

ビタミン B6 と統合失調症の関連検討研究

木下 誠，沼田周助，富岡有紀子，大森哲郎

徳島大学大学院医歯薬学研究部 精神医学分野

【研究の背景】

我々はこれまでに one-carbon metabolism に注目した統合失調症の病態解明研究を行い、統合失調症患者における高ホモシステイン血症やホモシステインの代謝に関わるメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素遺伝子の異常、DNA メチル化修飾の異常を報告してきた¹⁻⁴。また、統合失調症における血中ビタミン B6 の低下が複数の小規模サンプルで報告されている⁵⁻⁸。さらに、健常者サンプルを用いたゲノム網羅的関連研究により、血中ビタミン B6 濃度に関連する1塩基多型(rs4654748)が報告されている⁹。本研究では、one-carbon metabolism に含まれる物質であるビタミン B6 に注目し、統合失調症との関連を調べた。

【目 的】

疾患-対照比較研究ならびに既報の疾患-対照研究を含めたメタ解析を行い、ビタミン B6 と統合失調症との関連を明らかにすること。

【方 法】

統合失調症 365 名(男性 213 名、女性 152 名、平均年齢 59.1 歳±9.6 歳)と健常者 859 名(男性 271 名、女性 588 名、平均年齢 41.8 歳±12.3 歳)の血漿ビタミン B6 濃度を測定した。血漿ビタミン B6 濃度は high-performance liquid chromatography で測定した。従属変数を自然対数に変換した血漿ビタミン B6 濃度、独立変数を診断、遺伝子型(rs4267943)、性別、年齢として、線形回帰分析を行い、血漿ビタミン B6 濃度と統合失調症の関連を調べた。その後、性別と遺伝子型にわけて ANCOVA を行なった。解析には R を用いた。メタ解析では、研究間の異質性は I^2 を用い、出版バイアスは、funnel plot と regression test を用いて評価を行なった。Standardized mean differences (SMD) 法を用いて、血漿ビタミン B6 濃度と統合失調症の関連についてのメタ解析を行なった。解析には R パッケージの metafor を用いた。

【結 果】

診断と血漿ビタミン B6 濃度に有意な関連を認めた ($P = 1.0 \times 10^{-40}$)。血漿ビタミン B6 濃度は、rs4654748 遺伝子型 ($P = 1.0 \times 10^{-3}$) と性別 ($P = 1.6 \times 10^{-5}$) も有意な関連を示した。性別と遺伝子型にわけた 6 つの全てのコホートにおいて、統合失調症群で有意な血漿ビタミン B6 濃度の低下を認めた ($P < 0.05$)。メタ解析では、出版バイアスはみられず ($P = 0.8$)、研究間の異質性はみられなかったため、Fixed-effect model を採用した ($I^2 = 0\%$; $P > 0.05$)。メタ解析でも、統合失調症では有意に血漿ビタミン B6 濃度の低下がみられた ($P = 2.9 \times 10^{-22}$; Odds ratio: 0.62; 95% CI: 0.56-0.68)。

【考 察】

日本人の大規模サンプルにおいて ($N=1224$)、統合失調症群では健常者群に比べて有意に血漿ビタミン B6 濃度が低下していた。血漿ビタミン B6 濃度に影響を与える rs4654748 遺伝子型・性別にわけても、血漿ビタミン B6 濃度は統合失調症群で有意に低下していた。本研究は、ビタミン B6 と統合失調症の関連を、性差とビタミン B6 に影響がある遺伝子多型にわ

けて詳細に検討した初めての研究である。また、既報論文のメタ解析においても、血漿ビタミン B6 濃度は統合失調症群で有意に低下していた (N=1891)。本研究は、統合失調症とビタミン B6 の関連をメタ解析した初めての研究である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

我々は、統合失調症患者では血漿ビタミン B6 濃度が低下していることを明らかにした。このことは、ビタミン B6 の統合失調症への病態関与ならびに統合失調症における one-carbon metabolism 異常を示唆している。本研究成果は統合失調症の病態解明ならびに治療に寄与すると思われ、臨床的に意義のある結果であると考えられる。

【参考・引用文献】

1. Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Shimodera S, Imoto I, Ohmori T. Plasma total homocysteine is associated with DNA methylation in patients with schizophrenia. *Epigenetics*. (2013)
2. Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Ohi K, Hashimoto R, Shimodera S, Imoto I, Takeda M, Ohmori T. Aberrant DNA methylation of blood in schizophrenia by adjusting for estimated cellular proportions. *Neuromolecular Med*. (2014)
3. Nishi A, Numata S, Tajima A, Kinoshita M, Kikuchi K, Shimodera S, Tomotake M, Ohi K, Hashimoto R, Imoto I, Takeda M, Ohmori T. Meta-analyses of blood homocysteine levels for gender and genetic association studies of the MTHFR C677T polymorphism in schizophrenia. *Schizophr Bull*. (2014)
4. Numata S, Kinoshita M, Tajima A, Nishi A, Imoto I, Ohmori T. Evaluation of an association between plasma total homocysteine and schizophrenia by a Mendelian randomization analysis. *BMC Med Genet*. (2015)
5. Muntjewerff JW, van der Put N, Eskes T, Ellenbroek B, Steegers E, Blom H, Zitman F. Homocysteine metabolism and B-vitamins in schizophrenic patients: low plasma folate as a possible independent risk factor for schizophrenia. *Psychiatry Res*. (2003)
6. 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)
7. Arai M, Miyashita M, Kobori A, Toriumi K, Horiuchi Y, Itokawa M. Carbonyl stress and schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. (2014)
8. Katsuta N, Ohnuma T, Maeshima H, Takebayashi Y, Higa M, Takeda M, Nakamura T, Nishimon S, Sannohe T, Hotta Y, Hanzawa R, Higashiyama R, Shibata N, Arai H. Significance of measurements of peripheral carbonyl stress markers in a cross-sectional and longitudinal study in patients with acute-stage schizophrenia. *Schizophr Bull*. (2014)
9. Tanaka T, Scheet P, Giusti B, Bandinelli S, Piras MG, Usala G, Lai S, Mulas A, Corsi AM, Vestri A, Sofi F, Gori AM, Abbate R, Guralnik J, Singleton A, Abecasis GR, Schlessinger D, Uda M, Ferrucci L. Genome-wide association study of vitamin B6, vitamin B12, folate, and homocysteine blood concentrations. *Am J Hum Genet*. (2009)