

末梢血の AGEs を含む代謝産物をバイオマーカーとする

統合失調症の早期診断法の確立

研究代表者 糸川昌成 東京都医学総合研究所 プロジェクトリーダー

研究要旨：本研究の目的は、末梢血の終末糖化産物（AGEs；Advanced Glycation End-products）を含む代謝物質の異常を客観的指標として、統合失調症の早期診断法を確立することである。我々は、カルボニル化合物の分解酵素 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、読売新聞 6 月 8 日)。AGEs は PANSS と関連し、治療による症状改善に伴って低下が認められたことからバイオマーカーとして応用可能であることが示唆された。さらに、未治療初発例で AGEs 上昇がみられたことから、早期診断に役立つ客観的指標となりうると考えた。GLO1 代謝系はグルタチオン代謝を介してホモシステインや葉酸の代謝経路と相互作用が示唆され、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($P<0.001$)。そこで、統合失調症の末梢血、髄液、尿中の AGEs、ホモシステインや葉酸を含む代謝産物を計測し、PANSS、服薬歴、家族歴など臨床情報との関連を検討し、縦断研究によって症状推移とこれら代謝物質の関連を明らかにして、統合失調症のバイオマーカーを確立することをめざす。精神症状がまだ顕在化しない前駆期に、末梢血で AGEs 蓄積を確認することで早期診断が可能となるため、精神疾患の早期介入や予防政策に貢献できる。

研究分担者指名 所属施設及び職名

吉田寿美子	(独)国立精神・神経医療研究センター病院
	臨床検査 部長
新里和弘	東京都立松沢病院 医長

A. 研究目的

本研究の目的は、末梢血の終末糖化産物（AGEs；Advanced Glycation End-products）を含む代謝物質の異常

を客観的指標として、統合失調症の早期診断法を確立することである。我々は、カルボニル化合物の分解酵素 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、読売新聞 6 月 8 日)。AGEs は

PANSS と相関し、治療による症状改善に伴って低下が認められたことからバイオマーカーとして応用可能であることが示唆された。さらに、未治療初発例で AGEs 上昇がみられたことから、早期診断に役立つ客観的指標となりうる考えた。GLO1 代謝系はグルタチオン代謝を介してホモシステインや葉酸の代謝経路と相互作用が示唆され、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($P<0.001$)。そこで、統合失調症の末梢血、髄液、尿中の AGEs, ホモシステインや葉酸を含む代謝産物を計測し、PANSS、服薬歴、家族歴など臨床情報との関連を検討し、縦断研究によって症状推移とこれら代謝物質の関連を明らかにして、統合失調症のバイオマーカーを確立することをめざす。精神症状がまだ顕在化しない前駆期に、末梢血で AGEs 蓄積を確認することで早期診断が可能となるため、精神疾患の早期介入や予防政策に貢献できる。

B. 研究方法

(I) GLO1/ホモシステイン/葉酸代謝関連物質の測定 (糸川昌成担当)

統合失調症の末梢血、髄液、尿中の AGEs, GLO1 活性、ホモシステイン、葉酸、ビタミンなどを HPLC および ELISA 法を用いて計測する。また、プロテオミクス解析により、新たなバイオマーカーの検索も行う。臨床情報との関連を検討する。臨床症状の重症度や統合失調症の亜型下位分類、投薬内容など検討し、バイオマーカーとしての

妥当性を検証する。

(II) 統合失調症の末梢血、尿および臨床情報の収集 (新里和弘担当)

統合失調症の末梢血、尿および PANSS、投薬内容、DSM-IV、年齢、性別、発症年齢、家族歴など臨床情報を収集する。6カ月の間隔をあけて2回採取し、PANSSの得点変化を含む臨床情報の変化と血液、髄液、尿中の物質の推移の関連を検討する。

(III) 統合失調症の髄液、末梢血、尿の収集 (吉田寿美子担当)

臨床検査使用後の余剰検体として廃棄予定の髄液、末梢血、尿を収集する。(I)で検討され末梢でバイオマーカーとして有望な分子が髄液中での動態を反映しているか検討するために活用する。

C. 研究結果

最初に報告した被験者 (統合失調症 45 例、健常対照 61 例 Arch Gen Psychiat 2010) とは独立に都立松沢病院にて分担研究者の新里和弘医師が新たな被験者を収集した。対象は DSM-IV で統合失調と診断され 18 歳以上、65 歳未満で AGEs を増加させる炎症性疾患、悪性腫瘍、糖尿病、腎機能障害を持たない被験者とした。健常対照として都立松沢病院に勤務する職員で上記除外基準に該当しない成人とした。AGEs はペントシジンを HPLC を用いて計測し、ビタミン B6 については ELISA 法を用いて測定した。これらの被験者 156 例の統合失調症と年齢、性別の一致した 221 例の対照を用いて最初の報告を追試したところ、統合失調症で有意な AGEs の蓄積とビタミン B6 の低下を再現した (Miyashita et al. Psychiat Clin Neurosci 2014)。

また、糖尿病と腎機能障害を持たない 157 例の統合失調症と 6 例の統合失調感情障害を用いて臨床情報を検討したところ、カルボニルストレスがない 67 例と比較してカルボニルストレスを伴った 26 例では、有意に入院症例が多く、入院期間が長く、抗精神病薬の投与量が多い、治療抵抗性の特徴を示した (Miyashita et al. Schizophr Bull in press)。

(独) 国立精神・神経医療研究センター病院において、分担研究者の吉田寿美子医師が統合失調症、健常対照、大うつ病性障害患者の脳脊髄液 (CSF) を収集した。血漿を用いた HPLC による AGEs 測定とは CSF 内の AGEs 計測は条件が異なるため、検討を重ね条件を決めて実測した。年齢と性別をマッチさせた統合失調症患者 8 名と健常対象者 6 名、大うつ病性障害患者 2 名の CSF の AGE 計測を行ったところ、いずれも平均 20ng/ml 前後と各群に有意差はなかった。自己申告による健常対象者の身体合併症には糖尿病や腎臓病は無く、高血圧症 1 名、甲状腺機能亢進症 1 名を認めた。

D. 考察

末梢血の AGEs を含む代謝産物がバイオマーカーとして妥当である可能性が示唆された。治療抵抗性統合失調症のバイオマーカーの開発と治療法に道を開いたことは、長期の入院患者の改善において医療費抑制の可能性を示唆しており行政的意義があると考えられる。

E. 結語

末梢血の AGEs を含む代謝物質がバイオマーカーとして妥当である可能性が示唆

される。

F. 研究発表

論文

1. Itokawa M, Miyashita M, Arai M, Miyata T. Carbonyl stress in schizophrenia. *Biochem Soc Trans.* 42(2):468-472, 2014
2. Arai M, Nihonmatsu-Kikuchi N, Itokawa M, Rabbani N, Thornalley PJ. Measurement of glyoxalase activities. *Biochem Soc Trans.* 42(2):491-494. 2014
3. Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Hasegawa J, Aoki Y, Nishi A, Saita N, Koukita Y, Nagashima M, Katoh R, Satoh Y, Tagami M, Higuchi S, Ujike H, Ozaki N, Inada T, Iwata N, Sora I, Iyo M, Kondo N, Won MJ, Naruse N, Uehara-Aoyama K, Itokawa M, Koga M, Arinami T, Kaneko Y, Hayashida M, Ikeda K. Genome-wide association study identifies a potent locus associated with human opioid sensitivity. *Mol Psychiatry* 19(1):55-62, 2014
4. 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.* in press
5. Miyashita M, Arai M, Yuzawa H, Niizato K, Oshima K, Kushima I, Hashimoto R, Fukumoto M, Koike S,

