

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 3 月 31 日現在

機関番号：82609  
 研究種目：挑戦的萌芽研究  
 研究期間：2011～2012  
 課題番号：23659572  
 研究課題名（和文） 統合失調症に特徴的な匂い物質の研究  
 研究課題名（英文） Study on volatile organic compounds associated with schizophrenia.  
 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・参事研究員  
 研究者番号：40332324

研究成果の概要（和文）：我々はメチオグリオキサールの分解酵素 glyoxalase 1 (GL01) に 50% 活性低下をもたらすフレームシフト変異を持った家系を同定し、それをきっかけとして内科合併症を持たない統合失調症の 46.7% で末梢血に AGEs の蓄積を同定した (Arai et al. Arch Gen Psychiatry 2010)。統合失調症と関連する揮発性分子に注目し、その合成代謝経路を明らかにすることで病態を解明することを目的とした。病棟の空気を捕集し、ガスクロマトグラフ質量分析計を用いて、揮発性分子を同定した。

研究成果の概要（英文）：We found a case with schizophrenia who is in pedigree with multiple affected individuals and had a frameshift mutation reducing enzymatic activity by 50% in glyoxalase1 gene. The case suggested possibility of carbonyl stress is involved in pathophysiology of schizophrenia and high plasma AGEs was detected in 46.7% of the patients. We studied on volatile organic compounds associated with schizophrenia to reveal pathophysiology of the disease (Arai et al. Arch Gen Psychiatry 2010). We detected volatile organic compounds contained in the air of the ward by using GCMS

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,800,000	840,000	3,640,000

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. 研究開始当初の背景

統合失調症は、幻覚、妄想、興奮、自閉など、特有な思考障害、意欲低下、情動の平板化などを主な症状とする。病識の欠如のため、治療のコンプライアンスが低下し再発を招きやすい。こうした臨床症状と治療の難しさから、家庭や社会生活を営む機能が障害される。我々は、統合失調症患者の一部において「カルボニルストレス」という代謝経路の障害を見出し、カルボニルストレスの分子基盤解明、診断・治療・予防法確立への応用に向けた研究ストラテジーを実践してきた。統合失調症、うつ病、不安障害などの精神疾患の患者数は、320 万人を超え、4 大疾病である

「がん、脳卒中、心臓病、糖尿病」を上回っている（厚生労働省 2011 年 7 月）。これほど頻度が高く国民生活に影響が大きいにもかかわらず、精神疾患の発症に関わる要因と病態をシステムバイオロジーとして、包括的に説明できるエビデンスはいまだない。生体内の糖、脂質、アミノ酸の酸化・還元、過酸化に由来する種々の反応性カルボニル化合物（reactive carbonyl compounds, RCOs：メチルグリオキサール、グリオキサール、3-デオキシグルコソンなど）は、終末糖化産物（Advanced glycation end products, AGEs）を形成する。このような非酵素的タンパク質修飾反応が亢進している状態は、「カルボニ

ルストレス」と提唱されている。酸化ストレスや高血糖などの環境下で生じたカルボニルストレス (AGEs 蓄積) は、動脈硬化の促進因子や糖尿病性合併症の増悪要因として内科領域で精力的に検討されてきた。我々は、内科合併症を持たない一部の統合失調症患者において、カルボニルストレスによる終末糖化産物 (ペントシジン) 蓄積とビタミン B6 減少を同定し、ペントシジン蓄積とビタミン B6 減少に glyoxalase I (GLO1) 遺伝子の変異による機能低下が関連することを見出した<sup>1)</sup>。これは、ピリドキサミン (カルボニルスクヤベンジャーとして働くビタミン B6) によるカルボニルストレス性統合失調症患者の治療に結びつく可能性を示唆した。カルボニルストレスの消去系には、ビタミン B6、GLO1 代謝が全身性に機能している。いくつかの動物モデルを用いた研究から、不安様行動と GLO1 代謝が関連すること、また、ヒト生理検体を用いた臨床研究から、気分障害、自閉症、不安障害、アルコール依存症など複数の病態に GLO1 代謝の機能不全が影響を及ぼしていることが報告されている。渡邊らのグループは、気分障害の末梢血リンパ球を利用した GLO1 mRNA 発現解析の結果、健常者と比較して疾患群において有意に mRNA が低下していること、Hamilton Depression Rating Scale と有意な負の相関が認められることから、GLO1 mRNA 低下が気分障害の state-dependent biomarker となる可能性を報告している。筆者らは、統合失調症の血漿ペントシジン量及び血清ビタミン B6 量を定量するため、DSM-IV で統合失調症の診断基準を満たす 45 名と健常者 61 名を対象にして分析を実施した結果<sup>1)</sup>、統合失調症患者のペントシジン値 (平均値: 68.4 ng/mL) は、健常者の平均値である 39.6 ng/mL の約 1.7 倍にまで達していた ( $P < 0.0001$ )。ペントシジンレベルが顕著な上昇を示した統合失調症の症例は、いずれもが重篤な精神症状を呈して長期入院している治療抵抗性の症例であった。多くの症例では様々な投薬が施されているが、ペントシジン蓄積症例群の服薬量 ( $17.0 \pm 12.4$  mg/day) はペントシジン正常群 ( $12.4 \pm 9.1$  mg/day) と比較して有意な差は認められなかった ( $P = 0.495$ )。また、1 日の平均服薬量はペントシジン値と相関を認めず (ペントシジン蓄積群  $r = 0.027$ ,  $P = 0.93$ ; ペントシジン正常群  $r = -0.067$ ,  $P = 0.78$ )、喫煙や入院期間の影響も否定的であった。統合失調症患者 304 例および健常者 119 例の末梢血を利用した検討では、およそ 39% がペントシジン蓄積を呈し、ペントシジン蓄積を認めた症例のうち、およそ 45% にビタミン B6 の低下がみられ、カルボニルストレス性統合失調症が全体の約 17.4% に存在したことを追認した。末梢で観

