

精神神経疾患の病態における酸化ストレスの役割

布村 明彦, 玉置 寿男, 本橋 伸高

脳は酸素利用率が高いが, 酸化されやすい不飽和脂肪酸に富み, 酸化ストレス (OS) に脆弱である。脳の発達期や退行期における精神神経疾患の発症脆弱性に, OS はどのように関連しているのだろうか。アルツハイマー病に代表される退行期の神経変性疾患では, 遺伝要因や環境要因の多くが OS と関連しており, 遺伝子改変動物モデル, 患者由来 iPSC 細胞, ならびに発症前駆期例の時系列的検討から早期病態における OS の密接な関与が解明されている。他方, 近年では統合失調症ならびに双極性障害やうつ病などの精神疾患においても, 抗酸化酵素の遺伝子多型と疾患との関連性や疾患感受性遺伝子 *DISC1*, *NRG1* などと OS との関連性が解明されている。これら遺伝要因に加えて環境要因と OS との関連性も示唆され, 剖検脳や薬物未治療・初回エピソード患者血液で OS マーカーの変化が報告されている。さらに, 統合失調症では患者由来 iPSC 細胞における OS 増加も報告されている。また, NMDA 受容体コンディショナル・ノックアウトによる統合失調症モデル動物に環境要因として社会的孤立が加わると, 行動表現型の発現に一致して大脳皮質 parvalbumin 発現神経細胞で OS が増加し, 抗酸化薬投与によって行動表現型が緩和されることも観察されている。このように OS は, 神経変性疾患や精神疾患において遺伝要因と環境要因の収束点に位置する病態であり, 遺伝・環境相互作用を統合する重要なメカニズムの 1 つであると考えられる。今後, OS を指標にした発症予測診断マーカーの確立や OS を標的にした先制医療戦略の構築が期待される。

<索引用語: 酸化ストレス, アルツハイマー病, 統合失調症, 精神神経疾患, 遺伝・環境相互作用>

はじめに

脳は, 体重の約 2% の重量で全身の 20~25% の酸素を消費するが, 酸化されやすい不飽和脂肪酸に富むうえに一部の抗酸化酵素の発現は他臓器に比べて低く (catalase の含量は肝臓や心臓の 10~20% に過ぎない), 酸化ストレス (oxidative stress: OS) に脆弱である^{87,92,99)}。したがって, 脳の神経細胞は正常の代謝過程でミトコンドリア電子伝達系から産生される superoxide ($O_2^{\cdot-}$), hydrogen peroxide (H_2O_2), hydroxyl radical ($\cdot OH$) などの活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) に傷害される危険を常に有している^{89,96,99)}。OS の有害作用に対して生体には, 抗酸化酵素 [superoxide dismutase (SOD), catalase,

glutathione peroxidase (GPX) など], 非酵素系抗酸化物質 [抗酸化ビタミンや glutathione (GSH) など], および酸化損傷修復酵素から構成される OS 防御機構が備えられている¹⁰⁰⁾。OS 防御機構によって適度なレベルに維持された ROS は, 細胞のシグナル伝達, 代謝調節, 免疫などの生理機能にかかわっており, むしろ生体の恒常性維持に寄与している。しかし, 一旦 ROS 産生と消去のバランスが崩れて過剰な ROS が生じると, 核酸の酸化物, タンパク質の酸化物, 脂質過酸化物, 終末糖化産物 (advanced glycation end products: AGEs) などの生成に関与し, 生体を傷害する^{89,96,99)}。

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD),

パーキンソン病，筋萎縮性側索硬化症など，加齢と関連する神経変性疾患では，病態に OS が密接にかかわっていることが以前から指摘されていた^{89,96,99}。他方近年，統合失調症 (schizophrenia: SZ)，うつ病，双極性障害，不安障害，自閉症，物質使用障害など幅広い領域の精神疾患にも OS が関連するという知見が集積されている^{29,32,81,102}。本稿では，AD と SZ を中心に，OS とこれら精神神経疾患の遺伝要因や環境要因との関連性についてまとめ，とくに早期病態における OS の役割について考察する。

1. アルツハイマー病 (AD) と OS

1. AD 剖検脳における OS マーカー

化学的に不安定な ROS そのものを生体内で証明することは困難であるが，ROS による生体成分の化学修飾産物が組織化学的ならびに生化学的に検出され，OS マーカーとして確立されている。AD 剖検脳では，核酸の酸化物〔酸化 DNA ヌクレオシドである 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) や酸化 RNA ヌクレオシドである 8-hydroxyguanosine (8-OHG) など〕^{83,89,96,99}，タンパク質の酸化物 (カルボニル化タンパク質)，および脂質過酸化物〔4-hydroxynonenal (4-HNE)，8-isoprostane (8-Iso)，acrolein，malondialdehyde，thiobarbituric acid reactive substances など〕が著明に増加していることが報告されている^{64,87,92,100,125}。また，3-nitrotyrosine (3-NT) の生成反応には ROS と活性窒素種 (reactive nitrogen species: RNS) が関与し，AGEs (carboxymethyl-lysine，pentosidine など) の生成反応にも ROS が関与することから，これらも OS マーカーに数えられており，AD 脳における増加が報告されている^{64,87,92,100,125}。

他方，OS 防御系の変化についても AD 剖検脳において検討され，SOD，GPX，GSH reductase，catalase などの抗酸化酵素の発現量あるいは活性に変化が認められている。また，ROS 生成反応の触媒となる遷移金属に結合する transferrin や ceruloplasmin も OS 防御系の一部と考えられ，

AD 剖検脳において変化が報告されている。そのほかに，非酵素系抗酸化物質であるビタミン E と GSH や，酸化損傷修復酵素 (human 8-oxoguanine DNA glycosylase 1: hOGG1) も検討されている。また近年，MR スペクトロスコピーを用いた生体脳内 GSH の検出も報告されている。しかし，これら OS 防御系マーカーには代償的増加が観察されることもあり，AD 脳における増減には一定の傾向を見出すことができない^{64,100,125}。AD 脳組織の抗酸化能 (trolox equivalent) は，脳病理の進行とともにむしろ増加するという報告もある¹³¹。

2. AD 早期病態における OS の関与

OS が AD の神経変性過程の早期病態であることを示唆する所見がこれまでに多数集積されていることは注目すべきであり^{89,92,96,99}，AD 脳を特徴付ける amyloid β (A β) 蓄積 (老人斑沈着) およびリン酸化 tau 蓄積 (神経原線維変化形成) と OS との関連性について興味深いデータが得られている (表 1)。実験的には，培養細胞への OS 負荷による神経細胞内 A β 蓄積⁷⁵とリン酸化 tau の誘導³⁸や，AD 患者由来 induced pluripotent stem (iPS) 細胞における最早期 AD 病理 (神経細胞内 A β oligomer 蓄積) と一致した OS 増加⁵⁴が観察されている。また，家族性 AD を引き起こす遺伝子変異を導入した遺伝子改変 AD モデル動物では，神経細胞内 A β 蓄積を含むあらゆる病理変化に先行して OS とミトコンドリア機能異常が観察されている⁷¹。また，遺伝子改変 AD モデル動物に *Manganese-SOD* のノックアウト⁵⁹ (あるいは過剰発現³⁰) をかけ合わせると，脳の A β 蓄積が促進 (あるいは遅延) されることも知られている。

これらの実験データに一致して，成人早期に AD 病理を呈する Down 症候群患者脳の検討では，A β 沈着開始に先行して OS マーカー (8-OHG，3-NT) の出現が観察された⁸⁴。近年，amyloid imaging やバイオマーカー研究の進歩により，mild cognitive impairment (MCI) 段階よりさらに遡った前臨床期である preclinical AD ステージに注目が集まっているが，preclinical AD

表1 酸化ストレス (OS) がアルツハイマー病 (AD) の早期病態に関与することを示唆する報告

材料/対象	所見
培養細胞モデル	OSは神経細胞内 A β 蓄積 ⁷⁵⁾ および tau のリン酸化 ³⁸⁾ を誘導する
iPS 細胞モデル (APP 変異家族性および孤発性 AD 患者由来)	iPS 細胞から分化させた大脳皮質神経細胞では、神経細胞内 A β oligomer 蓄積と同時に、OS 応答遺伝子 <i>PRDX4</i> などの発現増加 (マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析), OS マーカー増加 (ウェスタンブロットによるタンパク質レベルの解析), および ROS 検出蛍光試薬による反応増加が観察される ⁵⁴⁾
遺伝子改変動物モデル	<ol style="list-style-type: none"> 1) <i>APP</i> 変異マウスモデルにおいて、脂質過酸化物の増加が Aβ 沈着に先行する¹¹⁰⁾ 2) 3 重トランスジェニック (<i>APP</i> 変異×<i>PSI</i> 変異×<i>tau</i> 変異) マウスにおいて、神経細胞内 Aβ 蓄積を含むあらゆる病理変化に先行して OS とミトコンドリア機能異常が観察される⁷¹⁾ 3) <i>APP</i> 変異マウスに <i>Mn-SOD</i> ノックアウトマウスを交配させることによって Aβ 沈着が増加する⁵⁹⁾ 4) <i>APP</i> 変異マウスに <i>Mn-SOD</i> を過剰発現させることによって、OS および Aβ 沈着が減少し、記憶障害が改善する³⁰⁾ 5) <i>APP</i> 変異マウスにビタミン E を投与することによって、Aβ レベルおよび Aβ 沈着が減少する¹³⁰⁾ 6) <i>APP</i> 変異マウスに銅を投与することによって、脳内の Cu/Zn-SOD 活性が安定化して Aβ 産生が減少する⁸⁾ 7) <i>Mn-SOD</i> Null マウスでは tau リン酸化が著明に亢進する⁷²⁾ 8) ヒト <i>tau</i> 過剰発現マウスにビタミン E を投与することによって、tau 不溶化および tau 陽性封入体形成が抑制される⁸⁰⁾
Down 症候群剖検脳	AD 脳の病理学的モデルである Down 症候群脳において、核酸やタンパク質の酸化物増加が A β 沈着に先行する ⁸⁴⁾
preclinical AD 剖検脳	<ol style="list-style-type: none"> 1) 核酸酸化物⁶²⁾および脂質過酸化物^{13,14)}が増加している 2) <i>PSI</i> 変異を有しながら AD 発症前に死亡した症例で核酸酸化物の増加が認められる⁸⁶⁾
preclinical AD 髄液	家族性 AD の遺伝子変異を有する preclinical AD 例で髄液中の脂質過酸化物増加が認められる ¹¹⁵⁾
MCI 剖検脳	核酸酸化物 ^{27,97,134)} , タンパク質酸化物 ^{18,19,52)} , および脂質過酸化物 ^{52,69)} が増加している
MCI 髄液, 血漿, 尿, および末梢血白血球	<ol style="list-style-type: none"> 1) 髄液, 血漿, および尿中の脂質過酸化物が増加している¹⁰⁹⁾ 2) 血漿中の抗酸化物質 (ビタミン A, C, E, カロテン, SOD など) が減少している¹¹⁴⁾ 3) 末梢血白血球において核酸酸化物が増加している⁷⁴⁾
早期 AD 剖検脳	<ol style="list-style-type: none"> 1) 核酸やタンパク質の酸化物増加は、Aβ 沈着が軽度の症例あるいは罹病期間が短い症例でより高度である⁸⁵⁾ 2) 核酸酸化物の増加は、神経細胞内 Aβ 蓄積と同一細胞内に認められるが⁹¹⁾, 神経原線維変化を伴う神経細胞よりも神経原線維変化を伴わない神経細胞でより高度である⁸⁵⁾
早期 AD 髄液	核酸酸化物の増加は、罹病期間が短い症例あるいは認知機能スコアが高い症例でより高度である ¹⁾

A β , amyloid β ; APP, amyloid precursor protein; Cu/Zn-SOD, copper/zinc-superoxide dismutase; iPS cells, induced pluripotent stem cells; MCI, mild cognitive impairment; Mn-SOD, manganese-superoxide dismutase; PRDX4, peroxiredoxin 4; PSI, presenilin 1; ROS, reactive oxygen species

症例の剖検脳^{13,14,62)}や髄液¹¹⁵⁾でも OS マーカーの増加が検出されている。加えて、MCI および早期 AD 症例の剖検脳や髄液の検討からも、OS が早期段階においてより強調される病態であることが示

唆されている^{85,91,97,101)} (表 1)。

3. AD の遺伝要因・環境要因と OS

一部の遺伝性神経変性疾患では、家族性筋萎縮

性側索硬化症における *Copper/Zinc-SOD* 遺伝子の変異や家族性パーキンソン病における OS センサータンパク質 *DJ-1* 遺伝子の変異のように、OS 防御系の遺伝子異常が原因遺伝子になっている場合がある^{88,89,96,99}。家族性 AD の原因遺伝子、すなわち、*amyloid precursor protein (APP)* 遺伝子変異、*presenilin 1 (PS1)* 遺伝子変異、および *presenilin 2 (PS2)* 遺伝子変異に関しては、それぞれが A β の産生総量の増加、あるいは凝集性の高い A β 種である A β 42 の産生比率の増加に関与することが知られ、病態に中心的な役割を演じていると考えられている⁹⁵。しかし、ここで注目すべきことは、各遺伝子変異を導入した培養細胞^{39,43,70}や遺伝子改変動物モデル^{110,122}では、例外なく OS の増加あるいは OS に対する脆弱性が認められることである^{87,88}。

また、民族を超えた強力な AD 感受性遺伝子として知られている *apolipoprotein E (APOE) 4* 遺伝子についても、その遺伝子産物である APOE4 と OS との関連性が明らかにされている。すなわち、*in vitro* で APOE そのものに抗酸化作用が認められ、しかもその強度にはアイソフォーム依存性が認められる (APOE2 > APOE3 > APOE4)⁷⁶。抗酸化作用の点で APOE4 が野生型である APOE3 に劣ることは AD の病態に OS が関連するという仮説によく合致する。*In vivo* でも、*APOE* ノックアウトマウスにおける脂質過酸化物質増加をヒト *APOE3* 遺伝子導入で抑制できるが、ヒト *APOE4* 遺伝子導入では抑制できない¹³⁶。他方、*APOE2* 遺伝子は AD の防御因子の可能性があり⁹⁰、抗酸化作用の点で APOE2 が野生型である APOE3 に優ることも AD の OS 仮説によく合致している。

AD の環境要因およびその他の危険因子についてみると、加齢、頭部外傷、脳血管障害、肥満、高血圧、糖尿病、高インスリン血症、高コレステロール血症、喫煙、殺虫剤曝露、飲料水中のアルミニウム、高カロリー摂取、運動不足などは、いずれも OS の増強あるいは OS 防御能の減弱と関連している^{87,88,90}。また、AD の防御因子の可能性

が指摘されている要因、すなわち、ビタミン C、ビタミン E、葉酸、魚摂取、ワイン適量摂取、適度な運動などは、いずれも OS 防御能の増強と関連している^{87,88,90}。

興味深いことに、AD と並ぶ代表的な神経変性疾患であるパーキンソン病においても、いくつかの遺伝要因〔*Parkin* 遺伝子変異、*PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1)* 遺伝子変異、*DJ-1* 遺伝子変異など〕と環境要因 (頭部外傷、殺虫剤・除草剤曝露、金属曝露など) は OS と関連している⁸⁸。

II. 統合失調症 (SZ) と OS

1. SZ 剖検脳における OS マーカー

SZ の剖検脳では、OS マーカーとして、8-OHdG⁸²と 8-OHG²¹(海馬)、4-HNE (前帯状皮質)¹³⁵、および 3-NT (前頭前皮質)⁴の増加が認められる。また、細胞重分画の検討では、前頭前皮質から抽出されたミトコンドリア分画における 3-NT の増加およびミエリン分画における 4-HNE の増加が認められている⁵。他方、OS 防御系の変化として、GSH および GPX (前頭前皮質³⁶) および尾状核¹³⁷) の減少ならびに GSH reductase (尾状核) の減少¹³⁷) も観察されている。

2. SZ 早期病態における OS の関与

SZ 患者の剖検脳に OS マーカーの変化が認められることに加えて、近年、OS が SZ のとくに早期病態に関与することを示唆する報告が集積されている (表 2)。すなわち、患者由来 iPS 細胞では、神経細胞への分化の過程で OS 応答遺伝子発現の増加¹⁵、ROS の増加¹⁰⁶、およびミトコンドリア機能異常¹¹⁶が観察されている。また、遺伝子改変動物モデルでは、OS 防御系の遺伝的欠損による SZ 表現型の出現 (モデル 1)、およびすでに確立された SZ 動物モデルにおける早期の OS 出現 (モデル 2) の双方向から、SZ 早期病態における OS の関与が確認されている。モデル 1 の例として、GSH 産生酵素 *glutamate cysteine ligase* の *catalytic subunit (GCLC)* ノックアウトマウス (還元型 GSH が 60~

表2 酸化ストレス (OS) が統合失調症 (SZ) の早期病態に関与することを示唆する報告

材料/対象	所見
SZ 患者由来 iPS 細胞モデル	<ol style="list-style-type: none"> 1) iPS 細胞から分化させた神経前駆細胞では, OS 応答遺伝子 <i>TXN</i> 発現とタンパク質レベルの増加が認められる¹⁵⁾ 2) iPS 細胞から分化させた神経細胞では, ROS の増加が認められる¹⁰⁶⁾ 3) iPS 細胞は, ドーパミン作動性あるいはグルタミン酸作動性神経細胞への分化能が低く, ミトコンドリア機能異常を呈する¹¹⁶⁾
遺伝子改変動物モデル	<ol style="list-style-type: none"> 1) OS 防御系の遺伝的欠損による SZ 表現型の出現: GSH 産生酵素 <i>GCLM</i> ノックアウトマウスでは, <ol style="list-style-type: none"> ①SZ 患者類似の脳形態変化 (思春期後期~成年初期における腹側海馬の PV 発現介在神経細胞の選択的脱落) および電気生理学的変化 (γ-oscillations 形成の障害) が出現する¹²⁶⁾ ②SZ 患者類似の神経化学的变化 (前思春期における大脳皮質グルタミン, グルタミン酸, グルタミン/グルタミン酸濃度比の増加) が MRS によって観察されるが, この変化は GSH 前駆体 NAC を胎生期から投与すると予防される²⁴⁾ ③SZ 患者類似の行動表現型 (新奇環境下やストレス下の移所運動量増加, amphetamine 急性投与による移所運動量増加, および社会行動変化) や prepulse 抑制にあらわれる感覚運動情報制御機能障害が成年初期に認められる⁵⁷⁾ ④PV 発現介在神経細胞の脱落は, 離乳前あるいは思春期のさらなる OS 負荷によって増強され (成年初期の OS 負荷では増強されない), NAC 投与によって予防される²⁰⁾ 2) 確立された SZ 動物モデルにおける早期の OS 出現: GABA 作動性介在神経細胞特異的に NMDA 受容体サブユニット (<i>GluN1</i>) を除去したコンディショナル・ノックアウトマウス⁴⁹⁾ では, <ol style="list-style-type: none"> ①生後早期に大脳皮質で ROS が増加する ②離乳後の隔離飼育 (社会的孤立) によって, 行動表現型発現と同時に大脳皮質 PV 発現介在神経細胞で ROS が著明に増加する ③ROS の除去剤 apocynin 長期投与によって行動表現型の一部が緩和される ④大脳皮質 PV 発現介在神経細胞の OS 脆弱性は, ミトコンドリアのエネルギー代謝と OS 防御の主要な調節因子 (転写活性化補助因子) である PGC-1α のダウンレギュレーションに関連している
カルボニルストレス性 ARMS 例	約 20% の SZ 患者にカルボニルストレス (OS 解毒機能低下) が認められ ⁷⁾ , 薬物未治療の ARMS 例にもカルボニルストレスが認められた ⁶⁾
薬物未治療・初回エピソード SZ 患者	<ol style="list-style-type: none"> 1) 血漿中 SOD および catalase 活性は, 健常対照群に比べて SZ 群で低いが, SZ 患者の中では治療中 SZ 患者に比べて未治療 SZ でより低下している¹¹²⁾ 2) 44 臨床研究のメタ解析から, 血清・血漿の総抗酸化能, ならびに赤血球中 catalase および SOD は初回エピソード SZ 患者で有意に低下している³⁴⁾
発症後数年以内の SZ 患者	脳脊髄液中の可溶性 SOD が低下している ²²⁾

ARMS, at risk mental state; GABA, γ -aminobutyric acid; GCLM, glutamate cysteine ligase modulatory subunit; GSH, glutathione; iPS cells, induced pluripotent stem cells; MRS, magnetic resonance spectroscopy; NAC, N-acetylcysteine; NMDA, N-methyl-D-aspartate; PGC-1 α , peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) coactivator-1 α ; PV, parvalbumin; ROS, reactive oxygen species; SOD, superoxide dismutase; TXN, thioredoxin

70%に減少)が挙げられ, SZ 患者類似の脳形態変化 (疾患特異的脆弱神経細胞群の脱落)¹²⁶⁾, 電気生理学的変化^{57,126)}, 神経化学的变化²⁴⁾, および行動表現型⁵⁷⁾が観察されている。モデル2の例としては GABA 作動性介在神経細胞特異的に NMDA

受容体サブユニット *GluN1* を除去したコンディショナル・ノックアウトマウス⁴⁹⁾が挙げられる。興味深い点は, この動物モデルに離乳後の隔離飼育 (社会的孤立) を加えると, SZ 患者類似の行動表現型発現と同時に疾患特異的脆弱神経細胞群で

ROSが著明に増加することである。すなわち、この動物モデルは、SZの遺伝要因と環境要因の相互作用がOSに収束し、SZ症状を発現させることを明確に示唆している⁴⁸⁾。

これら実験データに一致して、薬物未治療・初回エピソードのSZ患者において、すでに血中OSマーカーが変化していることがメタ解析によって報告されている³⁴⁾(表2)。また、わが国からの報告によってカルボニルストレス性(AGEs蓄積性)SZ患者の存在が明らかにされているが⁶⁾、薬物未治療のat risk mental state (ARMS)例の中にもカルボニルストレスを示す症例が発見されている⁷⁾。

3. SZの遺伝要因・環境要因とOS

SZでは、ADのように確定的な原因遺伝子や感受性遺伝子はいまだ見出されていないが、抗酸化酵素をコードする遺伝子の多型やコピー数変異(copy number variation: CNV)がSZに関連することが報告されている。すなわち、*MnSOD*²⁾、GSH産生酵素*glutamate cysteine ligase*の*catalytic subunit (GCLC)*⁴⁰⁾および*modulatory subunit (GCLM)*¹³²⁾、*NADPH quinone oxidoreductase 2 (NQO2)*⁴²⁾、ならびに*paraoxonase 1 (PON1)*⁵⁶⁾の遺伝子多型や、*GSH S-transferase (GST)*のCNV¹¹⁷⁾が挙げられる。さらに、SZ患者由来嗅細胞におけるヒストンメチル化の全ゲノムプロファイリングから、*microsomal GST*遺伝子のエピジェネティックな発現調節異常も明らかにされている⁵¹⁾。他方、ROS産生増加を生じる遺伝要因として、ミトコンドリアDNA配列の変異が*mitochondrial NADH dehydrogenase 4 (MT-ND4)*遺伝子に見出され、SZに関連することが報告されている⁶⁸⁾。さらに、RNS産生酵素*nitric oxide synthase 1 (NOS1)*の遺伝子多型もSZに関連する¹²³⁾。一酸化窒素(NO)は、生体内において重要な生理機能を担う一方、RNSとしてsuperoxideと反応し、細胞傷害性の高いperoxynitrite (ONOO⁻)を形成する⁹⁶⁾。また、カルボニルストレス性SZ患者の一部にカルボニル化

合物分解酵素*glyoxalase 1 (GLO1)*遺伝子のフレームシフト変異も見出されている⁶⁾。

SZの遺伝要因とOSとの関連性は、これらROS産生・防御に直接的に影響する遺伝要因にとどまらない。興味深いことに、SZの有力な感受性遺伝子候補として知られているいくつかの遺伝子とOS増強あるいはOS防御能の減弱との関連も報告されている^{32,48,102)}。まず、SZ感受性遺伝子として最も注目され、神経発達やシナプス形成過程における役割が知られている*Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1)*遺伝子についてみると、DISC1はミトコンドリア内膜のタンパク質mitofilinの安定化作用を有し、ミトコンドリア機能にも重要な役割を有している¹⁰⁵⁾。さらに、ドミナントネガティブ型DISC1トランスジェニックマウスの研究から、認知機能障害や行動障害の背景として、核内glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH)カスケードの増強が指摘されている⁵⁰⁾。このGAPDHカスケードは、OSが引き金となる細胞死のメカニズムとして知られている⁴¹⁾。DISC1以外のSZ感受性遺伝子候補もOS増強あるいはOS防御能の減弱と関連している。すなわち、Neuregulin 1 (NRG1)³⁷⁾とproline dehydrogenase (PRODH)⁵⁵⁾はROS細胞毒性に対する防御機構の障害と関連し、G72¹⁰³⁾はミトコンドリア機能異常を介するROS増加と関連している。

他方、SZの環境要因として、出生前・周産期の感染(免疫活性化)、低酸素、栄養不良や、思春期の物質使用障害などが挙げられるが、これらはOS増強あるいはOS防御能の減弱と関連している可能性がある^{16,28)}。また、心理社会的ストレスについては、動物モデルで離乳後の隔離飼育(社会的孤立)が脆弱脳部位のROSを増加させ、拘束ストレス後にもROSは増加すると報告されている^{48,49)}。

Ⅲ. 双極性障害およびうつ病とOS

1. 双極性障害およびうつ病におけるOSマーカー
双極性障害の剖検脳では、8-OHG(海馬)²¹⁾、

4-HNE (前帯状皮質)¹³⁵⁾, 3-NT (前頭前皮質)⁴⁾ およびカルボニル化タンパク質 (前頭前皮質)⁴⁾ が増加している。また、細胞亜分画の検討では、前頭前皮質から抽出されたシナプトソーム分画におけるカルボニル化タンパク質の増加、ミトコンドリア分画における 3-NT の増加、およびミエリン分画における 4-HNE および 8-Iso の増加が認められている⁵⁾。他方、OS 防御にかかわる GSH (前頭前皮質) は減少している³⁶⁾。また、初回エピソードから 6 ヶ月以内の思春期双極性障害症例において、血漿中総抗酸化能の低下と脂質過酸化物質 lipid hydroperoxides (LOOH) の増加が認められている⁷³⁾。うつ病の剖検脳でも 8-OHG 増加(海馬)²¹⁾、および、GSH と GPX の減少 (前頭前皮質)³⁶⁾ が観察されている。

2. 双極性障害およびうつ病の遺伝要因・環境要因と OS

SZ と同様に双極性障害とうつ病でも、OS 関連遺伝子の多型が疾患感受性に関連している。すなわち、OS 防御機構の一部である *MnSOD*, *GPX*, および *GST* の遺伝子多型とうつ病との関連性、ならびに *PONI* 遺伝子多型と双極性障害およびうつ病との関連性が明らかにされている^{63,78)}。また、ROS および RNS の産生系にかかわり、炎症誘発性の *cyclooxygenase-2* (*COX-2*), *myeloperoxidase* (*MPO*), および誘導型 *nitric oxide synthase* (*NOS2*) の遺伝子多型とうつ病との関連性も報告されている^{63,78)}。加えて、*DISC1*, *NRG1*, *PRODH*, および *G72* については、SZ だけではなく双極性障害やうつ病との関連性も指摘されており、これらの疾患感受性遺伝子が OS の増強あるいは OS 防御能の減弱と関連していることはすでに述べたとおりである。

うつ病の環境要因として、心理社会的ストレスのほかに、AD と共通の生活習慣要因(運動不足、食事要因、喫煙)や医学的要因(肥満、心血管障害、脳卒中、糖尿病、など)が挙げられるが¹³³⁾、これらはいずれも OS 増強あるいは OS 防御能の減弱と関連している⁷⁸⁾。心理社会的ストレス³³⁾と

肥満¹²⁴⁾は、双極性障害発症との関連性も指摘されている。

以上のことから、双極性障害およびうつ病においても、AD や SZ と同様に、いくつかの遺伝要因と環境要因は OS に収束する可能性がある。

IV. その他の精神疾患と OS

SZ, 双極性障害, およびうつ病のほかに、自閉症スペクトラム障害^{118,119)}、注意欠如・多動性障害^{81,108)}、ストレス関連障害(パニック障害、社交不安障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害)^{47,81)}、アルコール・物質使用障害^{44,47,81)}などの精神疾患と OS との関連性も論じられている。このように、OS は広範な精神疾患の基礎的病態の 1 つである可能性があり、今後さらに検討が必要である。

V. OS を標的にした早期介入の可能性

1. OS を中心とする病態メカニズム

近年の神経画像研究や神経生理研究などの進歩によって、SZ, 双極性障害, および大うつ病性障害の前駆状態から初回エピソード期、さらにその後の経過における進行性脳病態が注目されている^{29,77)}。精神疾患の進行性脳病態は、脳の形態異常と認知機能障害を特徴とする点は神経変性疾患と共通である。本稿にまとめられた知見から、これら精神神経疾患の遺伝要因と環境要因の収束点の 1 つは OS であり⁴⁸⁾、OS は遺伝・環境相互作用を統合する中心的な病態メカニズムの 1 つであると考えられる(図 1)。OS が神経変性疾患および精神疾患の早期病態に関与し(表 1, 2)、神経変性や進行性脳病態を引き起こすメカニズムを考察する上で、炎症^{79,113)}およびミトコンドリア異常^{46,60,67)}と OS との密接な関連性に注目すべきである。すなわち、OS と炎症、OS とミトコンドリア異常、ならびに炎症とミトコンドリア異常は、一方が他方の原因にも結果にもなり得るため⁶¹⁾、これら 3 者が相乗的に病態を進行させる可能性が示唆されている^{77,127)}。

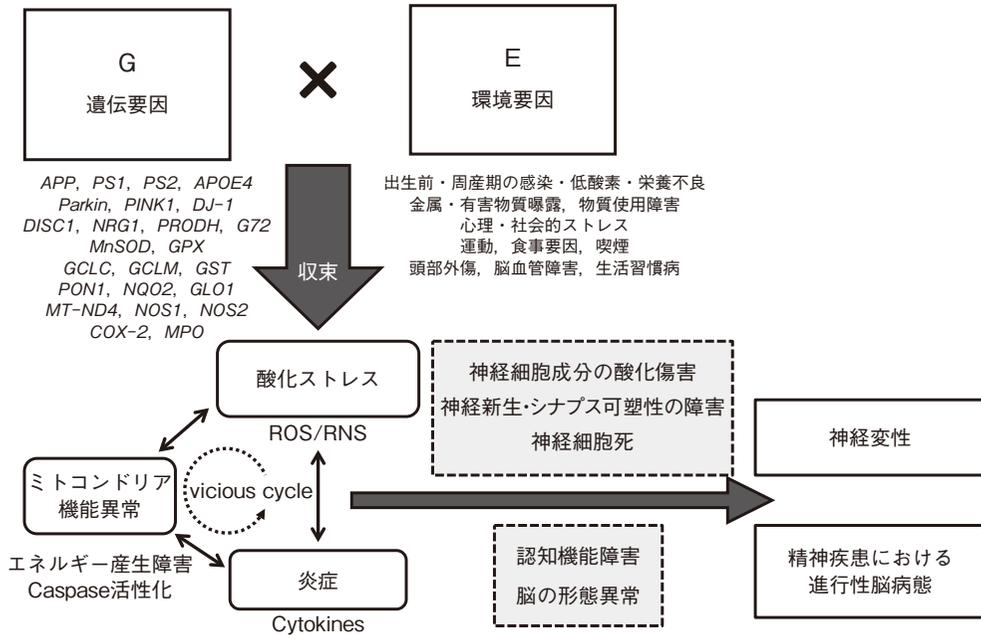


図1 精神神経疾患の遺伝・環境要因と酸化ストレス

精神神経疾患における遺伝要因 (G) と環境要因 (E) の相互作用 (G×E) は、酸化ストレスに収束する。酸化ストレスは、ミトコンドリア機能異常および炎症との間に相互に増強作用があり、神経変性あるいは精神疾患の進行性脳病態の基盤になり得る。

APOE4, apolipoprotein E4 ; APP, amyloid precursor protein ; COX-2, cyclooxygenase-2 ; DISC1, disrupted-in-schizophrenia-1 ; GCLC, glutamate cysteine ligase catalytic subunit ; GCLM, glutamate cysteine ligase modulatory subunit ; GLO1, glyoxalase 1 ; GPX, glutathione peroxidase ; GST, glutathione S-transferase ; NOS1, nitric oxide synthase 1 ; NOS2, nitric oxide synthase 2 ; MnSOD, manganese superoxide dismutase ; MPO, myeloperoxidase ; MT-ND4, mitochondrial NADH dehydrogenase 4 ; NRG1, neuregulin 1 ; NQO2, NADPH quinone oxidoreductase 2 ; PINK1, PTEN-induced putative kinase 1 ; PON1, paraoxonase 1 ; PRODH, proline dehydrogenase ; PS1, presenilin 1 ; PS2, presenilin 2, RNS, reactive nitrogen species ; ROS, reactive oxygen species

2. AD 診断における OS マーカー

AD 剖検脳で変化している OS マーカーの一部は早期例の末梢血中や尿中でも変化しているが、これまでに AD 診断マーカーとして確立された OS マーカーは見あたらない^{64,100}。他方、髄液中の脂質過酸化物質 8-Iso は、MCI や AD で健常対照に比べて増加しているだけでなく、MCI から AD への移行期間中に有意に増加することが注目されている^{25,53,100}。このような臨床的進行度に合致した髄液中 8-Iso の変動性は髄液中 Aβ や tau には認められない特徴であり、髄液中 8-Iso による AD 前駆期から発症までの進行度モニタリング機

能が期待される¹⁰⁰。また最近、脳 MRI 上の変数に血漿中ビタミン E 濃度を組み合わせた多変量解析が、正確度 98.2% (感度 98.8%, 特異度 97.7%) で AD および MCI と健常対照を鑑別し、正確度 90.7% (感度 91.8%, 特異度 89.5%) で MCI と健常対照を鑑別できることが報告された⁶⁶。さらにこの組み合わせ指標によって、1 年後に臨床的 AD に移行する MCI の 85% を予測的に同定できるという⁶⁶。これらの報告は、OS マーカーが、AD の発症前診断や予後予測診断マーカーとして有用である可能性を示唆している。

