

## 自己評価報告書

平成 23 年 4 月 27 日現在

機関番号：82609

研究種目： 基盤研究 (A)

研究期間：2008-2011

課題番号：20249054

研究課題名 (和文) 特殊な臨床例に着目した統合失調症の病態研究

研究課題名 (英文) Research on pathophysiology of schizophrenia started from a rare case

研究代表者

糸川 昌成 (ITOKAWA MASANARI)

財団法人東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所・参事研究員

研究者番号：40332324

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：精神薬理学

## 1. 研究計画の概要

1000床以上の精神科病床を有する都立松沢病院の敷地内に研究施設が立地する利点を生かし、同病院の豊富な症例から多発家系や染色体異常の症例を収集してきた実績がある。それらの稀な症例における比較的大きな機能変化をもたらす変異/遺伝子の同定に引き続き、培養細胞・モデル動物を用いた変異/遺伝子の機能解析を行う。in vitro で解明された機能変化で明らかとなった病態を死後脳や患者の臨床情報に基づく in vivo study へと発展させる。研究は、①染色体異常の収集と解析、②多発家系の収集と有望な遺伝子の解析、③同定された遺伝子の機能解析と病態についての検討、④遺伝子変異による生体への影響の解析、⑤モデル動物による研究、⑥統合失調症全般での検討、⑦死後脳研究、⑧バイオマーカー・診断法・治療薬の検討、の順番で進めてゆく。なお、研究の進め方として、①、②で同定された遺伝子によって③から⑩の優先順位は異なり、実際には混在して進行する。モデル動物関連で実績のある理化学研究所・東海大学と豊富な臨床サンプルをもつ松沢病院と協力体制を組み、遺伝子研究だけに軸足をおくのではなく、生化学実験、培養実験、死後脳研究といった複数の研究ストラテジーから研究成果を相互に検証する工夫をしている。

## 2. 研究の進捗状況

統合失調症 45 例、対照 61 例の末梢血で終末糖化産物 (Advanced Glycation End-products; AGEs) を計測し、患者の 46.7% で有意な AGEs (pentosidine) の蓄積 (カルボニルストレス) を認めた ( $\chi^2=28.69$ ,  $df=1$ ,  $P<0.0001$ , Odds 比=25.81) (Arai et al.

Arch Gen Psychiatry 2010、読売新聞 6 月 8 日)。患者では AGEs 除去系酵素 glyoxalase1 (GLO1) で 50% 活性低下をもたらすフレームシフト変異や 16% 活性低下を伴う Glu111Ala 多型の Ala ホモ接合体を複数認めた。また、患者では AGEs 抑制効果を持つビタミン B6 が有意に低下しており ( $\chi^2=25.90$ ,  $df=1$ ,  $P<0.0001$ , Odds 比=10.58)、補充療法による治療の可能性が示唆された (特願 2007-214047、薬事日報 2008 年 12 月 8 日、日経産業新聞 2008 年 12 月 8 日)。45 例とは独立した統合失調症 304 例と新しい対照 119 例を用いて AGEs を検討し、患者群で有意な AGEs の蓄積 ( $P<0.0001$ ) とビタミン B6 の低下 ( $P<0.0001$ ) が再現された (未発表)。GLO1 に活性低下を伴う変異が関連したが ( $\chi^2=7.72$ ,  $df=1$ ,  $P=0.005$ , Odds 比=5.63)、変異を持つ症例は 9% に過ぎない。カルボニルストレス性統合失調症の 91% は GLO1 代謝系以外の要因の関与が示唆された。そこで、カルボニル除去系分子である esRAGE (Receptor for AGEs) を検討したところ、統合失調症で対照より有意な低下を認めた ( $\chi^2=16.33$ ,  $df=1$ ,  $P<0.0001$ , Odds 比=6.33) (精神神経学会 2010)。esRAGE の遺伝子 AGER を解析したところ、c.244G>A (Gly82Ser), c.964G>A, c.992G>A の 3 多型において、それぞれ GA, AA は GG より有意に esRAGE の血中濃度が低かった (未発表)。これらから、統合失調症のカルボニルストレスには異種性がある可能性が示唆された。GLO1 の変異やビタミン B6 の寄与以外に、esRAGE の低下の関連が示唆され、その一部に遺伝的発現低下が寄与していることも考えられた。

これまで AGEs 蓄積 (カルボニルストレス)

は末梢血で検討されてきたので、中枢を反映した結果であるか剖検脳を用いて予備的検討を行った。統合失調症 32 例と対照 2 例の前頭葉を用いて pentosidine を計測したところ、平均値で対照の約 2 倍の AGEs 蓄積が患者群で認められた。

