

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 24 日現在

機関番号：82609

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22129007

研究課題名（和文）統合失調症を含む精神疾患の病態に關与する網羅的 rare variants の探索

研究課題名（英文）Investigation of rare variants involved in pathogenesis of psychiatric diseases

## 研究代表者

糸川 昌成（ITOKAWA, Masanari）

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・分野長

研究者番号：40332324

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 39,700,000 円

研究成果の概要（和文）：GL01のrare variantから同定された統合失調症のカルボニルストレスは、一般症例の40%でも検出された。カルボニルストレス陽性症例の臨床特徴については、カルボニルストレスを反映する二つの有力なバイオマーカー候補分子であるペントシジンとビタミンB6を用いて163名の統合失調症患者を4群に分類し、統合失調症の精神症状評価尺度であるPANSSを実施して臨床特徴を比較検討した。その結果、カルボニルストレスを呈する患者群では、カルボニルストレスの無い患者群と比較して、入院患者の割合が高く、入院期間が4.2倍と長期に及び、投与されている抗精神病薬の量が多いという特徴が明らかになった。

研究成果の概要（英文）：We previously reported that higher levels of plasma pentosidine, a well known biomarker for AGEs, and decreased serum pyridoxal levels were found in a subpopulation of schizophrenic patients. However, there is as yet no clinical characterization of this subset of schizophrenia. In this study, we found that these patients shared many clinical features with treatment resistant schizophrenia, as defined by Kane et al. These include a higher proportion of in-patients, low educational status, higher frequency and longer duration of hospitalization, and higher doses of anti-psychotic medication compared to patients without carbonyl stress. Interestingly, a number of psychopathological symptoms showed significant association with serum vitamin B6 levels. Our results support the idea that treatment regimes reducing carbonyl stress, such as supplementation of pyridoxamine could provide novel therapeutic benefits for this subgroup of patients.

研究分野：精神医学

キーワード：遺伝子

### 1. 研究開始当初の背景

双生児・養子研究から、統合失調症に遺伝要因が関与することが明らかにされている。遺伝率(heritability)は、およそ80%と算出されており、高血圧の30%、肥満の40-70%と比べても、遺伝要因の大きい疾患である。これまでの統合失調症の分子遺伝学的研究がめざましい成果をあげてきたとは考えられていない。ひとつには、候補遺伝子の関連解析結果が研究者間で一貫しない点が上げられる。スコットランドの染色体転座/精神障害を多発した特殊な1家系で見つかったものである。このように、CVCDの視点ではなく、稀なメンデル型遺伝の発掘、MRVCD (multiple rare variants-common disease)仮説に基づく探索は、統合失調症の異種性の問題を乗り越えられる現実的な方策と考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、次世代シーケンサーを用いたパーソナルゲノム解析により、比較的大きな効果のrare variantを同定し、それをプロトタイプとして一般的な多型へ敷衍し、統合失調症の病態を明らかにすることである。CDCV(common variant-common disease)仮説を前提とせず異種性を念頭においた研究を進めるので、大きな遺伝子効果を共有する小規模で均一な統合失調症サブグループの解明を目標とする。研究期間内に複数のサブグループを明らかにし、共通病理の解明もめざす。

### 3. 研究の方法

1000床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rare variantの同定、さらに培養細胞を用いたrare variant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で確認する。研究は、(1)稀で重篤な症例、合併奇形を持つ症例、多発家系の収集とパーソナルゲノム解析、(2)同定されたrare variantの機能解析と病態についての検討、(3)rare variantによる生体への影響の解析、(4)統合失調症全般での検討、(5)死後脳研究、の手順で進めてゆく。なお、研究の進め方として、特に重篤な用例や多発家系を用いてパーソナルゲノム解析を行うことで、稀だが大きな遺伝子効果を持つrare variantを効率よく同定するのが本研究の特徴である。

### 4. 研究成果

GL01のrare variantから同定された統合失調症のカルボニルストレスは、一般症例の40%でも検出された。カルボニルストレス

陽性症例の臨床特徴については、カルボニルストレスを反映する二つの有力なバイオマーカー候補分子であるペントシジンとビタミンB6を用いて糖尿病と腎機能障害を除外した163名の統合失調症患者を4群に分類し、カルテ調査と統合失調症の精神症状評価尺度であるPositive And Negative Syndrome Scale (PANSS)を実施して臨床特徴を比較検討した。その結果、カルボニルストレスを呈する患者群(カルボニル群、group 4)では、カルボニルストレスの無い患者群(非カルボニル群、group 1)と比較して、入院患者の割合が高く(カルボニル群:80.8%、非カルボニル群:23.9%、 $p<0.0001$ )、入院期間が4.2倍と長期に及び(カルボニル群: $17.4\pm 16.9$ 、非カルボニル群: $4.2\pm 9.2$ 、 $p<0.001$ 、単位:年)、投与されている抗精神病薬の量が多い(カルボニル群: $1143.9\pm 743.6$ 、非カルボニル群: $773.8\pm 652.4$ 、 $p<0.05$ 、単位:mg/日、CP換算)という特徴が明らかになった(Miyashita et al. Schizophr Bull. 40:1040-1046, 2014)。この特徴はKaneらが定義する治療抵抗性統合失調症の特徴に類似していると考えられた。

### 5. 主な発表論文等

(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6件)

糸川昌成. 脳と心-分子生物学は精神疾患を解明するのか-. 科学哲学 47-2, 2015 査読無

Fabian N Bangel, Kazuo Yamada, Makoto Arai, Yoshimi Iwayama, Shabeesh Balan, Tomoko Toyota, Yasuhide Iwata, Katsuaki Suzuki, Mitsuru Kikuchi, Tasuku Hashimoto, Nobuhisa Kanahara, Norio Mori, Masanari Itokawa, Oliver Stock, Takeo Yoshikawa. Genetic analysis of the glyoxalase system in schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2015 Jun 3;59:105-10 査読有

Miyashita M, Arai M, Kobori A, Ichikawa T, Toriumi K, Niizato K, Oshima K, Okazaki Y, Yoshikawa T, Amano N, Miyata T, Itokawa M. Clinical features of schizophrenia with enhanced carbonyl stress. Schizophr Bull. 2014 Sep;40(5):1040-6 doi:10.1093/schbul/st 査読有

Makoto Arai, Mitsuhiro Miyashita, Akiko Kobori, Kazuya Toriumi, Yasuo Hoiuchi, and Masanari Itokawa. Carbonyl stress and schizophrenia. Psychiatry and Clinical Neuroscience 2014 68:655-665, 2014 doi:10.1111/pcn.12216 査読有

Itokawa M, Miyashita M, Arai M, Miyata T. Carbonyl stress in schizophrenia. Biochem Soc Trans 42(2):468-72, 2014 doi:10.1042/BST20140044 査読有

Arai M, Nihonmatsu-Kikuchi N, Itokawa M, Rabbani N, Thornalley PJ. Measurement of glyoxalase activities. *Biochem Soc Trans* 42(2):491-4, 2014  
doi:10.1042/BST20140010 査読有

〔学会発表〕(計 19 件)

糸川昌成. 精神疾患の脳科学-脳の部品を 25 年間研究してみた-. 「精神医学の科学哲学-精神疾患概念の再検討-」第 4 回研究会, 東京大学(東京都文京区)[2015/03/29]

糸川昌成. [会長講演]. 脳と心-脳の部品を 25 年間研究してみた-. 第 10 回日本統合失調症学会, 都市センターホテル(東京都千代田区)[2015/03/28]

内田美樹, 井上智子, 新井誠, 小堀晶子, 畠山幸子, 木村慧心, 土橋いつか, 楯林義孝, 糸川昌成. 『カルボニルストレスを含む代謝異常と統合失調症のヨガ療法の効果研究』冠者毎の出来事と状態変化からみた効果検証~敢えてのナラティブ・アプローチ. 第 10 回日本統合失調症学会, 都市センターホテル(東京都千代田区)[2015/03/28]

井上智子, 内田美樹, 新井誠, 小堀晶子, 畠山幸子, 木村慧心, 土橋いつか, 楯林義孝, 糸川昌成. カルボニルストレスを含む代謝異常と統合失調症のヨガ療法の効果研究: 統合失調症患者 5 症例に対する予備研究の結果報告. 第 10 回日本統合失調症学会, 都市センターホテル(東京都千代田区)[2015/03/28]

小堀晶子, 畠山幸子, 新井誠, 堀内泰江, 鳥海和也, 宮下光弘, 新井平伊, 糸川昌成. 統合失調症の認知機能障害とカルボニルストレスの関連. 第 10 回日本統合失調症学会, 都市センターホテル(東京都千代田区)[2015/03/28]

