

ホモ接合体を同定した(図2)。フレームシフト変異を有する統合失調症患者では、*GLO1* mRNA、蛋白質発現、酵素活性が健常者の約50%まで低下し、血漿ペントシジン値は平均80.9ng/mlと健常者の平均45.3ng/mlに比べて顕著な上昇を認められた。また、ミスセンス変異をホモ接合体で有する統合失調症患者でも酵素活性に約15~20%の低下が認められ、血漿ペントシジン蓄積も観察された。一方、少数例ではあるがフレームシフト変異を持つ健常者を同定した。健常者では酵素活性の低下が認められたにもかかわらず、ペントシジン値は全員が正常範囲であったことから、変異を持った健常者においてはペントシジン蓄積を回避する何らかの代償機構の存在が示唆された。

45名の統合失調症患者の血漿成分中のペントシジンレベルを定量した結果、21例(46.7%)において55.2ng/ml以上のペントシジン上昇が認められた。統合失調症患者のペントシジン値(平均値:68.4ng/ml)は、健常者(平均値:39.6ng/ml)の約1.7倍にまで達していた。ペントシジンレベルが130ng/ml以上と顕著な上昇を示した統合失調症3例は、重篤な精神症状を呈し、10~33年にわたり長期入院している治療抵抗性の症例であった(図2)。近年、抗精神病薬による糖尿病の増加が取り上げられるようになってきているが、これらカルボニルストレスを示した症例では、ペントシジン上昇の三大要因である糖尿病、リウマチ、腎機能障害のいずれも認められなかったことから、症例におけるペントシジン上昇は合併症による二次性ではなく特発性と考えられ、統合失調症と関連する可能性が示唆された。

カルボニルストレス消去系に機能する分子のひとつとしてビタミンB6がある。ビタミンB6は、生体内でピリドキシン、ピリドキサル、ピリドキサミンに相互変換されて様々な生理機能を担っている。ペントシジン蓄積に加えて、ビタミンB6(ピリドキサル)の低下が認められた11症例中4例では検出限界以下(<2ng/ml)であった。ペントシジン蓄積の統合失調症に対するオッズ比は25.81、ビタミンB6低下のオッズ比は10.58であった。統合失調症の遺伝子研究によって関連が報告された遺伝子多型の大半のオッズ比が1.5

未満と弱い効果しかないことを考えると、ペントシジン蓄積、ビタミンB6低下の統合失調症へのリスクファクターとしての寄与は、きわめて大きい可能性が示唆された。多施設の共同研究によって304例の統合失調症患者の末梢血を利用した検討の結果では、約39%がペントシジン蓄積を呈し、これら症例の約45%にビタミンB6低下を追認し、カルボニルストレス性統合失調症が全体の約17.4%に存在することを明らかにしている。

V. カルボニルストレス性統合失調症の特徴

入院症例、外来症例のペントシジン値を比較検討したところ、入院症例は外来症例に比べて有意な高値を示した。性別によるペントシジン濃度に違いを認めず、男女ともに外来症例は入院症例に比べて低下していた。男性入院症例(91例)の平均値は84.9ng/ml(15.2~615.1ng/ml)、男性外来症例(74例)の平均値は53.7ng/ml(11.7~259.6ng/ml)であった。また、女性入院症例(78例)の平均値は84.1ng/ml(10.5~878.7ng/ml)で、女性外来症例(61例)の平均値は65.3ng/ml(16.6~650.4ng/ml)であった。健常対照者のペントシジン値は、男性が35.8ng/ml、女性が36.4ng/mlであった。

ペントシジン高値の入院症例では、特に、精神症状が重篤で思考障害が目立ち、概念の統合、共同的思考、衝動性や不自然な態度、没入性といったPANSS(陽性・陰性症状評価尺度)の下位項目との関連が示唆された。それらの症例では、若年発症の傾向があり、十分量の抗精神病薬、向精神薬の投与でも症状に改善がなく、治療抵抗性である特徴が認められた。退院後まで縦断的にフォローできた入院症例では、入院時よりも退院後に有意な酵素活性の上昇、ペントシジン濃度の低下が認められた(図3)。したがって、ペントシジン濃度や*GLO1*酵素活性は、患者の重症度や経過と関連するバイオマーカーとしての有用性が示唆された。

抗精神病薬のカルボニルストレスへの影響を考慮し、未服薬症例でのカルボニルストレスを検討したところ、カットオフポイント(55.2ng/ml)の

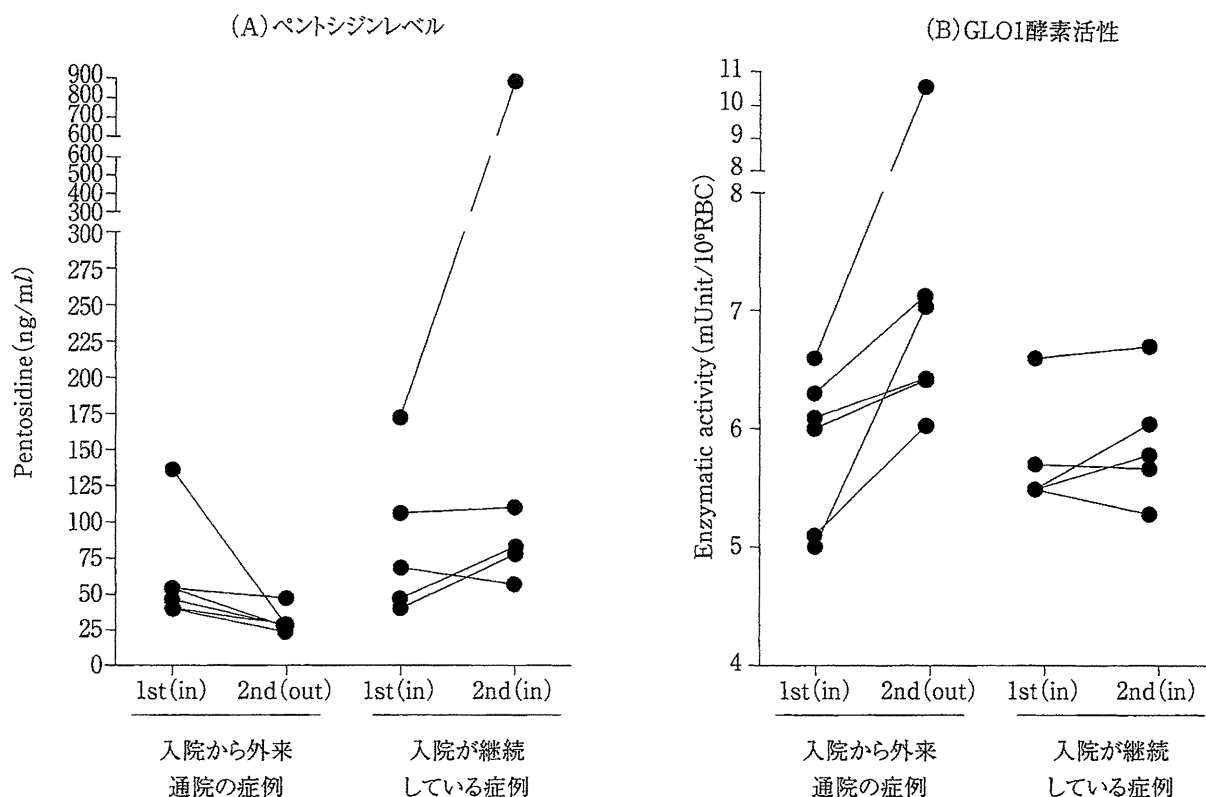


図3 縦断的にフォローできた症例のペントシジンレベルと酵素活性の変化

第1回目採血時には入院中であったが第2回目採血時に外来通院となった症例では、入院時よりも退院後に酵素活性の上昇 ($P=0.0411$)、ペントシジン濃度の低下 ($P=0.0087$) が認められた。一方、入院が継続している症例では、いずれの値も改善が認められない ($P>0.05$)。

2倍を超える高濃度のペントシジン値 (113.2ng/ml) を呈した抗精神病薬未使用の21歳男性の at-risk mental state (ARMS) 症例を同定した⁹⁾。症例は、高校入学後より強迫症状を認めた。大学進学後軽度の抑うつ状態となり医療機関を受診した。強迫性障害と診断されカウンセリングが開始された。月2回ほどのカウンセリングを継続することで、強迫症状は改善傾向を認めたが、思考の混乱、聴覚過敏、被害関係念慮から、ARMSの状態にあると考え、抗不安薬が頓用で処方された。大学卒業後、不安焦燥、意欲低下、集中力低下、被害関係念慮があるが、言葉が出づらといった思考の混乱はやや改善した。PANSSの陽性症状尺度は、20から22 ($P=0.375$) と変化は認めなかったが、陰性症状尺度は22から9 ($P=0.0313$) および総合精神病理尺度は42から27 ($P=0.0078$) と有意な減少を認めた。GAFは、55から65へ改善が認められた。この症例は精神療法と抗不安薬

の投与後、PANSSの改善を伴って、ペントシジン値は、113.2ng/mlから44.1ng/mlへと減少している。本症例では、GLO1に機能的変異は認められず、その他の生化学データに異常値は認められなかった。

Velo-cardio-facial syndrome (VCFS) は、22q11領域に1.5~3Mbの欠失を伴い、顔面や心臓に奇形を認める。VCFSのおよそ20~30%が統合失調症を含む精神疾患を発症することから、この領域に感受性遺伝子が存在すると考えられている。22q11は統合失調症の連鎖研究のメタ解析でも支持されている染色体領域で、欠失領域にはおよそ30の遺伝子が存在する。最近、我々は22q11の欠失を伴い、かつ、カルボニルストレス代謝のGLO1にエクソン4のフレームシフト変異 (c.365delC, P122LfsX27) を伴う稀な症例を同定した¹⁰⁾。症例は、統合失調症との関連が報告されたPMX2Bの変異も持っており、複雑遺伝疾患のモデルに合

致すると考えられた。上述したように、症例を観察し、分子レベルでの解析を行うことは、従来の手法や病態仮説からは予測できない新たな治療法を得る可能性がある。プロトタイプとなる症例を出発点として、生体代謝の多様性を包括的に理解することも重要である。

VI. より安全性の高い統合失調症の治療、予防に向けて

生体の代謝システム制御を主軸に据えた代謝産物のプロファイリングは、非発症から発症に至る機序を推定することを可能にする。カルボニルストレス性統合失調症患者では、ペントシジン蓄積やビタミンB6低下に加え、亜鉛低下、葉酸低下、ホモシステイン増加など様々な分子の変動に異種性が認められた¹⁾。ビタミンをはじめ、糖質、脂質、蛋白質、ミネラルの5大栄養素は生体にとって特有の生理機能を有しており、これらの過不足は様々な障害を引き起こす。遺伝的リスクを負いながら発症者で見られる代謝障害が認められない健常者も少数例だが同定した。変異が存在しながら表現型を抑制している分子機序の解明は、統合失調症予防の鍵を握ると考え、現在解析を進めている。計測機器の飛躍的進歩により、プロテオーム、メタボロームなど様々な網羅的解析が発展し、それらを組み合わせるオミックス解析も行われている。今後、精神疾患研究でもオミックス解析の重要性が増大し、バイオインフォマティクスの発達と相乗して、病態をシステム生物学的に解明されることが期待される。また、次世代シーケンサーの登場により全ゲノムシーケンスが安価に可能となってきたことで、将来、テーラーメイド医療への寄与も期待される。

