

令和 2 年 4 月 21 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K19763

研究課題名（和文）血清カルボニルストレスと脳結合性異常による統合失調症新規診断基準の検討

研究課題名（英文）Investigating a subtype of schizophrenia using carbonyl stress and abnormal connectivity

研究代表者

孫 樹洛（Son, Shuraku）

京都大学・医学研究科・研究員

研究者番号：60771524

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：統合失調症（SC）53人、年齢・性別をマッチした健常群（HC）83人を対象に、血液中のカルボニルストレスとMRIでの脳構造について調べた。カルボニルストレスの評価には終末糖化産物のペントシジンとその代謝過程で低下するピリドキサルを用い、脳構造の評価にはDiffusion Tensor Imaging撮像後、Tract-Based Spatial Statisticsを用いて全脳白質中心部分白質統合性評価をおこなった。ピリドキサル（HC>SC）、ペントシジン（HC<SC）に有意差を認め、統合失調症群においてのみペントシジンとFA値とに負の相関を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回我々は統合失調症におけるカルボニルストレスの亢進が大脳白質構造の異常と関連することを初めて報告した。本研究でその神経学的根拠を示すことにより、統合失調症診断群における脳構造変化に関わる新たな交絡因子の提案、治療抵抗性統合失調症及び精神病発症危険状態へのビタミンB6補充による新規治療・介入法の開発など、統合失調症研究・臨床治療現場に対する学術的意義、社会的意義は大きいと予想される。

研究成果の概要（英文）：A total of 53 patients with schizophrenia and 83 age- and gender-matched healthy controls were recruited. We used plasma pentosidine, an AGE, and serum pyridoxal as carbonyl stress markers. Between-group differences in these carbonyl stress markers and their relationships with white matter integrity were investigated using Tract-Based Spatial Statistics. In the schizophrenia group, plasma pentosidine level was significantly higher and serum pyridoxal level was lower than those of controls. There was a significant negative correlation between plasma pentosidine and white matter integrity in the schizophrenia group, but not in the control group. Our findings suggest that enhanced carbonyl stress is a possible underlying mechanism of white matter microstructural disruption in schizophrenia.

研究分野：脳画像

キーワード：カルボニルストレス 統合失調症 MRI

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、一部の統合失調症の病態に所謂「カルボニルストレス」が関与している可能性が示され、注目を集めている。反応性に富むカルボニル化合物が生体内で蓄積する「カルボニルストレス」は、亢進すると非酵素的反応を経て終末糖化産物が産生され、糖尿病合併症や動脈硬化の増悪などに関連することが知られていた。統合失調症と診断された患者のうち約4分の1の患者においてペントシジンという終末糖化産物の増加、ピリドキサルというビタミンB6の低下を認め (Arai ら、2010)、この群の多くは、治療抵抗性患者であることがこれまでに報告されており (Miyashita ら、2014)、単一疾患と考えられてきた統合失調症のうち、一部の、特に治療抵抗性の患者の病態に、カルボニルストレスの亢進が関わっている可能性を示している。

一方で、*in vitro*における末梢神経髄鞘化モデルでは、ピリドキサルのない環境で終末糖化産物の産生が亢進すると同時に髄鞘形成が著明に低下する (Saitoh ら 2019)。このことは、ピリドキサルの低下が白質の障害を引き起こす可能性を示唆するが、これまで生体内においては検証されていない。

我々の研究を含めたこれまでの脳画像研究では、統合失調症の脳形態異常が繰り返し報告されている。特に、脳白質線維がどの程度一定方向に整っているかを示す「白質統合性」と呼ばれる構造的結合性の指標に関しては、統合失調症群において前頭葉、側頭葉を中心とした広範囲の領域で著明に低下することが知られている (Ellison-Wright ら 2009)。

2. 研究の目的

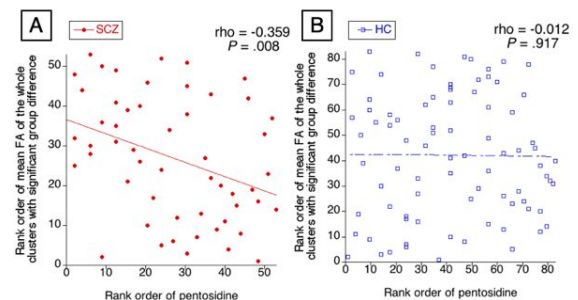
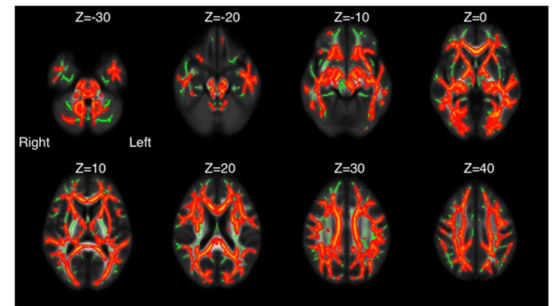
本研究「血清カルボニルストレスと脳結合性異常による統合失調症新規診断基準の検討」では、統合失調症と診断される患者のうち、「カルボニルストレス」が関連した一部の群を同定可能か検討すること、また、カルボニルストレスと脳構造的・機能的結合性の異常、精神症状との関連を明らかにすることを目的として開始した。

