

## 特集2 ブレインバンク / 死後脳研究

3. グルコース取り込み障害を呈する脳毛細血管障害は精神疾患の指標となりうるか  
— 栄養環境依存性新規モデルマウスの作成, 解析を通して —

平井 志伸\*, 岡戸 晴生\*

**抄録:** 世界各国で, 食事中に占める単純糖 (砂糖, ブドウ糖果糖液糖など) の消費量は近現代に入り急激に増加しているが, 脳機能への詳細な影響の検討は未だ研究途上である。単純糖の摂取量は思春期でもっとも多く, その時期はちょうど統合失調症 (SZ) や双極性障害 (BD) の発症時期と合致する。筆者らは, 思春期における単純糖の摂取過多が上記のような精神疾患の発症に関与するのか, 動物モデルを作成することで因果関係の証明を試みた。そして, 単純糖の摂取過多は脳の組織学的, 行動学的変化をもたらし, その表現型は Glyoxalase-1 という種々の精神疾患で活性や発現低下が報告されている酵素のヘテロ欠損を伴うと決定的な SZ や BD 様の所見を示す結果となった。筆者らはさらに, 作成した精神疾患モデルマウスにおいて非糖尿病性の毛細血管障害, 血中から脳内への Glucose 取り込み低下を検出した。そして, これら 2 つの表現型および, いくつかの異常行動は低容量のアスピリンの長期投与によって予防された。また, マウスで観察された毛細血管障害と同様のものを, SZ, BD の患者死後脳でも検出した。以上の結果は, 単純糖摂取過多による何らかの代謝異常により精神疾患が発症しうることを示唆し, 血管障害が新たな表現型もしくは治療対象となりうることを示している。

日本生物学的精神医学会誌 32 (4) : 191-195, 2021

**Key words :** schizophrenia, bipolar disorder, sugar intake, angiopathy, glucose metabolism, animal models

## 1. 精神疾患における環境要因

精神疾患 (ここでは研究内容の都合上, 統合失調症 [schizophrenia : SZ] および双極性障害 [bipolar disorder : BD] について言及する) の発症には, 遺伝的背景に加えて少なからず環境要因による関与が存在する。例えば, 近年のコホート研究により明らかになってきたものに, 都会での出生, 父親の年齢が 35 歳以上での妊娠, 第一子などが挙げられていることは興味深い<sup>15)</sup>。ところで, 日々の食事から摂取される栄養もまた環境要因になりうる。栄養条件が環境要因となった有名な例として, 第二次大戦中の経済封鎖によるオランダでの例が挙げられる。飢餓にさらされた妊婦から生まれた子供たちは, 代謝性疾患発症率の増加とともに統合失調症の発症率も増加した<sup>14)</sup>。飢餓は明らかな低栄養環境と定義づ

けられるが, 近現代における栄養環境の偏りもまた, ある種の低栄養環境といえるのではないか。

## 2. 栄養環境の精神疾患への関与

昨今の世界的な単純糖類の消費量の増加は, 精神疾患の発症に影響を与えないのだろうか。単純糖類とは, 菓子や清涼飲料水, 加工品に多量に含まれる砂糖や, ブドウ糖果糖液糖 (異性化糖) に代表される。産業革命によって効率的な砂糖の精製法が開発される以前は食卓にのぼることのなかった単純糖, 現代においては砂糖よりもさらに安価で, 容易に生成が可能となった異性化糖の普及も相まって世界的な単純糖類の摂取量の増加は著しい。特に, SZ や BD が多発する思春期の摂取量は, 他のどの年代の

Angiopathy with impaired glucose uptake could be an indicator of psychiatric disorders?

— Through the creation and analysis of a novel mouse model of nutritional environment dependence —

\*公益財団法人東京都医学総合研究所精神行動医学研究分野 神経細胞分化研究室 (〒156-8506 東京都世田谷区上北沢 2-1-6) Shinobu Hirai, Haruo Okado : Laboratory of Neural development, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science. 2-1-6, Kamikitazawa, Setagaya-Ku, Tokyo 156-8506, Japan

