

## カルボニルストレス関連分子による統合失調症

### バイオマーカーの探索（検体収集と臨床情報解析）

研究分担者 吉田 寿美子 国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部長  
研究協力者 功刀 浩 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病3部部長

研究要旨：髄液中のカルボニルストレス関連分子を統合失調症群、健常群、うつ病群で比較したが、有意差は認められなかった。一方、0.5ng/ml以上の高値を示したのは統合失調症患者のみで、重症度も中程度で、血液中のAGEsの動態と矛盾はなかった。

#### A.研究目的

統合失調症患者、うつ病、健常者の髄液中の終末糖化産物（AGEs）を測定し末梢血で認められた差異が髄液でも同様に認められるか検証する。

#### B.研究方法

当センター疾病3部で収集した髄液を用い、統合失調患者と健常者の髄液中のAGEsを測定して比較検討した。

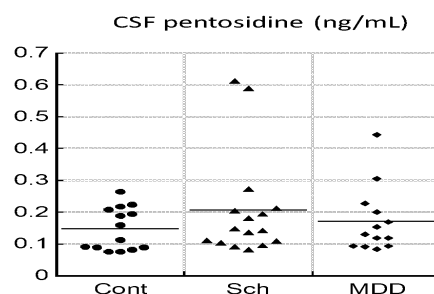
（倫理面への配慮）

主任研究者が属する施設の倫理審査後、当院倫理審査を申請、平成24年3月27日付で承認を得た。

#### C.研究結果

平成26年度は年齢と性別をマッチさせた統合失調症（Sz）患者16名と健常者14名、大うつ病性障害（MDD）13名の髄液（CSF）のAGEsの計測を行ったところ、有意差はなかった。0.5ng/mlを超える高値はSzにのみ認められ、いずれの症例でも中程度の重症度だった。この所見は血液を検体として検討した糸川らのSchizophrenia Bulletin, 2014の報告と矛盾しないことから、CSFは血液中のAGEsの動態をある程度

み認められ、Total PANSSスコアは59と60だった。



#### D.考察

血液中のAGEsは脳血管関門を通過して脳に移行すると考えられている。

CFSのAGEsをSz、MDD、健常群で比較したが、検体数も少なく有意差は認められなかった。一方、0.5ng/mlを超える高値はSzにのみ認められ、いずれの症例でも中程度の重症度だった。この所見は血液を検体として検討した糸川らのSchizophrenia Bulletin, 2014の報告と矛盾しないことから、CSFは血液中のAGEsの動態をある程度

反映していると推測した。

#### E. 結論

髄液中の AGE s を Sz、健常者、MDD で比較したが、症例数が少なく有意差は認められなかった。一方、0.5ng/ml 以上の高値を示したのは Sz のみで、重症度も中程度で、血液中の Sz の AGE s の動態と矛盾は無かった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文等

Ogawa S, Hattori K, Yoshida S et al.:  
Reduced cerebrospinal fluid  
ethanolamine concentration in major  
depressive disorder. SCIENTIFIC  
REPORs, 2014

##### 2. 学会発表

Hattori K, Goto Y, Yoshida S, et  
al.:Cerebrospinal fluid biomarker for  
schizophrenia revealed by a cICAT  
proteomic analysis. 4th Biennial  
Schizophrenia International Research  
Conference

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

## カルボニルストレス関連分子による統合失調症 バイオマーカーの探索（検体収集と臨床情報解析）

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臨床特性を検証することを目的とした。統合失調症 157 例、統合失調感情障害 6 例から採血した。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。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臨床特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、統合失調感情障害。

倫理的手続き：文書による同意

対象数：統合失調症 157 例、統合失調感情障害 6 例

除外基準：糖尿病 [HbA1c]  $\geq$  5.9, 腎機能障害(creatinine > 1.04 mg/dl 男性、> 0.79 mg/dl 女性) [eGFR] <60.0 ml/min

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

### C. 研究結果

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

±743.6、非カルボニル群 773.8±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.*  
**Schizoph. Bull.** 2014）

#### D. 考察

統合失調症でカルボニルストレスのある  
群はない群と比較して長期入院した多剤大  
量の抗精神病薬を服薬している傾向が認め  
られた。

#### E. 結論

統合失調症の治療抵抗性にカルボニルス  
トレスが関連する可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文等

1. 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.* 2:40. doi: 10.1186/2051-5960-2-40. 2014

##### 2. 学会発表

1. 新里 和弘, 今井 紀子, 鈴木 美里, 米林 徳子, 厚東 知成, 大島 健一, 齋藤 正彦 認知症介入困難事例に対する事態打開策としての虐待通報 日本老年精神医学会、[2014.5]

2. 内山 裕之, 新里 和弘, 厚東 知成, 河上 緒, 大島 健一, 入谷 修司, 齋藤 正彦 解剖データから見た老年期精神障害 連続剖検記録を基にした解析 日本老年精神医学会、[2014.5]
3. 厚東 知成, 新里 和弘, 新井 哲明, 齋藤 正彦 石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病(DNTC)の二例 日本老年精神医学会、[2014.5]
4. 河上 緒, 池田 研二, 新井 哲明, 大島 健一, 新里 和弘, 勝瀬 大海, 平安 良雄, 秋山 治彦 日本老年精神医学会、[2014.5]

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし