

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： カルボニルストレス関連分子による統合失調症バイオマーカーの探索
2. 研究開発代表者： 糸川昌成（東京都医学総合研究所）
3. 研究開発の成果

①カルボニルストレス分子の測定と臨床情報との関連

統合失調症 28 例、対照健常者 26 例、大うつ病 25 例を対象に、脳脊髄液を HPLC にて測定を実施した。また、症状評価が実施された統合失調症の Positive and Negative Syndrome Scale スコアとペントシジン値との関連についても評価を行った。現在、症例数の拡大を含めて計測を継続している。また、加えて、カルボニルストレス性統合失調症と非カルボニルストレス性統合失調症の特徴的な代謝産物の変動を明らかにするため、質量分析によるメタボローム解析を実施中である。2 種のカルボニルストレスマーカーにより、統合失調症 57 症例を 4 グループに分類し、Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Edition を実施したところ、幾つかの下位項目でカルボニルストレス群の有意な得点低下を示した。また、統合失調症 82 名対象に Wisconsin Card Sorting Test (WCST) 心理評価を実施したところ、ペントシジン蓄積は前頭葉の遂行機能低下と関連していることが示唆された。

②マウスモデルの行動解析と生化学測定

カルボニルストレス性統合失調症の動物モデルとして *Glo1* ノックマウスでの行動解析を実施した結果、いくつかの行動バッテリーテストでの有意な行動変化が観察された。また、環境要因×遺伝要因の相互作用を加味した行動試験のため、ビタミン B6 欠乏食を給餌し、統合失調症のビタミン B6 欠乏病態を模したマウスモデルを作成して行動解析を実施した。現在、行動解析を継続するとともに、これらマウスの前頭皮質、海馬、側座核、線条体などの脳内モノアミン含有量とその代謝産物を液体クロマトグラフィー及び質量分析にて定量の実施を継続している。今後、環境×遺伝要因の相互作用の観点からさらに検証を行う計画である。

③ピリドキサミン TM8001 対象を含む症例の症状改善と生化学測定

ピリドキサミン TM8001 によるカルボニルストレス抑制療法の医師主導型治験について結果を解析し論文作成した（投稿中）。その結果、10 例のうち 9 名が治験を完遂し、9 例の血漿ペントシジン平均減少率は 26.8%に達し、PANSS トータルスコア、BPRS の平均改善率はそれぞれ 8.1%、10.8%であった。また、2 例において精神症状が顕著に改善し、カルボニルストレスに対して遺伝的な脆弱性を有する *GLO1* のフレームシフト症例では、ペントシジンの減少と並行して症状の改善を認めた。また、一部の症例では疎通性の改善、感情表出の改善を認めた。さらに、9 例中 4 例において、DIEPSS スコアが 20%以上減少し、薬剤性パーキンソニズムの改善を認めた。今後は、プラセボを置いたランダム化比較試験によって、本治験で示された有効性を再検証すると共に、効果発現の分子学的機序を解明する計画である。