3. 研究の方法

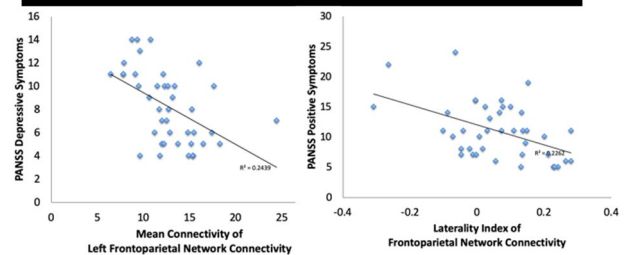
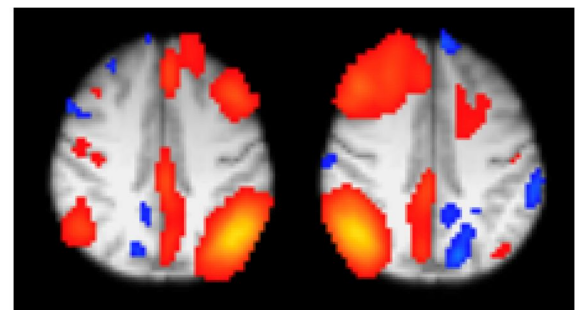
統合失調症群 (SCZ) 53 名、健常被験者群 (HC) 83 名、を対象に採血、心理検査、脳 MRI 撮像を行った。採血ではペントシジン、ピリドキサルを計測しカルボニルストレスのマーカーとした。心理検査では病前 IQ、利き手、家族歴など詳細な基礎情報の収集をおこなった。患者群の精神症状は、Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) にて評価した。脳 MRI 撮像については、京都大学医学研究科に設置済の MRI 装置 (3T、シーメンス社) を用い、T1 強調 3D 構造画像 (MPRAGE)、拡散テンソル画像 (DTI) および安静時 fMRI を撮像した。構造 MRI 画像は画像解析プログラム FSL (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) 内の Tract Based Spatial Statistics (TBSS) を用いて前処理 (非線形変換による標準化、スケルトン画像作成)、安静時 fMRI は同プログラム内 Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components (MELODIC) 及び dual regression を用いて前処理 (全被験者共通のネットワーク抽出、被験者特異的空間マップの抽出) した。

4 . 研究成果

今回、我々は血液中のカルボニルストレスと MRI での脳構造について調べた。カルボニルストレスの評価には終末糖化産物のペントシジンとその代謝過程で低下するピリドキサルを用い、脳構造の評価には TBSS を用いて全脳白質中心部分の fractional anisotropy (FA) 値の異常を認めた領域を特定した (右図)。そしてこの領域における平均 FA 値、および axial diffusivity (AD) 値、radial diffusivity (RD) 値、mean diffusivity (MD) 値、による白質構造変化の評価をおこなった。群間比較ではピリドキサル (HC>SCZ)、ペントシジン (HC<SCZ) と有意差を認め、相関解析では統合失調症群においてのみペントシジンと FA 値とに負の相関を認めた (右図、Spearman's $\rho = -0.359$, $P = .008$)。また、統合失調症において FA 値の低下している領域において、平均 RD 値が優位に上昇していた。このことから、統合失調症群におけるカルボニルストレスの亢進は白質構造の異常、特にミエリン構造の異常と関連している可能性が示唆された。我々はこれらの解析結果を国内外の学会でポスター発表した。現在、これら結果について学術誌に投稿し、査読中である。



このほか、統合失調症における安静時脳機能的結合性の左右差異についても報告した。これまで、統合失調症において脳構造、脳機能の左右差に異常があるとされており (Oertel-Knochelら 2011)、多くの研究がなされてきた。しかし、脳機能的結合性の左右差については十分な検討がなされておらず、今回我々は、安静時脳機能的結合性の左右差について検討した。その結果、左前頭頭頂ネットワークの脳機能的結合性は強くなるほど PANSS Depressive Symptoms は低下し、左右前頭頭頂ネットワークの機能的結合性は左側性が弱くなるほど陽性症状が強くなる可能性が示された (右図)。これら結果は Psychiatry Research Neuroimaging 誌に掲載された。



