニンベータシンターゼ (CBS)、シスタチオニンガンマリナーゼ (CSE) の 3 種の酵素によって生合成されます。脳では 3MST が主ですが、CBS も生合成します。

注2) ポリサルファイド： H_2S よりも S 原子の数が多い過硫化物。3MST はポリサルファイドも生合成します。

注3) TRPA1 チャンネル：化学物質刺激、温度変化、圧変化、張力変化、浸透圧変化など各種刺激に対するセンサーとして感覚・知覚神経を中心に、神経系に分布し、Ca²⁺、Na⁺、K⁺を透過する TRP チャンネルの一つです。主に痛みの伝搬に関わることが知られています。

注4) 神経伝達物質：神経細胞間には神経活動を伝える接合部位であるシナプスがあります。神経伝達物質はシナプスにおいて、情報伝達を介在する物質です。GABA、グルタミン酸、グリシンは代表的な神経伝達物質です。

注5) マイクロダイアリシス：本研究で使用したものは、分子量 50,000 以上の分子を通さないフィルターを含む直径 0.3mm、長さ 1mm のプローブです。H₂S/H₂S₂ のナトリウム塩をリンゲル液に溶解して脳に投与し、放出された神経伝達物質等をプローブを介して回収します。

注6) D-セリン：NMDA 受容体のグリシン(D-セリン)結合部位に結合するコアゴニストで、NMDA 受容体の活性を亢進します。

注7) MK-801：非競合的 NMDA 受容体アンタゴニストで、げっ歯類で精神障害動物モデルを作成するのに使用されています。

注8) NMDA 受容体：グルタミン酸をアゴニストとし、D-セリンをコアゴニストとする興奮性神経伝達物質受容体で、記憶形成に重要な役割を果たしています。

■共同研究グループ一覧

山陽小野田市立山口東京理科大学 薬学部 薬学科
教授 木村英雄
准教授 渋谷典広
客員研究員 木村由佳

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 精神薬理研究部
室長 古家宏樹
研究員 山田美佐

武蔵野大学 薬学研究所・薬学部 薬学科
教授 阿部和穂
准教授 赤石樹泰

大阪大学 医学部 附属動物実験施設
助教 宮坂佳樹

東京大学 医科学研究所 実験動物研究施設
教授 真下知士

東京理科大学 薬学部 薬学科
教授 斎藤顕宜

九州大学 薬学研究院
特任助教 楠瀬直喜

理化学研究所 脳神経科学研究センター
室長 吉川武男
研究員 渡邊明子

東京家政学院大学 人間栄養学部
教授 山田光彦

■研究支援

本研究成果は、以下の事業・研究領域・研究課題、研究助成金によって行われました。

- ・科学研究費助成事業
- ・テルモ生命科学振興財団助成金
- ・喫煙科学研究財団助成金
- ・武田科学振興財団助成金
- ・AMED
- ・NCNP 研究運営費

■問い合わせ先

【研究に関するお問い合わせ】

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

精神保健研究所精神薬理研究部 古家宏樹

TEL: 042-341-2712 FAX: 042-346-1994

E-mail: hfuruie@ncnp.go.jp

公立大学法人 山陽小野田市立山口東京理科大学

山口東京理科大学薬学部薬理学教室 木村英雄

TEL: 0836-39-9128 FAX: 0836-88-3400

E-mail: kimura@rs.socu.ac.jp

【報道に関するお問い合わせ】

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 総務課広報室

〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1

TEL: 042-341-2711 (代表) FAX: 042-344-6745

E-mail: ncnp-kouhou(a)ncnp.go.jp

公立大学法人 山陽小野田市立山口東京理科大学 入試広報課

〒756-0884 山口県山陽小野田市大学通 1-1-1

TEL: 0836-88-4505 FAX: 0836-39-9249

E-mail: kouhou(a)admin.socu.ac.jp

※E-mail は上記アドレス(a)の部分を変えてご使用ください。

*本リリースは、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、宇部市役所内記者クラブ、山陽小野田市シティセールス課およびYAB山口朝日放送に配信しております。