

令和元年6月6日現在

機関番号：82609

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K21648

研究課題名（和文）カルボニルストレス性統合失調症の認知機能障害に関する縦断的研究

研究課題名（英文）Longitudinal study of cognitive impairment in carbonyl stress related schizophrenia

研究代表者

小堀 晶子 (KOBORI, Akiko)

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・研究員

研究者番号：60707181

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：カルボニルストレス性統合失調症の認知機能障害の特徴として、視覚認知や社会認知の障害、処理速度と注意の低下が示唆された。加えて、縦断的な検討ではペントシジン値の低下と認知機能検査の得点の上昇が認められ、予後も入院から外来へと転帰に改善が見られた。特に、認知機能検査についてはWAIS-IIIの言語理解と知覚統合を表わす下位検査で得点の上昇がみられた。

本研究の成果は、カルボニルストレス性統合失調症に特徴的な認知機能障害を明らかにし、ペントシジン値と認知機能検査の得点、予後に関連を見出した点にある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、カルボニルストレス性統合失調症に特徴的な認知機能障害を明らかにし、ペントシジン値と認知機能検査の得点に関連を見出した点に意義があり、将来的にピリドキサミンを実用化する際に、認知機能障害への有効性を示す貴重な臨床学的知見となりうる。

研究成果の概要（英文）：Our findings suggested that the neurocognitive features of carbonyl stress in schizophrenia may be associated with dysfunctions in visual perception, social cognition, processing speed, and attention. Moreover, we found that the relationship between reduction of pentosidine and high performance of cognitive functional tests, and prognosis was also improvement in outcomes. Especially, score of subtests, which relate to verbal comprehension and perceptual integration in WAIS-III, elevated.

Our results revealed the neurocognitive features of carbonyl stress, and the relevance of pentosidine and performance of cognitive functional tests and outcomes.

研究分野：精神神経科学

キーワード：カルボニルストレス ペントシジン ビタミンB6 認知機能障害

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

統合失調症は、認知機能の低下により様々な社会生活機能が障害される精神疾患である。近年では地域社会へ根ざした精神科医療が推進されているため、患者が地域社会で自立した生活を送れるように認知機能障害の回復に焦点を当てた研究が活発化してきている (Kurtz, 2008, Medalia, 2009)。しかし、統合失調症における認知機能障害の分子メカニズムはいまだ明らかにされていない部分が多く、有効な治療法も確立されていないのが現状である。

申請者の所属する研究室は、統合失調症多発家系の発端者から Glyoxalase 1 (*GLO1*) 遺伝子にまれなフレームシフト変異を同定した (Arai M, et al., *Arch Gen Psychiatry*, 2010)。*GLO1* は酸化ストレス下で生じる有害なカルボニル化合物を乳酸に解毒する酵素であり、*GLO1* により除去されないカルボニル化合物は糖/脂質との反応により、細胞毒性を有する終末糖化産物 (Advanced Glycation End-products, AGEs) を生じる。また、このカルボニル化合物及び AGEs の除去機構としては、ビタミン B6 (ピリドキサミン) によるスカベンジャー作用が知られている。症例では、*GLO1* 遺伝子のフレームシフト変異により酵素活性が低下し、AGEs のひとつであるペントシジンが血中に蓄積し、ビタミン B6 がその蓄積したカルボニル化合物及び AGEs の除去に動員され低下していた。このように AGEs が血中に蓄積した状態はカルボニルストレスと定義され (Miyata T, et al., *Kindney Int*, 1999) 糖尿病、動脈硬化、心血管障害、腎機能障害などとの関連が確認されている。その後の研究により、統合失調症患者の約 2 割にカルボニルストレスが生じていること (カルボニルストレス性統合失調症) を明らかにしている。

当研究室は、このカルボニルストレス性統合失調症患者を対象に、ピリドキサミンの投与によるカルボニルストレスの除去を治療標的とした世界初の臨床試験を都立松沢病院で行った。その結果、PANSS の陰性症状が有意に低下しただけでなく、被験者の疎通性の改善、現実検討力の回復が認められたことから、カルボニルストレスと統合失調症の認知機能障害の間に関連性が示唆された。

### 2. 研究の目的

上述した背景に加えて、カルボニルストレス性統合失調症の生物学的メカニズムや一部の臨床的特徴は徐々に明らかとなりつつあるものの、ペントシジンやビタミン B6 などのカルボニルストレス関連分子の血中濃度と精神症状や認知機能が継時的にどのように変化しているかは未だ不明である。さらにその因果関係を検証する縦断的研究は行われていない。そこで本研究では、カルボニルストレス性統合失調症の認知機能、及び精神症状の経過を縦断的に評価し、ペントシジン、ビタミン B6 などカルボニルストレス関連分子との関連性を検証することを目的とする。