GLO1 代謝系はグルタチオン代謝を介してホモシステイン、葉酸の代謝経路と相互関係が示唆される。そこで今年度はこれらの系も検討したところ、葉酸は患者で有意に低下し ( $P < 0.001$ )、ホモシステインは患者で有意に上昇していた ( $P < 0.001$ ) (未発表)。興味深いことに、葉酸代謝の律速酵素 MTHFR の Val222Met 多型で Val が有意に高ホモシステインおよび低葉酸と関連した (未発表)。これら代謝はビタミン B6 濃度とも関連し、ホモシステインと葉酸が正常濃度の患者群に比べ、異常な患者では有意にビタミン B6 の低下が認められた ( $P < 0.001$ )。さらに、ホモシステインの濃度と pentosidine の濃度に有意な正の相関が認められた ( $\rho = 0.823$ ,  $P = 0.003$ )。

PANSS と血中 pentosidine 濃度を検討した。これまでに 24 例の解析が終了し、陰性症状 ( $\rho = 0.551$ ,  $P = 0.002$ ) と総合精神病理評価尺度 ( $\rho = 0.523$ ,  $P = 0.004$ ) において有意な正の相関が認められた。また、外来症例は入院症例より有意に pentosidine 濃度が低かった ( $P = 0.006$ )。縦断追跡が行われた 5 例でも全例が退院後に pentosidine が低下し GLO1 活性が上昇していた (精神神経学会 2010)。抗精神病薬のカルボニルストレスへの関与については、株化リンパ球を用いて抗精神病薬と GLO1 活性について予備的検討を行ったが、活性にはっきりした影響は認められなかった。一方、初発未服薬の症例で AGEs を検討してきた結果、21 歳の男性で前駆期症状を認める ARMS (At Risk Mental State) 症例でカットオフ値を大きく上回る pentosidine 上昇 ( $> 100 \text{ ng/ml}$ ) を認めた。この症例は精神療法とマイナートランキライザーの投与後、カルボニルストレスが消失した ( $< 55.2 \text{ ng/ml}$ ) (発表準備中)。治療前後での PANSS では性症状 ( $P = 0.001$ ) と総合精神病理評価尺度 ( $P = 0.001$ ) において有意な改善が見られ、上述した 24 例の PANSS の相関結果を支持した。

### 3. 現在までの達成度

<区分> ② おおむね順調に進展している。  
<理由> 統合失調症の 4 割に特発性カルボニルストレスが存在することを同定。一部から GLO1 変異を発見し病態にカルボニルストレスが関連することを明らかにした。精神医学誌最高峰の Archives of General Psychiatry に発表することができた。ピリドキサミンの第 1 相試験も有害事象なく有効血中域に達し成功させた。

### 4. 今後の研究の推進方策

PANSS と AGEs 濃度の相関、縦断的追跡による入院 5 例が退院後に AGEs が低下していたこと、AGEs 蓄積を認めた未治療初発患者で治療後に AGEs 低下が認められたことから、AGEs の低下と症状改善の関連が示唆された。そこで、カルボニル消去作用を持つ活性型ビタミン B6 (ピリドキサミン) を用いて臨床治験の準備を進めている。第 1 相試験は第 1 期プロジェクトで終了し、有害事象を認めず安全性が担保された。第 2 相試験は、松沢病院の 10 例を対象に 12 月 27 日厚労省へ治験相談、23 年 2 月に治験届提出、23 年 4 月に治験開始というスケジュールが進行中である。

### 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 28 件)

1. Arai M et al. (29 人中 29 番目)  
Enhanced Carbonyl Stress in a Subpopulation of Schizophrenia. *Arch Gene Psychiatry* 67:589-597 2010 (査読有)
2. Itokawa M et al. (3 人中 1 番目)  
Advanced Research on Dopamine Signaling to Develop Drugs for the Treatment of Mental Disorders: Ser311Cys Polymorphisms of the Dopamine D(2)-Receptor Gene and Schizophrenia. *J Pharmacol Sci* 114:1-5 2010 (査読有)
3. Arai M et al. Society for Neuroscience 38th Annual Meeting, Washington DC, USA [2008/11/18]

[図書] (計 1 件)

1. 糸川昌成 脳と心の分子メカニズム: 発見の瞬間はどのようにして訪れるのか。こころの働きと病・覚醒剤 (NPO 法人脳の世界推進会議編) クバプロ 45-74 2010