精神疾患に対するこれまでの薬物療法に加えて、ピリドキサミンのような安全性の確立した物質によって精神不調からの回復や予防が可能となれば、統合失調症の発症予防が期待できる。筆者らはこれまでに、ピリドキサミンのペントシジン産生の抑制効果を *in vitro* で検討し、濃度依存的にペントシジン産生を抑制できることを確認した。未承認薬であるピリドキサミンは、安全性試

験を終了し、服用の安全性が確認された段階にきている。さらに、2011年9月現在、少数例のカルボニルストレス性統合失調症の症例を対象としたピリドキサミン投与による医師主導型治験第Ⅱ相試験を計画中である。

VII. おわりに

本稿では、カルボニルストレス性統合失調症患者がペントシジンやビタミンB6といった生化学的所見や *GLO1* の遺伝子型による早期診断の可能性、カルボニルスクャベンジャーとして機能するピリドキサミンが、カルボニルストレス性統合失調症の病態に根ざした治療、予防薬になり得る可能性を紹介した。カルボニルストレスは、従来内科系領域で研究されてきたが、初めて精神疾患領域にカルボニルストレス研究を導入し、ペントシジンという物質が特発性に統合失調症で認められ、ピリドキサミン治療という臨床応用の可能性を検討してきた。これらは、症例の緻密な観察をきっかけとしており、ディーブ・リシークエンスによって *GLO1* に希少変異を同定した基礎研究との相互交流によって達成された。

本稿で紹介した研究が統合失調症の本態解明の一助に寄与することを願い、また、当事者の社会復帰を大きく助け、家族や職場など当事者を取りまく環境の改善効果が著しく向上することを期待したい。

本研究は、東京都医学総合研究所および関連施設の倫理委員会の承認を得て、対象者からインフォームド・コンセントを得て実施された。

文 献

- 1) 新井誠, 糸川昌成: ビタミンB群欠乏症. *Schizophr. Front.*, 12; 26-31, 2011.
- 2) Arai, M., Koike, S., Oshima, N. et al.: Idiopathic carbonyl stress in a drug-naïve case of at-risk mental state. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 65; 606-607, 2011.
- 3) Arai, M., Yuzawa, H., Nohara, I. et al.: Enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 67; 589-597, 2010.
- 4) Hamsch, B.: Altered glyoxalase I expression

- in psychiatric disorders : cause or consequence? *Semin. Cell Dev. Biol.*, 22 ; 302-308, 2011.
- 5) Hovatta, I., Juhila, J. and Donner, J. : Oxidative stress in anxiety and comorbid disorders. *Neurosci. Res.*, 68 ; 261-275, 2010.
 - 6) 今泉勉, 山岸昌一編 : AGEs 研究の最前線, 糖化蛋白関連疾患研究の現状. メディカルレビュー社, 東京, 2004.
 - 7) Jaisson, S. and Gillery, P. : Evaluation of nonenzymatic posttranslational modification-derived products as biomarkers of molecular aging of proteins. *Clin. Chem.*, 56 ; 1401-1412, 2010.
 - 8) Miyata, T., van Ypersele de Strihou, C., Kurokawa, K. et al. : Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia : origin and significance of "carbonyl stress" in long-term uremic complications. *Kidney Int.*, 55 ; 389-399, 1999.
 - 9) Ng, M.Y., Levinson, D.F., Faraone, S.V. et al. : Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Mol. Psychiatry*, 14 ; 774-785, 2009.
 - 10) Toyosima, M., Maekawa, M., Toyota, T. et al. : Schizophrenia with the 22q11.2 deletion and additional genetic defects : case history. *Br. J. Psychiatry*, 199 ; 245-456, 2011.

特集 統合失調症の思春期病態と早期介入

統合失調症の分子病態と思春期までの予防戦略

糸川 昌成^{1,2,3)}, 新井 誠¹⁾, 市川 智恵¹⁾, 宮下 光弘^{1,3)},
吉川 武男²⁾, 岡崎 祐士^{1,3)}, 宮田 敏男⁴⁾

統合失調症の多発家系の発端者から *glyoxalase 1* (*GLO1*) 遺伝子に新規のフレームシフト変異を同定した。症例では、フレームシフトによって酵素活性が 50% 低下しており、基質であるカルボニル化合物がメイラード反応を介して生成する終末糖化産物 (advanced glycation end products; AGEs) が対照の 3.7 倍に増加し、カルボニル消去系分子であるビタミン B6 が 20% レベルまで低下していた。*GLO1* 遺伝子について症例・対照研究を行った結果、Glu111Ala の Ala アレルが脆弱性リスクである可能性が示唆された。*GLO1* の cDNA を COS-7 細胞に導入し酵素活性を計測したところ、Glu 型 *GLO1* より Ala 型 *GLO1* の活性が低かった。赤血球を用いた *GLO1* 活性の測定では、Ala111 ホモ接合体の活性がその他の genotype より 16% 低かった。そこで、45 例の統合失調症と 61 例の健常者の末梢血を検討したところ、AGEs は統合失調症で有意な蓄積を認め、ビタミン B6 も有意に患者で低下していた。*GLO1* 遺伝子に変異を持った症例では、発症前から長期間 AGEs が高かった可能性が示唆され、こうした症例にビタミン B6 を発症前に補充することで、思春期までの予防戦略となる可能性が示唆された。

<索引用語：カルボニルストレス性統合失調症，終末糖化産物，ペントシジン，ビタミン B6，*GLO1*>

I. はじめに

ある珍しい症例において代謝異常を同定したことをきっかけに、これを一般症例まで敷衍して代謝異常を伴う統合失調症の一群が存在することを見出した。発端症例において、遺伝子変異が代謝障害と関連した可能性が示唆されたことから、こうした障害は発症前から長い期間持続していたことが推測された。ここで述べる代謝障害は内科領域を中心に十分検討されており、これを改善させる物質も複数見出されている。中でもビタミンのよ

うに安全性の確立されたものを発症前の個体に補充することで、思春期の予防戦略となる可能性を呈示する。本稿では、以下の 2 つのことについて考察したい。1 つは、代謝障害の改善を視野においた生物学的早期介入についてであり、もう 1 つは症例研究の重要性についてである。近年、欧米を中心に被験者と対象遺伝子の規模を万の単位まで拡大した、国家プロジェクト級のビッグサイエンスが精神医学研究にも導入されている^{6,7)}。日本の特に精神科領域の科学研究予算は、こうした

著者所属：1) 東京都医学総合研究所統合失調症・うつ病プロジェクト

2) 理化学研究所脳科学総合研究センター分子精神科学研究チーム

3) 東京都立松沢病院精神科

4) 東北大学大学院医学系研究科分子病態解析分野

第 106 回日本精神神経学会総会＝会期：2010 年 5 月 20～22 日，会場：広島国際会議場・アステールプラザ

総会基本テーマ：求められる精神医学の将来ビジョン：多様な領域の連携と統合

シンポジウム 統合失調症の思春期病態と早期介入 座長：福田 正人（群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学分野），岡崎 祐士（東京都立松沢病院） コーディネーター：岡崎 祐士

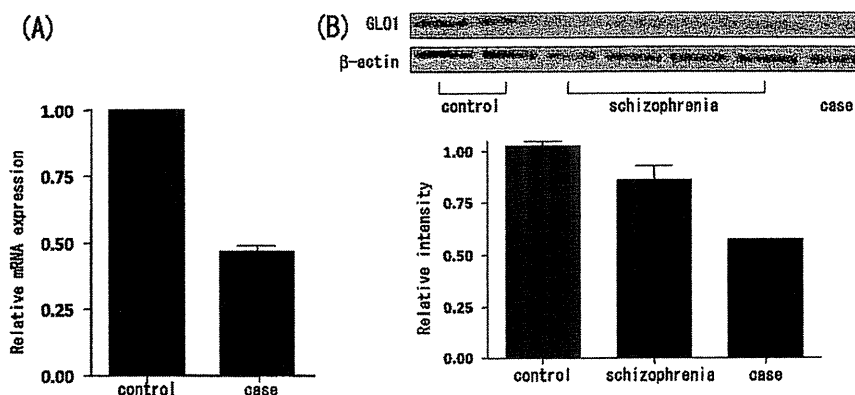


図1 症例における GLO1 の mRNA および蛋白発現
 (A) GLO1 の mRNA 発現。対照を 1.0 とした時の相対発現量を示す。TaqMan 法により定量。(B) GLO1 の蛋白発現。対照を 1.0 としたときの相対発現量を示す。Western blot 法により β -actin を内部標準として定量。case; GLO1 にフレームシフトを持った発端症例, schizophrenia; GLO1 にフレームシフトを持たない統合失調症, control; 変異を GLO1 に持たない健常対照

大規模研究を許容する額は配分されていない。日本においても先進諸国なみの予算を精神医学研究に配分されることが望まれる。国家プロジェクト級のビッグサイエンスが待望される一方で、疾患の病態解明における症例研究の重要性は依然として高く評価されるべきである。本稿では、臨床で出会う症例の注意深い検討が、貴重な発見のきっかけとなることを示したい。

本研究は、東京都精神医学総合研究所および都立松沢病院と共同研究施設の研究倫理委員会の承認を得て、被験者に研究の説明と書面による同意を得て行われた。

II. 症 例

48歳の男性で、3人同胞の第3子として出生した。3親等内に同胞全員を含め5名の統合失調症罹患者がいる。高校入学ごろより、同級生の女子を「自分の双子だ」などと妄想が認められたため精神科に通院を始めた。間もなく「マイクで行動を探られている」と興奮状態になり入院した。以後4回の入院歴がある。24歳ごろから父母と兄に対し「顔はそっくりだが中身は入れ替わった偽物である」と訴えCapgras症候群を認めた。43歳のとき同症候群に基づく家人への傷害により入

院した。その後5年が経過したが、治療抵抗性の妄想と解体症状が持続し電気痙攣療法が繰り返され、閉鎖病棟での入院が継続していた。

III. 稀な遺伝子変異の同定

我々は、症例が強い遺伝負因を持っていることから、比較的大きな機能変化を伴う遺伝子変異が家系内に存在する可能性が高いと考えた。そこで、遺伝子解析を目的として、研究協力について本人と後見人に説明し書面による同意を得て末梢血を採取した。6番染色体短腕6p21は、連鎖解析研究により複数のグループから統合失調症との連鎖が報告されており^{3,4,9)}、ここにコードされている *glyoxalase 1* (GLO1) に注目した。GLO1は、酸化ストレスなどで生じる有害なカルボニル化合物を分解する解毒酵素である。症例のDNAを用いて GLO1 遺伝子の解析をしたところ、exon 1 に adenine が1塩基挿入する新規のフレームシフト変異を同定した。症例の GLO1 遺伝子ではフレームシフトにより早期終始コドンが発生し、全長184アミノ酸の GLO1 が症例では42アミノ酸しか合成されていない可能性が示唆された。そこで、症例のリンパ球を用いて GLO1 の発現を測定したところ、mRNA、蛋白量ともに健常者