3. AD に対する抗酸化療法

これまでに OS を標的にした AD 治療薬あるいは AD 発症抑制薬として、抗酸化作用、ミトコンドリア機能改善作用、抗炎症作用、あるいは金属キレート作用を有する物質の可能性が検討されてきた。すなわち、ビタミン E、イチョウ葉エキス (Ginkgo biloba extract), melatonin, docosahexaenoic acid (DHA), curcumin, resveratrol, catechin, coenzyme Q10, mitoquinone (MitoQ), latrepirdine (dimebon), acetyl-L-carnitine, α -lipoic acid, ibuprofen, naproxen, celecoxib, clioquinol, PBT2 など、AD の培養細胞モデルや動物モデルを用いた実験系で顕著な神経保護作用や A β 蓄積減少作用を示すことが報告されている^{88,93}。近年の iPS 細胞モデルからも至適濃度の DHA が ROS を減少させ、細胞生存率を維持する効果が観察されている⁵⁴。しかし、AD あるいは MCI 患者を対象にした介入研究では、これらの物質の認知機能障害改善効果や AD 発症抑制効果は十分に確立されていない^{90,94,98}。AD 患者を対象にした DHA 投与のランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) で認知機能改善効果は認められなかったが¹¹¹、DHA (1,700 mg/日) と EPA (eicosapentaenoic acid) (600 mg/日) 併用投与 (6 ヶ月間) の RCT では、最早期 AD 群に限って有効性が示唆された³⁵。また、ビタミン E 投与の RCT では、MCI に対する AD 発症抑制効果¹⁰⁷や AD に対する認知機能障害改善効果^{31,120}は認められなかったが、AD の日常生活活動 (ADL) 障害の進行抑制効果が認められた^{31,120}。観察研究では、大規模 (n=5,395)・長期 (追跡期間: 平均 9.6 年) の前向きコホート研究 (Rotterdam study) で食事由来ビタミン E の AD 発症抑制効果が示唆された²⁶。抗酸化療法の有効性は、投与の時期、期間、用量はもちろん、投与ルートや薬剤のコンビネーションなど、さまざまな要因によって左右される可能性がある。

4. 精神疾患に対する抗酸化療法

精神疾患でも剖検脳で変化している OS マー

カーの一部は早期例の末梢血中や尿中でも変化しており^{17,34,81}、これらが発症前診断や予後予測診断マーカーとして有用かどうか、今後検討する余地がある。

精神疾患に対する抗酸化・抗炎症薬の効果については、通常治療薬の補助療法として上乘せ効果を検討する方法で RCT が行われている¹⁰⁴。SZ に対するビタミン C²³、イチョウ葉エキス¹³⁸、GSH 前駆体 N-acetylcysteine (NAC)⁹、および minocycline⁵⁸を用いた RCT、あるいは、うつ病や双極性障害のうつ病相に対する NAC^{10,12}や ω -3 脂肪酸 (EPA 単独あるいは EPA と DHA の併用^{121,129}) 投与の RCT によって各種の精神症状評価スケール上の改善が報告されている。NAC については、実に広範なカテゴリーの精神疾患に対する臨床試験がすでに施行されており、SZ、双極性障害、うつ病に加えて、強迫性障害、自閉症、注意欠如・多動性障害、物質使用障害 (コカイン、大麻、タバコ)、病的賭博などで各種の精神症状評価スケール上の改善や物質渴望の緩和などの有効性が報告されている^{11,12}。これら NAC の臨床試験の一部は RCT であるが、いずれも小規模であり、今後より大規模な RCT による検討を要する。

注目すべき介入研究の 1 つは、精神病性障害の ultra-high risk 群 (年齢 13~25 歳) を対象に施行された ω -3 脂肪酸投与の RCT³である。すなわち、41 例の実薬群 (1 日量 EPA 700 mg, DHA 480 mg, およびビタミン E 7.6 mg) と 40 例のプラセボ群に対して 12 週間投与後、40 週間追跡したところ、精神病性障害発症率がプラセボ群 (27.5%) と比べて実薬群 (4.9%) で有意に低下したと報告されている。この研究から、抗酸化・抗炎症療法による精神疾患先制医療の可能性が示唆されたが、今後 ultra-high risk 群や ARMS 群を対象にした介入研究の集積が待たれる。

おわりに

OS は広範なカテゴリーの精神神経疾患における共通の早期病態であり、各疾患の遺伝要因と環境要因の収束点⁴⁸あるいは“central hub”¹²⁷に位

置する中心的病態であると考えられる。近年、神経変性疾患や精神疾患において、発症前段階への早期介入あるいは先制医療の重要性に注目が集まっている。AD治療においては、preclinical stageにまで遡ったA β 代謝制御の有効性に期待が寄せられると同時に、治療標的をA β 以外にも広げることの必要性が指摘されており、OSは重要な標的の1つである^{45,65,95}。妊婦のうつ病に対する ω -3脂肪酸投与の有効性と安全性を報告したRCTがあるが¹²⁸、抗酸化・抗炎症療法の高い安全性は、先制医療への応用を考慮する場合にも重要な点である。今後、広く精神神経疾患において、OSを指標にした発症予測診断マーカーの確立やOSを標的にした先制医療戦略の構築が期待される。

利益相反

布村明彦

会議出席・講演など労力の提供に対する支払を第一三共株式会社から受けた。

玉置寿男, 本橋伸高
なし

文 献

- 1) Abe, T., Tohgi, H., Isobe, C., et al. : Remarkable increase in the concentration of 8-hydroxyguanosine in cerebrospinal fluid from patients with Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*, 447-450, 2002
- 2) Akyol, O., Yanik, M., Elyas, H., et al. : Association between Ala-9Val polymorphism of Mn-SOD gene and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 29 ; 123-131, 2005
- 3) Amminger, G. P., Schäfer, M. R., Papageorgiou, K., et al. : Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders : a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 67 ; 146-154, 2010
- 4) Andreazza, A. C., Shao, L., Wang, J. F., et al. : Mitochondrial complex I activity and oxidative damage to mitochondrial proteins in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 67 ; 360-368, 2010
- 5) Andreazza, A. C., Wang, J. F., Salmasi, F., et al. :

Specific subcellular changes in oxidative stress in prefrontal cortex from patients with bipolar disorder. *J Neurochem*, 127 ; 552-561, 2013

- 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) 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
- 8) Bayer, T. A., Schafer, S., Simons, A., et al. : Dietary Cu stabilizes brain superoxide dismutase 1 activity and reduces amyloid A β production in APP23 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100 ; 14187-14192, 2003
- 9) Berk, M., Copolov, D., Dean, O., et al. : N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia—a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry*, 64 ; 361-368, 2008
- 10) Berk, M., Copolov, D., Dean, O., et al. : N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder—a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry*, 64 ; 468-475, 2008
- 11) Berk, M., Malhi, G. S., Gray, L. J., et al. : The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry. *Trends Pharmacol Sci*, 34 ; 167-177, 2013
- 12) Berk, M., Dean, O. M., Cotton, S. M., et al. : The efficacy of adjunctive N-acetylcysteine in major depressive disorder : a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 75 ; 628-636, 2014
- 13) Bradley, M. A., Markesbery, W. R., Lovell, M. A. : Increased levels of 4-hydroxynonenal and acrolein in the brain in preclinical Alzheimer disease. *Free Radic Biol Med*, 48 ; 1570-1576, 2010
- 14) Bradley, M. A., Xiong-Fister, S., Markesbery, W. R., et al. : Elevated 4-hydroxyhexenal in Alzheimer's disease (AD) progression. *Neurobiol Aging*, 33 ; 1034-1044, 2012
- 15) Brennand, K., Savas, J. N., Kim, Y., et al. : Phenotypic differences in hiPSC NPCs derived from patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry* (in press)
- 16) Brown, A. S. : The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog Neurobiol*, 93 ; 23-58, 2011
- 17) Brown, N. C., Andreazza, A. C., Young, L. T. : An updated meta-analysis of oxidative stress markers in

bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 218 ; 61-68, 2014

18) Butterfield, D. A., Poon, H. F., St Clair, D., et al. : Redox proteomics identification of oxidatively modified hippocampal proteins in mild cognitive impairment : insights into the development of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 22 ; 223-232, 2006

19) Butterfield, D. A., Reed, T. T., Perluigi, M., et al. : Elevated levels of 3-nitrotyrosine in brain from subjects with amnesic mild cognitive impairment : implications for the role of nitration in the progression of Alzheimer's disease. *Brain Res*, 1148 ; 243-248, 2007

20) Cabungcal, J. H., Steullet, P., Kraftsik, R., et al. : Early-life insults impair parvalbumin interneurons via oxidative stress : reversal by N-acetylcysteine. *Biol Psychiatry*, 73 ; 574-582, 2013