察されたカルボニルストレスが、脳内組織の状態を反映しているのか予備的に統合失調症の剖検脳で検討を試みた。男性 31 例、女性 15 例の前頭葉組織を利用して、ペントシジンの脳内蓄積を検討した結果、統合失調症群のペントシジン蓄積は平均  $0.459 \pm 0.40$  pmol/mg と対照健常者 2 例の  $0.163 \pm 0.012$  pmol/mg と比較して 2.8 倍のレベルであった。剖検脳を用いた検討は予備的であるものの、末梢血での現象と同様に、一部の統合失調症でペントシジン蓄積の可能性が示唆された。今後さらに、脳部位毎のペントシジン蓄積の差異などを明らかにし、薬剤、死亡原因の影響など交絡因子についてもより詳細な検討が不可欠と思われる。また、ペントシジン蓄積の脳局在の差異についても数例の Glo1 ノックアウトマウス脳組織を利用した予備的解析では、野生型マウスに比べて大脳皮質や海馬など各脳部位で蓄積の程度が異なる可能性も示唆された。本研究は、東京都医学総合研究所および研究参加施設の倫理委員会の承認を得て、被験者に十分な説明と文書による同意を得た後、実施された。

我々はメチオグリオキサールの分解酵素 glyoxalase 1 (GLO1) に 50% 活性低下をもたらすフレームシフト変異を持った家系を同定し、それをきっかけとして内科合併症を持たない統合失調症の 46.7% で末梢血に AGEs の蓄積を同定した (Arai et al. Arch Gen Psychiatry 2010)。代謝障害の経路を揮発性分子から解明することで病態解明をめざした。

## 2. 研究の目的

統合失調症と関連する揮発性分子に注目し、その合成代謝経路を明らかにすることで病態を解明することを目的とする。

## 3. 研究の方法

病棟の空気を捕集し、ガスクロマトグラフ質量分析を行った。当該分子陽性の被験者と陰性の被験者の血液を用いてメタボローム解析を行った。

## 4. 研究成果

報告者は、病棟の空気を捕集し、ガスクロマトグラフ質量分析計を用いて、揮発性分子を同定した。当該分子は、内科や外科病棟の空気からは検出されないことから、当該分子が疾患と関連する可能性が示唆された。統合失調症は異種性のある症候群である。予備的検討で当該分子は患者の一部から検出されたので、異種性のある本疾患から当該分子が病態と関連する、比較的均一で小規模な集団を単離することをめざした。当該分子陽性の被験者と陰性の被験者の血液を用いてメタボローム解析を行った。我々はメチオグリオ

キサールの分解酵素 glyoxalase 1 (GLO1) に 50% 活性低下をもたらすフレームシフト変異を持った家系を同定し、それをきっかけとして内科合併症を持たない統合失調症の 46.7% で末梢血に AGEs の蓄積を同定した (Arai et al. Arch Gen Psychiatry 2010)。AGEs が蓄積する状態はカルボニルストレスと提唱され、動脈硬化やアルツハイマー病の促進因子として研究されてきたが、統合失調症との関連はこれまで報告がなかった。メタボローム解析ではカルボニルスカベンジャーと関連する分子も同定された。

