

疾患に関連する糖鎖「ポリシアル酸」の高精度測定法を開発 統合失調症など精神疾患の診断・治療への応用に期待

【本研究のポイント】

- ・主に脳に存在し、精神疾患で変動することが知られているユニークな糖鎖^{注1)}、ポリシアル酸^{注2)}の簡便で高精度かつ高感度な測定法を開発。
- ・マウスの発達、老化において脳領域特異的にポリシアル酸が変動していることを発見。
- ・統合失調症^{注3)}モデルマウスおよび統合失調症患者の血中に存在するポリシアル酸が野生型マウスおよび健常者血中に比べ増加していることを発見。

【研究概要】

名古屋大学糖鎖生命コア研究所および大学院生命農学研究科の羽根 正弥 助教、佐藤 ちひろ 教授らの研究グループは、主に脳内の記憶や情動などに関わる領域に存在し、その不全が精神疾患やがんなどの疾患に関連する可能性があるユニークな糖鎖、ポリシアル酸の高精度かつ高感度な測定法を開発しました。

開発した方法を用いて、胎児期から各発達段階および老齢期までのマウスの脳内および血中ポリシアル酸の正確な定量を行ったところ、脳の領域特異的にポリシアル酸がダイナミックに変動していること、血中においても脳内同様に老化により変動していることを明らかにしました。

また、統合失調症様の症状を示すモデルマウスを用いて血中ポリシアル酸量を測定したところ、野生型マウスよりもその量が増加していました。また、統合失調症患者および慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)患者の血液について、統合失調症患者では健常者よりもポリシアル酸量が増加する一方、CIDP 患者では健常者と変わらないことが明らかになり、ポリシアル酸の血中濃度は疾患特異的に変化することが示されました。現在、統合失調症などの精神疾患患者数は増加の一途をたどっていますが、その客観的指標に基づく診断は困難な状況です。今後、血中ポリシアル酸が疾患特異的に変動するメカニズムが解明され、診断や治療の助けとなるバイオマーカー^{注4)}として利用されることが大いに期待されます。

本研究成果は、2025年5月30日(日本時間)付国際学術雑誌『Scientific Reports』に掲載されました。

【研究背景】

シアル酸という酸性の単糖が直鎖状につながった構造であるポリシアル酸(図 1)という糖鎖は古くから正常な脳の発達および機能に重要であることが知られており、本研究グループはこれまでに、遺伝的な要因およびストレスなどの環境要因により、構造不全を起こすことを明らかにし、とりわけ精神疾患とポリシアル酸の関連に着目した研究を進めてきました。しかし、ポリシアル酸はそのユニークな物理学的および化学的性質から正確な定量が難しく、簡便で高精度および高感度な測定法の開発が渴望されていました。

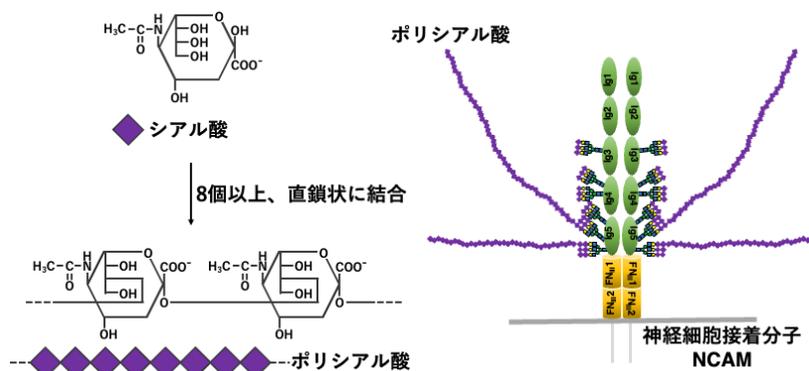


図 1 ポリシアル酸

【測定法の開発】

本研究において研究グループはポリシアル酸構造を認識する抗体に着目し、新たに検出抗体ペアを開発し、さらにそれらを応用した Sandwich-ELISA 測定法を開発しました。Sandwich-ELISA では認識する部分の異なる2種類の抗体をそれぞれ捕捉抗体と検出抗体として用いることが重要ですが、本法のポイントは検出抗体に新たに開発したリコンビナント抗体^{注 5)}のペアを用いることです。抗体による測定ではその結果が真の結果なのか、非特異的結合と呼ばれる偽陽性の結果なのかを見極める必要があります。特に抗糖鎖抗体は偽陽性となる場合が多く、特異的な酵素消化による感受性を検証することにより評価されています。

