

博士論文概要

## 慢性統合失調症入院患者の10%に認められた末梢血中の メチルグリオキサール濃度の上昇

大学院医学系研究科

健康社会医学専攻 健康増進医学講座 精神健康医学分野

吉岡 眞吾

指導教員 古橋 忠晃

### ①緒言

本研究は、カルボニルストレス (CS ※) におけるタンパク質代謝の反応性中間体であるメチルグリオキサール (MGO)、3-デオキシグルコソール (3-DG)、およびグリオキサール (GO) という3種のジ・カルボニル化合物の血漿中濃度が統合失調症患者の中で多様化し、「カルボニルストレスが増強した統合失調症 (以下、CS 性統合失調症)」という一群を示すバイオマーカーとして機能しうる可能性を調べることを目的とした。

背景として、①バイオマーカーによる鑑別は、統合失調症患者の診断基準にまだ含まれていない。しかし、この疾患のバイオマーカーとなる可能性があるものを特定して、統合失調症の病態と関連する物質の分子基盤を理解することは非常に重要である。②最近の報告では統合失調症の病態生理学的メカニズムに影響を与える酸化ストレス、および末梢組織に影響を与えるカルボニルストレスの両方が、統合失調症の病態生理に関与していることを示唆するいくつかの興味深い証拠が明らかにされている。③糸川らの先行研究では、重篤な統合失調症の患者に、遺伝子突然変異により生体内解毒酵素であるグリオキセラゼ1 (GLO-1) の活性が低下している症例が発見された。MGOはGLO-1の直接の代謝基質であることから、MGOの値はGLO-1の活性を直接に反映することが期待される。しかし統合失調症患者に関してMGOの値を測定した報告はない。それゆえ統合失調症患者の血液中のMGOの値を測定することによって、GLO-1の活性低下に関与するCS性統合失調症が、どの程度に存在するのかが示されることが期待される。といったことが指摘できる。

※ CS: 生体内の糖・脂質・蛋白質などが、反応性カルボニル化合物 (Reactive Carbonyl Compounds; RCOs) によって非酵素的タンパク質修飾反応が亢進し、終末糖化産物 (Advanced Glycation End Products; AGEs) の蓄積が促進している状態。この状態は、糖尿病合

併症などの多くの疾患の病態形成に関与していることが指摘されている。

### ②対象及び方法:

#### (1) 対象

(i) 患者群: 統合失調症患者 (糖尿病、腎機能障害は含まれない) 40名

平均年齢 49.2±8.8歳

(ii) 対照群: 健常者 (糖尿病、腎機能障害は含まれない) 40名

平均年齢 41.2±8.7歳

血清1mlを用いて、Ion trap型質量分析計を用いた定量。

測定方法は小谷らの方法を用いた (Odani H. et al., BBRC, 256 (1): 89-93, 1999) 統合失調症の患者の臨床的特徴に関してはPANSS (※) を用いて評価した。

(※ Positive And Negative Syndrome Scale: 主に統合失調症の精神状態を全般的に把握することを目的として、Kayらによって作成された評価尺度 (1991)。30項目で構成されており、その内訳は陽性尺度7項目、陰性尺度7項目、それに総合精神病理尺度16項目の計30項目からなっている。各項目は1 (症状なし) ~ 7 (最重度) で評価され、その和算得点を算出する。)

#### (2) 統計分析

(i) 平均と標準偏差を算出し、データを非対応 t-test またはマン・ホイットニー U 検定 (双方ともに両側検定) を用いて比較した。

(ii) 3つの化合物の血漿濃度は、マン・ホイットニー U 検定を用いて40人の患者群と40人の対照群の間で比較された。

### ③結果

#### 結果 (1)

患者群と対照群の間で、年齢の平均値と性別の配分

に有意差はなかった。

患者群と対照群の3種のジ・カルボニルの血漿中濃度の平均値にも有意差はなかった。また患者群の3種のジ・カルボニルの濃度間にも相関関係は認めなかった。

患者4人のMGO濃度の顕著な増加(平均+2SDより高い)が認められた(10%)。しかし、対照群には認めなかった。

ジ・カルボニル濃度の顕著な増加は、患者群のMGOでのみ見られたが、これは患者群および対照群の両方の3-DGおよびGOには認めなかった。

## 結果(2)

精神医学的側面から、顕著に高いMGO濃度を有する4人の患者と、彼らとは別に無作為に選ばれた8人の患者におけるPANSSの合計得点(平均値)に有意差はなかった。

上記2つのグループは、陽性症状の得点(平均値)に有意差は認めなかった。しかし顕著にMGO濃度が高い4人の患者においては陰性症状(平均値)の情動的引き籠り( $p<0.05$ )と総合尺度(平均値)の緊張( $p<0.01$ )は優位に高得点であった。

## ④考察

臨床的には、顕著にMGO濃度が高い群の患者は、病棟内でも硬い表情をして近寄りがたい雰囲気呈している者や、呼び掛けへの応答が少ない、(実際には暴力傾向が高いわけではないものの)批判的言動が多い、看護職員との会話や病棟活動への参加が少ないなどの対人交流や社会的活動が乏しく、不機嫌で孤立勝ちに見えるという特徴がみられた。

## ⑤結語

この研究は、慢性統合失調症患者におけるジ・カルボニル化合物の正確な血漿中濃度を報告する最初のものである。

患者群と対照群の間の3種のジ・カルボニル化合物(MGO, GO, 3-DG)の平均血漿中濃度に有意差はなかったが、慢性統合失調症患者4人(10%)のMGO濃度に対してのみ顕著な増加を見いだした。

慢性統合失調症患者における血漿MGO濃度の顕著な上昇は、増強されたカルボニルストレスに関連するとともに臨床的特徴を持つ疾患サブタイプ存在を示唆すると考えられる。(以上)