

精神疾患のカルボニルストレスに関わる分子基盤を解明し、 回避機序を明らかにすることで、革新的な治療法・予防法を確立する

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 総合失調症研究チーム
新井 誠

1. はじめに

統合失調症は、幻覚、妄想などを主な症状とし、自閉、特有な思考障害、意欲低下、情動の平板化などを伴う。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。われわれは、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た。カルボニルストレス性統合失調症患者は、終末糖化産物 (AGEs、Advanced glycation end products) のひとつであるペントシジンやビタミンB6といった生化学的所見、グリオキサラーゼ (GLO1) の遺伝子型によって早期診断が行え、また、活性型ビタミンB6 (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薬となる可能性を明らかにしてきた^{1, 2)}。

現在、統合失調症、気分障害などを含む精神疾患で、継続的に医療機関を受診する総患者数は320万人を超えているが、精神疾患の発症とその病態に関わる遺伝・環境要因を特定することは今もなお、困難な現状にある。4大疾病である「がん、脳卒中、心臓病、糖尿病」に「精神疾患」を加えて「5大疾病」とする方針 (厚生労働省2011年7月) が決められた現状を鑑みても、できる限り早期に精神疾患の原因究明が望まれている。統合失調症の診断は、主観的臨床所見や経過観察に基づいており、病因、病態を示すバイオマーカーに基づいた診断基準は未だ存在しない。また、統合失調症に限らず、精神疾患は異種性の問題から疾患研究対象の均一化が困難である。したがって、統合失調症の早期診断・治療・予防法を確立のためは、異種性回避を念頭に、臨床的に有益なバイオマーカーの同定とその分子基盤に基づいた発症要因、病態の理解が重要なステップであると考えられる。

本研究は、異種性が障壁となっている統合失調症研究において、客観的診断に役立つバイオマーカーの組み合わせによって症例を階層化することで比較的均質な症例群を抽出し、階層化した症例群ごとに発症要因と病態の分子基盤を明らかにし、統合失調症の診断・治療・予防法を創出することを目的とした。

2. 方法

カルボニルストレス代謝制御ネットワークに関連する複数の分子群に着目して血液検体を利用した定量を行い、カルボニルストレス性統合失調症の生化学プロファイルを実施した。また、階層化した幾つかの症例について、マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析、resequenceにより機能的変異を探索するとともに、臨床情報を加味した検討を加えた。

本研究は、多施設にて集積した統合失調症304名、健常者119名由来の利用可能な血液サンプルを対象とした。The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders、DSM-IV (精神障害の分類と診断の手引き 第4版) で統合失調症と診断された患者群のうち、ペントシジン上昇、ビタミンB6低下をバイオマーカーとしてカルボニルストレス性統合失調症群と定義し、臨床症状をPositive and Negative Syndrome Scale、PANSS (陽性・陰性症状評価尺度) で評価した。また、既往歴、入院歴、発症年齢、罹病期間、入院期間、教育年数、家族歴などの臨床情報についても検討を加えた。統計解析及び主成分分析は、GraphPad PRISM、SIMCA-P+、MetaCoreソフトウェアを用いて解析した。

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、被験者には十分なインフォームドコンセントを行い書面での同意を得て実施された。

3. 結果、考察

カルボニルストレス代謝制御ネットワークに関連する複数の分子群に着目して血液検体を利用した定量の結果、カルボニルストレス性統合失調症では、グリオキサラーゼ代謝の破綻とビタミンB6の低下に加え、可溶性AGEs受容体 (esRAGE) が低下していることを見出した³⁾。esRAGEをコードするAGERに関してresequenceをした結果、esRAGEの血中濃度がAGERのvariantにより制御される可能性を見出した。特に、promoter, exon/intron junctionで連鎖不平衡にある新規のvariantが血中esRAGE濃度の顕著な低下と関連することを同定した。また、esRAGE低下症例では敵意、衝動制御の障害といった症状評価尺度の下位項目と関連が示唆された。したがって、esRAGE低下に遺伝的要因が関与し、統合失調症のカルボニルストレス抑制機能の破綻において遺伝的要因とは異なる機序の存在が示唆された。ペントシジン蓄積・ビタミンB6低下・esRAGE低下を伴う症例と、これら三つの因子全てが正常な症例を比較すると、前者において、発症年齢の若年化、入院期間の長期化、抗精神病薬投与量の増加も認められた。また、統合失調症群106例、健常者群80名を対象に、3因子をバイオマーカーとして、各症例をグループI~VIIIに階層化したところ、3因子全てが病態促進性 (ペントシジン蓄積、ビタミンB6低下、esRAGE低下; ハイリスクグループI) を示した健常者は皆無であった。このグループIに属する統合失調症のマイクロアレイによる網羅的に遺伝子発現変化を解析したところ、幾つかのパスウェイ関連遺伝子群が健常者群と有意に異なっていた。このことは、3因子が病態の客観的指標としてだけでなく、新規治療薬ターゲットとなる代謝パスウェイを同定するのに有用であると考えられた。

統合失調患者の入院症例、外来症例のペントシジン値を比較検討したところ、性別によるペントシジン濃度に違いを認めず、外来症例は入院症例に比べて有意に低下していた³⁾。男性入院症例91例の平均値は、84.9 ng/mL、男性外来症例74例の平均値は53.7 ng/mLであった。また、女性入院症例78例の平均値は84.1 ng/mLで、女性外来症例61例の平均値は65.3 ng/mLであった。健常対照者のペントシジン値は、男性が35.8 ng/mL、女性が36.4 ng/mLであった。

