

Review article

Glycative stress and anti-aging: 9. Glycative stress and schizophrenia.

Masayuki Yagi, Yoshikazu Yonei

Anti-Aging Medical Research Center and Glycative Stress Research Center, Faculty of Life and Medical Sciences, Doshisha University, Kyoto, Japan

Glycative Stress Research 2018; 5 (3): 147-150

(c) Society for Glycative Stress Research

(総説論文：日本語翻訳版)

糖化ストレスとアンチエイジング：9. 糖化ストレスと統合失調症

八木雅之、米井嘉一

同志社大学生命医科学部アンチエイジングリサーチセンター・糖化ストレス研究センター

抄録

統合失調症 (schizophrenia) は幻覚や妄想という症状を特徴とする精神性疾患である。統合失調症の病態には不明な点が多く、ドーパミン仮説 (dopamine hypothesis)、グルタミン酸仮説 (glutamate hypothesis)、蛋白翻訳後修飾 (protein posttranslation modification) などがある。蛋白翻訳後修飾は蛋白合成後のリン酸化、ユビキチン化、メチル化、糖鎖修飾などが統合失調症の病態に関与する。統合失調症には第6番染色体に存在するグリオキサラーゼ1 (glyoxalase 1; GLO1) 遺伝子のフレームシフト変異を有する多発家系がある。本症例患者では血中 AGEs の一種であるペントシジン (pentosidine) の血中濃度の増加とカルボニル消去活性を有するビタミン B6 の血中濃度が健常者と比べて低下している。このため統合失調症は糖化ストレスが亢進した状態といえる。カルボニルストレス性の統合失調症患者では、血中ビタミン B6 の低下がみられることから、ビタミン B6 の補充療法に有効性が期待されている。統合失調症患者に対するピリドキサミン投与の臨床試験からは、治療の有用性が推定されている。

KEY WORDS: glyoxalase 1、カルボニル化、ピリドキサミン、ペントシジン

1. はじめに：統合失調症とは

統合失調症(schizophrenia)は大うつ病(major depressive disorder)、双極性障害(bipolar disorder)などの気分障害(mood disorder)と同様の精神性疾患である。統合失調症は幻覚や妄想という症状を特徴とする。患者は人々と交流しながら家庭や社会で生活を営む機能に障害を受け、「感覚、思考、行動が病気のために歪んでいる」ことを自分で振り返って考えることが難しくなる。疾患の進行は慢性経過をたどりやすく、その間に幻覚や妄想が強くなる急性期が出現する。厚生労働省による2014年の患者調査では、医療機関を受診している精神性疾患の入院患者数が26.6万人で、そのうち統合失調症、統合失調症型障害及び妄想性障害が16.6万人と報告されている¹⁾。統合失調症の一般的認知が低い理由には、症状がわかりにくいこと、社会的偏見を受けていること、治療法が対処療法的薬物療法しかないことなどがあげられる。

統合失調症の病態には不明な点が多く、ドーパミン仮説(dopamine hypothesis)、グルタミン酸仮説(glutamate hypothesis)、蛋白翻訳後修飾(protein posttranslation modification)などがある^{2,3)}。ドーパミン仮説は前頭葉のドーパミン神経機能の低活動性を伴う皮質下のドーパミン神経機能の過活動が統合失調症の病態に関与する。グルタミン酸仮説はグルタミン酸作動性神経の機能不全が統合失調症の病態に関与する。蛋白翻訳後修飾は蛋白合成後のリン酸化、ユビキチン化、メチル化、糖鎖修飾などが統合失調症の病態に関与する。既に生体内蛋白の酸化(oxidation)、カルボニル化(carbonylation)、糖化(glycation)、ニトロ化(nitration)などの不可逆的な変化は、さまざまな疾患の発症や進展に関与することが知られている⁴⁾。

2. 統合失調症と糖化ストレス

統合失調症では第6番染色体との関連性が多数報告されている⁵⁾。この染色体にはグリオキサラーゼ1(glyoxalase 1; GLO1)とよばれる酵素遺伝子が存在する。グリオキサラーゼは酸化ストレスや糖化ストレスから生じるカルボニル化合物を分解する。生体内のカルボニル化合物には糖、脂質などから生成するメチルグリオキサール(methylglyoxal)、グリオキサール(glyoxal)、3-デオキシグルコソン(3-deoxyglucosone)などがあり糖化反応中間体でもある。これらは蛋白を修飾して糖化最終生成物(advanced glycation end products; AGEs)を生成するため、糖化ストレスの原因物質である。カルボニル化合物によりAGEsなどの蛋白修飾が亢進している状態はカルボニルストレスとも呼ばれる。