近年、脊髄損傷、筋萎縮性側索硬化症などの再生医療の実用化に向け、iPS 細胞 (induced pluripotent stem cell: 誘導された多能性を持つ幹細胞) が注目されている。iPS 細胞は、疾患の細胞モデルとしても創薬研究を加速化することが期待されている。最近では、家族性アルツハイマー病患者の皮膚から作成した iPS 細胞を神経細胞へ誘導し、 $\beta$  アミロイドタンパクの蓄積という病態の特徴を再現するとともに、新規治療薬の開発に向けた展開が期待されている。このような iPS 細胞を利用した研究は精神疾患への応用も注目されつつあり、従来の治療薬で改善効果が乏しく、意欲低下など陰性症状が目立つ重篤な症候群であるカルボニルストレス性統合失調症の iPS 細胞を用いた研究も、新たな診断、治療と予防への道を切り開く糸口となるのかもしれない。Levine らは、ホモシステインレベルが 15 nmol/mL 以上を呈する統合失調症 42 例に対して、葉酸 (2 mg)、ビタミン B6 (25 mg)、ビタミン B12 (0.4 mg) の経口投与によって症状が改善されたことが報告している。また、Amminger らは、長鎖  $\omega$ -3 脂肪酸を用いて、精神病性障害発症リスクの高い症例に対して無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施し、精神病性障害への進行リスクを予防する可能性を報告している (15)。今後、ビタミン B 群や脂肪酸をはじめ、ピリドキサミンのような天然物質の臨床応用に向けた検証が期待される。我々は、カルボニルストレスの改善効果を狙いピリドキサミンの第 I 相臨床試験を実施した。有害事象を認めず、AGEs 生成阻害に有効な 1 日暴露量に達するピリドキサミン投与量も決定している。ピリドキサミンの医師主導型治験を 2011 年 10 月開始し 2012 年 10 月に 10 例目が終了した。

#### 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)

1. Doi N, Hoshi Y, Itokawa M, Yoshikawa T, Ichikawa T, Arai M, Usui C,

Tachikawa H. Paradox of Schizophrenia genetics: is a paradigm shift occurring? Behav Brain Funct. 8(1):28, 2012 (査読有)

2. Horiuchi Y, Iida S, Koga M, Ishiguro H, Iijima Y, Inada T, Watanabe Y, Someya T, Ujike H, Iwata N, Ozaki N, Kunugi H, Tochigi M, Itokawa M, Arai M, Niizato K, Iritani S, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T. Association of SNPs linked to increased expression of SLC1A1 with schizophrenia. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 159B(1):30-7, 2012 (査読有)
3. Deng X, Takaki H, Wang L, Kuroki T, Nakahara T, Hashimoto K, Ninomiya H, Arinami T, Inada T, Ujike H, Itokawa M, Tochigi M, Watanabe Y, Someya T, Kunugi H, Iwata N, Ozaki N, Shibata H, Fukumaki Y. Positive association of Phencyclidine-responsive genes, PDE4A and PLAT, with schizophrenia. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 156(7):850-858, 2011 (査読有)
4. Kobayashi H, Ujike H, Iwata N, Inada T, Yamada M, Sekine Y, Uchimura N, Iyo M, Ozaki N, Itokawa M, Sora I. Association analysis of the tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms in patients with methamphetamine dependence/psychosis. Curr Neuropharmacol 9(1):137-142, 2011 (査読有)
5. Toyosima M, Maekawa M, Toyota T, Iwayama Y, Arai M, Ichikawa T, Miyashita M, Arinami T, Itokawa M, Yoshikawa T. Schizophrenia with the 22q11.2 deletion and additional genetic defects: case history. The British Journal of Psychiatry 199:245-246, 2011 (査読有)
6. Takayanagi Y, Takahashi T, Orikabe L, Mozue Y, Kawasaki Y, Nakamura K, Sato Y, Itokawa M, Yamasue H, Kasai K, Kurachi M, Okazaki Y, Suzuki M. Classification of First-Episode Schizophrenia Patients and Healthy Subjects by Automated MRI Measures of Regional Brain Volume and Cortical Thickness. PLoS One 6(6):e21047, 2011 (査読有)

[学会発表] (計 3 件)

1. 糸川昌成. (招待講演) カルボニルストレス性統合失調症. 第 5 回レドックス・ライフイノベーションシンポジウム,

川崎 [2013/03/07]

2. 糸川昌成. (招待講演) 日常臨床から研究テーマをどのように得るのか. 第 107 回日本精神神経学会学術総会, 東京 [2011/10/26]
  3. 糸川昌成. (招待講演) イブニングセミナー臨床家がなぜ研究をするのかー日本人だからこそ発見できる統合失調症研究ー. 第 33 回日本生物学的精神医学会, 東京 [2011/05/21]
- [図書] (計 1 件)
1. 糸川昌成. (監修) 「統合失調症」からの回復を早める本. 東京:株式会社法研, 2013

[その他]

ホームページ等

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

## 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・参事研究員

研究者番号: 40332324

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし