

## 論文審査の結果の要旨

報 告 番 号	乙 第 1182 号	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		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>Glyoxalase 1 (GLO1) はカルボニル化合物を無害な乳酸に代謝する酵素であり、活性が低下するとカルボニルストレスが亢進し、終末糖化産物 (Advanced glycation end-products; AGEs) の蓄積と vitamin B6 の枯渇を生じる。カルボニルストレスの亢進は一部の統合失調症患者で再現性高く生じることが知られている。今回、AGEs の一種である pentosidine と vitamin B6 をカルボニルストレスを反映するバイオマーカーとして用いることで、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た。</p> <p>対象者は 163 名の統合失調症患者で、採血により pentosidine と vitamin B6 を測定し、両者とも正常群、いずれか一方が異常を示す 2 群、両者とも異常を呈する群の計 4 群に分類した。その上で、採血時間診、カルテ調査を実施し、各群で経過の特徴を比較検討した。また、同意の得られた患者 49 名を対象に、統合失調症の精神症状評価尺度である Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) を実施し、精神症状と pentosidine, vitamin B6 などのバイオマーカーや臨床指標との関連を検討した。</p> <p>その結果、宮下光弘は次の結論を得た。</p> <p>1. カルボニルストレスが亢進する統合失調症患者群では、GLO1 の酵素活性が有意に低下していた。有意差は GLO1 活性を低下させるリスクアレル保有者を除外しても残った。</p> <p>2. カルボニルストレスが亢進する患者群では、カルボニルストレスの無い患者群と比較して、入院患者の割合が高く (3.4 倍)、教育年数が有意に短く、入院期間が 4.2 倍と長期に及び、投与されている抗精神病薬の量が多い (1.5 倍) という特徴を明らかにした。</p> <p>3. PANSS のトータルスコア、陽性症状スコア、総合精神病理スコアにおいて、vitamin B6 が独立した負の相関因子であり得ることを見出した。</p> <p>これらの結果より、カルボニルストレスが亢進する統合失調症患者群の特徴は“治療抵抗性統合失調症”の特徴に類似していると考えられた。現在のところ治療抵抗性統合失調症においてはクロザピンが唯一の有効な治療薬であるが、一方で無顆粒球症や糖代謝異常など致死的な副作用を生じることが稀ではない。本論文の結果は、カルボニルストレス亢進による Vitamin B6 の枯渇がグルタチオンやホモシステインなど、より広範な代謝異常を引き起こすことも踏まえて、治療抵抗性統合失調症における vitamin B6 補充療法が、安全かつ有効な新たな治療法となる可能性を示唆している。よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			