

カルボニルストレス性統合失調症 ——新たな病態仮説と将来の治療法の展望——

新井 誠, 宮下 光弘, 市川 智恵, 糸川 昌成

Makoto Arai, Mitsuhiro Miyashita, Tomoe Ichikawa, Masanari Itokawa :
Carbonyl Stress-related Schizophrenia—Perspective on Future Therapy and
Hypotheses Regarding Pathophysiology of Schizophrenia—

近年では、非定型抗精神病薬の進歩により精神症状の改善効果が認められるものの、依然として治療抵抗性の症例が一部には存在している。それゆえ、発症の分子メカニズムを解明し、病因に立脚したより効果的な診断、治療、予防法の開発が望まれている。われわれは、統合失調症患者のおよそ2割に終末糖化産物の1つであるペントシジンが蓄積する特異性カルボニルストレス性統合失調症を同定した。これらの症例では、カルボニルスカベンジャーとして働くビタミンB₆の低下を伴うため、抗カルボニルストレス作用を持つピリドキサミン（活性型ビタミンB₆）投与による補充療法の治療適応が示唆された。本稿では、統合失調症の新たな病態仮説として、カルボニルストレスの視点から自験例を紹介し、精神疾患のトランスレーショナルリサーチについて将来的な展望についても述べた。

〈索引用語：統合失調症，終末糖化産物，ペントシジン，ビタミンB₆，ピリドキサミン〉

I. はじめに

統合失調症における薬物治療は、定型抗精神病薬から非定型抗精神病薬の時代へと遷り変わり、今後さらに、陽性症状だけでなく陰性症状や認知機能障害の改善効果、薬物による副作用の軽減を發揮するアンメットメディカルニーズ（未充足の医療上の必要性）に対する複数の新薬上市が期待され、治療満足度、薬剤貢献度の向上が医薬品開発で求められている。基礎研究の成果を臨床実践の場で実証していくための研究であるトランスレーショナルリサーチは、①革新的な新薬を開発し、②比較的早い段階で臨床における有効性を確認し、

③速やかに患者に新薬を届けることである¹³⁾。また、基礎研究の成果を臨床に應用する最初の段階のヒトを対象として行う研究であり、‘proof of concept（基礎研究で得られた治療学的コンセプトの臨床的証拠）’を得ることであるとされている⁸⁾。精神科領域においても、新たな創薬のため、リスク遺伝子、中間表現型などの研究手法を利用して基礎研究と臨床研究の両領域を繋ぐ橋渡し研究に期待が寄せられている¹²⁾。我々もまた、統合失調症患者にペントシジン蓄積とビタミンB₆低下を伴う「カルボニルストレス性統合失調症」を同定し⁶⁾、これまでの既存研究にはない代謝シス

著者所属：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・うつ病プロジェクト, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Project for Schizophrenia & Affective Disorders Research

編注：編集委員会からの依頼による総説論文である。

テムの障害を見出し、基礎研究成果を臨床応用へ向けたトランスレーショナルリサーチを推進している。

II. ドーパミン仮説

1970年代に提唱されて以来、統合失調症で最もオーソドックスな病態仮説の1つである。統合失調症の病態に中枢のドーパミン神経系の過活動が関連するとした仮説であり、以下の3点から支持される。①抗精神病薬のドーパミンD₂受容体に対する親和性が臨床力価と負の相関を示す。②覚醒剤などドーパミン神経に賦活作用を有する薬物は、健常者に統合失調症様の幻覚・妄想状態を惹起し、統合失調症に投与すると症状を増悪させる。③患者死後脳でドーパミンD₂受容体密度が対照より有意に高い。我々は、ドーパミンD₂受容体遺伝子(DRD2)にSer311Cys多型を同定し¹⁶⁾、統合失調症との関連を報告し⁷⁾、Cys311型受容体が受容体の脱感受性に機能低下をもたらすことを明らかにした¹⁷⁾。患者・対照で総計9,000例規模の3つのメタ解析が報告され、どちらの解析でもオッズ比1.4の有意な関連が確認された^{9,10,21)}。また、白人とアジア人に遺伝的異質性はなく、どちらの人種でも関連は有意だった。定型抗精神病薬は、この仮説を前提としてドーパミン受容体と親和性の高い物質がスクリーニングされた。しかし、この仮説では陰性症状の機序が説明できないこと、PET研究でD₂受容体の低下が報告されたこと²⁴⁾、そして、非定型抗精神病薬が必ずしもドーパミン受容体に親和性が高くないことから、この仮説の限界が論じられるようになった。

III. グルタミン酸仮説

統合失調症にグルタミン酸神経伝達の異常が関与しているとする、いわゆる「グルタミン酸仮説」は、解離性麻酔薬 phencyclidine (PCP) を使用すると、一部の人に統合失調症の臨床症状に酷似した精神病状態が出現する点に着目して考えられた。このPCPがN-methyl-D-aspartate

(NMDA)型グルタミン酸受容体を遮断するため²⁾、NMDA受容体の機能低下が統合失調症の病態に關与する可能性が提起された²⁰⁾。さらに、統合失調症の神経生理学的特徴とされる prepulse inhibitionの減弱が、PCPを投与された動物で再現されることもグルタミン酸仮説を支持した¹⁾。ドーパミン仮説が陽性症状モデルとして脚光をあびながら、陰性症状を置き去りにしてきたのに対し、PCPによる精神病状態では、陽性症状のみならず陰性症状も再現されることから、グルタミン酸仮説が、より統合失調症の病態に整合した仮説として期待された。我々は、NMDA受容体2AサブユニットをコードするNR2Aのプロモーター領域にGTの繰り返し多型を同定し、375例の統合失調症と378例の対照を用いた関連研究で、繰り返しの長いアレルと統合失調症の関連を見いだした¹⁸⁾。このGT配列は繰り返しの長さに依存して転写活性を抑制し、かつ繰り返しが長いほど死後脳でMK801結合部位が減少していた。また、繰り返しの長さとはPositive and Negative Syndrome Scaleで評価した慢性転帰の重症度との間に相関が確認された。NR2A遺伝子が他のR2サブユニット遺伝子と比べて興味深いのは、生後から徐々に発現が開始し、成人期にプラトーに達するという、統合失調症の発症危険年齢に対応する発達依存を示すということと、統合失調症の病態に關連すると考えられる大脳皮質に高い発現が見られるという条件を満たしているからである。この報告は、2Aサブユニットの発現量を抑制する多型が統合失調症の遺伝的リスクファクターである可能性を示唆した点で、グルタミン酸仮説を支持している。

IV. 統合失調症の病態仮説としての翻訳後修飾

遺伝子は塩基配列を鋳型としてアミノ酸に翻訳される。アミノ酸配列はタンパク質の一次構造であるが、そのままではタンパク質として機能しない。遺伝子から翻訳後に立体構造として二次・三次構造に形成されて初めて機能する。かつて遺伝子が全てを決定しているような生物学の流行があ

ったが、最近はこのタンパク質構造が決まった後、様々な修飾があって初めて機能する生命分子が完成することがわかってきた。タンパク質の糖鎖や脂質付加は翻訳後修飾と呼ばれ、リン酸化、アセチル化、ユビキチン化など多様な修飾の過程が解明されてきた。さらに、タンパク質の脱イミノ化が関節リウマチに関与することや、タウタンパク質のリン酸化がアルツハイマー病の病態に関わること、細胞の癌化と細胞表面の糖鎖の変化など、様々な疾患に翻訳後修飾に関わることが明らかにされてきた。

我々は、統合失調症の分子基盤に、胎生期におけるタンパク質翻訳後修飾の障害が関与するという作業仮説に基づき、神経ネットワークの構築や維持に重要な糖鎖付加を行う分子群のゲノム解析を実施した。その結果、神経細胞接着分子の翻訳後修飾に関わるポリシアル酸転移酵素遺伝子 (ST8 alpha-N-acetyl-neuraminide alpha-2, 8-sialyltransferase 2, ST8SIA2) のプロモーター領域に位置し、転写活性に影響する多型が統合失調症と有意に関連することを明らかにした⁵⁾。また、糖転移酵素活性モチーフ近傍に位置するミスセンス変異 (p.Glu141Lys) を同定した。p.Glu141Lys のヘテロ接合体は、同胞と親に統合失調症をもつ多発家系の発端者であった。最近、磯村らは、p.Glu141Lys が機能低下を引き起こす変異であることを報告している¹⁴⁾。このことはタンパク質本体の機能のみならず、ポリシアル酸という翻訳後修飾が統合失調症の病態として関与することを示唆し、糖鎖機能は統合失調症の病態仮説の分子基盤を探る上で1つの鍵になり得ると思われる。

V. 翻訳後修飾としてのカルボニルストレス

生体内タンパク質の酸化 (oxidation)、カルボニル化 (carbonylation)、糖化 (glycation)、ニトロ化 (nitration) など不可逆のプロセスによる非酵素的な翻訳後修飾は、糖尿病合併症、腎不全合併症、動脈硬化あるいは神経変性疾患など、種々の疾患の発症と進展に関与することが報告さ

れている¹⁹⁾。メチルグリオキサール、グリオキサール、3-デオキシグルコソニンなど反応性カルボニル化合物 (reactive carbonyl compounds, RCOs) の蓄積は、糖や脂質、アミノ酸から形成され、タンパク質修飾を介し非酵素的反応によって終末糖化産物 (advanced glycation end products, AGEs) 蓄積を引き起こす。このような RCOs によりタンパク質修飾反応が亢進している状態 (AGEs が蓄積している状態) は、「カルボニルストレス (carbonyl stress)」と呼ばれる²²⁾。これまでにペントシジンやカルボキシメチルリジンなど多くの AGEs 構造体が同定されており (図1)、カルボニルストレスにおいて AGEs の生成過程や各種疾患での体内動態とその生理的意義が内科系疾患を中心に研究がなされている。酸化ストレスは、AGEs 産生の促進要因の1つであり、カルボニルストレスの亢進と密接に関連している。一方、ビタミン B₆ (ピリドキサミン) は、RCOs 捕捉能を有するカルボニルスカベンジャーとして作用し、RCOs によるタンパク質修飾、AGEs 産生の抑制要因の1つとして知られている。生体内におけるカルボニルストレス消去系としてはビタミン B₆ に加え、グリオキサラーゼ I (GLO1) も主要な働きを担っている (図2)。これらの代謝系は統合失調症との関連が報告されるグルタチオン、ホモシステイン、葉酸などとも相互作用して身体の恒常性維持に機能している⁶⁾。近年では、気分障害、自閉症、不安障害など複数の疾患にこれらの代謝系の機能不全が影響を及ぼしている。また動物モデルを用いた研究からも精神病様行動にグリオキサラーゼ代謝が深く関与していることが報告されており¹¹⁾、精神疾患の病態として AGEs を含む翻訳後修飾タンパク質が病因となる可能性も考えられる。

VI. カルボニルストレス性統合失調症の同定

我々は、統合失調症の病態にグリオキサラーゼ代謝の障害が関与することを作業仮説として検討した。その結果、統合失調症多発家系の発端者から RCOs を解毒する律速酵素である GLO1 にフ

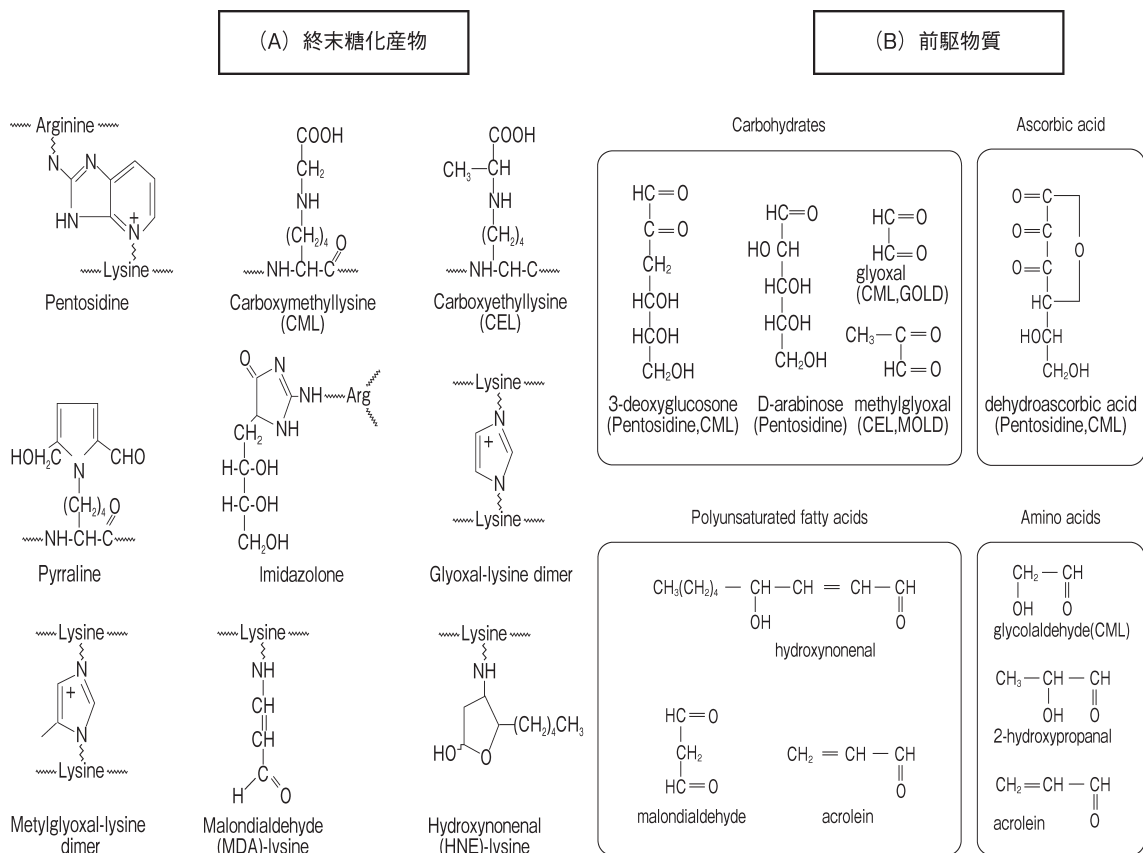


図1 代表的な終末糖化産物の構造 (A) と前駆物質 (B) の一例

高血糖や酸化ストレス下において、糖、アスコルビン酸、脂質、アミノ酸から変化したカルボニル化合物が生体内タンパク質などと非酵素的反応過程によって、終末糖化産物 (advanced glycation end products, AGEs) を形成する。AGEs は、脱水・転移・縮合などの複雑な化学反応 (メイラード反応・酸化・糖化) を経て生成される構造体の総称である。生体内の糖化反応の抑制は、疾患の発症・進展を防ぐ効果が期待される (文献 22 より一部改変)。

レームシフト変異を同定した。このフレームシフト変異を保有するヘテロ接合体症例では、変異により GLO1 酵素活性が半減していた。そのため、症例の末梢血では AGEs の 1 つであるペントシジンが健常者の約 3.7 倍にまで蓄積し、ペントシジンの消去系として機能するビタミン B₆ が枯渇したカルボニルストレス状態を呈していた⁶⁾。

45 名の統合失調症の血漿成分中のペントシジンレベルを定量したところ、21 例 (46.7%) において 55.2 ng/mL 以上のペントシジン上昇が認められた。統合失調症患者の平均ペントシジン値は、68.4 ng/mL であり、健常者の平均値である

39.6 ng/mL の約 1.7 倍にまで達していた (図 3 A)。ペントシジン値が 130 ng/mL 以上と顕著な上昇を示した統合失調症 3 例 (patient 1, 2, 3) は、いずれもが重篤な精神症状を呈し、10~33 年にわたり長期入院している治療抵抗性の症例であった。ビタミン B₆ は生体内においてピリドキサール、ピリドキシン、ピリドキサミンに相互変換されて様々な代謝酵素の生理活性に重要な役割を担っている。さらに、我々は統合失調症患者におけるペントシジン蓄積に加えて、ビタミン B₆ 濃度が顕著に減少していることを見出した (図 3 B)。ビタミン B₆ (ピリドキサール) 低下が顕著

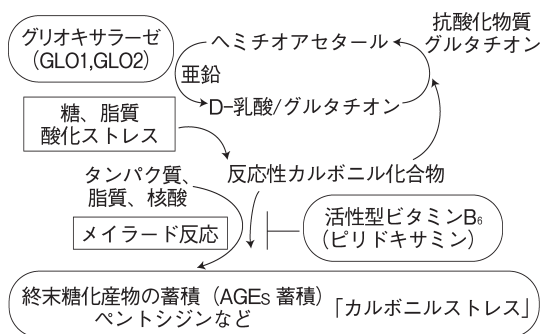


図2 グリオキサラーゼ代謝とビタミンB₆

(カルボニルストレスを防ぐしくみ)

グリオキサール、メチルグリオキサールなどに代表される反応性カルボニル化合物は、グリオキサラーゼ代謝により乳酸とグルタチオンへ解毒される。カルボニルスカベンジャーとしてのピリドキサミンは、カルボニル化合物の捕捉やメイラード反応を抑制することで終末糖化産物形成の抑制に働く。

に認められた11例中4例の統合失調症患者では検出限界値以下 (<2 ng/mL) であった。これは、カルボニルストレスを抑制するために動員され枯渇した結果である可能性が考えられた。結果を χ^2 検定したところ、ペントシジン蓄積は26倍 ($P < 0.0001$, Odds ratio = 25.81, 95% CI = 5.609-118.8), ビタミンB₆低下は11倍 ($P < 0.0001$, Odds ratio = 10.58, 95% CI = 3.942-28.27), 統合失調症の発症リスクを高める可能性を示唆した。

これまでに、上記の45症例を含む304例の統合失調症患者の末梢血を用いてカルボニルストレスを検討した結果、約39%がペントシジン蓄積を呈し、これら症例の約45%にビタミンB₆低下が認められることを追認し、カルボニルストレス性統合失調症が全体の約17.4%に存在した(表1)。また、ペントシジンが高値 (>100 ng/mL) であった入院中の症例では、精神症状が重篤で思考障害が目立ち、概念の統合、常同的思考、

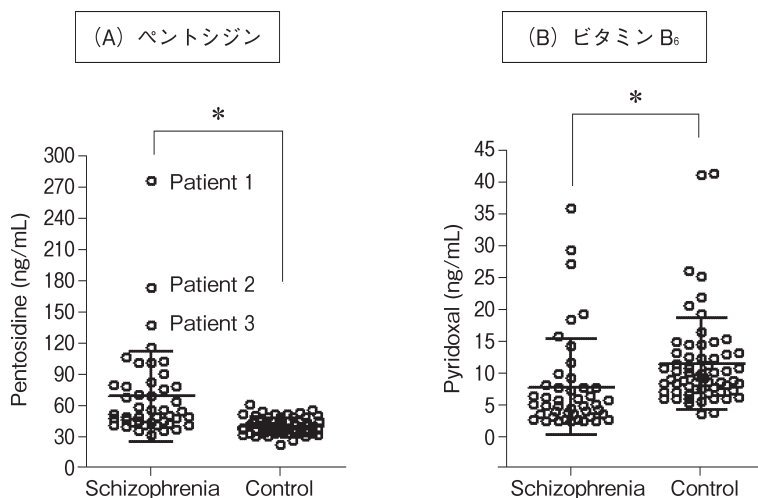


図3 統合失調症群と健常対照者群におけるペントシジン量 (A) とビタミンB₆量 (B)

統合失調症では、健常者に比べて顕著なペントシジン蓄積とビタミンB₆減少が認められる。ペントシジンレベルが130 ng/mL以上と顕著な上昇を示した統合失調症3例 (patient 1, 2, 3) は、いずれもが重篤な精神症状を呈し、10~33年にわたり長期入院している治療抵抗性の症例であった(文献6より一部改変)。

* $P < 0.0001$

表1 カルボニルストレス性統合失調症の割合

統合失調症患者 (304名)	人数 (頻度；%)			
	ビタミン B ₆ (ピリドキサル)		ビタミン B ₆ (ピリドキサル)	
ペントシジン	男性, <6 ng/mL 女性, <4 ng/mL		男性, 6~40 ng/mL 女性, 4~19 ng/mL	
>100 ng/mL (高レベル)	21	(6.9)	25	(8.2)
100~55.2 ng/mL (中レベル)	32	(10.5)	41	(13.5)
<55.2 ng/mL (低レベル)	72	(23.7)	113	(37.2)

対照健常者 (119名)	人数 (頻度；%)			
	ビタミン B ₆ (ピリドキサル)		ビタミン B ₆ (ピリドキサル)	
ペントシジン	男性, <6 ng/mL 女性, <4 ng/mL		男性, 6~40 ng/mL 女性, 4~19 ng/mL	
>100 ng/mL (高レベル)	0	(0.0)	0	(0.0)
100~55.2 ng/mL (中レベル)	0	(0.0)	3	(2.5)
<55.2 ng/mL (低レベル)	5	(4.2)	104	(87.4)

304例の統合失調症患者の約39% (119例) がペントシジン蓄積 (>55.2 ng/mL) を呈し、これら症例の約45% (53例) にビタミン B₆ 低下が認められる。ペントシジン蓄積とビタミン B₆ 低下を認めた「カルボニルストレス性統合失調症」は全体の約17.4% (53例/304例中) を占める。対照健常者119例において、カルボニルストレスは皆無であった (未発表データ)。

衝動性と不自然な態度、没入性といった臨床症状との関連が示唆された。また、若年発症の傾向も認められ、十分量の抗精神病薬の投与でも症状に改善がない状態が持続しており、治療抵抗性症例が多くみられた。

統合失調症患者におけるカルボニルストレスの分子基盤を探るため、被験者から提供されたDNAを用いて *GLO1* についてリシーケンスを行い、複数の稀な遺伝子変異を同定した⁶⁾。フレームシフト変異 (p.T27LfsX15, p.P122LfsX27) をヘテロ接合体で有する統合失調症患者では、ペントシジン値が平均80.9 ng/mLと健常者の平均45.3 ng/mLに比べて顕著な上昇を認めた。また、ミスセンス変異 (p.Glu111Ala) をホモ接合体で有する統合失調症患者でも酵素活性に約15~20%の低下が認められ、同様にペントシジン蓄積が観察された。生化学評価を実施した304例のうち、ペントシジン蓄積が顕著な症例からは新たなフレ