21) Che, Y., Wang, J. F., Shao, L., et al. : Oxidative damage to RNA but not DNA in the hippocampus of patients with major mental illness. *J Psychiatry Neurosci*, 35 ; 296-302, 2010

22) Coughlin, J. M., Ishizuka, K., Kano, S. I., et al. : Marked reduction of soluble superoxide dismutase-1 (SOD1) in cerebrospinal fluid of patients with recent-onset schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 18 ; 10-11, 2013

23) Dakhale, G. N., Khazode, S. D., Khazode, S. S., et al. : Supplementation of vitamin C with atypical antipsychotics reduces oxidative stress and improves the outcome of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 182 ; 494-498, 2005

24) das Neves Duarte, J. M., Kulak, A., Gholam-Razae, M. M., et al. : N-acetylcysteine normalizes neurochemical changes in the glutathione-deficient schizophrenia mouse model during development. *Biol Psychiatry*, 71 ; 1006-1014, 2012

25) de Leon, M. J., Mosconi, L., Li, J., et al. : Longitudinal CSF isoprostane and MRI atrophy in the progression to AD. *J Neurol*, 254 ; 1666-1675, 2007

26) Devore, E. E., Grodstein, F., van Rooij, F. J., et al. : Dietary antioxidants and long-term risk of dementia. *Arch Neurol*, 67 ; 819-825, 2010

27) Ding, Q., Markesbery, W. R., Chen, Q., et al. : Ribosome dysfunction is an early event in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 25 ; 9171-9175, 2005

28) Do, K. Q., Cabungcal, J. H., Frank, A., et al. : Redox dysregulation, neurodevelopment, and schizophre-

nia. *Curr Opin Neurobiol*, 19 ; 220-230, 2009

29) Dodd, S., Maes, M., Anderson, G., et al. : Putative neuroprotective agents in neuropsychiatric disorders. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 42 ; 135-145, 2013

30) Dumont, M., Wille, E., Stack, C., et al. : Reduction of oxidative stress, amyloid deposition, and memory deficit by manganese superoxide dismutase overexpression in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J*, 23 ; 2459-2466, 2009

31) Dysken, M. W., Sano, M., Asthana, S., et al. : Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease : the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA*, 311 ; 33-44, 2014

32) Emiliani, F. E., Sedlak, T. W., Sawa, A. : Oxidative stress and schizophrenia : recent breakthroughs from an old story. *Curr Opin Psychiatry*, 27 ; 185-190, 2014

33) Etain, B., Henry, C., Bellivier, F., et al. : Beyond genetics : childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 10 ; 867-876, 2008

34) Flatow, J., Buckley, P., Miller, B. J. : Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 74 ; 400-409, 2013

35) Freund-Levi, Y., Eriksdotter-Jönghagen, M., Cederholm, T., et al. : ω -3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease : OmegAD study : a randomized double-blind trial. *Arch Neurol*, 63 ; 1402-1408, 2006

36) Gawryluk, J. W., Wang, J. F., Andreatza, A. C., et al. : Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*, 14 ; 123-130, 2011

37) Goldshmit, Y., Erlich, S., Pinkas-Kramarski, R. : Neuregulin rescues PC12-ErbB4 cells from cell death induced by H₂O₂. Regulation of reactive oxygen species levels by phosphatidylinositol 3-kinase. *J Biol Chem*, 276 ; 46379-46385, 2001

38) Gomez-Ramos, A., Diaz-Nido, J., Smith, M. A., et al. : Effect of the lipid peroxidation product acrolein on tau phosphorylation in neural cells. *J Neurosci Res*, 71 ; 863-870, 2003

39) Guo, Q., Sopher, B. L., Furukawa, K., et al. : Alzheimer's presenilin mutation sensitizes neural cells to

apoptosis induced by trophic factor withdrawal and amyloid β -peptide : Involvement of calcium and oxyradicals. *J Neurosci*, 17 ; 4212-4222, 1997

40) Gysin, R., Kraftsik, R., Sandell, J., et al. Impaired glutathione synthesis in schizophrenia : convergent genetic and functional evidence. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104 ; 16621-16626, 2007

41) Hara, M. R., Agrawal, N., Kim, S. F., et al. : S-nitrosylated GAPDH initiates apoptotic cell death by nuclear translocation following Siah1 binding. *Nat Cell Biol*, 7 ; 665-674, 2005

42) Harada, S., Tachikawa, H., Kawanishi, Y. : A possible association between an insertion/deletion polymorphism of the NQO2 gene and schizophrenia. *Psychiatr Genet*, 13 ; 205-209, 2003

43) Hashimoto, Y., Niihara, T., Ito, Y., et al. : Neurotoxic mechanisms by Alzheimer's disease-linked N141I mutant presenilin 2. *J Pharmacol Exp Ther*, 300 ; 736-745, 2002

44) Hashimoto, T., Hashimoto, K., Miyatake, R., et al. : Association study between polymorphisms in glutathione-related genes and methamphetamine use disorder in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147B ; 1040-1046, 2008

45) Herrup, K., Carrillo, M. C., Schenk, D., et al. : Beyond amyloid : getting real about nonamyloid targets in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 9 ; 452-458, 2013

46) Hirai, K., Aliev, G., Nunomura, A., et al. : Mitochondrial abnormalities in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 21 ; 3017-3023, 2001

47) Hovatta, I., Juhila, J., Donner, J. : Oxidative stress in anxiety and comorbid disorders. *Neurosci Res*, 68 ; 261-275, 2010

48) Jiang, Z., Cowell, R. M., Nakazawa, K. : Convergence of genetic and environmental factors on parvalbumin-positive interneurons in schizophrenia. *Front Behav Neurosci*, 7 ; 116, 2013

49) Jiang, Z., Rompala, G. R., Zhang, S., et al. : Social isolation exacerbates schizophrenia-like phenotypes via oxidative stress in cortical interneurons. *Biol Psychiatry*, 73 ; 1024-1034, 2013

50) Johnson, A. W., Jaaro-Peled, H., Shahani, N., et al. : Cognitive and motivational deficits together with pre-

frontal oxidative stress in a mouse model for neuropsychiatric illness. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110 ; 12462-12467, 2013

51) Kano, S., Colantuoni, C., Han, F., et al. : Genome-wide profiling of multiple histone methylations in olfactory cells : further implications for cellular susceptibility to oxidative stress in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 18 ; 740-742, 2013

52) Keller, J. N., Schmitt, F. A., Scheff, S. W., et al. : Evidence of increased oxidative damage in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology*, 64 ; 1152-1156, 2005

53) Kester, M. I., Scheffer, P. G., Koel-Simmelink, M. J., et al. : Serial CSF sampling in Alzheimer's disease : specific versus non-specific markers. *Neurobiol Aging*, 33 ; 1591-1598, 2012

54) Kondo, T., Asai, M., Tsukita, K., et al. : Modeling Alzheimer's disease with iPSCs reveals stress phenotypes associated with intracellular A β and differential drug responsiveness. *Cell Stem Cell*, 12 ; 487-496, 2013

55) Krishnan, N., Dickman, M. B., Becker, D. F. : Proline modulates the intracellular redox environment and protects mammalian cells against oxidative stress. *Free Radic Biol Med*, 44 ; 671-681, 2008

56) Kucukali, C. I., Aydin, M., Ozkok, E., et al. : Para-oxonase-1 55/192 genotypes in schizophrenic patients and their relatives in Turkish population. *Psychiatr Genet*, 18 ; 289-294, 2008

57) Kulak, A., Cuenod, M., Do, K. Q. : Behavioral phenotyping of glutathione-deficient mice : relevance to schizophrenia and bipolar disorder. *Behav Brain Res*, 226 ; 563-570, 2012

58) Levkovitz, Y., Mendlovich, S., Riwkes, S., et al. : A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 71 ; 138-149, 2010

59) Li, F., Calingasan, N. Y., Yu, F., et al. : Increased plaque burden in brains of APP mutant MnSOD heterozygous knockout mice. *J Neurochem*, 89 ; 1308-1312, 2004

60) Lin, M. T., Beal, M. F. : Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*, 443 ; 787-795, 2006

61) López-Armada, M. J., Riveiro-Naveira, R. R., Vaamonde-García, C., et al. : Mitochondrial dysfunction

and the inflammatory response. *Mitochondrion*, 13 ; 106-118, 2013

62) Lovell, M. A., Soman, S., Bradley, M. A. : Oxidatively modified nucleic acids in preclinical Alzheimer's disease (PCAD) brain. *Mech Ageing Dev*, 132 ; 443-448, 2011

63) Maes, M., Galecki, P., Chang, Y. S., et al. : A review on the oxidative and nitrosative stress (O & NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro) degenerative processes in that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35 ; 676-692, 2011

