論 文 の 内 容 の 要 旨

論文提出者氏名	宮　下　光　弘
論文審査担当者	主　査　池田修一 副　査　福嶋義光・鈴木龍雄

論 文 題 目

Clinical features of schizophrenia with enhanced carbonyl stress
（カルボニルストレスが亢進する統合失調症の臨床特徴）

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】統合失調症多発家系の患者において、カルボニル化合物の解毒酵素である Glyoxalase 1 (GLO1) 遺伝子に稀な frameshift 変異を同定した。その患者では GLO1 の顕著な機能障害を認め、終末糖化産物 (Advanced glycation end products; AGEs) の 1 種である pentosidine が蓄積し、AGEs の産生を抑制する vitamin B6 が枯渇しており、カルボニルストレスが亢進していた。カルボニルストレスの亢進は、症例 1 以外に統合失調症の一部でも認めた。今回、カルボニルストレスが亢進する統合失調症の臨床特徴を特定し、vitamin B6 補充療法の可能性を見出した。

【材料及び方法】163 名の統合失調症患者を pentosidine, vitamin B6 をバイオマーカーとして次の 4 群にカテゴライズした。Group 1 (pentosidine 正常、vitamin B6 正常; カルボニルストレスの無い群)、Group 2 (pentosidine 正常、vitamin B6 枯渇)、Group 3 (penosidine 蓄積、vitamin B6 正常)、Group 4 (pentosidine 蓄積、vitamin B6 枯渇; カルボニルストレス亢進群)。採血時の問診で、入院／外来ステータス、精神疾患の家族歴、教育年数、発症年齢、罹病期間、入院回数、入院期間、抗精神病薬量を収集し（後にカルテで確認)、各項目を Group 1 と他群で比較検討した。また、採血時に同意が得られた 49 名に対して、Positive And Negative Syndrome Scale （PANSS) により臨床症状を評価し、問診の各項目やバイオマーカーとの関連を検討した。

【結果】カルボニルストレスが亢進する統合失調症患者群（Group 4）では GLO1 酵素活性が有意に低下していた。Group 1 と各群の比較により、カルボニルストレスが亢進する統合失調症群（Group 4）では、入院患者の割合が高く、教育年数が短く、入院期間が長く、抗精神病薬の投与量が多いという特徴が明らかにされた。また、血清 vitamin B6 値は PANSS のスコアと負に相関した。

【結論】カルボニルストレスが亢進する統合失調症の特徴は、大量に抗精神病薬を内服している長期入院中の患者群であることが示され、治療抵抗性統合失調症、に類似することが明らかにされた。治療抵抗性統合失調症に有効な唯一の薬剤はクロザピンであるが、無顆粒球症、糖代謝異常など致死的な副作用がある。Vitamin B6 の枯渇はホモシステインやグルタチオンなどカルボニルストレスに関わる様々な代謝異常を引き起こすことや、Vitamin B6 値が PANSS スコアと負に相関することを考慮すると、vitaminn B6 補充療法が新たな治療法となる可能性を示唆している。