今回開発したリコンビナント抗体のペアは、ポリシアル酸構造を認識するポジティブ抗体(pAb)と、その抗体のポリシアル酸認識アミノ酸を1つ変異させて、抗体そのものの構造は保持したまま結合活性だけを消失させたネガティブ抗体(nAb)のペアになります。抗体によって非特異的結合の起こりやすさは変わりますが、今回の抗体ペアでは構造がほぼ同一であるため pAb と nAb の非特異的結合は同様であり、pAb の結果から nAb の結果を差し引きするだけで、高精度なポリシアル酸の測定を可能にしました。また、入手が難しい検証用の特異的酵素は必要なくなりました。また、ポリシアル酸はその物理化学的な性質から通常の ELISA 用プレートには固相化されにくい特徴があり、抗ポリシアル酸抗体によりポリシアル酸を捕捉する Sandwich-ELISA とすることで高感度化を達成しました。

【マウス脳および血中ポリシアル酸の定量】

これまで脳の領域および血中のポリシアル酸は、その測定法の煩雑さや感度の問題から詳細かつ高精度な定量解析は行われていませんでした。本研究グループは、開発した方法を用いて胎児期から老齢期までの各時期のマウスの脳領域および血中のポリシアル酸を定量しました。その結果、出生まで増加し出生後に著しく減少するという大きな特徴が全脳領域においてみられましたが、その減少は老化に伴い、脳領域によって特異的に異なることが明らかになりました。また生後1年後に特徴的な一過的なポリシアル酸発現上昇が見られ、老化の進行に対するレジリエントな現象であることが示唆されました(図2)。本研究で解析した脳領域は記憶や情動などに関わる領域であり、脳の発達および老化における高次脳機能の変化を理解する上で重要な知見になると考えられます。

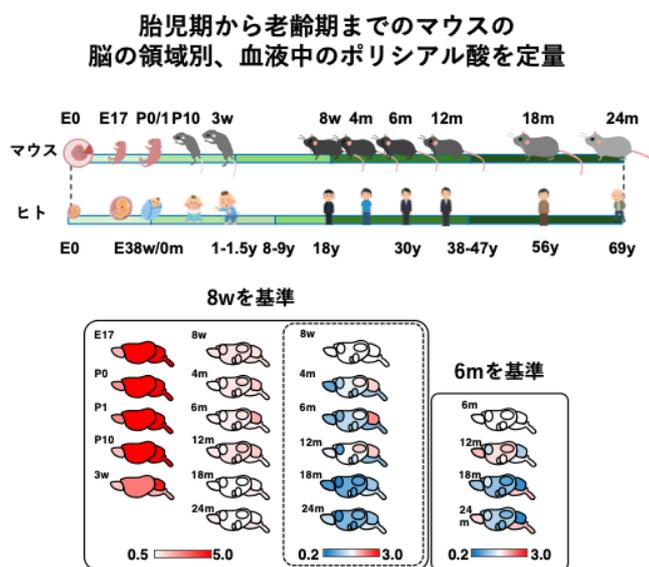


図2 マウス脳内ポリシアル酸の時期・領域特異的な変動

【統合失調症モデルマウスおよび患者血液での測定】

さらに本方法を用いて統合失調症モデルマウスの血中のポリシアル酸を定量しました。その結果、野生型マウスと比較して統合失調症モデルマウスの血中のポリシアル酸が有意に増加していることが明らかになりました。

また、名古屋大学大学院医学系研究科精神疾患病態解明学の尾崎 紀夫 特任教授らのグループとともに統合失調症患者の血液、名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学の勝野 雅央 教授らのグループとともに慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)患者の血中のポリシアル酸量を測定しました。その結果、統合失調症患者の血中のポリシアル酸が、モデルマウスと同様に健常者に比べて増加していることが明らかになりました。一方で、ポリシアル酸との関わりが見出されていない CIDP 患者の血中ポリシアル酸は健常者と同程度で差がありませんでした。