【平井 志伸 E-mail : hirai-sn@igakuken.or.jp】

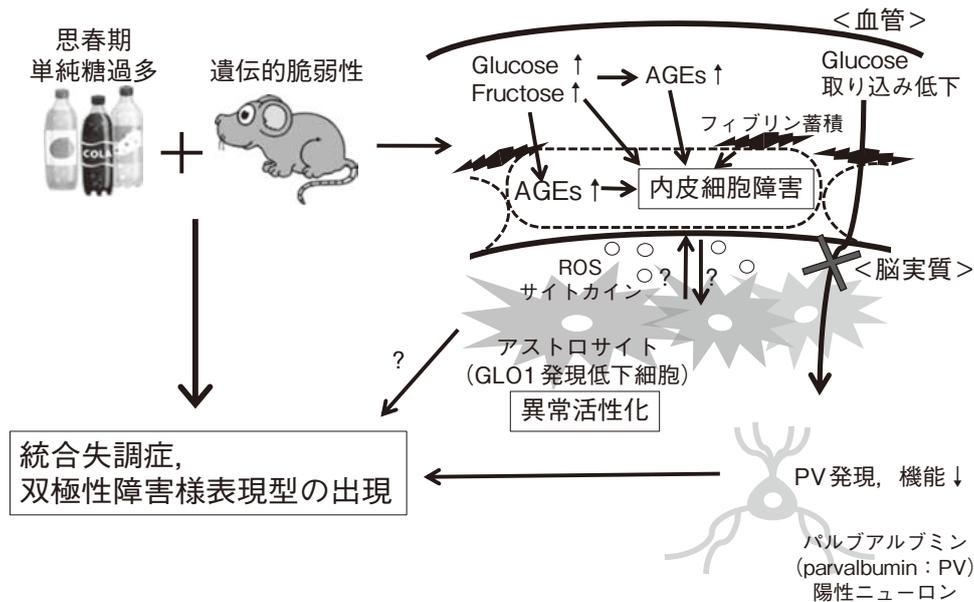


図1 本モデルマウスの概念図

思春期の単純糖摂取過多は血中のブドウ糖 (Glucose), 果糖 (Fructose) 濃度上昇を招く。それらは終末糖化産物 (AGEs) の産生増加と蓄積をもたらし、血管内皮細胞に障害を与える。また、Glyoxylase-1 (GLO1) の発現低下と単純糖摂取によりアストロサイトも異常活性化を呈する。結果的に、血中から脳実質への Glucose 取り込み阻害が生じる。誌面の都合上詳細は割愛したが、ミクログリアの炎症反応も検出される。血管内皮細胞, アストロサイト, ミクログリアの障害が、総じてパルブアルブミン陽性ニューロンの機能低下を惹起すると考えられる。

それと比べても高い<sup>6)</sup>。実際に上記2疾患の患者の24時間のダイエットレコードを行うと、健常者と比べて単純糖の摂取量が約2倍高く、その差は他のどの食品よりも顕著な優位差を示している<sup>3, 11)</sup>。砂糖を多量に摂取する患者の2年後の疾患重篤度を比べると、摂取量に依存して優位に高いことが報告されているが<sup>10)</sup>、患者は治療薬の副作用、運動不足、摂取カロリー過多等の問題も同時に抱えていることも多く、他の要因の影響が拭えない。また、単純糖の摂取過多が、疾患自体の発症に関与するの可否かは不明である。長期にわたる食事内容と疾患発症とのより直接的な関係を検証する前向きコホート研究が始まっているため、その結果が待たれる。筆者らは、マウスを用いることで思春期の単純糖摂取過多と精神疾患発症との因果関係の検証を試みた。

a. 方法

食事による環境要因として、炭水化物源を砂糖とする砂糖過多食 (砂糖はブドウ糖 [Glucose] と果糖 [Fructose] が結合した二糖類) を作成しマウスの思春期から青年期にあたる時期に給餌した。そのコントロール食としてデンプン含有食、つまり炭水化物源として一般的な白米や小麦を想定した餌を設定した。また、遺伝的要因としてSZやBD患者にお

いて活性低下や発現低下が報告されている Glyoxylase-1 (GLO1) という酵素のヘテロ接合体を GLO1 発現低下モデルとして選択した<sup>4, 9, 17)</sup>。GLO1 は細胞を糖化および、酸化ストレスから防御する役割をもつ酵素であり<sup>16)</sup>、発現低下は砂糖の摂取過多による影響を増悪することが予測できる。最後に、本モデルマウス解析により新たに見いだされた所見が、SZ, BD 患者死後脳でも見いだされるかを検討することで、その所見が一般性を有するのかの検証を行った。

b. 結果

SZ, BD モデルマウスにおける特徴的な所見 (作業記憶低下, 驚愕抑制反応低下, パルブアルブミン陽性神経細胞の発現・機能低下等) の一部が砂糖過多食を給餌した野生型マウスに出現し、GLO1 の発現低下を伴うと決定的に増悪した。つまり、単純糖の摂取過多は患者にみられる単なる所見ではなく、疾患発症の環境要因となる可能性を明らかにした。