ームシフト変異 (p.K157IfsX11) も同定され、統合失調症における *GLO1* 変異はペントシジン蓄積のリスクをおよそ3.3倍高め ($P=0.025$, Odds ratio=3.3, 95% CI=1.10-9.92)、カルボニルストレスの遺伝的要因として *GLO1* 変異が有意に関連した。

統合失調症患者の入院症例、外来症例のペントシジン値を比較検討したところ、性別によるペントシジン濃度に違いを認めず、外来症例は入院症例に比べて有意に低下していた。男性入院症例91例の平均値は84.9 ng/mL (15.2~615.1 ng/mL)、男性外来症例74例の平均値は53.7 ng/mL (11.7~259.6 ng/mL) であった。また、女性入院症例78例の平均値は84.1 ng/mL (10.5~878.7 ng/mL) で、女性外来症例61例の平均値は65.3 ng/mL (16.6~650.4 ng/mL) であった。健常対照者のペントシジン値は、男性が35.8 ng/mL、女性が36.4 ng/mLであった。退

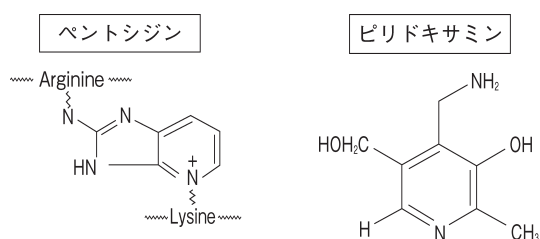


図4 ペントシジンとピリドキサミンの構造

ピリドキサミンがカルボニルストレス性統合失調症患者の体内に存在するカルボニル化合物を除去し、これまで対症療法しかなかった統合失調症に対して原因療法が可能になると期待される。

院後まで縦断的にフォローできた5名の入院症例の予備的検討では、入院時よりも退院後に酵素活性の上昇、ペントシジン濃度の低下が認められ、退院前後の値の差は有意だった。これらのことから、ペントシジン濃度やGLO1酵素活性は、患者の重症度のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

最近、筆者らは抗精神病薬未使用の at-risk mental state (ARMS) 症例において、カットオフポイント (55.2 ng/mL) の2倍を超える高い濃度のペントシジン値を同定した⁴⁾。我々の検討した統合失調症患者は、治療過程で様々な薬物を服用しているため、この症例の存在は薬剤の影響を除外しても精神疾患でカルボニルストレスが存在する貴重なエビデンスを提供していると考えた。また、少数例ではあるが、フレームシフト変異を保有し、グリオキサラーゼ代謝が障害されていると推測された健常者も同定している。これら健常者では、酵素活性の低下が認められたにもかかわらずペントシジン値が正常範囲であったことから、健常者においてはペントシジン蓄積を回避する何らかの代償機構の存在が示唆された。このカルボニルストレス回避の機構を解明することは、カルボニルストレスの遺伝負因を回避する糸口となると考えられた。

以上の成果は、①血液中のペントシジン、ビタミンB₆の濃度、グリオキサラーゼの遺伝子型を

バイオマーカーとして早期診断が可能になることが期待され、②ピリドキサミンがカルボニルストレス性統合失調症の病態に根ざした治療薬となる可能性があり、③従来の抗精神病薬では難治性だった症例に対する新たな治療、カルボニルストレス増悪の予防につながる可能性がある。さらに、研究を進めることで、将来的には高精度な早期診断と治療、予防法の創出が期待できると考えられた^{4,6,15)}。

VII. ピリドキサミンによる治療

ビタミンB₆は、ピリドキサール、ピリドキシン、ピリドキサミンと大きくわけて3種類が存在し、このうち、カルボニルストレスを消去する能力があるのはピリドキサミンのみである(図4)。実際に、ピリドキサミンのペントシジン産生の抑制効果を *in vitro* で検討した結果、濃度依存的にペントシジン産生を抑制した。また、ピリドキサミン以外にも、アミノグアニジン、オルメサルタン、エダラボンなどによってもペントシジン蓄積を抑制したが、なかでも、ピリドキサミンが、もっとも安全性と有効性を担保できた。筆者らは、これまでに、未承認薬であるピリドキサミンの安全性試験 (phase I 試験) を実施し、ピリドキサミンの安全性を確認した。2011年10月より、少数のカルボニルストレス性統合失調症の症例を対象としたピリドキサミン投与による医師主導型試験を実施中である (臨床治験登録 UMIN000006398)。ピリドキサミンの治療薬としての適性は、さらなる検証が必要だが、より副作用の少ない治療法開発への鍵を握っていると考えている。