- Toyota T, Ujike H, Arinami T, Kasai K, Takeda M, Ozaki N, Okazaki Y, Yoshikawa T, Amano N, Miyata T, Itokawa M. Replication of enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 68(1):83-84, 2014
6. 糸川昌成, 新井誠, 宮下光弘, 小堀晶子, 畠山幸子, 鳥海和也, 市川智恵, 大島健一, 新里和弘, 岡崎祐士, 齋藤正彦. 統合失調症の遺伝子研究における課題と展望. *精神医学* 55(12):1133-1143, 2013
7. Suto Y, Hirai M, Akiyama M, Kobashi G, Itokawa M, Akashi M, Sugiura N. Biodosimetry of Restoration Workers for The Tokyo Electric Power Company (TEPCO) Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident. *Health Phys.* 105(4):366-373, 2013
8. Furukawa M, Tochigi M, Otowa T, Arinami T, Inada T, Ujike H, Watanabe Y, Iwata N, Itokawa M, Kunugi H, Hashimoto R, Ozaki N, Kakiuchi C, Kasai K, Sasaki T. An association analysis of the cardiomyopathy-associated 5 (CMYA5) gene with schizophrenia in a Japanese population. *Psychiatr Genet.* 23(4):179-180, 2013
9. Aoki Y, Oriabe L, Takayanagi Y, Yahata N, Mozue Y, Sudo Y, Ishii T, Itokawa M, Suzuki M, Kurachi M, Okazaki Y, Kasai K, Yamasue H. Volume reductions in frontopolar and left perisylvian cortices in methamphetamine induced psychosis. *Schizophr Res* 147(2-3):355-361, 2013
10. Shibata H, Yamamoto K, Sun Z, Oka A, Inoko H, Arinami T, Inada T, Ujike H, Itokawa M, Tochigi M, Watanabe Y, Someya T, Kunugi H, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Fukumaki Y. Genome-wide association study of schizophrenia using microsatellite markers in the Japanese population. *Psychiatr Genet* 23(3):117-123, 2013
11. 糸川昌成 統合失調症が秘密の扉を開けるまで 星和書店 2014
- 学会報告
1. 糸川昌成, 市川智恵, 新井誠, 宮下光弘, 鳥海和也, 小堀晶子. 統合失調症患者の染色体転座切断点に同定した遺伝子 DISC-M の機能解析. 第 46 回精神神経系薬物治療研究報告会, 豊中 [2013/12/06]
2. Itokawa M. [座長]. Poster session II with lunch. Glyoxalase Centennial:100 Years of Glyoxalase Research and Emergence of Dicarbonyl Stress, Coventry, UK [2013/11/28]
3. Itokawa M, Arai M, Miyashita M, Miyata T. Research on carbonyl stress as pathophysiology of schizophrenia. Glyoxalase Centennial:100 Years of Glyoxalase Research and Emergence of

- Dicarbonyl Stress, Coventry, UK [2013/11/28]
4. 糸川昌成. 遺伝子研究から見えてきた精神疾患概念の課題と再編 - 異種性と複雑系 -. 日本科学哲学学会第46回大会シンポジウム 精神医学の哲学: 精神疾患概念の再検討に向けて, 京都 [2013/11/23]
 5. Suto Y, Itokawa M. Cytogenetic Analysis of Restoration Workers for Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident. MELODI 2013, Brussels [2013/10/08]
 6. Itokawa M. Research on pathophysiology of schizophrenia; evidence revealed by molecular biological studies reorganizing classification of mental disorders. Tokyo Conference on Philosophy of Psychiatry, Tokyo [2013/09/21]
 7. 糸川昌成, 新井誠, 宮下光弘, 鳥海和也, 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 25 年度班会議, 東京 [2013/08/03]
 8. Miyashita M, Arai M, Kobori A, Ichikawa T, Toriumi K, Yuzawa H, Nohara I, Arai M, Obata N, Okazaki Y, Yoshikawa T, Amano N, Itokawa M. Clinical features of schizophrenia with enhanced carbonyl stress. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto [2013/06/25]
 9. Arai M, Xue M, Masania J, Shaheen F, Miyashita M, Ichikawa T, Toriumi K, Kobori A, Yoshikawa T, Itokawa M, Rabbani N, Thornalley P. Overcoming the heterogeneity of schizophrenia by profiling of carbonyl stress biomarkers. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto [2013/06/24]
 10. 数藤由美子, 平井百樹, 穂山美穂, 小橋元, 糸川昌成, 明石真言, 杉浦紳之. 東電福島第一原発事故に関連する放医研での生物線量評価. 日本保健物理学会第46回研究発表会, 千葉 [2013/06/24-25]
 11. 鳥海和也, 宮下光弘, 野原泉, 市川智恵, 新井麻友美, 小幡菜々子, 糸川昌成. 海馬のテロメア長に与える抗精神病薬の効果. Neuro 2013, 京都 [2013/06/22]
 12. 糸川昌成, 新井誠, 宮下光弘, 市川智恵, 鳥海和也, 小堀晶子, 宮田敏男. カルボニルストレス性統合失調症の研究. Neuro 2013, 京都 [2013/06/21]
 13. 豊島学, 岡田洋平, 赤松和土, 糸川昌成, 岡野栄之, 吉川武男. 統合失調症を併発した 22q11.2 欠失症候群患者由来の iPS 細胞を用いたトランスクリプトーム解析. Neuro 2013, 京都 [2013/06/21]
 14. 糸川昌成. TP1-4 臨床家がなぜ研究するのか - 日本人だからこそ発見できる統合失調症研究 -. 第 109 回日本精神神経学会学術総会, 福岡 [2013/05/23]
 15. 糸川昌成. TP6-1 代謝疾患としての統