次に、このモデルマウスに行動、組織学的異常をもたらす要因の検証を行うため、脳内で生じている現象の検討を行った。単純糖の摂取過多は非酵素学的反応によって生じる種々の終末糖化産物 (advanced glycation endproducts : AGEs) の産生反

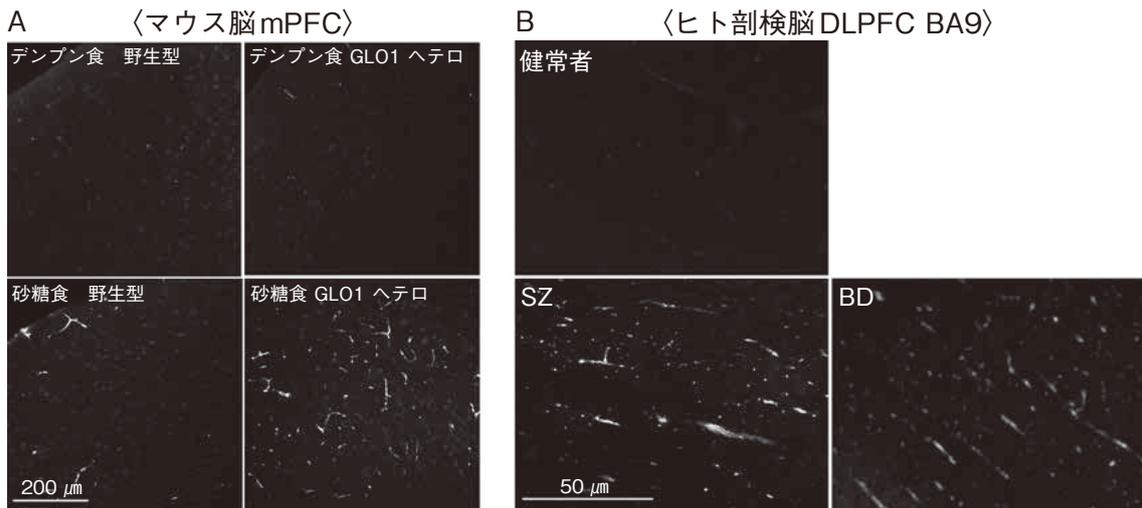


図2 モデルマウス, およびヒト剖検脳の毛細血管障害の像

A: マウス内側前頭前野 (mPFC) および, B: 健常者, 統合失調症患者 (SZ), 双極性障害患者 (BD) の背外側前頭前野 (DLPFC) 切片を用いた。砂糖食を給餌したGLO1ヘテロマウス, SZおよびBD患者の毛細血管内皮細胞には顕著にFibrinが蓄積し, 内皮細胞が障害されていることを示す。白い線のようにみえるのが血管内皮細胞の血管内腔側に蓄積するFibrin。

応 (糖化反応) を促進する。AGEs は, 文字通りこれ以上化学的に反応しない物質であるとともに, さらに酸化ストレスや炎症起点となり細胞障害を誘導することが知られている<sup>2)</sup>。そこで, 先のモデルマウスにAGEsや炎症反応が生じているのかを検証したところ, 砂糖食を給餌したマウスの毛細血管の内皮細胞内にある種のAGEsが蓄積していること, アストロサイトやミクログリアの炎症反応が生じていることを見いだした。またこれらは, GLO1ヘテロ欠損を背景とすると決定的に増悪した。そこで, 毛細血管の障害を検証する目的で, Fibrinの定量を行った。Fibrinは血液凝固過程において, 血小板と共に重合するタンパク質であるが, 実は種々のストレス刺激 (機械的な損傷, 感染, 炎症時等) によっても血管内腔に蓄積することが報告されている<sup>7)</sup>。砂糖食を給餌したGLO1半減マウスにおいてのみ顕著なFibrin蓄積, つまり毛細血管障害の所見を認めた。また, アストロサイトと血管内皮細胞は協調しさまざまな生理活性物質, 代謝産物, イオンの血中から脳実質内への輸送を担っているため, 代表的な代謝物であるGlucose輸送の健全性を測定した。すると, 遺伝要因, 環境要因それぞれ単独のリスクを背負ったマウス群でも血中から脳実質へのGlucose輸送が低下傾向を示し, 2種のリスクが重なるとその低下は決定的となった。興味深いことに, 砂糖給餌の開始とともに血流改善薬, 抗炎症薬として使用されるアスピリンを低容量で与え続けると, 上記の血管内皮細胞障害が予防できるとともに,