疾患研究を行う場合、対象とする症例の均一化が重要な前提条件となるが、統合失調症は異種性の問題から対象の均一化が困難を伴い、病因研究が難航してきた経緯がある。内科系疾患と同様に確かなバイオマーカーを同定すれば、対象の均一化が可能となり、統合失調症の病態生理を把握することが可能となる²³⁾。ただし、カルボニルストレス性統合失調症患者では、ペントシジン蓄積や

ビタミン B₆ 低下に加え、亜鉛低下、葉酸低下、ホモシステイン増加など様々な分子の変動があり、異種性があることも明らかになってきている³⁾。したがって、対象を均一化するためには、複数のバイオマーカーを慎重に検討し階層化する作業が必要となっている。カルボニルストレス性統合失調症をはじめ、精神的な不調の遺伝、環境要因を理解するためには、オミックス解析によって生体代謝の多様性を包括的に理解することもますます重要となるであろう。統合失調症から回復するための分子基盤を基礎研究によって明らかにし、トランスレーショナルリサーチを通じて革新的な医薬品開発への道が開かれることを期待している。

VIII. おわりに

精神疾患の原因解明には、①バイオマーカーによって疾患の異種性を回避すること、②均一な病態を特定し、病態解明に結びつくプロトタイプを同定すること、③症例ごとの代謝制御のネットワークの失調機構を理解することが重要である。基礎研究と臨床研究の橋渡しとなる精神疾患のトランスレーショナルリサーチは、バイオマーカーの組み合わせによって、各症例をより均一な病態生理として階層ごとにプロファイルし、階層固有の発症回避に向けた分子基盤を解明することが求められる。また、こうしたトランスレーショナルリサーチには、基礎研究者と医師、さらには治験コーディネーターが自由に情報交換できる組織体制を構築することも重要であろう。

本稿では、統合失調症という複雑な症候群から比較的均一な「カルボニルストレス」という病態を特定し、ピリドキサミン治療と個別化医療への応用について検討した。思春期に前駆症状を呈する児童は、成人までに統合失調症を含む様々な精神的問題を生じることが報告されている。今後、前駆症状を持つ症例に対し、ピリドキサミンを補充することでの精神疾患予防、早期介入への応用の可能性を探ることも重要である。従来の神経伝達物質の病態仮説に基づいた抗精神病薬では症状があまり改善されなかった症例に対し、より安全

で有効性のある新たな治療法が創出されることが期待される。

今回の統合失調症におけるカルボニルストレス研究に対し、ご理解とご協力を頂いた当事者の方々、そしてご家族の皆様に、心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) Anastasio, N.C., Johnson, K.M.: Atypical anti-schizophrenic drugs prevent changes in cortical N-methyl-D-aspartate receptors and behavior following sub-chronic phencyclidine administration in developing rat pups. *Pharmacol Biochem Behav*, 90; 569-577, 2008
- 2) Anis, N.A., Berry, S.C., Burton, N.R., et al.: The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. *Br J Pharmacol*, 79; 565-575, 1983
- 3) 新井 誠, 糸川昌成: ビタミンB群欠乏症. *Schizophrenia Frontier*, 12; 26-31, 2011
- 4) Arai, M., Koike, S., Oshima, N., et al.: Idiopathic carbonyl stress in a drug-naïve case of at-risk mental state. *Psychiatry Clin Neurosci*, 65; 606-607, 2011
- 5) Arai, M., Yamada, K., Toyota, T., et al.: Association between polymorphisms in the promoter region of the sialyltransferase 8B (SIAT8B) gene and schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 59; 652-659, 2006
- 6) Arai, M., Yuzawa, H., Nohara, I., et al.: Enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 67; 589-597, 2010
- 7) Arinami, T., Itokawa, M., Enguchi, H., et al.: Association of dopamine D2 receptor molecular variant with schizophrenia. *Lancet*, 343; 703-704, 1994
- 8) Fukushima, M.: Translational research in Japan-A proposal to amend the Pharmaceutical Affairs Law, or of enforcement of the Research Participants Protection Act-. *Clin Eval*, 33; 477-486, 2006
- 9) Glatt, S.J., Faraone, S.V., Tsuang, M.T.: Meta-analysis identifies an association between the dopamine D2 receptor gene and schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 8; 911-915, 2003
- 10) Glatt, S.J., Jönsson, E.G.: The Cys allele of the