<引用文献>

1. Arai M, Yuzawa H, Nohara I, Ohnishi T, Obata N, Iwayama Y, et al. Enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2010;67(6):589-97.
2. Miyashita M, Arai M, Kobori A, Ichikawa T, Toriumi K, Niizato K, et al. Clinical features of schizophrenia with enhanced carbonyl stress. Schizophr Bull. 2014;40(5):1040-6.
3. Saitoh F, Hagiwara H, Wakatsuki S, Araki T. Carboxymethylation of CRMP2 is associated with decreased Schwann cell myelination efficiency. Neurosci Res. 2019;139:58-62.
4. Ellison-Wright I, Bullmore E. Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. Schizophr Res. 2009;108(1-3):3-10.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Mori Yasuo, Miyata Jun, Isobe Masanori, Son Shuraku, Yoshihara Yujiro, Aso Toshihiko, Kouchiyama Takanori, Murai Toshiya, Takahashi Hidehiko	4. 巻 72
2. 論文標題 Effect of phase-encoding direction on group analysis of resting-state functional magnetic resonance imaging	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 683 ~ 691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.12677	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kushima Itaru, Aleksic Branko, Nakatochi Masahiro, 、 、 Son Shuraku, Murai Toshiya, 、 、 Mori Daisuke, Iwata Nakao, Ozaki Norio	4. 巻 24
2. 論文標題 Comparative Analyses of Copy-Number Variation in Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia Reveal Etiological Overlap and Biological Insights	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 2838 ~ 2856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2018.08.022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hashimoto Naoki, Ito Yoichi M., , , Son Shuraku, , , Kusumi Ichiro, Hashimoto Ryota	4. 巻 17
2. 論文標題 The effect of duration of illness and antipsychotics on subcortical volumes in schizophrenia: Analysis of 778 subjects	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 NeuroImage: Clinical	6. 最初と最後の頁 563 ~ 569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nicl.2017.11.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sugihara, G. Oishi, N. Son, S. Kubota, M. Takahashi, H. Murai, T.	4. 巻 未定
2. 論文標題 Distinct Patterns of Cerebral Cortical Thinning in Schizophrenia: A Neuroimaging Data-Driven Approach	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Schizophrenia Bulletin	6. 最初と最後の頁 未定
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/schbul/sbw176	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Son, S. Miyata, J. Mori, Y. Isobe, M. Urayama, S. I. Aso, T. Fukuyama, H. Murai, T. Takahashi, H.	4. 巻 260
2. 論文標題 Lateralization of intrinsic frontoparietal network connectivity and symptoms in schizophrenia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Psychiatry Research Neuroimaging	6. 最初と最後の頁 23-28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pscychresns.2016.12.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koelkebeck Katja, Dannlowski Udo, Ohrmann Patricia, Suslow Thomas, Murai Toshiya, Bauer Jochen, Pedersen Anya, Matsukawa Noriko, Son Shuraku, Haidl Theresa, Miyata Jun	4. 巻 292
2. 論文標題 Gray matter volume reductions in patients with schizophrenia: A replication study across two cultural backgrounds	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Psychiatry Research: Neuroimaging	6. 最初と最後の頁 32 ~ 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pscychresns.2019.08.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 孫 樹洛
2. 発表標題 統合失調症におけるカルボニルストレスと白質統合性について
3. 学会等名 第40回日本生物学的精神医学会、第61回日本神経科学学会大会 合同年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shuraku Son, Makoto Arai, Kazuya Toriumi, Hiroto Mizuta, Jun Miyata, Takuya Hayashi, Shin-ichi Urayama, Toshihiko Aso, Hidenao Fukuyama, Masanari Itokawa, Toshiya Murai
2. 発表標題 Enhanced carbonyl stress and white matter disruption in schizophrenia: diffusion tensor imaging study
3. 学会等名 WPA XVII WORLD CONGRESS OF PSYCHIATRY (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 孫 樹洛
2. 発表標題 統合失調症におけるカルボニルストレスと白質統合性について
3. 学会等名 第17回精神疾患と認知機能研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shuraku Son, Makoto Arai, Kazuya Toriumi, Shin-ichi Urayama, Toshihiko Aso, Hidenao Fukuyama, Masanari Itokawa, Toshiya Murai
2. 発表標題 Enhanced carbonyl stress and white matter disruption in schizophrenia
3. 学会等名 Organization for Human Brain Mapping 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Relationships between enhanced carbonyl stress and white matter integrity in schizophrenia using diffusion tensor imaging
2. 発表標題 Shuraku Son, Makoto Arai, Kazuya Toriumi, Hiroto Mizuta, Jun Miyata, Takuya Hayashi, Shin-ichi Urayama, Toshihiko Aso, Hidenao Fukuyama, Masanari Itokawa, Toshiya Murai
3. 学会等名 第19回日本ヒト脳機能マッピング学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shuraku Son
2. 発表標題 Creativity and Positive Symptoms Revisited:Structural Connectivity Analysis with Diffusion Tensor Imaging
3. 学会等名 World Federation of Societies of Biological Psychiatry 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shuraku Son
2. 発表標題 Association between Creativity and Positive Symptoms Revealed by Structural Connectivity Analysis
3. 学会等名 第41回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 孫樹洛	4. 発行年 2016年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 640
3. 書名 精神科研修ノート第2版	

1. 著者名 孫樹洛, 宮田淳, 村井俊哉	4. 発行年 2016年
2. 出版社 星和書店	5. 総ページ数 436
3. 書名 精神科治療学 第31巻増刊号 統合失調症のベストプラクティス	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----