合失調症:身体に負担の少ない天然物質による治療法の研究. 第 109 回日本精神神経学会学術総会, 福岡 [2013/05/23]

16. 糸川昌成. [演者]. 教育講演 3. 臨床家だから発見できる統合失調症研究. 第 8 回日本統合失調症学会, 北海道 [2013/04/20]
17. 糸川昌成. 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]
18. Itokawa M, Arai M, Miyashita M, Ichikawa T, Toriumi , Okazaki Y, Koike S, Takizawa R, Kasai K, Dan T, Miyata T. Translational research on carbonyl stress induced schizophrenia. The 4rd Japan-Korea Jooint Symposium on Life Schince, Soeul [2013/02/17]
19. 糸川昌成, 新井誠, 市川智恵, 宮下光弘, 鳥海和也, 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 24 年度班会議, 東京 [2013/02/09]
20. Itokawa M. Discovery of a novel durg for schizophrenia: Challenge from academia. UK-Japan Workshop, Tokyo [2013/1/28-29]

末梢血の AGEs を含む代謝産物をバイオマーカーとする 統合失調症の早期診断法の確立

研究分担者 新里和弘 東京都立松沢病院 医長

研究要旨：松沢病院で本研究対象をリクルートし、糸川らが報告したカルボニルストレスの再現性を検証することを目的とした。平成 25 年度は統合失調症 156 例（男性 83 例、女性 73 例） 対照 221 例（男性 87 例、女性 134 例）から採血した。AGEs の値は統合失調症で 67.7 ± 64.9 (ng/ml) 対照で 41.9 ± 11.1 (ng/ml) だった。ビタミン B6 の値は統合失調症で 7.7 ± 4.9 、対照で 10.2 ± 5.5 (ng/ml) だった。統計学的な有意水準には満たないが、統合失調症では対照と比較して AGEs が高く、ビタミン B6 が低い値を示した。本研究は松沢病院の倫理委員会の承認を得て行われた。