前川素子, 山田和夫, 豊島学, 大西哲生, 岩山佳美, 島本知英, 豊田倫子, 岡田洋平, 赤松和土, 糸川昌成, 岡野栄之, 吉川武男. 頭皮の毛根細胞を用いた統合失調症診断補助バイオマーカーの開発. 第 10 回日本統合失調症学会, 都市センターホテル(東京都千代田区)[2015/03/28]

新井誠, 宮下光弘, 小堀晶子, 堀内泰江, 鳥海和也, 畠山幸子, 糸川昌成. カルボニルストレス性統合失調症のトランスレーショナル研究. 第 10 回日本統合失調症学会, 都市センターホテル(東京都千代田区)[2015/03/27]

大西哲生, 渡辺明子, 大羽尚子, 岩山佳美, 豊島学, 島本知英, 新井誠, 山田一之, 市川智恵, 前川素子, 野崎弥生, 糸川昌成, 吉川武男. 染色体転座をともなう統合失調症症例の転座点に存在する転写調節因子の生物学的役割. 第 10 回日本統合失調症学会, 都市センターホテル(東京都千代田区)[2015/03/27]

宮下光弘, 新井誠, 小堀晶子, 鳥海和也, 堀内泰江, 市川智恵, 新里和弘, 大島健一,

高橋克昌, 石本佳代, 徳永太郎, 岡崎祐士, 吉川武男, 天野直二, 宮田敏男, 糸川昌成. カルボニルストレス性統合失調症におけるビタミン B6 補充臨床試験. 第 10 回日本統合失調症学会, 都市センターホテル(東京都千代田区)[2015/03/27]

豊島学, 岡田洋平, 赤松和土, 糸川昌成, 岡野栄之, 吉川武男. 統合失調症特殊例の神経発達・神経分化における分子病態解析. 第 10 回日本統合失調症学会, 都市センターホテル(東京都千代田区)[2015/03/27]

糸川昌成, 新井誠, 宮下光弘, 鳥海和也, 堀内泰江, 小堀晶子. 統合失調症のパーソナルゲノム研究. 新学術領域脳疾患パーソナルゲノム 平成 26 年度班会議, 東京大学(東京都文京区)[2015/01/31]

糸川昌成. 統合失調症の病態研究 - 症候群から疾患を抽出するところみ -. 九州大学先端融合医療レドックスナビ研究拠点若手研究者主催シンポジウム, 九州大学医学部百年講堂(福岡県福岡市)[2015/01/27]

糸川昌成. [座長]. Over the dopamine hypothesis of schizophrenia; to the new horizon in early psychosis. the 9th International Conference on Early Psychosis, Tokyo. [2014/11/17]

糸川昌成. [シンポジウム]. 酸化ストレス・炎症と精神疾患. 第 36 回日本生物学的精神医学会, 奈良県文化会館, 奈良県新公会堂(奈良県奈良市)[2014/10/29]

糸川昌成. 代謝疾患としての統合失調症 - 希少症例からのアプローチ -. 第 54 回日本臨床化学会年次学術集会, 東京大学(東京都文京区)[2014/09/06]

糸川昌成, 新井誠, 宮下光弘, 鳥海和也, 堀内泰江, 小堀晶子. 統合失調症のパーソナルゲノム研究. 新学術領域脳疾患パーソナルゲノム 平成 26 年度班会議, 東京大学(東京都文京区)[2014/07/20]

糸川昌成. [シンポジウム]. 希少症例を出発点とする統合失調症の病態研究と治療法の開発 - 異業種と複雑系 -. 第 110 回日本精神神経学会学術総会, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)[2014/06/27]

Masanori Itokawa, Mitsuhiro Miyashita, Kazuya Toriumimi, Akiko Kobori, Makoto Arai. A novel concept of mental illness: Carbonyl stress induced schizophrenia - a Glyoxalase I deficit pedigree with psychosis. 2014 YONSEI BK21 [2014/06/19] PLUS-IGAKUKEN JOINT SYMPOSIUM, Seoul, Korea

糸川昌成. 統合失調症の解明に挑む - 臨床家がなぜ研究をするのか -. 第 21 回脳機能とリハビリテーション研究会学術集会, 千葉県立保健医療大学(千葉市美浜区)[2014/04/20]

6. 研究組織  
(1) 研究代表者

糸川 昌成(ITOKAWA, Masanari)  
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・分野長  
研究者番号：40332324

(2)研究分担者  
瀧澤 俊也(TAKIZAWA, Shunya)  
東海大学・医学部・教授  
研究者番号：70197234

新井 誠(ARAI, Makoto)  
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・副参事研究員  
研究者番号：80356253