64) Mangialasche, F., Polidori, M. C., Monastero, R., et al. : Biomarkers of oxidative and nitrosative damage in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Ageing Res Rev*, 8 ; 285-305, 2009

65) Mangialasche, F., Solomon, A., Winblad, B., et al. : Alzheimer's disease : clinical trials and drug development. *Lancet Neurol*, 9 ; 702-716, 2010

66) Mangialasche, F., Westman, E., Kivipelto, M., et al. : Classification and prediction of clinical diagnosis of Alzheimer's disease based on MRI and plasma measures of α - γ -tocotrienols and γ -tocopherol. *J Intern Med*, 273 ; 602-621, 2013

67) Manji, H., Kato, T., Di Prospero, N. A., et al. : Impaired mitochondrial function in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*, 13 ; 293-307, 2012

68) Marchbanks, R. M., Ryan, M., Day, I. N., et al. : A mitochondrial DNA sequence variant associated with schizophrenia and oxidative stress. *Schizophr Res*, 65 ; 33-38, 2003

69) Markesbery, W. R., Kryscio, R. J., Lovell, M. A., et al. : Lipid peroxidation is an early event in the brain in amnesic mild cognitive impairment. *Ann Neurol*, 58 ; 730-735, 2005

70) Marques, C. A., Keil, U., Bonert, A., et al. : Neurotoxic mechanisms caused by the Alzheimer's disease-linked Swedish amyloid precursor protein mutation : Oxidative stress, caspases, and the JNK pathway. *J Biol Chem*, 278 ; 28294-28302, 2003

71) McManus, M. J., Murphy, M. P., Franklin, J. L. : The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ prevents loss of spatial memory retention and early neuropathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease.

J Neurosci, 31 ; 15703-15715, 2011

72) Melov, S., Adlard, P. A., Morten, K., et al. : Mitochondrial oxidative stress causes hyperphosphorylation of tau. *PLoS One*, 2 ; e536, 2007

73) Micó, J. A., Rojas-Corrales, M. O., Gibert-Rahola, J., et al. : Reduced antioxidant defense in early onset first-episode psychosis : a case-control study. *BMC Psychiatry*, 11 ; 26, 2011

74) Migliore, L., Fontana, I., Trippi, F., et al. : Oxidative DNA damage in peripheral leukocytes of mild cognitive impairment and AD patients. *Neurobiol Aging*, 26 ; 567-573, 2005

75) Misonou, H., Morishima-Kawashima, M., Ihara, Y. : Oxidative stress induces intracellular accumulation of amyloid β -protein ($A\beta$) in human neuroblastoma cells. *Biochemistry*, 39 ; 6951-6959, 2000

76) Miyata, M., Smith, J. D. : Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and β -amyloid peptides. *Nat Genet*, 14 ; 55-61, 1996

77) Moylan, S., Maes, M., Wray, N. R., et al. : The neuroprogressive nature of major depressive disorder : pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Mol Psychiatry*, 18 ; 595-606, 2013

78) Moylan, S., Berk, M., Dean, O. M., et al. : Oxidative & nitrosative stress in depression : Why so much stress? *Neurosci Biobehav Rev*, 45 ; 46-62, 2014

79) Najjar, S., Pearlman, D. M., Alper, K., et al. : Neuroinflammation and psychiatric illness. *J Neuroinflammation*, 10 ; 43, 2013

80) Nakashima, H., Ishihara, T., Yokota, O., et al. : Effects of α -tocopherol on an animal model of tauopathies. *Free Radic Biol Med*, 37 ; 176-186, 2004

81) Ng, F., Berk, M., Dean, O., et al. : Oxidative stress in psychiatric disorders : evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol*, 11 ; 851-876, 2008

82) Nishioka, N., Arnold, S. E. : Evidence for oxidative DNA damage in the hippocampus of elderly patients with chronic schizophrenia. *Am J Geriatr Psychiatry*, 12 ; 167-175, 2004

83) Nunomura, A., Perry, G., Pappolla, M. A., et al. : RNA oxidation is a prominent feature of vulnerable neurons in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 19 ; 1959-1964,

1999

84) Nunomura, A., Perry, G., Pappolla, M. A., et al. : Neuronal oxidative stress precedes amyloid- β deposition in Down syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol*, 59 ; 1011-1017, 2000

85) Nunomura, A., Perry, G., Aliev, G., et al. : Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 60 ; 759-767, 2001

86) Nunomura, A., Chiba, S., Lippa, C. F., et al. : Neuronal RNA oxidation is a prominent feature of familial Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 17 ; 108-113, 2004

87) Nunomura, A., Castellani, R. J., Zhu, X., et al. : Involvement of oxidative stress in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 65 ; 631-641, 2006

88) Nunomura, A., Moreira, P. I., Lee, H. G., et al. : Neuronal death and survival under oxidative stress in Alzheimer and Parkinson diseases. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 6 ; 411-423, 2007

89) Nunomura, A., Hofer, T., Moreira, P. I., et al. : RNA oxidation in Alzheimer disease and related neurodegenerative disorders. *Acta Neuropathol*, 118 ; 151-166, 2009

90) 布村明彦, 玉置寿男: 軽度認知障害 (MCI) 発症前後の認知症予防. *老年精医誌*, 20 ; 294-305, 2009

91) Nunomura, A., Tamaoki, T., Tanaka, K., et al. : Intraneuronal amyloid β accumulation and oxidative damage to nucleic acids in Alzheimer disease. *Neurobiol Dis*, 37 ; 731-737, 2010

92) 布村明彦, 田中宏一, 玉置寿男: Alzheimer 病: 病因・病態. 酸化ストレスの果たす役割. *神経内科*, 72 (Suppl. 6) ; 263-268, 2010

93) 布村明彦, 田中宏一, 玉置寿男: 食品・植物由来の抗酸化機能成分による認知症予防. *Geriatr Med*, 48 ; 619-626, 2010

94) 布村明彦: アルツハイマー病: 予防診療の進歩. *最新医学*, 66 (9月増刊号) ; 2133-2145, 2011

95) 布村明彦: アルツハイマー病根本治療薬の開発. *精神科*, 19 ; 502-508, 2011

96) Nunomura, A., Moreira, P. I., Castellani, R. J., et al. : Oxidative damage to RNA in aging and neurodegenerative disorders. *Neurotox Res*, 22 ; 231-248, 2012

97) Nunomura, A., Tamaoki, T., Motohashi, N., et al. : The earliest stage of cognitive impairment in transition from normal aging to Alzheimer disease is marked by

prominent RNA oxidation in vulnerable neurons. *J Neuro-pathol Exp Neurol*, 71 ; 233-241, 2012

98) 布村明彦: 酸化ストレス仮説に基づくアルツハイマー病治療法開発の現状と展望. *臨神経*, 53 ; 1043-1045, 2013

99) 布村明彦: 加齢と神経変性疾患における RNA 酸化傷害. *Brain Nerve*, 65 ; 179-194, 2013

100) 布村明彦, 玉置寿男: アルツハイマー病診断のバイオマーカー—最近の進歩—酸化ストレスマーカー. *老年精医誌*, 24 ; 140-147, 2013

101) 布村明彦, 玉置寿男: Preclinical AD と MCI 脳を分ける変化: 酸化障害. *Dementia Jpn*, 27 ; 237-243, 2013

102) O'Donnell, P., Do, K. Q., Arango, C. : Oxidative/nitrosative stress in psychiatric disorders : Are we there yet? *Schizophr Bull*, 40 ; 960-962, 2014

103) Otte, D. M., Sommersberg, B., Kudin, A., et al. : N-acetylcysteine treatment rescues cognitive deficits induced by mitochondrial dysfunction in G72/G30 transgenic mice. *Neuropsychopharmacology*, 36 ; 2233-2243, 2011

104) Pandya, C. D., Howell, K. R., Pillai, A. : Antioxidants as potential therapeutics for neuropsychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 46 ; 214-223, 2013

105) Park, Y. U., Jeong, J., Lee, H., et al. : Disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC1) plays essential roles in mitochondria in collaboration with Mitofilin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107 ; 17785-17790, 2010

106) Paulsen Bda, S., de Moraes Maciel, R., Galina, A., et al. : Altered oxygen metabolism associated to neurogenesis of induced pluripotent stem cells derived from a schizophrenic patient. *Cell Transplant*, 21 ; 1547-1559, 2012

107) Petersen, R. C., Thomas, R. G., Grundman, M., et al. : Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*, 352 ; 2379-2388, 2005

108) Popa-Wagner, A., Mitran, S., Sivanesan, S., et al. : ROS and brain diseases : the good, the bad, and the ugly. *Oxid Med Cell Longev*, 2013 ; 963520, 2013

109) Praticò, D., Clark, C. M., Liun, F., et al. : Increase of brain oxidative stress in mild cognitive impairment : A possible predictor of Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 59 ; 972-976, 2002