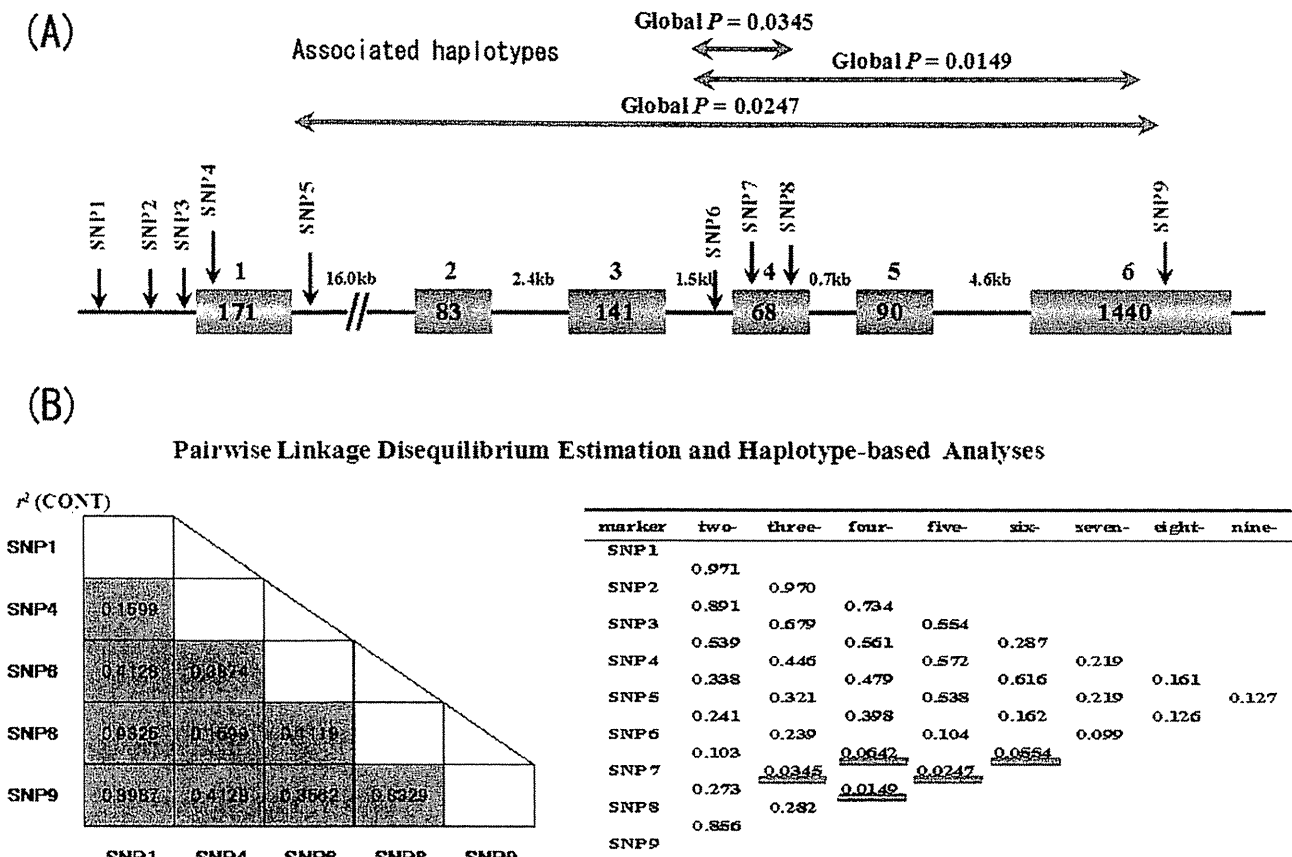


図2 *GLO1* 遺伝子の患者・対照研究

DSM-IV で統合失調症と診断された患者 202 例と健常対照 187 例の DNA を用いて、*GLO1* 遺伝子の 9 SNP との関連を調べた。3 つのハプロタイプで有意な関連が得られた。(A) *GLO1* の遺伝子構造と有意な関連を示したハプロタイプを構成する SNP の範囲。(B)連鎖不平衡 (左) と sliding window によるハプロタイプ解析 (右)。

の 50% まで低下していた (図 1)。カルボニル化合物はメイラード反応を介して蛋白質などを修飾し、終末糖化産物 (advanced glycation end products; AGEs) を生成する。AGEs が蓄積する状態は「カルボニルストレス」と提唱され⁵⁾、糖尿病性網膜症や動脈硬化の発症、進展、増悪に関与し、心不全や冠動脈疾患による死亡率とも相関する。カルボニルストレス消去系には、*GLO1* 以外にビタミン B6 があり、カルボニル化合物と結合して AGEs の腎排泄を促進し、メイラード反応を抑制する。症例では *GLO1* 活性が 50% まで低下していることから、血中 AGEs (ペントシジン) 濃度の上昇、およびカルボニル消去に動員されることによるビタミン B6 の低下が予測された。そこで、症例の末梢血を解析したところ、

AGEs 濃度は対照の 3.7 倍に増加し、ビタミン B6 は対照の 20% レベルにまで低下していた。

IV. 稀な症例から一般症例への敷衍

症例では稀な新規のフレームシフト変異によって、*GLO1* 活性が 50% 低下するという大きな機能変化をもたらされていた。一般症例では、より軽度な活性低下を伴った頻度の高い多型が存在するのではないかと考え、*GLO1* 遺伝子の関連研究を行った。統合失調症 202 例と年齢・性別の一致した対照 187 例を用いて、データベースに登録されている 9ヶ所の SNP (single nucleotide polymorphism) の頻度を比較した。その結果、3 つのハプロタイプで有意な関連を認めた (図 2)。ハプロタイプが重なりあう部分の SNP7 は

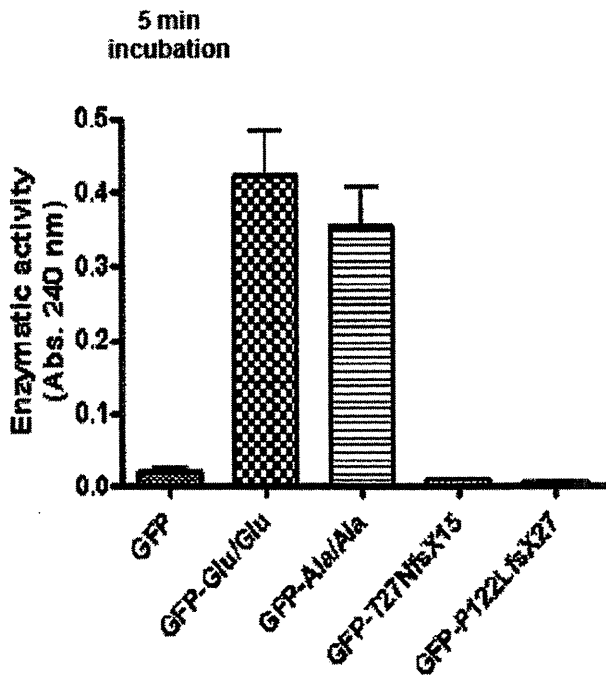


図3 GLO1をCOS-7細胞に強制発現させたときの活性GFPを融合させたGLO1のcDNAをCOS-7細胞へ導入し、細胞を調整後GFPで免疫沈降してGLO1蛋白を回収し活性を比較した。カルボニル化合物（メチオグリオキサール）とグルタチオンを被験者の赤血球から調整したGLO1と5分間37°Cでincubateし、240nmの吸光度により乳酸量を測定した。文献7から一部改変して引用。T27NfsX15；フレームシフト変異を持ったGLO1，P122LfsX27；フレームシフト変異を持ったGLO1（本文に記載なし。文献2に記載。多検体解析により別のフレームシフトを同定）

Glu111Alaであり、有意ではないがAlaのアレルが統合失調症で高い頻度で認められた（患者8%，対照5%）。特にAla111ホモ接合体は4例同定されたが、全て統合失調症だった。そこで、Glu111型とAla111型のGLO1のcDNAにGFPを融合したコンストラクトをCOS-7細胞へ導入し、強制発現させたGLO1蛋白をGFPで免疫沈降して回収し活性を測定した。その結果、Glu111型よりAla111型のGLO1で活性が低かった（図3）。次に、Alaホモ接合体3名の赤血球を用いて酵素活性を測定したところ、Glu/Glu、Glu/Ala型のヒトより有意にGLO1活性が低下していた（16%低下， $P=0.0003$ ）。

50%活性低下を伴うフレームシフト変異だけ

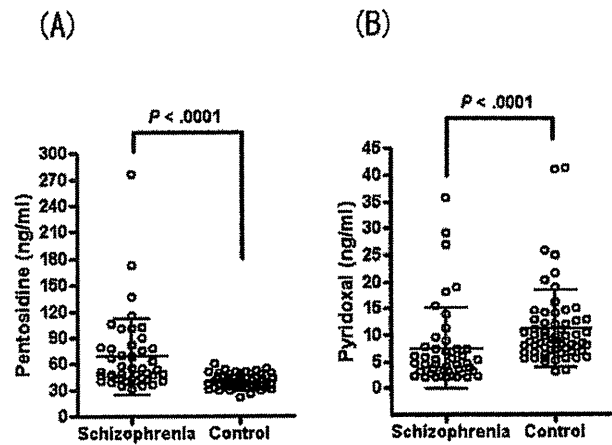


図4 統合失調症と対照の末梢血におけるAGEsとビタミンB6濃度

DSM-IVで統合失調症と診断された患者45例と健常対照61例の末梢血を用いAGEs（ペントシジン）とビタミンB6（ピリドキサール）を定量した。（A）血清ペントシジン濃度。（B）血清ビタミンB6濃度。文献2から一部改変して引用。

でなく、一般症例にも16%活性低下を伴うAla111ホモ接合体が存在することから、統合失調症には軽度にAGEsが蓄積している症例が広く存在する可能性があると考えた。そこで、AGEsの蓄積要因である糖尿病、腎障害、炎症性疾患を除外規定にして、45例の統合失調症と61例の健常対照の末梢血を用いてAGEsとビタミンB6を測定した。その結果、統合失調症では対照より有意にAGEs濃度が上昇し（ $P<0.001$ ）、ビタミンB6濃度が有意に低下していた（ $P<0.001$ ）（図4）²⁾。AGEs蓄積の有無と患者・対照を χ^2 検定したところ、統合失調症はAGEs蓄積と有意に関連した（ $\chi^2=28.69$, $df=1$, $P<0.0001$, オッズ比=25.81, 95%信頼区間=3.515-57.64）。ビタミンB6低下の有無と患者・対照を χ^2 検定した結果、統合失調症はビタミンB6低下と有意に関連した（ $\chi^2=25.90$, $df=1$, $P<0.0001$, Odds比=10.58, 95%信頼区間=3.942-28.27）。

V. 考 察

多発家系の発端者から、GLO1遺伝子に50%

の活性低下をもたらす新規のフレームシフト変異を同定した。症例では、カルボニル消去系に機能不全を招来し AGEs が対照の 3.7 倍に増加し、カルボニルスカベンジャーであるビタミン B6 の枯渇を認めた。稀だが大きな活性低下をもたらす変異を持った症例において、顕著な AGEs 蓄積を同定し、これをプロトタイプとして一般症例に敷衍し 46.7% の患者で AGEs 蓄積を認めることができた (ペントシジン蓄積あり >55.2 ng/mL; 対照の平均+2 SD をカットオフ値)。強い効果の単一遺伝子が病態に関与することを予測し多発家系に注目したからこそ、顕著なカルボニルストレスを同定することができた。また、この症例をプロトタイプとしてとらえた結果、一般症例からもカルボニルストレスを見出せたと考える。130 ng/mL を超える顕著な AGEs 蓄積と 3 ng を下回る顕著なビタミン B6 低下を併せ持つ症例は全体の 6% に過ぎない。やみくもに検体を検討しても、カルボニルストレスを見逃した可能性が高かった。近年、欧米では万の単位の検体を用いて、万のオーダーで遺伝子解析を行うビッグサイエンスが流行である。日本の精神医学研究において、こうした国家プロジェクト級の研究予算は配分されておらず、欧米型の大規模研究の実現は難しいのが現状である。しかし、症例を丁寧に検討することによって病態を明らかにすることは可能であり、疾患名しかラベルのない万の検体より、家族歴や病状経過、服薬内容などが詳細な 50 検体のほうが、はるかに有用な研究情報をもたらしてくれる。統合失調症は異種性を内包した症候群であり、今回はカルボニルストレスを伴う比較的均一で小さな一群を抽出することができたと考えている。

50% という大きな活性低下をもたらすフレームシフト変異の発見ののち、16% 活性低下という軽度の活性低下を伴う Ala111 ホモ接合体を同定したことも、一般症例へ敷衍する過程では重要なステップだったと考える。すなわち、*in vitro* と *in vivo* の結果が一致したことで、一般症例のスクリーニングを実施する見通しがついた。

AGEs 蓄積の統合失調症に対するオッズ比は 25.81 だった。統合失調症の遺伝子研究は、2011 年 4 月現在、1008 遺伝子、8788 多型が検討され、メタ解析も 287 多型に及ぶが、ほとんどのオッズ比が 1.5 未満と小さい効果しかない⁸⁾。遺伝子研究の結果と比べたとき、AGEs 蓄積の統合失調症へのリスクファクターとしての寄与は、きわめて大きい可能性が示唆される。

対象から AGEs の増加要因である糖尿病、腎障害、炎症性疾患は除外してある。カルボニルストレスを認めた症例の一部は GLO1 の遺伝的活性低下が AGEs 蓄積に寄与したと考える ($\chi^2=7.727$; $df=1$; $P=0.0054$; オッズ比=5.632)。しかし、フレームシフトや Ala111 ホモ接合体を認めた症例は一部であり、多くのカルボニルストレスの発生機序解明は不明である。GLO1 遺伝子に変異を持たない症例から、その後の解析で複数のカルボニル消去経路に異常を同定しており、統合失調症のカルボニルストレスにも異種性がある可能性が示唆された (未発表)。

遺伝子変異を持った症例については、カルボニルストレスが発症前から存在した可能性が考えられ、こうした症例に発症前からピリドキサミンの予防的投与を行うことで、発症回避の可能性が期待できる。また、一部であるが健常者からもフレームシフト変異を同定しており、これら健常者では AGEs 蓄積が認められなかった。この保因者では、GLO1 の補酵素であるグルタチオンや亜鉛の血中濃度が、平均より高い濃度で認められており (未発表)、これが GLO1 の活性低下を代償してカルボニルストレスを抑制した可能性を考えると、発症回避に向けた思春期の予防戦略としてカルボニル消去系因子の補充療法に検討の価値がある。

ビタミン B6 はピリドキサール、ピリドキシン、ピリドキサミンからなり、互いに平衡関係にある。生体内ではピリドキサールがほとんどを占め、今回計測したビタミン B6 もピリドキサールである。カルボニル消去作用を持つのはピリドキサミンだけであり、市販のビタミン B6 (ピリドキサール)

を服用しても、体内でピリドキサミンに移行する量は微量である。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一相臨床試験を実施した。有害事象を認めず、Zucker fatty rat で AGEs 生成阻害に有効な 1 日暴露量 (AUC_{0-24}) $46 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}^1$) に達するピリドキサミン投与量も決定した。現在第二相試験を準備中である。

文 献

- 1) Alderson, N.L., Chachich, M.E., Youssef, N.N., et al.: The AGE inhibitor pyridoxamine inhibits lipemia and development of renal and vascular disease in Zucker obese rats. *Kidney Int*, 63; 2123-2133, 2003
- 2) Arai, M., Yuzawa, H., Nohara, I., et al.: Enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 67; 589-597, 2010
- 3) Arolt, V., Lencer, R., Nolte, A., et al.: Eye tracking dysfunction is a putative phenotypic susceptibility marker of schizophrenia and maps to a locus on chromosome 6p in families with multiple occurrence of the disease. *Am J Med Genet*, 67; 564-579, 1996
- 4) Hwu, H.G., Lin, M.W., Lee, P.C., et al.: Evaluation of linkage of markers on chromosome 6p with schizophrenia in Taiwanese families. *Am J Med Genet*, 96; 74-78, 2000
- 5) Miyata, T., van Ypersele de Strihou, C., Kurokawa, K., et al.: Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: origin and significance of "carbonyl stress" in long-term uremic complications. *Kidney Int*, 55; 389-399, 1999
- 6) Stefansson, H., Ophoff, R.A., Steinberg, S., et al.: Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*, 460; 744-747, 2009
- 7) Stefansson, H., Rujescu, D., Cichon, S., et al.: Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature*, 455; 232-236, 2008
- 8) SZ gene: <http://www.schizophreniaforum.org/res/sczgene/default.asp>
- 9) Wright, P., Donaldson, P.T., Underhill, J.A., et al.: Genetic association of the HLA DRB1 gene locus on chromosome 6p21.3 with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153; 1530-1553, 1996

ビタミン B 群欠乏症

Vitamin B deficiency

新井 誠*1 / 糸川 昌成*2

Makoto Arai

Masanari Itokawa

財団法人東京都医学総合研究所統合失調症・うつ病プロジェクト主席研究員*1

財団法人東京都医学総合研究所統合失調症・うつ病プロジェクトプロジェクトリーダー 参事研究員*2

要約

適切な栄養素の摂取は、健全な身体活動を営み、健康の礎石を築くものである。一方で、栄養不足は免疫系の減少や各種疾患の感受性増大、心身発達の障害などを引き起こしかねない。糖尿病や心疾患などの発症には、遺伝的な素因に加えて栄養学的諸問題を内包している。栄養摂取における消化・吸収・貯蔵・代謝など何らかの機能的不全、あるいは栄養バランスの乱れなどは身体に対し重大な障害を招く場合がある。

本稿では、ビタミンの歴史的背景と生理機能について述べ、ビタミンと疾患との関わりについて概説し、統合失調症様症状をきたすビタミン欠乏症についても紹介した。また、ビタミン欠乏を伴う統合失調症の自験例を紹介し、統合失調症の精神的不調からの回復に向けた治療薬・予防薬としてのビタミンB₆適応の可能性についても述べた。

Key Words Nutrition, 栄養学, ビタミン, 遺伝子, ストレス

はじめに

糖質、脂質、タンパク質、ビタミン、ミネラルといった栄養素は生体にとって特有の生理機能を有し、これらの過不足はさまざまな障害を引き起こしかねない(図1)。生活習慣による栄養素の欠乏や過剰摂取、あるいは身体的または精神的なストレスの増大は、糖尿病や高血圧性疾患、脳血管疾患、虚血性心疾患などの発症にも関与している。

厚生労働省による「主要な傷病の総患者数」の平成20年度調査(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/08/index.html>)では、糖尿病が2,371,000人、高血圧性疾患が7,967,000人、脳血管疾患が1,339,000人と今後、ますます増加していく可能性が高い。健康増進法(平成14年

法律第103号)に基づき、国民の健康増進の総合的な推進を図るための基礎資料を得ることを目的に実施されている「国民健康・栄養調査」(厚生労働省平成21年度調査：http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyouchousa.html)では、習慣的な朝食の欠食やメタボリックシンドロームの予防・改善のための具体的実践の欠如なども指摘されている。また、健康な個人または集団を対象として、国民の健康の維持・増進、生活習慣病の予防を目的に、エネルギーおよび各栄養素の摂取量の基準を示すものとして、「日本人の食事摂取基準」(2010年版)(厚生労働省：<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/sessyu-kijun.html>)が発信されている[独立行政法人国立健康・栄養研究所(<http://www.nih.go.jp/eiken/>)からも健康や栄養についての情報が発信されており参照された]。したがって、健康福祉の観点から、糖尿病などの

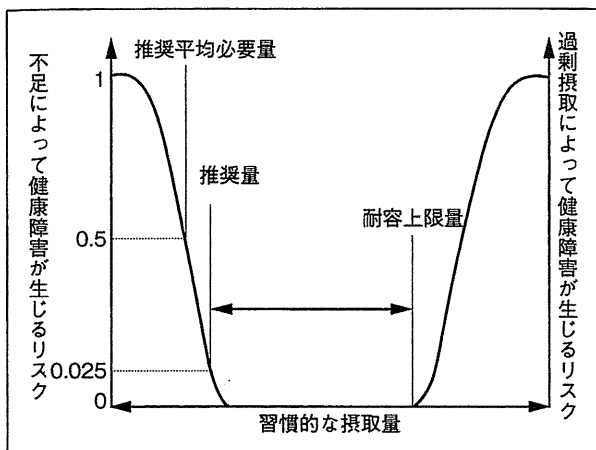


図1. 食事摂取基準の概念図

推奨量と耐容上限量との間の摂取量では、不足のリスク、過剰摂取による健康障害が生じるリスクはともにゼロに近い。耐容上限量以上を摂取した場合には、過剰摂取による健康障害が生じる潜在的なリスクが存在する。栄養過多は、癌、高血圧、肥満、糖尿病、および冠動脈疾患などの慢性疾患の一因となることがある。

(厚生労働省：日本人の食事摂取基準2010年版より改変、引用)

疾患に加えて精神科医療においても栄養学を取り入れた科学的知見の集積、予防医学への還元、テーラーメイド医療への応用を推進することが重要と思われる¹⁾。



ビタミンと欠乏症

ビタミンとは、「ヒトの正常な成長や健康の維持に関わる生体成分の1つで、ヒトの体内で合成できないあるいは必要量を合成できない微量有機化合物」と定義され、天然食品中に微量に存在する一群の有機物質の総称である(日本ビタミン学会：<http://web.kyoto-inet.or.jp/people/vsojkn/index.html>)。ヒトの正常な物質代謝に必須であり、一般に13種類の化合物がビタミンに分類されている(表1)。ビタミンは、水溶性ビタミンと脂溶性ビタミンに分類され、前者には9種(ビタミンB₁、ビタミンB₂、ビタミンB₆、ナイアシン、パントテン酸、ピオチン、葉酸、ビタミンB₁₂、ビタミンC)、後者には4種(ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK)が含まれる。これらビタミンの欠乏は、ビタミン欠乏症(vitamin deficiency)を引き起こす²⁾。

1882年、高木兼寛(1849~1920年)は軍隊内部で流行していた脚気(beriberi)の防止に取り組み、脚気が栄養障

害によって引き起こされていることを見出した³⁾。15年後、エイクマン(Christiaan Eijkman, 1858~1930年：ビタミンの発見に対して1929年ノーベル生理学・医学賞を受賞)は、ニワトリを白米で飼育すると脚気様の症状が発生するが、これに米ぬかを与えると治癒することを発見し、その後の1911年、フンク(Casimir Funk, 1884~1967年)のビタミン単離につながった(ビタミン“vitamin”は生命に必要なアミン“vital amine”が語源である)。近年のわが国においては、典型的な欠乏症は少ないものの、血中濃度低下を生じている欠乏状態が認められる(後述)。人工的栄養時や長期抗生物質投与時、高度消化吸収障害時などの場合にはビタミン欠乏症に留意する必要がある。欠乏状態を呈する症状に対しては、大量のビタミン剤で改善する症例も存在しうる。

主なビタミン欠乏症としては、①ビタミンB₁：多発性末梢神経障害あるいは心不全を伴う脚気、ウェルニッケ脳症、②ビタミンB₂：口角炎、舌炎、③ビタミンB₆：低色素性小球性貧血、多発性末梢神経炎、④ナイアシン：皮膚炎、下痢、精神障害、⑤パントテン酸：足の灼熱痛、筋力低下、⑥ピオチン：皮膚炎、萎縮性舌炎、⑦葉酸：神経管閉鎖障害、大球性貧血、⑧ビタミンB₁₂：悪性貧血、ホモシステイン尿症などが知られている(表1)。



統合失調症様症状をきたす ビタミン欠乏症

ビタミンB₁欠乏による精神症状としては、脚気による精神症状とウェルニッケ脳症がよく知られている。脚気は、食欲不振に続いて焦燥感、情動不安などの神経衰弱症候群がみられ、さらに進行するとうつ状態、統合失調症様症状、健忘症候群が発現する⁴⁾。ウェルニッケ脳症は、アルコール依存症、摂食障害、胃摘出術後飢餓、悪性腫瘍による悪液質などによるビタミンB₁欠乏が原因と考えられる。精神症状としては、無力的、心氣的、抑うつの状態が先行し、不機嫌、不穏状態から発熱、意識障害を発症する。早期に適切な治療を受けなければコルサコフ症候群に移行する。

ナイアシン欠乏による精神症状としては、ペラグラ精神病が古くから知られる。3徴候として、3D(認知症：dementia, 下痢：diarrhea, 皮膚炎：dermatitis)が有名



表1. 主なビタミンの内訳と特性

一般名	化学名	主な機能	欠乏症の例	主な生理作用	主な検査法	食事摂取基準
水溶性ビタミン(9種類)						
ビタミンB ₁	チアミン	糖質代謝	脚気, ウェルニッケ脳症	補酵素 TDP の構成成分として糖質代謝(α-ケト酸の脱炭酸)に関与	・グルコース負荷後, ビルビン酸と乳酸が蓄積し, 高乳酸血症がみられるか ・チアミン添加時, 非添加時の赤血球トランスケトラーゼ活性を測定し, 比較	推奨量 0.54mg/1,000kcal 男性 1.4mg/日 女性 1.1mg/日
ビタミンB ₂	リボフラビン	酸化還元	成長阻害, 舌炎, 口角炎などの皮膚炎	補酵素 FMN, FAD の構成成分として生体酸化に関与。エネルギー代謝や酸化還元反応系に関与	・赤血球細胞グルタチオンレダクターゼ(FAD 依存性酵素)の活性を測定 ・リボフラビンの尿中排泄の測定	推奨量 0.60mg/1,000kcal 男性 1.6mg/日 女性 1.2mg/日
ビタミンB ₆	ピリドキシン, ピリドキサル, ピリドキサミン	アミノ酸代謝	舌炎, 口角炎などの皮膚炎	補酵素 PLP の構成成分としてアミノ酸代謝に関与	・ビタミンB ₆ の血漿濃度を測定 ・トリプトファンを経口投与後, キサンツレン酸の尿中排泄を測定	推奨量 0.023mg/gタンパク質 男性 1.4mg/日 女性 1.1mg/日
ナイアシン	ビタミンB ₃ , ニコチン酸, ニコチンアミド	脱水素反応	ペラグラ(皮膚炎, 下痢, 精神障害)	補酵素 NAD, NADP の構成成分として生体酸化に関与。エネルギー代謝や酸化還元反応系に関与	・尿中 NMN/ピリドン比を比較	推奨量 5.8mg/1,000kcal 男性 15mg/日 女性 12mg/日
パントテン酸	ビタミンB ₅	糖質代謝, 脂質代謝	目まい, 悪心, 動悸, 頭痛, 麻痺	補酵素 CoA の構成成分としてアミノ酸, 脂肪酸, 糖質の代謝に関与	・血中濃度測定	目安量 5mg/日
ビオチン	ビタミンB ₇	脂肪酸合成	皮膚炎, 筋肉痛	カルボキシラーゼの構成成分として炭酸固定反応に関与	・血中濃度測定	目安量 50μg/日
葉酸	プテロイルモノグルタミン酸, ビタミンB ₉	DNA 合成	胎児の神経管閉鎖障害, 貧血	補酵素 THF の構成成分として核酸塩基, アミノ酸代謝に関与。一炭素単位の転移酵素反応に関与	・血漿, 血清の葉酸または赤血球の葉酸を測定 ・巨赤芽球性貧血のための血液学的検査 ・ヒスタジン負荷の後, N-ホルムイミノグルタミン酸の値を検査	推奨量 240μg/日
ビタミンB ₁₂	シアノコバラミン	メチオニン合成	悪性貧血	アデノシルB ₁₂ あるいはメチルB ₁₂ として分岐鎖アミノ酸と奇数鎖脂肪酸の代謝に関与。メチオニン合成酵素に関与。メチルマロニルCoA ムターゼの異性化反応	・血球算定(血算)およびMCV(平均赤血球容積) ・血清ビタミンB ₁₂ 濃度の測定 ・シリング試験(Schilling test) ・尿中メチルマロニルCoAの測定	推奨量 2.4μg/日
ビタミンC	アスコルビン酸	コラーゲン, カテコールアミンの合成	壊血病	ある種のヒドロキシラーゼの補酵素としてアミノ酸代謝に関与	・白血球内のビタミンC量の測定	推奨量 100mg/日
脂溶性ビタミン(4種類)						
ビタミンA	レチノール	視覚, 成長促進	夜盲症, 皮膚・粘膜上皮の角化, 眼の角膜乾燥, 成長阻害	視覚(レチノイン酸を除く), 骨, 粘膜(ムコ多糖合成)を正常に保つ		推奨量 男性350μg RE/日 女性650μg RE/日
ビタミンD	コレカルシフェロール, エルゴカルシフェロール	骨代謝	くる病(小児), 骨軟化症(成人), 骨粗鬆症	カルシウム, リンの代謝	・血清1,25ジヒドロキシビタミンD ₃ の測定	目安量 5.5μg/日
ビタミンE	トコフェロール, トコトリエノール	抗酸化作用	人間の欠乏症は不明, 動物では不妊, 筋萎縮	生体内抗酸化作用(生体膜を正常に保つ)	・血小板のビタミンE濃度の測定	目安量 男性7.0mg/日 女性6.5mg/日
ビタミンK	フィロキノン, メナキノン類	血液凝固	血液不凝固	血液凝固因子の合成	・血液中のカルボキシル化されていないGlaタンパク質を測定	目安量 男性75μg/日 女性60μg/日

TDP: チアミン二リン酸, FMN: フラビンアデニンモノヌクレオチド, FAD: フラビンアデニンジヌクレオチド, PLP: ピリドキサル-5'-リン酸, NAD: ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド, NADP: ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸, CoA: コエンザイム A, THF: テトラヒドロ葉酸, NMN: N'-メチルニコチンアミド, Gla: γ-カルボキシグルタミン酸

(文献2)3)12)より改変, 引用)

だが、皮膚症状を欠くペラグラ精神病もみられる。精神症状は、発症前期症状(subclinical pellagra)と呼ばれる倦怠疲労感、不眠、食欲不振、不安、抑うつ気分など神経衰弱症候群がみられ⁵⁾⁶⁾、進行すると心気念慮、被害観念を伴う不安・苦悶状態となり、罪業感から自殺念慮を抱くこともある。さらに重篤になると、せん妄など意識障害や昏迷、緊張病状態、錯乱状態など統合失調症様症状を呈する⁷⁾。ただし、統合失調症に比べ疎通性が保たれ、現実感があり統合失調症特有の冷たさや固さを欠き、対人接触が良好という記載もある。ペラグラは玉ねぎを主食とする地方に多発するとの記録があり、玉ねぎに含まれるニコチン酸拮抗物質の3-acetylpyridineが原因ではないか、玉ねぎに含まれる腸内細菌影響物質によるニコチン酸合成阻害などといった諸説もある。アルコール依存症や抗結核薬INH(isoniazid)、胃切除術後、栄養失調でもペラグラはみられる。

ビタミンB₁₂欠乏による精神症状は多彩であり、多くは症状精神病の外因反応型に含まれ、以下の4群に分類される⁸⁾。①意識障害を伴う症候群、②認知症ならびにコルサコフ症候群、③幻覚・妄想症候群、④気分障害。意識障害には、アメンチア、せん妄、もうろう状態など錯乱症候群や、軽度の意識障害を基礎とする急性幻覚症などがある。妄想は一般に被害的内容が多く、体系化された妄想を示した例もある。気分障害は抑うつ、不安が多く、躁状態は少ない。ビタミンB₁₂欠乏の主症状は、悪性貧血であり、精神症状が発現する率は15~40%である⁹⁾¹⁰⁾。その他、葉酸欠乏では、失見当識、健忘状態、記憶力障害など認知症状態がみられ、ビタミンB₆欠乏では、痙攣や運動失調などが知られている。



ビタミンB₆、葉酸、 ビタミンB₁₂の代謝

ビタミンB₆には、ピリドキシン、ピリドキサル、ピリドキサミンがあり水溶性ビタミンに分類される生理活性物質である¹¹⁾。生体内ではこれらのリン酸エステル型であるピリドキシン-5'-リン酸、ピリドキサル-5'-リン酸、ピリドキサミン-5'-リン酸として存在し、アミノ酸代謝や神経伝達物質の生成など、100種類以上の酵素の補酵素として作用している(表1)。特に、アミノ基

転移反応(アミノトランスフェラーゼ反応)、また、ドーパミン、アドレナリン、セロトニンなどの生理活性アミンの合成に必須の脱炭酸反応、さらには、グリコーゲン分解のホスホリラーゼの重要な構成成分でもある¹²⁾。欠乏症としては、舌炎、口内炎、口角炎などが起こりやすい。また、ペラグラ様皮膚炎と呼ばれる皮膚炎が起こりやすい。日本人の食事摂取基準としての推奨量は、0.5~1.4mg/日とされている。

葉酸は、骨髄の造血系組織での正常な造血機能を保つために重要な因子であり、成長や妊婦の維持にも欠かせないビタミンである。葉酸の欠乏が生じると巨赤芽球性貧血や神経障害が生じる。特に、受胎のときの葉酸欠乏は、神経管の形成異常から無脳症や二分脊椎を引き起こすことがある。葉酸の推奨量は、0.100~0.240mg/日である。ただし、「神経管閉鎖障害の発症リスク低減のための妊娠可能な年齢の女性等に対する葉酸の摂取に係る適切な情報提供の推進について」の通知では、付加的に0.4mg/日のプテロイルモノグルタミン酸の摂取が望まれている(国立保健医療科学院：<http://www.niph.go.jp/index.html>)。葉酸の低下は、血漿ホモシステイン濃度の上昇を引き起こし、心血管疾患、精神疾患などのリスクとなりうる可能性が指摘されている¹³⁾¹⁴⁾。

また、核酸、アミノ酸、タンパク質の生合成経路において、ビタミンB₆や葉酸に加えてビタミンB₁₂が密接に関与している。ビタミンB₁₂の欠乏は、メチオニン合成酵素活性の欠乏を引き起こし、葉酸欠乏と同様の巨赤芽球性貧血を起こす。また、ホモシステインからメチオニンへの変換に必須であるため、その欠乏はホモシステイン血症を引き起こすことにもなる。さらに、メチオニン合成が減少するとDNAのメチル化にも影響を及ぼすこととなる。このように、相互に関連するビタミンB₆、葉酸、ビタミンB₁₂などの不足は、生体にとってさまざまな障害を呈する状態となりかねない¹⁴⁾¹⁵⁾。



ビタミンB₆と精神疾患

疾患研究を行う場合、対象とする症例の均一化が重要な前提条件となる。しかしながら、精神疾患は異種性の問題から対象の均一化が困難を伴い、病因研究が難航し

てきた。そのため、いまだ原因が不明であり病因と症状の関係は不明確なままである。精神疾患の古典的分類は、症状と臨床経過に着目して行われてきた。統合失調症は精神科を代表する二大精神疾患の1つであり、生涯罹患率が高く、高血圧、糖尿病などと同様「ありふれた病気 (common diseases)」である。

最近、われわれの研究グループでは、統合失調症の病態とビタミンB₆欠乏の関連を報告した¹⁶⁾。およそ2割の統合失調症の病態にカルボニルストレス[生体内で終末糖化産物(たとえばペントシジン)が蓄積する状態のこと]が関連し、これらの症例ではビタミンB₆が欠乏(枯渇)していたことから、カルボニルストレス性統合失調症に対して、ビタミンB₆の補充療法が有効である可能性が示唆された。統合失調症患者45例中26例(57.8%)にビタミンB₆欠乏を認め、一方、健常者のビタミンB₆欠乏はおよそ10%に留まっており、ビタミンB₆欠乏が統合失調症のリスクになっていることが示唆された¹⁷⁾。また、これまでに集積した統合失調症患者のうちおよそ4割がペントシジン蓄積を呈し、これら症例のおよそ45%にビタミンB₆欠乏が認められた。さらに、前述した通り、ビタミンB₆欠乏に起因すると考えられるメチオニン-

ホモシステイン代謝および葉酸代謝のシステム相互の破綻も示唆された。末梢血中の葉酸、ホモシステインレベルを測定した結果、統合失調症では、健常者と比較して、有意な葉酸低下とホモシステインの増大を認め、補酵素としてのビタミンB₆欠乏が葉酸-ホモシステイン代謝異常に寄与した可能性も示唆される(図2)。われわれがカルボニルストレス性統合失調症の患者における葉酸代謝について検討をしたところ、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(methylenetetrahydrofolate reductase; MTHFR)の遺伝子多型(677C/T)が葉酸濃度と関連していた。また、統合失調症患者で、Tアレルを有する症例では、MTHFRの酵素としての活性効率が悪いため葉酸濃度の低下が認められた。その結果、葉酸-ホモシステイン代謝の平衡偏移に起因すると推定されたホモシステインの血中濃度増大も認められた。さらに、葉酸欠乏とホモシステイン増大を認めた症例では、顕著なビタミンB₆欠乏が認められた。これらの知見は、疾患に比較的特徴的かつ相互に関連する代謝系の破綻を示唆した¹⁸⁾¹⁹⁾。

近年、ビタミン補充療法による神経精神疾患の改善を示唆する報告が散見される。Smithらは、軽度認知障害を有する高齢者に対してビタミンB₆服用の有効性を報

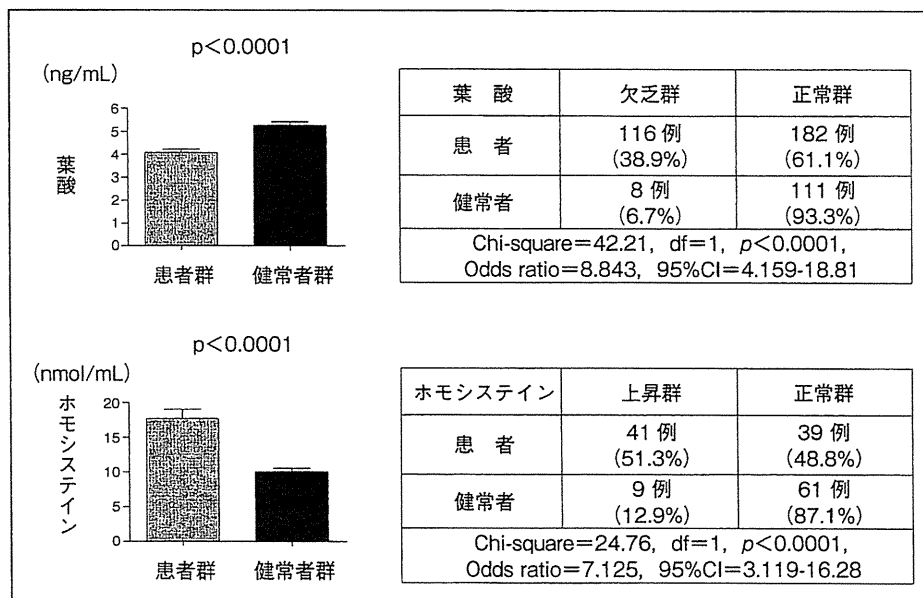


図2. 統合失調症における葉酸値とホモシステイン値

統合失調症患者では、およそ4割に葉酸低下を認め、およそ5割にホモシステインの増加を認める。それぞれの因子は、疾患感受性のリスクを7~8倍高める。葉酸欠乏とホモシステイン増大を認めた症例では、顕著なビタミンB₆欠乏症が認められる。

告した²⁰⁾。70歳以上の患者168例を対象として、高用量のビタミンB製剤(葉酸0.8mg/日, ビタミンB₆ 20mg/日, ビタミンB₁₂ 0.5mg/日)を投与した結果, 脳萎縮率が半減した。また, Levineらは, ホモシステインレベルが15nmol/mL以上を呈する統合失調症42例に対して, 葉酸 2 mg/日, ビタミンB₆ 25mg/日, ビタミンB₁₂ 0.4mg/日の経口投与によって症状が改善されたことを報告している²¹⁾。このようなビタミンB群を適切な治療法として推奨すべきか否かは, さらなる検証が必要であるものの, より副作用の少ない疾患の治療法開発への鍵を握っていると思われる²²⁾。

おわりに

パーソナルゲノム研究の進展も相まって, 将来的には, 一人ひとりのゲノムを解読可能な時代になりつつある。パーソナルゲノムの臨床応用は, 遺伝子情報に基づいた最適な治療薬物の選択予測を可能とし, テーラーメイド医療への応用が期待されている。同時に, ゲノム情報を適切に活用することで, ビタミンを含む古典的栄養学でも, より最適な栄養管理が可能となり, 健康維持や病気の発症予防にも有効な視点を提供できると考えられる。今後, 遺伝子研究と栄養学を結ぶニュートリゲノミクス研究は大いに進展すると思われる。栄養学と遺伝学相互の観点からの解析は, ビタミン欠乏症予防のための効果的な栄養素の摂取あるいはビタミン補充療法への糸口となることが期待される。

●文 献●

- 1) Beddington J, Cooper CL, Field J, et al : The mental wealth of nations. *Nature* **455** : 1057-1060, 2008
- 2) 伊藤正男, 井村裕夫, 高久史磨 編:医学大辞典(第2版). 東京, 医学書院, 2009
- 3) 奥 恒行, 柴田克己 編:健康・栄養科学シリーズ 基礎栄養学(改訂第3版). 独立行政法人国立健康・栄養研究所監修, 東京, 南江堂, 2010
- 4) 上野陽三, 竹内哲夫:所謂栄養失調症の精神神経学的観察. *慶應医* **25** : 40, 1948
- 5) Spies TD, Aring CD, Gelperin J, et al : The mental symptoms of pellagra ; their relief with nicotinic acid. *Am J Med Sci* **196** : 461-475, 1938
- 6) 高橋 良, 佐藤倚男:ペラグラ精神病とその代謝障害について. *脳と神経* **7** : 138, 1955
- 7) Bonhoeffer K : Unterernährungspsychosen vom Pellagrattypus. *Dtsch Med Wochenschr* **49** : 741-745, 1923
- 8) 金子仁郎, 湯浅亮一:悪性貧血による精神症状. *日臨* **27** : 149, 1969
- 9) Ahrens RS : Neurologic aspects of primary anaemia. *Arch Neurol Psychiatry* **28** : 92-109, 1932
- 10) Herman M, Most H, Joliffe N : Psychoses associated with pernicious anemia. *Arch Neurol Psychiatry* **38** : 348-361, 1937
- 11) Hellmann H, Mooney S : Vitamin B6 ; a molecule for human health? *Molecules* **15** : 442-459, 2010
- 12) Salway JG : 一目でわかる医科生化学(第2版). 西澤和久 訳, 東京, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2007
- 13) Brown AS, Bottiglieri T, Schaefer CA, et al : Elevated prenatal homocysteine levels as a risk factor for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* **64** : 31-39, 2007
- 14) Krebs MO, Bellon A, Mainguy G, et al : One-carbon metabolism and schizophrenia ; current challenges and future directions. *Trends Mol Med* **15** : 562-570, 2009
- 15) Kuo SC, Yeh CB, Yeh YW, et al : Schizophrenia-like psychotic episode precipitated by cobalamin deficiency. *Gen Hosp Psychiatry* **31** : 586-588, 2009
- 16) Arai M, Yuzawa H, Nohara I, et al : Enhanced carbon-yl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* **67** : 589-597, 2010
- 17) 新井 誠, 吉川武男, 岡崎祐士, 他:カルボニルストレスと Glyoxalase I. *分子精神医* **10** : 52-54, 2010
- 18) Fredriksen A, Meyer K, Ueland PM, et al : Large-scale population-based metabolic phenotyping of thirteen genetic polymorphisms related to one-carbon metabolism. *Hum Mutat* **28** : 856-865, 2007
- 19) Roffman JL, Weiss AP, Purcell S, et al : Contribution of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms to negative symptoms in schizophrenia. *Biol Psychiatry* **63** : 42-48, 2008
- 20) Smith AD, Smith SM, de Jager CA, et al : Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment ; a randomized controlled trial. *PLoS One* **5** : e12244, 2010
- 21) Levine J, Stahl Z, Sela BA, et al : Homocysteine-reducing strategies improve symptoms in chronic schizophrenic patients with hyperhomocysteinemia. *Biol Psychiatry* **60** : 265-269, 2006
- 22) Hoffer LJ : Vitamin therapy in schizophrenia. *Isr J Psychiatry Relat Sci* **45** : 3-10, 2008

稀な遺伝子変異を手がかりとする統合失調症の病態研究

糸川 昌成^{1,2)} 新井 誠¹⁾ 市川 智恵¹⁾ 宮下 光弘¹⁾
岡崎 祐士^{1,2)}

Studies on Pathophysiology of Schizophrenia with a Rare Variant as a Clue

Masanari Itokawa^{1,2)}, Makoto Arai¹⁾, Tomoe Ichikawa¹⁾, Mitsuhiro Miyashita¹⁾, Yuji Okazaki^{1,2)}

Abstract

Schizophrenia is a relatively common and severe mental disorder with complex inheritance patterns; its main manifestations are hallucinations, delusions, and disorganized speech and thinking. The exact etiology of schizophrenia remains unsolved, although pharmacological and biological studies have proposed several hypothetical disease mechanisms and plausible candidate genes for susceptibility. Since the early nineties, extensive genetic studies have been performed on this illness, but there has been no marked progress in the research, and reproducible results have not yet been obtained. Such difficulties in genetic studies of schizophrenia arise from the heterogeneity of this disease. Candidate gene approaches are based on the common disease-common variant hypothesis. However, there is no guarantee that a common variant is shared by patients with heterogeneous pathophysiologies of this disorder. We studied a rare mutation with a major alteration in genetic function based on the common disease-rare variant hypothesis. We detected a novel frameshift mutation of *glyoxalase 1 (GLO1)* accompanied by a 50% reduction in enzymatic activities in a male schizophrenic patient belonging to a pedigree with multiple affected individuals. *GLO1* detoxifies toxic carbonyl compounds that produce advanced glycation end products (AGEs) such as pentosidine by Maillard reaction. AGEs accumulate because of carbonyl stress caused by an increase in reactive carbonyl compounds and their attendant protein modifications. A significant increase in plasma AGEs and a low serum pyridoxal level was seen in our patient. In addition, we found other patients with schizophrenia characterized by the presence of homozygotes of the Ala allele of Glu111Ala in the *GLO1* gene and a 16% reduction in the activities that showed high plasma AGEs. As compared to that of the 61 control patients, 45 patients with schizophrenia yielded significantly high levels of AGEs in the plasma and low serum pyridoxal levels. Our findings suggest that *GLO1* deficits and carbonyl stress are linked to the development of a certain subtype of schizophrenia. Elevated plasma pentosidine and concomitant low vitamin B₆ levels can be the most cogent and easily measurable biomarkers in schizophrenia and can prove to be helpful for classifying heterogeneous schizophrenia on the basis of biological causes.

Key words : schizophrenia, advanced glycation end-products, carbonyl stress, common disease-common variant hypothesis, common disease-rare variant hypothesis

はじめに

統合失調症は、双極性気分障害とならぶ2大精神疾患

の1つである。幻覚や妄想を主症状とし、認知機能障害や人格変化などを伴う深刻な慢性疾患である。有病率は人口のおよそ1%と頻度が高く、国内の患者数は約80万人にのぼる(厚生労働省調査, 2008年)。発症年齢のピー

1) 東京都精神医学総合研究所 統合失調症・うつ病プロジェクト (〒156-8585 東京都世田谷区上北沢2-1-8) Project for Schizophrenia & Affective Disorders Research, Tokyo Institute of Psychiatry, 2-1-8 Kamikitazawa, Setagaya-ku, Tokyo 156-8585, Japan

2) 東京都立松沢病院精神科 Department of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Matsuzawa Hospital

クは17~27歳までの思春期~青年期にあり、その後は慢性に経過するため全病床の22% (1996年)がこの疾患で占められている。長期にかかる実質医療費は全呼吸器疾患と同額であり、失われた労働生産量は米国で年間460億ドル(5兆600億円)と試算され(1995年)社会的損失は極めて大きい。これほど重大な疾患でありながら、原因はいまだ不明である。

統合失調症の遺伝率はおよそ0.80であり¹⁾、発症に遺伝要因が強く関与する。そこで、統合失調症の原因解明には、病原遺伝子の同定が有効な手段と考えられ、1990年代初頭より精力的に遺伝子解析が進められてきた。しかし現在までのところ、再現性の高い成果が十分に得られていない。

統合失調症研究を難航させている要因の1つに異種性の問題がある。統合失調症は、幻覚や妄想などの主観的症状と行動観察的に把握される徴候を診断根拠とした症候群である。すなわち、単一疾患である保証はなく、研究に用いるサンプルは常に異種性の問題を内包している。これまでの研究結果に再現性が乏しく、メタ解析で確定されたりリスク遺伝子のオッズ比が極めて小さいのは、この要因が寄与したと考えられる。

遺伝子研究には、以下の3つが行われてきた。(1)治療薬の標的分子や病態仮説から候補遺伝子を選んで、患者群と対照群で当該遺伝子の多型頻度を比較する関連研究、(2)家系や同胞対などを用いて染色体上に位置的に遺伝子座を絞り込む連鎖研究、(3)全染色体を対象に多型やcopy number variation (CNV)を網羅的に解析する全ゲノム関連研究(genome-wide association study: GWAS)である。以上は、common disease-common variant (CDCV)仮説²⁾に基づいている。異種性の問題を考えたとき、統合失調症に疾患全体で共有される多型というものが、果たして存在するか確証はない。そこで、統合失調症の遺伝子研究が難航した要因としてCDCVの矛盾をとらえ、common disease-rare variant (CDRV)仮説³⁾が提唱された。

本稿では、CDCV仮説に基づいた統合失調症の遺伝子研究を概説し、CDRV仮説で成果を挙げた自験例を紹介する。なお、自験例として紹介する研究は、東京都精神医学総合研究所および関連施設の倫理委員会の承認を得て、被験者にインフォームドコンセントと書面による同意を得て行われた。

注1) CDCV 仮説

生活習慣病のように頻度の高い疾患では、疾患と関連する遺伝子多型は罹患危険率をわずかに上昇させる程度の弱い効果

しかないため、一般人口中に広く分布していると考えられる。こうした多型は疾患全体で対照より高い頻度で共有されているとする仮説。

注2) CDRV 仮説

疾患と関連する遺伝子多型は、家系や個体によって異なっていて、それぞれは脆弱性へ比較的大きな寄与度を持っているとする仮説。この仮説では、疾患には複数の稀な異なる遺伝子が関与するという座位的異質性(locus heterogeneity)と、同一遺伝子の複数の稀な変異が関与するというアレル異質性(allelic heterogeneity)が考えられている。

I. 候補遺伝子研究

統合失調症の関連研究に関するデータベースSZGene (<http://www.schizophreniaforum.org/res/sczgene/default.asp>)によれば、2010年10月22日現在、登録された関連研究は1,720件、1,006遺伝子、8,762多型に及ぶ。しかし、多くの遺伝子多型でオッズ比が小さいため、関連の有無を確定するには1,000単位のサンプル数が必要であり、メタ解析が行われた。SZGeneにも285件のメタ解析が登録されている。メタ解析で関連の確定された多型のほとんどのオッズ比は1.5以下と小さく、病態を十分に説明するには至っていない。

II. 統合失調症のドーパミン仮説

統合失調症の病態に、中枢のドーパミン神経系の過活動が関連すること(“ドーパミン過剰仮説”)が以下の3点から支持されている。(1)抗精神病薬のドーパミンD2受容体に対する親和性が臨床力価と負の相関を示す、(2)覚醒剤などドーパミン神経に賦活作用を有する薬物は、健康者に統合失調症様の幻覚・妄想状態を惹起し、統合失調症患者に投与すると症状を増悪させる、(3)患者死後脳でドーパミンD2受容体密度が対照より有意に高いことである。

われわれは、ドーパミンD2受容体遺伝子(DRD2)にSer311Cys多型を同定し(Fig. 1)²⁾、統合失調症との関連を報告し³⁾、Cys311型受容体が受容体の脱感受性に機能低下をもたらすことを明らかにした(Fig. 2)⁴⁾。患者・対照で総計9,000例規模の3つのメタ解析が報告され、どちらの解析でもオッズ比1.4の有意な関連が確認された⁵⁻⁷⁾。また、白人とアジア人に遺伝的異質性はなく、どちらの人種でも関連は有意だった。

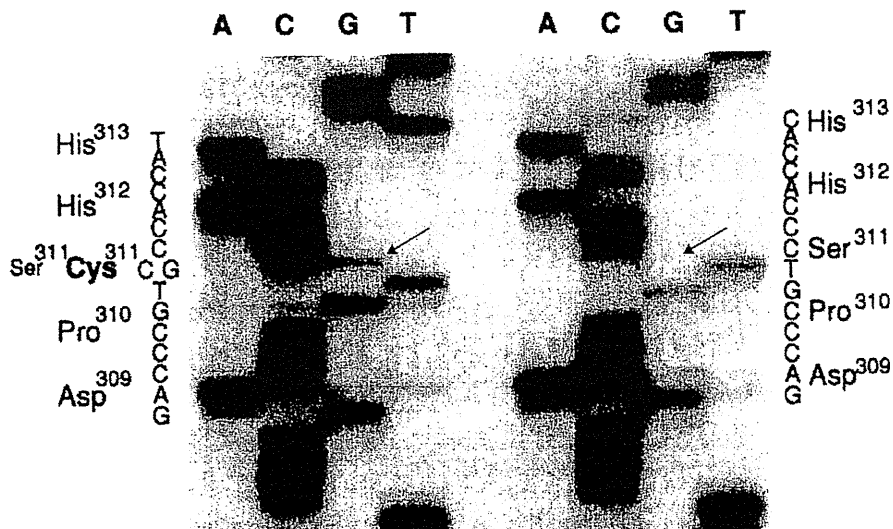
III. 統合失調症のグルタミン酸仮説

統合失調症にグルタミン酸神経伝達の異常が関与して

Fig. 1 ドパミン D2 受容体遺伝子の Ser311Cys 多型

左が Ser311Cys のヘテロ接合体, 右が野生型 Ser311Ser。矢印の部分に左でシトシン (cytosine) がグアニン (guanine) に置換したため, ミスセンス変異が生じた。

Itokawa M, Arinami T, Futamura N, Hamaguchi H, Toru M: A structural polymorphism of human dopamine D2 receptor, D2 (Ser311->Cys). *Biochem Biophys Res Commun* 196: 1369-1375, 1993 より転載



いるとする, いわゆる“グルタミン酸仮説”は, 解離性麻酔薬フェンサイクリジン (phencyclidine; 以下, PCP) を使用すると, 一部の人に統合失調症の臨床症状に酷似した精神病状態が出現する点に着目して考えられた。この PCP が *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) 型グルタミン酸受容体を遮断するため, NMDA 受容体の機能低下が統合失調症の病態に関与する可能性が提起された⁹⁾。さらに, 統合失調症の神経生理学的特徴とされる prepulse inhibition (PPI) の減弱が, PCP を投与された動物で再現されることもグルタミン酸仮説を支持した¹⁰⁾。

ドパミン仮説がもつばら陽性症状モデルとして脚光を浴びながら陰性症状を置き去りにしてきたのに対し, PCP による精神病状態では陽性症状のみならず陰性症状も再現されることから, グルタミン酸仮説のほうが, より統合失調症の病態に整合した仮説として期待された。われわれは, NMDA 受容体 2 A サブユニットをコードする *NR2A* のプロモーター領域に GT の繰り返し多型を同定し, 375 例の統合失調症と 378 例の対照を用いた関連研究で, 繰り返しの長いアレルと統合失調症の関連を見出した (Fig. 3)¹¹⁾。

この GT 配列は繰り返しの長さに依存して転写活性を抑制し (Fig. 4 A), かつ繰り返しが長いほど死後脳で MK801 結合部位が減少していた (Fig. 4 B)。また, 繰り返しの長さとは Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) で評価した慢性転帰の重症度との間に相関が確認された (Fig. 4 C)¹¹⁾。

NR2A 遺伝子が他の R 2 サブユニット遺伝子と比べて興味深いのは, 生後から徐々に発現が開始し成人期にプラトーに達するという, 統合失調症の発症危険年齢に

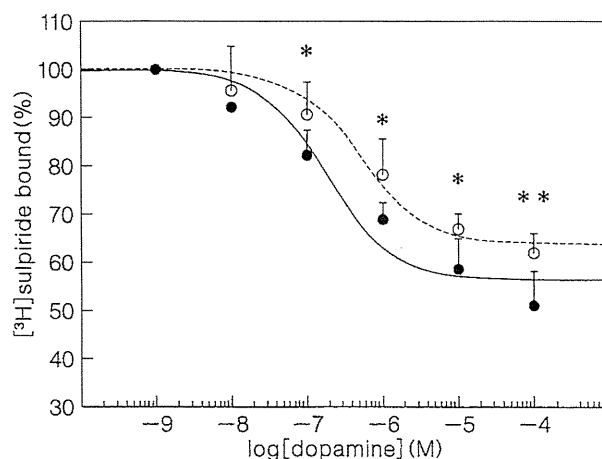


Fig. 2 ドパミン D2 受容体の細胞内陥入 (sequestration) ドパミン D2 受容体を発現させた CHO 細胞の stable cell line にドパミンを濃度展開させて添加したときの [3H]sulpiride 結合値を示す。

Itokawa M, Toru M, Ito K, Tsuga H, Kameyama K, et al: Sequestration of the short and long isoforms of dopamine D2 receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *Mol Pharmacol* 49: 560-566, 1996 より転載

対応する発達依存を示すということと, 統合失調症の病態に関連すると考えられる大脳皮質に高い発現がみられるという 2 つの条件を満たしているからである。

この報告は, 2 A サブユニットの発現量を抑制する多型が統合失調症の遺伝的リスクファクターである可能性を示唆した点で, グルタミン酸仮説を支持している。

IV. 連鎖研究

これまでに 20 以上の全ゲノム解析が報告された。しか

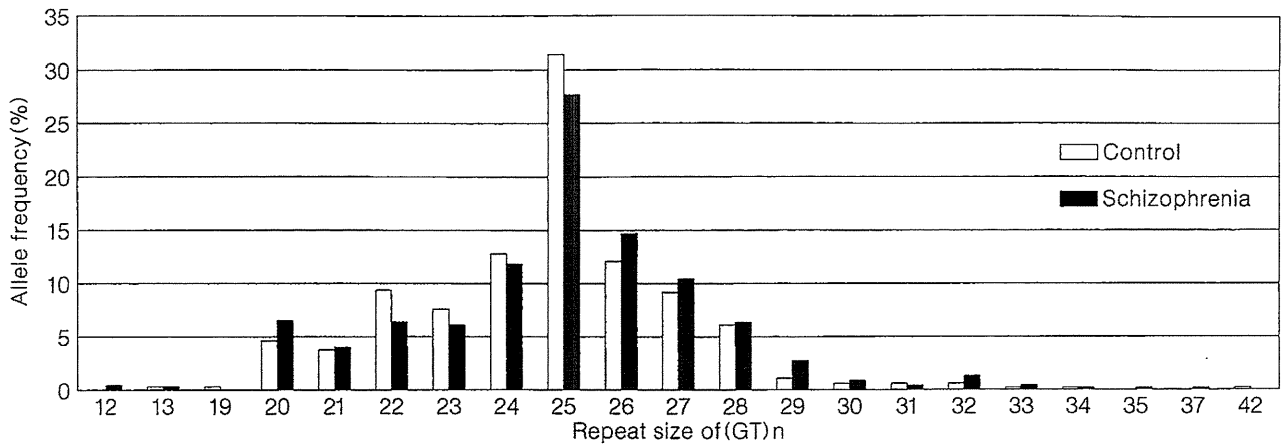


Fig. 3 NMDA 受容体 R2A サブユニット遺伝子の GT 繰り返し配列多型の分布

統合失調症と対照における GT 繰り返し配列多型の分布を示す。白棒が対照，黒棒が統合失調症。

Itokawa M, Yamada K, Yoshitsugu K, Toyota T, Suga T, et al: A microsatellite repeat in the promoter of the N-methyl-D-aspartate receptor 2A subunit (GRIN2A) gene suppresses transcriptional activity and correlates with chronic outcome in schizophrenia. *Pharmacogenetics* 13: 271-278, 2003 より転載

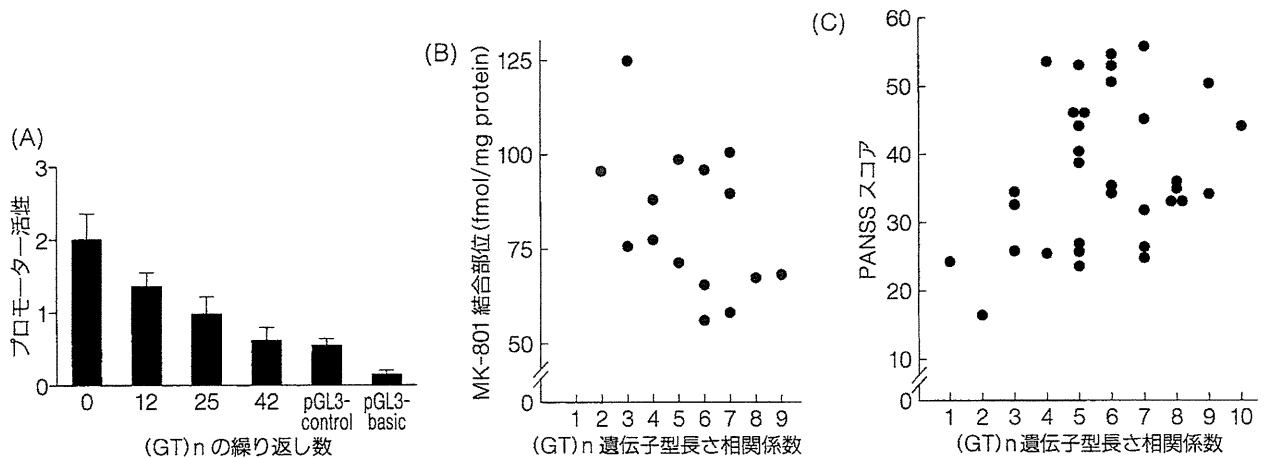


Fig. 4 NMDA 受容体 R2A サブユニット遺伝子の GT 繰り返し配列多型の機能と表現型

A: ルシフェラーゼ・アッセイによる GT 繰り返しの回数とプロモーター活性。GT 繰り返し配列は長さに依存して転写活性を抑制した。B: 死後脳を用いた MK-801 結合と GT 繰り返しの回数の関連。NMDA 受容体密度と繰り返し配列の長さは有意に負の相関を示した。C: 臨床重症度評価 positive and negative syndrome scale (PANSS) と GT 繰り返しの回数。臨床重症度は有意に繰り返し数と正の相関を示した。

Itokawa M, Yamada K, Yoshitsugu K, Toyota T, Suga T, et al: A microsatellite repeat in the promoter of the N-methyl-D-aspartate receptor 2A subunit (GRIN2A) gene suppresses transcriptional activity and correlates with chronic outcome in schizophrenia. *Pharmacogenetics* 13: 271-278, 2003 より転載

し、検出された連鎖座位は 10 を超える染色体にまたがり、また有望そうな結果であっても追試によって確認されないことも多かった。18 の連鎖研究をまとめたメタ解析によって、8 p, 13 q, 22 q が有意な感受性領域として浮かび上がった¹²⁾。20 編の報告による別のメタ解析からは 1 q, 2 q, 3 p, 5 q, 6 p, 8 p, 11 q, 14 p, 19, 20 q, 22 q が有望な領域として抽出された¹³⁾。こうした領域から、ディスバインディン (6p21-25)、ニューレグリン (8p12)、G 72 (13q22-24) などの遺伝子が統合失調症と

関連していると報告され研究が進められている。

V. CNV

2008 年にほぼ同時に 3 つのコンソーシアムから大規模なアレイ解析で CNV が統合失調症と関連することが報告された¹⁴⁻¹⁶⁾。どのグループも国家プロジェクト級の資金と検体数をかけた大規模研究である。例えば、Stefansson ら¹⁴⁾ は、1,433 例の統合失調症と 33,250 例