A. 研究目的

本研究の目的は、糸川らが報告したカルボニルストレスの再現性を検証することを目的とした。

B. 研究方法

対象患者：松沢病院に通院中または入院中の統合失調症、気分障害。

対照：松沢病院の看護職員

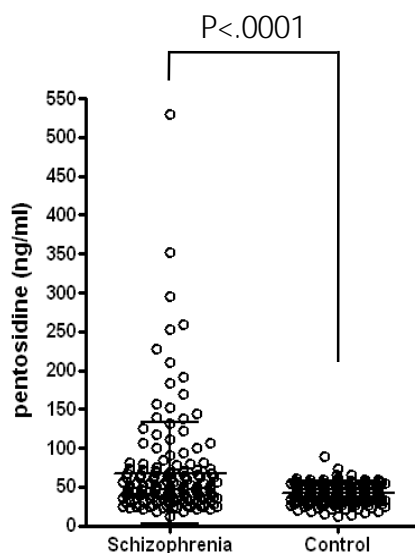
倫理的手続き：文書による同意

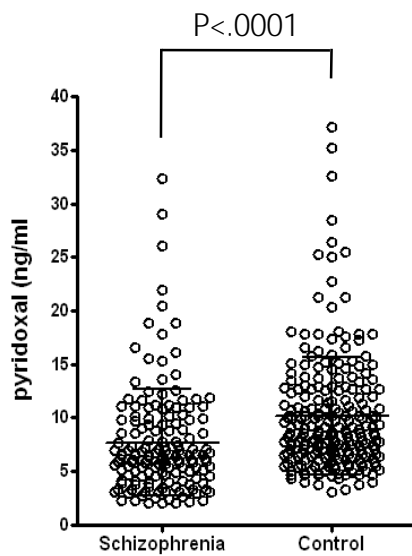
対象数：統合失調症 156 例、対照 221 例

ビタミン B6 は SRL に外注して pyridoxal を計測。AGEs は東京都医学総合研究所において HPLC を用いて pentosidine を測定した。

C. 研究結果

AGEs の値は統合失調症で 67.7 ± 64.9 (ng/ml) 対照で 41.9 ± 11.1 (ng/ml) だった。ビタミン B6 の値は統合失調症で 7.7 ± 4.9 、対照で 10.2 ± 5.5 (ng/ml) だった。





D.考察

統合失調症では対照と比較して AGEs が有意に高く、ビタミン B6 が低い値を示した。糸川らの報告と同様の傾向が見られた。

E.結論

統合失調症にカルボニルストレスが関連する可能性が示唆された。

F.研究発表

論文

1. 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.* in press
2. Miyashita M, Arai M, Yuzawa H, Niizato K, Oshima K, Kushima I, Hashimoto R, Fukumoto M, Koike S, Toyota T, Ujike H, Arinami T, Kasai

K, Takeda M, Ozaki N, Okazaki Y, Yoshikawa T, Amano N, Miyata T, Itokawa M. Replication of enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 68(1):83-84, 2014

3. Kawakami I, Hasegawa M, Arai T, Ikeda K, Oshima K, Niizato K, Aoki N, Omi K, Higashi S, Hosokawa M, Hirayasu Y, Akiyama H. Tau accumulation in the nucleus accumbens in tangle-predominant dementia. *Acta Neuropathol Commun.* 2(1):40. 2014
4. Kobayashi Z, Kawakami I, Arai T, Yokota O, Tsuchiya K, Kondo H, Shimomura Y, Haga C, Aoki N, Hasegawa M, Hosokawa M, Oshima K, Niizato K, Ishizu H, Terada S, Onaya M, Ikeda M, Oyanagi K, Nakano I, Murayama S, Akiyama H, Mizusawa H. Pathological features of FTLD-FUS in a Japanese population: analyses of nine cases. *J Neurol Sci.* 335(1-2):89-95. 2013
5. 渡辺 克成, 磯尾 綾子, 新里 和弘, 野中 俊宏, 大島 健一, 乾 剛, 中村 亮介, 増田 章, 鹿山 育子, 雨宮 きよみ, 川崎 隆, 秋山 治彦, 岡崎 祐士, 谷口 真, 斉藤 正彦精神疾患に対するロボットミー手術を受けた脳に何が起こったのか? MRI 拡散テンソル画像を用いた白質線維 connectivity の解析機能的脳神経外科 (1344-9699)52 : 31-37, 2013
6. 糸川昌成, 新井誠, 宮下光弘, 小堀晶

子, 畠山幸子, 鳥海和也, 市川智恵, 大島健一, 新里和弘, 岡崎祐士, 齋藤正彦. 統合失調症の遺伝子研究における課題と展望. 精神医学 55(12):1133-1143, 2013

7. 新里 和弘, 厚東 知成高齢者によくみられる精神症状の鑑別診断と治療 躁状態 日本臨床 71(1), 1781-1786, 2013
8. 新里 和弘 認知症患者の人権と介護家族のケア 老年精神医学雑誌 24(6)576-582, 2013