Glucose取り込み障害も軽減され, 一部の異常行動も予防できた。

最後に, マウスモデルで観察された毛細血管障害が一般性を有するのかを検証するため, 患者死後脳を用いてFibrin蓄積を指標とする血管障害の有無を定量した。年齢, 性別がマッチしたコントロール群 (12名) と比較し, SZ患者 (10名), BD患者 (9名) は有意に増悪した脳毛細血管障害の所見を示した。

以上の結果から, 3つの結論を提案したい。①, 思春期の単純糖摂取過多は成人期における精神疾患発症の環境リスク要因となりうる。②, ①によって精神疾患様症状を呈したマウスは毛細血管障害やGlucose取り込み低下を伴い, アスピリンの低容量処置によって行動異常の軽減とともに血管障害やGlucose取り込み低下が予防される。③, ②の毛細血管障害は実際の患者死後脳でも検出され一般性を有すると考えられる。

### 3. 考察

筆者らの結果で注目すべき点の1つに, 毛細血管障害を示した患者群のheterogeneityが挙げられる。今回, 使用させていただいた死後脳はGLO1の変異や砂糖の摂取過多とは無関係に集めた集団である。つまり, さまざまな遺伝的背景, 生育環境, 社会生活環境に置かれた患者において, 同様の脳毛細血管障害が検出されたことになる。近年, 砂糖過

多以外の環境要因によるストレス（社会的敗北や養育放棄、感染モデル等）も血管障害に収斂するという報告がモデル生物を用いて相次いでいる<sup>1, 8)</sup>。つまり、環境ストレスに、適当な遺伝要因（もしくは相加、相乗的な環境要因もありうるかもしれない）が重なると、脳毛細血管障害を引き起こし、精神疾患に特徴的なミクログリアやアストロサイトの炎症反応の惹起へとつながることが予想される。また、脳血管に障害を与える環境ストレスが、脳以外の血管障害も惹起する可能性も容易に推察される。精神疾患の患者は、心疾患における死亡率が高いことが知られている<sup>5, 12)</sup>。筆者らの結果はそれを支持する1つの環境要因の発見でもあり得ると考えられる。上記の心疾患の発症は抗精神病薬投与における副次的な反応による糖尿病や高血圧に由来する血管障害とも考えられるが、薬剤使用前のSZ, BD患者群においても心疾患合併率が有意に高いという調査が散見されることを考えると、副作用以外の要因も念頭におく必要があると考える<sup>13)</sup>。最後に、本研究で使用した患者脳はSZとBDに限られたが、毛細血管障害の選択性、一般性をより深く理解するためには、うつ病などの他の精神疾患における血管障害の有無、およびパーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)などの神経疾患患者の血管障害状況との比較も今後は必要であると考えられる。

### おわりに

近年、SZ, BD, うつ病, 不安障害という疾患名での分類ではなく、大きなスペクトラムの概念で精神疾患を理解する傾向が進んでいる。種々の精神疾患に共通して生じる症状を理解するために、疾患名横断型の共通中間表現型の発見、解析が待たれる。今回SZ, BD患者に共通して検出した毛細血管障害はこれに該当すると考える。今後この血管障害が、疾患名を縦断して生じる何某かの行動変化とリンクしているのかの検証を行なっていきたい。

開示すべき利益相反は存在しない。本論文に記載した研究内のすべての動物実験は東京都医学総合研究所の動物実験規定に従って遂行し、ヒト死後脳研究に関しては倫理的配慮に留意し、福島県立医大および、東京都医学総合研究所のヒト対象実験倫理規定に沿って研究を行った。

### 文 献

1) Banks WA, Gray AM, Erickson MA, et al (2015) Lipopolysaccharide-induced blood-brain barrier dis-

ruption: roles of cyclooxygenase, oxidative stress, neuroinflammation, and elements of the neurovascular unit. *J Neuroinflammation*, 12 : 223.