DRD2 Ser311Cys polymorphism has a dominant effect on risk for schizophrenia: evidence from fixed-and random-effects meta-analyses. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 141B; 149-154, 2006

11) Hamsch, B.: Altered glyoxalase 1 expression in psychiatric disorders: cause or consequence? *Semin Cell Dev Biol*, 22; 302-308, 2011

12) 橋本亮太, 安田由華, 大井一高ほか: 精神疾患のトランスレーショナルリサーチ—統合失調症—. *日本薬理学雑誌*, 137; 79-82, 2011

13) Haruta, S.: Effectiveness of translational research on the domestic drug development process. *Drug delivery system*, 22; 36-42, 2007

14) Isomura, R., Kitajima, K., Sato, C.: Structural and functional impairments of polysialic acid by a mutated polysialyltransferase found in schizophrenia. *J Biol Chem*, 286; 21535-45, 2011

15) 糸川昌成, 新井 誠, 市川智恵ほか: 統合失調症の分子病態と思春期までの予防戦略. *精神経誌*, 113; 672-678, 2011

16) Itokawa, M., Arinami, T., Futamura, N., et al.: A structural polymorphism of human dopamine D2 receptor, D2 (Ser311 → Cys). *Biochem Biophys Res Commun*, 196; 1369-1375, 1993

17) Itokawa, M., Toru, M., Ito, K., et al.: Sequestration of the short and long isoforms of dopamine D2 receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *Mol Pharmacol*, 49; 560-566, 1996

18) Itokawa, M., Yamada, K., Yoshitsugu, K., et

al.: A microsatellite repeat in the promoter of the N-methyl-D-aspartate receptor 2A subunit (GRIN2A) gene suppresses transcriptional activity and correlates with chronic outcome in schizophrenia. *Pharmacogenetics*, 13; 271-278, 2003

19) Jaisson, S., Gillery, P.: Evaluation of nonenzymatic posttranslational modification-derived products as biomarkers of molecular aging of proteins. *Clin Chem*, 56; 1401-1412, 2010

20) Javitt, D.C., Jotkowitz, A., Sircar, R., et al.: Non-competitive regulation of phencyclidine/sigma-receptors by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist D-(-)-2-amino-5-phosphonovaleric acid. *Neurosci Lett*, 78; 193-198, 1987

21) Jönsson, E.G., Sillén, A., Vares, M., et al.: Dopamine D2 receptor gene Ser311Cys variant and schizophrenia: association study and meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 119B; 28-34, 2003

22) Miyata, T., van Ypersele de Strihou, C., Kurokawa, K., et al.: Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: origin and significance of "carbonyl stress" in long-term uremic complications. *Kidney Int*, 55; 389-399, 1999

23) Singh, I., Rose, N.: Biomarkers in psychiatry. *Nature*, 460; 202-207, 2009

24) 高野晶寛, 須原哲也: PET 研究により統合失調症はどこまで解明されたか? *日本薬理学雑誌*, 128; 177-183, 2006

Carbonyl Stress-related Schizophrenia

—Perspective on Future Therapy and Hypotheses Regarding Pathophysiology of Schizophrenia—

Makoto ARAI, Mitsuhiro MIYASHITA, Tomoe ICHIKAWA, Masanari ITOKAWA

Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Project for Schizophrenia & Affective Disorders Research

Various factors are thought to be involved in the pathogenesis of schizophrenia. Recently, biochemical studies using human samples and animal models suggest that oxidative stress and the resulting formation of reactive carbonyl compounds (RCOs) contribute to the pathophysiology of schizophrenia. The accumulation of RCOs, carbonyl stress, results in the modification of proteins and formation of advanced glycation end products (AGEs), such as pentosidine. We previously reported that a certain subtype of schizophrenic patients exhibit idiopathic carbonyl stress with high plasma pentosidine levels and the depletion of vitamin B₆, without underlying diabetes or chronic kidney disease, the two major causes of elevated AGEs. Agents able to inhibit AGE formation or entrap carbonyl compounds may also prove to be of therapeutic value. Pyridoxamine, a non-toxic, water-soluble vitamin B₆, has potent abilities to entrap toxic carbonyl compounds and prevent toxicity. In particular, the markedly lowered vitamin B₆ levels in schizophrenic patients with high pentosidine levels suggest that pyridoxamine may prove to be clinically useful.

<Authors' abstract>

<**Key words** : RCOs, AGEs, pentosidine, pyridoxamine, carbonyl stress>
