

統合失調症患者アミノ酸代謝経路の共分散構造分析及び次世代シーケンサーによる解析

尾関祐二

獨協医科大学 精神神経医学講座

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第三部

【研究の背景】

統合失調症患者を対象として研究では、NMDA 受容体機能と関連する各種アミノ酸(グルタミン酸、グルタミン、D-セリン、グリシン、L-セリン)の異常が血中濃度測定や頭部 MRS 測定などによって繰り返し報告されている。しかしこれまでの報告の多くはその異常の理由を明らかにしていない。またこれらのアミノ酸は合成・分解経路においてお互いに関連があり、相互に影響を与え合っているため、どの異常が本質的であるのかははっきりしない。

【目 的】

上記アミノ酸と合成上関連が深いアミノ酸を一括して測定し、相互関係を共分散構造分析で一元的に解析することで、どのような経路に異常が存在しているのかを見出すことを予定し、さらに問題がある経路を構成する酵素やその調節因子の遺伝情報解析を行うことで、統合失調症患者で報告されているアミノ酸異常の生物学的な原因に迫ることを目的とする。

【方 法】

●対象

統合失調症患者 51 人 (age: 52.6 ± 10.0 , male: 31)、健常被験者 37 人 (age: 50.2 ± 10.1 , male: 17) であり、書面にて研究の趣旨を説明し、自筆による署名にて同意を確認した。統合失調症患者の臨床症状は PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) を用いて行った。

●アミノ酸の測定と共分散構造分析

血漿中グルタミン酸、グルタミン、L-セリン、D-セリン、グリシン、アスパラギン酸、アスパラギン、アルギニン、ヒスチジン、スレオニン、アラニン、プロリン、バリン、ロイシン、イソロイシンを高速液体クロマトグラフィーで測定。各アミノ酸の相互関係を示すパス図を基に他の因子に影響を与え影響を受けない変数(外生変数)と他の因子から影響を受け、与えることもある因子(内生変数)とにわけ、さらに年齢、性別(統合失調症患者ではさらに罹病期間及び抗精神病薬のクロルプロマジン換算1日服用量)を外生変数として Amos, version 22.0 を用いて共分散構造分析を行った。各変数と診断との関係を分析した。また、両群間で有意な相互作用を討した。なお本研究は獨協医科大学生命倫理委員会の承認を得て行われた。

●次世代シーケンサーによる遺伝のリシーケンス

今回は L-セリン合成に必要な三つの酵素、D-3-phosphoglycerate dehydrogenase (PHGDH)、Phosphoserine phosphatase (PSPH)、phosphoserine aminotransferase (PSAT1) の coding region の DNA リシーケンスを 62 人の患者を対象に行った。リシーケンスには Thermo Fisher Scientific 社の Ion PGM™ システムを用いた。

【結 果】

グリシン、L-セリン、アスパラギン、ロイシン、イソロイシン、スレオニンが統合失調症の診断との関係を認めた。また、健常被験者で認められたグルタミン酸と数種のアミノ酸(アスパラギン酸やアラニン、ロイシン、イソロイシン)との間の有意な関連は

統合失調症患者では認められず、健常者における L-セリンと D-セリンおよびグリシンとの有意な関係も統合失調症患者では認められなかった。統合失調症患者で抗精神病薬と各アミノ酸の間に有意な関連は見られなかった。臨床症状との関連の解析では、PANSS 陽性尺度や陰性尺度とグリシン濃度との間に関係が認められた。

リシークエンスについては、各遺伝子で missense や frame shift が認められた。そのうち *PHGDH* に missense を持つ患者では、血漿中の D-セリン、グリシンの濃度が健常被験者の平均から 3SD の範囲を超えて上昇していた。Positive and Negative Syndrome Scale で臨床を評価したところ、107 点、陽性尺度は 30 点、陰性尺度は 23 点で症状は十分にはコントロールされていなかった。

【考 察】

統合失調症患者では一部アミノ酸の關係に問題がある可能性が示され、そうした部分の詳細な評価は、統合失調症の生物学的特徴を見出す足掛かりになる可能性がある。しかし今回すべての因子が検討されたわけではない点は注意が必要である。

個々の遺伝子を検索して得られた結果は疾患原因の一部を説明する可能性があるが、証明するにはさらに多くの作業が必要である。すなわち、遺伝子検索の所見を別の方法で確認する必要がある。また、遺伝子検索の所見と実際に認められた生物学的な所見の關係、およびその所見と臨床症状との關係を証明する必要がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

今回検討したアミノ酸の相互關係は、統合失調症患者と健常者の間で異なっていたことから、こうした違いの原因を探っていくことは、疾患の病態を明らかにし、治療法や予防法の開発へつながることが期待される。また、D-セリンなど一部のアミノ酸血漿中濃度が上昇している症例が見出され、このような現象と臨床症状との關係を検討することでも統合失調症の病態理解から克服する手法の開発へつながることが期待される。

【参考・引用文献】

- ・ Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. Cell Mol Neurobiol. 2006;26:365-384.
- ・ Hashimoto K, Fukushima T, Shimizu E, Komatsu N, Watanabe H, Shinoda N, et al. Decreased serum levels of D-serine in patients with schizophrenia: evidence in support of the N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2003;60:572-576.
- ・ Nishikawa T. Analysis of free D-serine in mammals and its biological relevance. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2011;879:3169-3183.
- ・ Ohnuma T, Arai H. Significance of NMDA receptor-related glutamatergic amino acid levels in peripheral blood of patients with schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011;35:29-39.