

統合失調症の糖化ストレスに対する脆弱性とレジリエンス修飾要因の探求

新井 誠

公益財団法人 東京都医学総合研究所 精神行動医学研究分野 統合失調症プロジェクト

【研究の背景】

従来、糖化ストレス研究は、糖尿病、肥満、動脈硬化や心血管障害、さらには骨疾患など、身体疾患の病態リスク因子として精力的に行われてきた(Chaudhuri et al, *Cell Metab.* 2018)。一方我々は、統合失調症、双極性障害、うつ病、初発エピソード、At-risk mental state(ARMS)を含む症例での、糖化・酸化ストレスマーカー分析から病態の予後予測に有用な幾つかの指標を同定し、これら糖化・酸化マーカーの組み合わせからなるプロファイルが疾患群及び健常者群を判別できること、患者ごとの薬物療法の違いとも対応していることを見出してきた(Arai et al, *Arch Gen Psychiatry.* 2010; Miyashita et al, *Psychiatry Clin Neurosci.* 2014)。また、これらマーカーは、躁状態あるいは抑うつ状態などの気分症状併存の有無により疾患群を層別化出来ることや発症時点での症状によってもそのプロファイルが異なることを同定し、糖化・酸化マーカーが疾患診断体系の再構築の一助となる可能性を見出してきた(Yoshikawa et al, *unpublished data*)。しかしながら、統合失調症の糖化・酸化ストレスに対する脆弱性とレジリエンスに及ぼされる修飾要因(摂取栄養素など)が関与するのか、その詳細は不明である。

【目 的】

精神疾患は摂食行動も大きく変化が認められる(Henderson et al, *Ann Clin Psychiatry* 2006)ことから、本研究では、実際の摂取栄養素データを活用し、病態メカニズムにおける栄養素-糖化交互作用を分析し、栄養学視点から治療戦略・予防法を創出することを目指した。統合失調症群と健常対照者群の摂取栄養素について簡易型自記式食事歴法質問票(Murakami K et al, *Br J Nutr* 2017, Fujiwara A et al, *J Epidemiol* 2019)であるBDHQ(brief-type self-administered diet history questionnaire)を用いて調査を実施した結果、ビタミン B6 や葉酸、ビタミン K、総炭水化物量といった幾つかの摂取栄養素に差異があることを見出した(Suzuki et al, *unpublished data*)。また、ビタミン B6 値の低下が PANSS スコアに逆相関するという臨床研究での知見(Miyashita et al, *Schizophr Bull.* 2014)から、本研究では栄養素であるビタミン B6 動態(修飾要因)が如何に個体レベル(マウス個体レベル)でのその行動変容へ影響するのかを解明することを目的とした。

【方 法】

8 週齢の C57BL/6J 雄マウスにビタミン B6 欠乏餌(ビタミン B6 含有量 5 μ g/100g ペレット)を 4 週間給餌し、ビタミン B6 欠乏マウスを作成して環境要因による影響について解析を行った。ビタミン B6 を 1.4mg/100g ペレットで含む通常餌を与えたものをコントロールマウスとして用いた。給餌 4 週間後、ビタミン B6 欠乏マウスの血漿中のビタミン B6 濃度は通常マウスの約 3%にまで減少し、脳内においては、ビタミン B6 濃度は通常マウスの約 50-70%の減少が認められた。

【結 果】

統合失調症様行動障害に関する各種行動試験を行ったところ、ビタミン B6 欠乏マウスでは 3 チャンバーを用いた社会性行動試験において他マウスとの接触時間の有意な減少が認められ、さらに新奇物体認識試験においては認知機能障害を

示した。これらの結果はビタミン B6 の欠乏が統合失調症の陰性症状、認知機能障害に関与していることを示唆し、臨床的な知見と一致する。次に、脳内神経伝達物質(モノアミン及びアミノ酸量)及びその分解産物の定量を行ったところ、脳全体を通してノルアドレナリンの代謝産物である 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) の顕著な増加が認められ、ノルアドレナリン系が亢進している可能性が示唆された。実際の統合失調症患者末梢血を用いた解析においても、MHPG 量とビタミン B6 量との間に負の相関を見出しており、MHPG 量増加の背景にビタミン B6 欠乏がある可能性が示唆された。さらに、ノルアドレナリン神経伝達を正常化させる目的で、 $\alpha 2$ アドレナリン受容体アゴニスト Guanfacine を投与したところ、前頭皮質(PFC)における MHPG の増加、及びノルアドレナリン代謝回転は正常化し、社会性行動障害の改善が認められた(Toriumi et al, *submitted*)。

【考 察】

ビタミン B6 欠乏は脳内ノルアドレナリン神経伝達の障害を介し、社会性行動障害および認知機能障害への脆弱性をもたらしており、ノルアドレナリン神経系の異常を改善するような(レジリエンスを発揮する)薬剤がビタミン B6 欠乏性の統合失調症患者に有効である可能性がある。また、薬剤誘導性カタレプシーに対するピリドキサミン(ビタミン B6)の抑制効果についても検討を行っており、カタレプシーの軽減が認められ、ピリドキサミンの臨床治験(Itokawa et al, *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018)で認められた錐体外路障害の軽減と一致した所見も得られたことからビタミン B6 の臨床的な有益性も示唆された(Toriumi et al, *unpublished data*)。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

動物モデルの所見を包括的に検証し、本研究のヒト介入戦略につながる研究成果は、統合失調症における栄養疫学からの科学的根拠の提供、心身統合的な予防医療の開発につながり、少子高齢化社会における国民の生活の質の維持と向上につながることを期待される。

【参考・引用文献】

- Chaudhuri J, et al. The Role of Advanced Glycation End Products in Aging and Metabolic Diseases: Bridging Association and Causality. *Cell Metab.* 28(3):337-352, 2018.
- Arai M, et al. Enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 67(6):589-597, 2010.
- Miyashita M, et al. Replication of enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 68(1):83-84, 2014.
- Miyashita M, et al. Clinical features of schizophrenia with enhanced carbonyl stress. *Schizophr Bull.* 40(5):1040-1046, 2014.
- Itokawa M, et al. Pyridoxamine: A novel treatment for schizophrenia with enhanced carbonyl stress. *Psychiatry Clin Neurosci.* 72(1):35-44, 2018.