### 3. 研究の方法

統合失調症を対象として、心理検査 (WAIS-III、WCST 慶応 F-S version) 臨床症状の評価 (Manchester Scale 日本語版) カルボニルストレス関連分子群の生化学的解析を研究期間内に 2 回、1 年の間隔をおいて実施し、カルボニルストレスの主要な関連分子であるペントシジンとビタミン B6 の変化と臨床症状の経過、及び認知機能障害に与える影響を明らかにする。また、予後 (外来・入院) とカルボニルストレスとの関連についても検討を行う。

### 4. 研究成果

カルボニルストレス分子をもとに 59 名の被験者を 4 群 (Group1, pentosidine 正常値/ vitB<sub>6</sub> 正常値群; Group2, pentosidine 正常値/ vitB<sub>6</sub> 低値群; Group3, pentosidine 高値/ vitB<sub>6</sub> 正常値群; Group4, pentosidine 値/ vitB<sub>6</sub> 低値群) にわけた。その後、WAIS-III の下位検査の成績について群間での違いを明らかにするため一元配置分散分析を行った。その結果、絵画完成 (Group1,  $6.9 \pm 3.6$ ; Group2,  $5.5 \pm 3.5$ ; Group3,  $6.7 \pm 3.9$ ; Group4,  $3.2 \pm 1.3$ ;  $F = 3.308$ ,  $P < 0.05$ ,  $\eta^2 = 0.163$ ) 符号 (Group1,  $4.5 \pm 2.6$ ; Group2,  $4.6 \pm 2.7$ ; Group3,  $4.2 \pm 2.4$ ; Group4,  $1.9 \pm 0.7$ ;  $F = 3.391$ ,  $P < 0.05$ ,  $\eta^2 = 0.166$ ) 絵画配列 (Group1,  $5.7 \pm 3.4$ ; Group2,  $5.3 \pm 4.2$ ; Group3,  $5.8 \pm 4.3$ ; Group4,  $2.1 \pm 0.9$ ;  $F = 3.086$ ,  $P < 0.05$ ,  $\eta^2 = 0.159$ ) の 3 つの下位検査で群間に有意差が認められた。有意差の認められた下位検査についてボンフェローニ法による多重比較を行ったところ、該当する 3 下位検査全てにおいて Group4 の得点が Group1 に比べて有意に低下していた。一方、上述した 3 下位検査以外の下位検査の成績に群間で有意差は認められなかった。

次に WCST の結果について群間での違いを明らかにするため一元配置分散分析を行った。その結果、セットの把持障害のみで群間に有意差が認められた (Group1,  $1.8 \pm 1.6$ ; Group2,  $1.3 \pm 1.2$ ; Group3,  $1.5 \pm 1.7$ ; Group4,  $3.4 \pm 2.4$ ;  $F = 3.703$ ,  $P < 0.05$ ,  $\eta^2 = 0.171$ )。ボンフェローニ法による多重比較を行った結果、Group4 のスコアが Group2、Group3 と比べて有意に増加していた (Group4,  $3.4 \pm 2.4$ ; Group2,  $1.3 \pm 1.2$ ; Group3,  $1.5 \pm 1.7$ ,  $P < 0.05$ )。セットの把持障害を除く他の評価値で群間に有意差は認められなかった。

次に Fig 1~3 に縦断研究を行った 1 ケースのペントシジン、ビタミン B6、葉酸、ホモシステインの推移を示した。このケースは 1 回目の採血時は入院中であったが、2 回目の採血時は退院しており、WAIS-III も採血と同じタイミングで施行した。その結果、ペントシジンは 48%

低下し、ホモステインは20%低下、葉酸は11%上昇していた。

また、2回目のWAISでは全検査IQは1回目95であったが、2回目の検査時は109となり、言語性IQ(100→113)、動作性IQ(90→102)ともに上昇した。特に「単語」「類似」「理解」といった言語理解を表す下位検査得点と、「絵画完成」「絵画配列」といった知覚統合を表す下位検査得点が上昇していた(Fig 4)。

Fig 1 ペントシジンとビタミンB6の推移

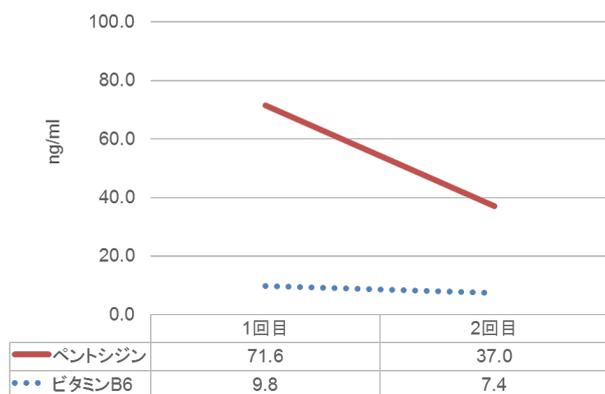


Fig 2 ホモステイン値の推移

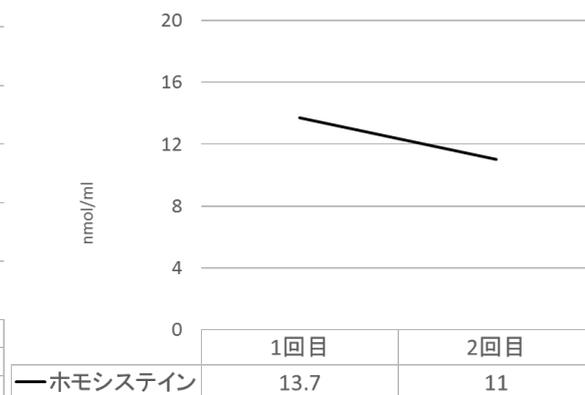


Fig 3 葉酸値の推移

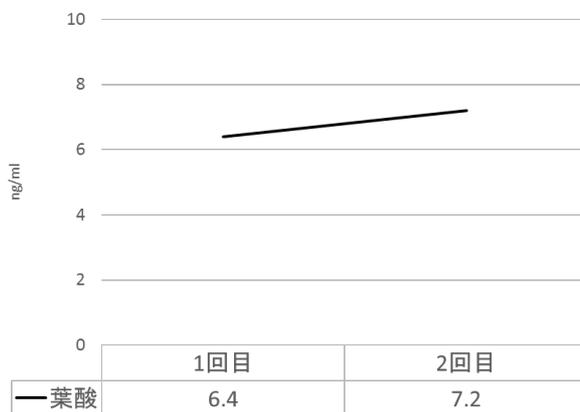


Fig 4. WAIS-III 下位検査の推移



## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計3件)

(1) Miyashita M, Watanabe T, Ichikawa T, Toriumi K, Horiuchi Y, Kobori A, Kushima I, Hashimoto R, Fukumoto M, Koike S, Ujike H, Arinami T, Tatebayashi Y, Kasai K, Takeda M, Ozaki N, Okazaki Y, Yoshikawa T, Amano N, Washizuka S, Yamamoto H, Miyata T, Itokawa M, Yamamoto Y, Arai M : The regulation of soluble receptor for AGEs contributes to carbonyl stress in schizophrenia. *Biochem Biophys Res Commun* 479(3) : 447-452, 2016 (査読有) doi: 10.1016/j.bbrc.2016.09.074.

(2) 新井誠, 宮下光弘, 小堀晶子, 井上智子, 堀内泰江, 鳥海和也, 内田美樹, 畠山幸子, 小幡菜々子, 野原泉, 糸川昌成 : 臨床医学分野における人材育成の強化. 日本生物学的精神学会誌 27 (3): 163-167, 2016 (査読有)

(3) 新井誠, 小堀晶子, 宮下光弘, 鳥海和也, 堀内泰江, 畠山幸子, 内田美樹, 井上智子, 糸川昌成 : カルボニルストレス代謝障害と統合失調症. 日本生物学的精神医学会誌 26 : 27-33, 2015 (査読有)

〔学会発表〕(計 4 件)

(1) A Kobori, S Hatakeyama, Y Horiuchi, K Toriumi, M Miyashita, M Itokawa, H Arai, M Arai. Investigating the association of plasma pentosidine/ serum pyridoxal and cognitive impairment of schizophrenia, 14th IGAKUKEN International Symposium, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Tokyo, 30/June/2016

(2) A Kobori, S Hatakeyama, Y Horiuchi, K Toriumi, M Miyashita, M Itokawa, H Arai, M Arai. Study for the effect of carbonyl stress makers on cognitive impairment of schizophrenia, Society for Neuroscience 45th Annual Meeting, McCormick Place, Chicago, US, 17/October/2015

(3) 小堀晶子, 畠山幸子, 堀内泰江, 鳥海和也, 宮下光弘, 糸川昌成, 新井平伊, 新井誠, 統合失調症の認知機能障害に対するカルボニルストレスの影響、第 45 回日本神経精神薬理学会・第 37 回日本生物学的精神医学会合同年会、タワーホール船堀 (東京都江戸川区) [2015/9/25]

(4) Kobori A, Hatakeyama S, Arai M, Horiuchi Y, Toriumi K, Miyashita M, Arai H, Itokawa M. Effect of carbonyl stress on cognitive impairment in schizophrenia patients, 12th World Congress of Biological Psychiatry, Athens International Conference Centre, Athens, Greece, 14/June/2015

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.igakuken.or.jp/schizo-dep/>

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。