- 110) Praticò, D., Uryu, K., Leight, S., et al. : Increased lipid peroxidation precedes amyloid plaque formation in an animal model of Alzheimer amyloidosis. *J Neurosci*, 21 ; 4183-4187, 2001
- 111) Quinn, J. F., Raman, R., Thomas, R. G., et al. : Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease : a randomized trial. *JAMA*, 304 ; 1903-1911, 2010
- 112) Raffa, M., Mechri, A., Othman, L. B., et al. : Decreased glutathione levels and antioxidant enzyme activities in untreated and treated schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33 ; 1178-1183, 2009
- 113) Rao, J. S., Kellom, M., Kim, H. W., et al. : Neuroinflammation and synaptic loss. *Neurochem Res*, 37 ; 903-910, 2012
- 114) Rinaldi, P., Polidori, M. C., Metastasio, A., et al. : Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 24 ; 915-919, 2003
- 115) Ringman, J. M., Younkin, S. G., Praticò, D., et al. : Biochemical markers in persons with preclinical familial Alzheimer disease. *Neurology*, 71 ; 85-92, 2008
- 116) Robicsek, O., Karry, R., Petit, L., et al. : Abnormal neuronal differentiation and mitochondrial dysfunction in hair follicle-derived induced pluripotent stem cells of schizophrenia patients. *Mol Psychiatry*, 18 ; 1067-1076, 2013
- 117) Rodriguez-Santiago, B., Brunet, A., Sobrino, B., et al. : Association of common copy number variants at the glutathione S-transferase genes and rare novel genomic changes with schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 15 ; 1023-1033, 2010
- 118) Rossignol, D. A., Frye, R. E. : A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders : immune dysregulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures. *Mol Psychiatry*, 17 ; 389-401, 2012
- 119) Sajdel-Sulkowska, E. M., Xu, M., McGinnis, W., et al. : Brain region-specific changes in oxidative stress and neurotrophin levels in autism spectrum disorders (ASD). *Cerebellum*, 10 ; 43-48, 2011
- 120) Sano, M., Ernesto, C., Thomas, R. G., et al. : A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med*, 336 ; 1216-1222, 1997
- 121) Sarris, J., Mischoulon, D., Schweitzer, I. : Omega-3 for bipolar disorder : meta-analyses of use in mania and bipolar depression. *J Clin Psychiatry*, 73 ; 81-86, 2012
- 122) Schuessel, K., Frey, C., Jourdan, C., et al. : Aging sensitizes toward ROS formation and lipid peroxidation in PS1M146L transgenic mice. *Free Radic Biol Med*, 40 ; 850-862, 2006
- 123) Shinkai, T., Ohmori, O., Hori, H., et al. : Allelic association of the neuronal nitric oxide synthase (NOS1) gene with schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 7 ; 560-563, 2002
- 124) Simon, G. E., Von Korff, M., Saunders, K., et al. : Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch Gen Psychiatry*, 63 ; 824-830, 2006
- 125) Sonnen, J. A., Breitner, J. C., Lovell, M. A., et al. : Free radical-mediated damage to brain in Alzheimer's disease and its transgenic mouse models. *Free Radic Biol Med*, 45 ; 219-230, 2008
- 126) Steullet, P., Cabungcal, J. H., Kulak, A., et al. : Redox dysregulation affects the ventral but not dorsal hippocampus : impairment of parvalbumin neurons, gamma oscillations, and related behaviors. *J Neurosci*, 30 ; 2547-2558, 2010
- 127) Steullet, P., Cabungcal, J. H., Monin, A., et al. : Redox dysregulation, neuroinflammation, and NMDA receptor hypofunction : A "central hub" in schizophrenia pathophysiology? *Schizophr Res* (in press)
- 128) Su, K. P., Huang, S. Y., Chiu, T. H., et al. : Omega-3 fatty acids for major depressive disorder during pregnancy : results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 69 ; 644-651, 2008
- 129) Sublette ME, Ellis SP, Geant AL, et al. : Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression. *J Clin Psychiatry*, 72 ; 1577-1584, 2011
- 130) Sung, S., Yao, Y., Uryu, K., et al. : Early vitamin E supplementation in young but not aged mice reduces A β levels and amyloid deposition in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Faseb J*, 18 ; 323-325, 2004

- 131) Tayler, H., Fraser, T., Miners, J. S., et al. : Oxidative balance in Alzheimer's disease : relationship to APOE, Braak tangle stage, and the concentrations of soluble and insoluble amyloid- β . *J Alzheimers Dis*, 22 ; 1363-1373, 2010
- 132) Tomic, M., Ott, J., Barral, S., et al. : Schizophrenia and oxidative stress : glutamate cysteine ligase modifier as a susceptibility gene. *Am J Hum Genet*, 79 ; 586-592, 2006
- 133) Valkanova, V., Ebmeier, K. P. : Vascular risk factors and depression in later life : a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 73 ; 406-413, 2013
- 134) Wang, J., Markesbery, W. R., Lovell, M. A. : Increased oxidative damage in nuclear and mitochondrial DNA in mild cognitive impairment. *J Neurochem*, 96 ; 825-832, 2006
- 135) Wang, J. F., Shao, L., Sun, X., et al. : Increased oxidative stress in the anterior cingulate cortex of subjects with bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord*, 11 ; 523-529, 2009
- 136) Yao, J., Petanceska, S. S., Montine, T. J., et al. : Aging, gender and APOE isotype modulate metabolism of Alzheimer's A β peptides and F-isoprostanes in the absence of detectable amyloid deposits. *J Neurochem*, 90 ; 1011-1018, 2004
- 137) Yao, J. K., Leonard, S., Reddy, R. : Altered glutathione redox state in schizophrenia. *Dis Markers*, 22 ; 83-93, 2006
- 138) Zhang, X. Y., Zhou, D. F., Zhang, P. Y., et al. : A double-blind, placebo-controlled trial of extract of Ginkgo biloba added to haloperidol in treatment-resistant patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 62 ; 878-883, 2001

Role of Oxidative Stress in the Pathophysiology of Neuropsychiatric Disorders

Akihiko NUNOMURA, Toshio TAMAOKI, Nobutaka MOTOHASHI

*Department of Neuropsychiatry, Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering,
University of Yamanashi*

The brain is particularly vulnerable to oxidative damage because of its high rate of oxygen consumption, abundant lipid content, and relative paucity of antioxidant enzymes compared with other organs. It has been well established that oxidative stress (OS) is involved in the pathogenesis of age-associated neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease (AD). Indeed, a large number of genetic and environmental factors of neurodegenerative disorders are associated with OS. Of note, studies on the levels of oxidative damage in patients with the prodromal stage of AD, transgenic animal models of AD, and induced pluripotent stem (iPS) cells derived from AD patients support the early-stage involvement of OS in the pathological cascade of the disorder.

Recently, a growing body of evidence suggests that a considerable number of genetic and environmental factors of psychiatric disorders such as schizophrenia (SZ), bipolar disorders, and depression are associated with OS. Not only genetic polymorphisms in genes encoding

antioxidant enzymes but also several known susceptible genes for psychiatric disorders, i. e., *Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC1)*, *Neuregulin 1 (NRG1)*, *proline dehydrogenase (PRODH)*, and *G72*, are all associated with increased levels of OS or decreased antioxidant capacities. Moreover, environmental factors such as infection, hypoxia, malnutrition, illicit substance use, and psychosocial stress are possibly associated with OS. In fact, increased levels of oxidized nucleic acids, proteins, and lipids have been described in the postmortem brains of patients with SZ and bipolar disorders, and decreased antioxidant capacities have been described in blood samples obtained from patients with first-episode psychosis. In concordance, iPS cells from SZ patients show an increased level of OS.

Of particular interest is a conditional gene knockout mouse model of SZ with the functional elimination of NMDA receptors specifically from cortical interneurons. The NMDA receptor knockout mouse shows behavioral phenotypes resembling symptoms of human SZ. Importantly, a marked increase of OS, particularly in the cortical parvalbumin-positive interneurons, is rapidly exacerbated by post-weaning social isolation, but treatment with antioxidants abolishes OS and partially alleviates the SZ-like behavioral phenotypes.

Therefore, it is suggested that OS is a convergence point for genetic and environmental susceptibilities to not only neurodegenerative but also psychiatric disorders. In other words, OS potentially plays a central role in the pathomechanisms that integrate gene-environment interactions in neuropsychiatric disorders. Further investigations into the development of useful OS biomarkers and efficacious OS-targeting interventions may shed light on a promising approach for establishing preemptive strategies against neuropsychiatric disorders.

<Authors' abstract>

<**Keywords** : oxidative stress, Alzheimer's disease, schizophrenia, neuropsychiatric disorders, gene-environment interactions>