【成果の意義】

ポリシアル酸はさまざまな脳機能やそれに関連する疾患に関わっており、重要な脳内糖鎖分子です。近年糖鎖の構造解析には質量分析が有用ですが、生体内にはポリシアル酸のような質量分析では解析困難な難同定糖鎖といわれる重要な糖鎖分子が数多く存在します。今回、ポリシアル酸の簡便で高精度および高感度な測定法が開発されたことによって、マウスの脳発達におけるポリシアル酸の定量的変動が証明されたことは、学術的に大きな寄与が見込まれます。また、ポリシアル酸が疾患関連糖鎖であることからそれら関連疾患の新たな診断や治療法の開発への応用が期待されます。

本研究は、主に AMED 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業「糖鎖利用による革新的創薬技術開発事業」研究開発領域内の「ポリシアル酸認識機構を基盤とする精神疾患と癌の診断・治療の技術革新研究」、AMED 革新的先端研究開発支援事業「プロテオスタシスの理解と革新的医療の創出」研究開発領域内の「精神疾患関連分子ポリシアル化 NCAM を利用した診断および治療に向けた基盤的研究」および科研費(B)「精神疾患に関わる血中新奇ポリシアル酸の構造、起源および機能解析」(25K02224)の支援の元に行われたものです。またヒューマングライコムアトラスプロジェクト(HGA)および共同利用共同研究拠点 糖鎖生命科学連携ネットワーク拠点(J-Glyconet)からも一部支援されています。

【用語説明】

注 1)糖鎖:

糖鎖は我々の体を形作る全ての細胞を覆い、細胞と外界が接する境界で活躍している。核酸、タンパク質に続く第三の生命鎖と呼ばれ、細胞を構成するタンパク質や脂質に結合し、細胞の接着、分化、免疫、感染など多くの生命現象において重要な役割を果たしている。

注 2)ポリシアル酸:

ポリシアル酸はシアル酸という酸性の糖が 8 個以上直鎖状に連なった酸性糖鎖。神経の新生や移動などに重要な役割を持ち、精神疾患との関わりが示唆されている。

注 3)統合失調症:

幻覚や妄想と現実の区別が難しく、異常な思考や行動、うつ症状、認知機能の低下など多岐にわたる症状を示し、社会生活に大きな問題を生じる精神疾患。原因は遺伝要因だけでなくストレスなどの環境要因も複雑に関わることが示唆されているが、詳細は未解明。

注 4)バイオマーカー:

生体の状態や変化を示す指標になる分子のことで、健常時との比較で疾患の診断等を可能にする。

注 5)リコンビナント抗体:

遺伝子組換え技術を用いて、抗体遺伝子を細胞などで発現させた抗体。従来の動物由来の抗体調製法とは異なり、遺伝子情報から抗体を生産する。

【論文情報】

雑誌名:Scientific Reports

論文タイトル:A highly sensitive quantitative method of polysialic acid reveals its unique changes in brain aging and neuropsychiatric disorders

著者:(太字は本学関係者)

羽根 正弥 名古屋大学糖鎖生命コア研究所・大学院生命農学研究科研究科 助教
奈良村 文音 名古屋大学大学院生命農学研究科研究科 博士前期課程
早川 開都 名古屋大学大学院生命農学研究科研究科 博士後期課程
阿部 智佳羅 名古屋大学糖鎖生命コア研究所 博士研究員
中川 貴博 名古屋大学大学院生命農学研究科研究科 博士後期課程
久島 周 名古屋大学医学部附属病院 ゲノム医療センター 病院講師
古川 宗磨 名古屋大学大学院医学系研究科 客員研究者
深見 祐樹 名古屋大学大学院医学系研究科 特任助教
池上 啓介 九州大学大学院農学研究院 准教授
西郷 和真 近畿大学病院・近畿大学大学院医学研究科 臨床教授
楠 進 近畿大学医学部 客員教授
勝野 雅央 名古屋大学大学院医学系研究科 教授
尾崎 紀夫 名古屋大学大学院医学系研究科・糖鎖生命コア研究所 特任教授
北島 健 名古屋大学糖鎖生命コア研究所 特任教授
佐藤 ちひろ 名古屋大学糖鎖生命コア研究所・大学院生命農学研究科研究科 教授

DOI: 10.1038/s41598-025-02583-x

URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-025-02583-x>



東海国立大学機構は、岐阜大学と名古屋大学を運営する国立大学法人です。
国際的な競争力向上と地域創生への貢献を両輪とした発展を目指します。

東海国立大学機構 HP <https://www.thers.ac.jp/>