- 2) Cai W, He JC, Zhu L, et al (2006) Advanced glycation end product (AGE) receptor 1 suppresses cell oxidant stress and activation signaling via EGF receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103 (37) : 13801-13806.
- 3) Elmslie JL, Mann JI, Silverstone JT, et al (2001) Determinants of overweight and obesity in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 62 (6) : 486-491.
- 4) Fujimoto M, Uchida S, Watanuki T, et al (2008) Reduced expression of glyoxalase-1 mRNA in mood disorder patients. *Neurosci Lett*, 438 (2) : 196-199.
- 5) Kritharides L, Chow V and Lambert TJ (2017) Cardiovascular disease in patients with schizophrenia. *Med J Aust*, 206 (2) : 91-95.
- 6) Lien L, Lien N, Heyerdahl S, et al (2006) Consumption of soft drinks and hyperactivity, mental distress, and conduct problems among adolescents in Oslo, Norway. *Am J Public Health*, 96 (10) : 1815-1820.
- 7) Luyendyk JP, Schoenecker JG and Flick MJ (2019) The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. *Blood*, 133 (6) : 511-520.
- 8) Menard C, Pfau ML, Hodes GE, et al (2017) Social stress induces neurovascular pathology promoting depression. *Nat Neurosci*, 20 (12) : 1752-1760.
- 9) Miyashita M, Arai M, Kobori A, et al (2014) Clinical features of schizophrenia with enhanced carbonyl stress. *Schizophr Bull*, 40 (5) : 1040-1046.
- 10) Peet M (2004) International variations in the outcome of schizophrenia and the prevalence of depression in relation to national dietary practices: an ecological analysis. *Br J Psychiatry*, 184 : 404-408.
- 11) Ratliff JC, Palmese LB, Reutenauer EL, et al (2012) The effect of dietary and physical activity pattern on metabolic profile in individuals with schizophrenia: a cross-sectional study. *Compr Psychiatry*, 53 (7) : 1028-1033.
- 12) Seligman F and Nemeroff CB (2015) The interface of depression and cardiovascular disease: therapeutic implications. *Ann N Y Acad Sci*, 1345 : 25-35.
- 13) Stahl SM, Mignon L and Meyer JM (2009) Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand*, 119 (3) : 171-179.
- 14) Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, et al (1996)

- Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Arch Gen Psychiatry*, 53 (1) : 25-31.
- 15) Szöke A, Pignon B and Schürhoff F (2019) Schizophrenia risk factors in exceptional achievers : a re-analysis of a 60-year-old database. *Sci Rep*, 9 (1) : 1294.
- 16) Thornalley PJ (1998) Glutathione-dependent detoxification of alpha-oxoaldehydes by the glyoxalase system : involvement in disease mechanisms and antiproliferative activity of glyoxalase I inhibitors. *Chem Biol Interact*, 111-112 : 137-151.
- 17) Toyosima M, Maekawa M, Toyota T, et al (2011) Schizophrenia with the 22q11.2 deletion and additional genetic defects : case history. *Br J Psychiatry*, 199 (3) : 245-246.

---

---

■ **ABSTRACT**

**Angiopathy with impaired glucose uptake could be an indicator of psychiatric disorders?**

— **Through the creation and analysis of a novel mouse model of nutritional environment dependence** —

Shinobu Hirai, Haruo Okado

*Laboratory of Neural development, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences,  
Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science*

Dietary sugar in humans has increased dramatically in the modern era. However, it is unclear whether and how high sugar diets affect the pathogenesis of psychiatric disorders. Here we first investigated causal relationship between excess sugar intake and development of psychiatric disorders using mice. We demonstrate that a high sugar diet induces expression of schizophrenia and bipolar disorder-associated phenotypes in mice deficient for glyoxalase-1, an enzyme associated with psychiatric disorders and involved in the detoxification reaction in glycation processes. We found that a high sugar diet increased nondiabetic vascular damage in glyoxalase-1 mutant mice, and reduced glucose uptake into the brain parenchyma. Chronic aspirin treatment protected vascular damage, increased glucose uptake into the brain, and prevented development of several psychiatric-associated phenotypes. Postmortem analysis of brains from patients with schizophrenia and bipolar disorder revealed similar vascular damage to what we observe in our mutant mice. Our results indicate that schizophrenia is associated with vascular damage likely caused by metabolic dysfunction.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 32 (4) : 191-195, 2021)

---

---