縦断的に経過観察可能であった症例では、入院時よりも退院時に有意なペントシジン濃度の低下とGL01の酵素活性上昇、ビタミンB6濃度の回復が認められた⁴⁾。これらの所見は、ペントシジン濃度、酵素活性、ビタミンB6が、症例の重症度や経過を反映するバイオマーカーとして臨床的有用性を示唆した。カルボニルストレス性統合失調症の入院症例は、特に、精神症状が重症で、思考障害が目立ち、概念の統合、常同的思考、衝動性や不自然な態度、没入性といった症状評価尺度の下位項目との関連が示唆された。100ng/mL以上のペントシジン高値群では、会話が滅裂でまとまらず、生き生きとした感情が見られない。また、統合失調症らしい奇妙さが目立ち、病識が欠落し、内的異常体験に没頭して現実感に乏しいという症状の特徴を認めた。さらに、それらの症例では若年発症で長期罹病という経過の特徴を有し、十分量の抗精神病薬の投与でも症状に改善が無く、治療抵抗性である特徴が認められた。

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 (55.2 ng/mL) の2倍を超える高濃度のペントシジン値 (113.2 ng/mL) を呈した抗精神病薬未使用のat-risk mental state (ARMS) 症例を同定した^{4, 5)}。症例は心理社会的な経過観察の後、PANSSの陰性症状尺度が22から9 ($P=0.0313$) 及び総合精神病理尺度が42から27 ($P=0.0078$) へ有意な減少を認めた。機能の全体的評価尺度 (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113.2 ng/mLから44.1 ng/mLへと減少している。我々の検討した統合失調症患者は、治療過程で様々な薬物を服用しているため、この症例の存在は薬剤の影響を除外しても精神疾患でカルボニルストレスが存在する貴重なエビデンスを提供していると考えられた。

4. まとめ

統合失調症の重症度や臨床経過を反映するバイオマーカーの同定は、個々の病態生理を把握する上で重要なステップである。本研究で、ペントシジン、ビタミンB6、esRAGEによって階層化される統合失調症の一群は、症状と経過に一定の特徴を有する比較的均一な集団であることを明らかにした。このことは、早期診断、臨床経過予測などへの応用が期待されるばかりでなく、カルボニルストレス抑制分子が統合失調症の病態に根差した根本治療へ繋がることを示唆された。われわれは、統合失調症患者にペントシジン蓄積とビタミンB6低下を伴うカルボニルストレス性統合失調症を同定し、これまでの既存研究にはない新たな代謝システムの障害を見出し、基礎研究成果を臨床応用へ向けたトランスレーショナルリサーチを推進している⁶⁾。

今後さらに、陽性症状だけでなく陰性症状や認知機能障害の改善効果、薬物による副作用の軽減を發揮するアンメットメディカルニーズに対する複数の新薬上市が期待され、治療満足度、薬剤貢献度の向上が医薬品開発で求められている。基礎研究の成果を臨床実践の場で実証していくための研究であるトランスレーショナルリサーチは、革新的な新薬を開発し、比較的早い段階で臨床における有効性を確認し、速やかに患者に新薬を届けることである。また、基礎研究の成果を臨床に応用する最初の段階のヒトを対象として行う研究であり、proof of concept（基礎研究で得られた治療学的コンセプトの臨床的証拠）を得ることであるとされている。本研究によって、新たな新規治療薬ターゲットとなる代謝パスウェイも同定しており、新たな創薬のため、基礎研究と臨床研究の両領域を繋ぐ橋渡し研究から統合失調症の異種性に対応した治療戦略としての臨床応用が期待される。

今後は、脳内における分子レベルでの作用機序解明、症例の縦断的追跡、初発未服薬症例等での検討に加えて、カルボニルストレス性あるいは非カルボニルストレス性統合失調症と関連するバイオマーカーを複数組み合わせることによって、より均一な個別病態をクラスタリングすることが必要不可欠である。バイオマーカーによって異種性が明確化されれば、診断基準も再考される可能性があり、分子基盤の解明、診断法の構築、疾患の治療法・予防法の確立へと繋がると考えられる。

5. 参考文献

- 1) Arai M, Yuzawa H, Nohara I, Ohnishi T, Obata N, Iwayama Y, Haga S, Toyota T, Ujike H, Arai M, Ichikawa T, Nishida A, Tanaka Y, Furukawa A, Aikawa Y, Kuroda O, Niizato K, Izawa R, Nakamura K, Mori N, Matsuzawa D, Hashimoto K, Iyo M, Sora I, Matsushita M, Okazaki Y, Yoshikawa T, Miyata T, Itokawa M. Enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2010 Jun;67(6):589-97.
- 2) 新井誠, 市川智恵, 宮下光弘, 糸川昌成：統合失調症患者の一部に見られるカルボニルストレス. 日本生物学的医学会誌（印刷中）
- 3) 新井誠, 宮下光弘, 市川智恵, 菊池（二本松）尚美, 楯林義孝, 岡崎祐士, 糸川昌成：精神疾患とカルボニルストレス. 分子精神医学（印刷中）
- 4) 新井誠, 小池進介, 前川素子, 宮下光弘, 市川智恵, 吉川武男, 笠井清登, 糸川昌成（2011）「脳の機能と統合失調症—新たな診断と治療への展望—」カルボニルストレス. 精神科治療学（印刷中）
- 5) Arai M, Koike S, Oshima N, Takizawa R, Araki T, Miyashita M, Nishida A, Miyata T, Kasai K, Itokawa M. Idiopathic carbonyl stress in a drug-naive case of at-risk mental state. Psychiatry Clin Neurosci. 2011 Oct;65(6):606-7.
- 6) 新井誠, 宮下光弘, 市川智恵, 糸川昌成：統合失調症の病態仮説と将来的な治療法についての展望. 精神神経学雑誌（印刷中）