カルボニルストレス性の統合失調症患者ではGLO1遺伝子にフレームシフト変異がある。このため本症例患者では、GLO1の発現が健常者の50%に低下していることが、

統合失調症多発家系の発端者のDNA解析から明らかになっている⁵⁾。本症例患者ではAGEsの一種であるペントシジン(pentosidine)の血中濃度が健常者の3.7倍に増加し、グリオキサラーゼと同様に生体内でカルボニル消去活性を有するビタミンB6の濃度が健常者と比べて20%に低下していたとの報告がある^{3,6)}。さらに糖尿病、腎障害、炎症性疾患をもたない統合失調症患者の調査では、血中ペントシジン濃度が有意に上昇し、ビタミンB6濃度が有意に低下していることが確認されている(Fig. 1)⁶⁾。

さらに統合失調症患者では皮膚AGEs蓄積量の増加⁷⁾、赤血球中の56KDa蛋白中にメチルグリオキサール由来のAGEsであるアルグピリミジン(arginopyrimidine)の増加が報告されている⁸⁾。統合失調症は、糖化ストレスが亢進した状態といえる。

3. 糖化ストレス抑制による統合失調症の治療の可能性

カルボニルストレス性の統合失調症患者では、血中ビタミンB6の低下がみられることから、ビタミンB6の補充療法に有効性が期待されている。ビタミンB6にはピリドキシン(pyridoxine)、ピリドキサール(pyridoxal)、ピリドキサミン(pyridoxiamine)の3物質があり、溶液中で互いに平衡関係にある。このうちピリドキサミンはカルボニル消去作用を有する⁹⁾。ピリドキサミンは生体の糖化、酸化によるカルボニル物質の生成を抑制するため統合失調症の改善が期待されている(Fig. 2)¹⁰⁾。統合失調症患者に対するピリドキサミン投与試験では、血液中ペントシジン濃度が高値の統合失調症患にピリドキサミンを1日あたり1,200～2,400 mg、24週間投与したところ、血中ペントシジン濃度が26.8%減少した。GLO1酵素にフレームシフト変異を有する典型的なカルボニルストレスを伴う患者では、ペントシジンの減少とともに精神症状が改善したとの報告がある¹¹⁾。このためカルボニルストレスを伴う統合失調症患者には、ピリドキサミンの投与による治療の有効性が推定されている。

謝辞

本研究の一部は、総合科学技術・イノベーション会議のSIP(戦略的イノベーション創造プログラム 研究課題番号145335679)「次世代農林水産業創造技術」(農研機構生研センター委託研究)によって実施された。

利益相反申告

本研究を遂行するにあたり利益相反に該当する事項はない。

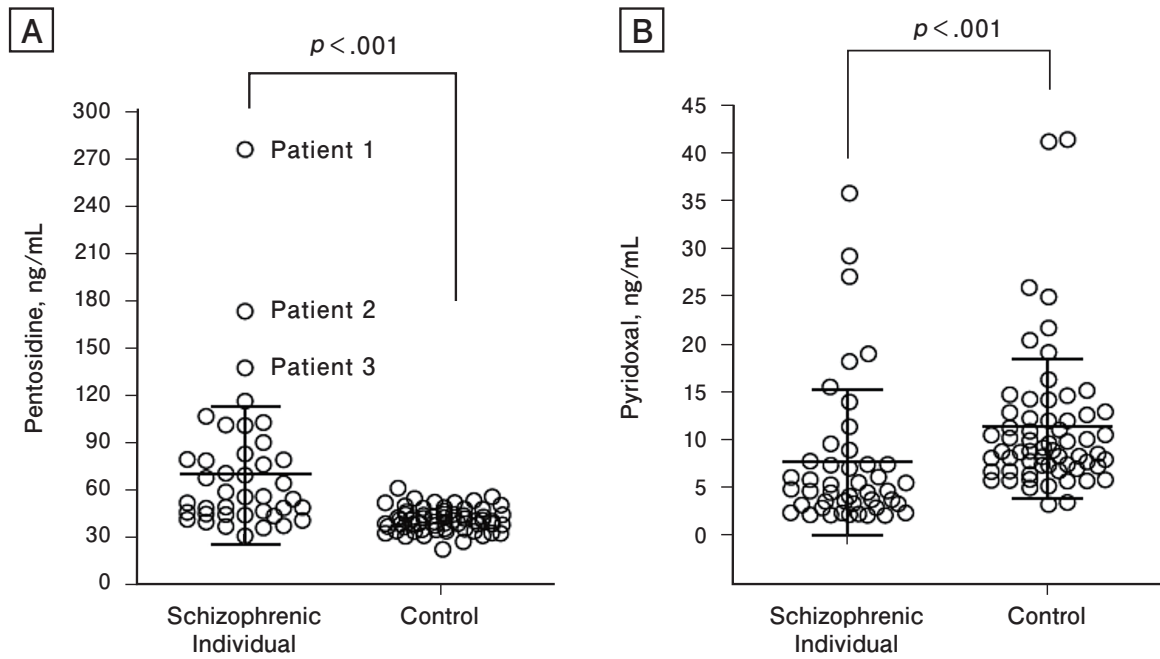


Fig. 1. Plasma pentosidine accumulation and serum pyridoxal (vitamin B6) depletion.

Levels of plasma pentosidine (A) and serum pyridoxal (B) were analyzed using high-performance liquid chromatography techniques. Values were compared using the Mann-Whitney U test (2-tailed). Error bars indicate standard deviations. The figure is adapted from Reference 6.

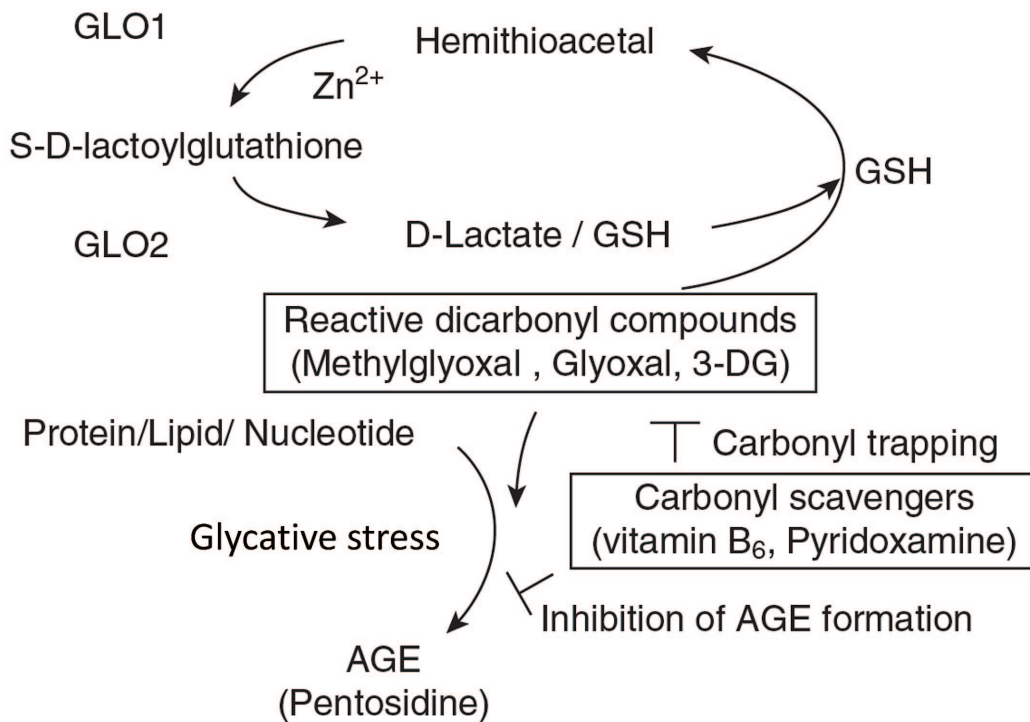


Fig. 2. Glyoxalase detoxification system and glycative stress.

Accumulation of reactive carbonyl compounds results in modification of proteins and the eventual formation of advanced glycation end products (AGEs) and methylglyoxal-adducts. Glyoxalase proteins are ubiquitously expressed in various tissues, including the brain, and provide an effective defense against the accumulation of reactive dicarbonyl compounds. Vitamin B6 also detoxifies reactive carbonyl compounds by trapping these products and/or by inhibiting the formation of AGEs. GLO1, glyoxalase 1; GLO2, glyoxalase 2; GSH, glutathione. The figure is adapted and modified from Reference 10.

参考文献

- 1) 厚生労働省. 平成 26 年患者調査, 厚生労働省.
- 2) Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: An update for the 21st century. *J Psychopharmacol.* 2015; 29: 97-115.
- 3) 新井誠, 宮下光弘, 市川智恵, 他. 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. *精神神経学雑誌.* 2012; 114: 199-208.
- 4) Jaisson S, Gillery P. Evaluation of nonenzymatic posttranslational modification-derived products as biomarkers of molecular aging of proteins. *Clin Chem.* 2010; 56: 1401-1412.
- 5) Turecki G, Rouleau GA, Joobor R, et al. Schizophrenia and chromosome 6p. *Am J Med Genet.* 1997; 74: 195-198.
- 6) Arai M, Yuzawa H, Nohara I, et al. Enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2010; 67: 589-597.
- 7) Kouidrat Y, Amad A, Desailoud R, et al. Increased advanced glycation end-products (AGEs) assessed by skin autofluorescence in schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2013; 47: 1044-1048.
- 8) Ishida YI, Kayama T, Kibune Y, et al. Identification of an argpyrimidine-modified protein in human red blood cells from schizophrenic patients: A possible biomarker for diseases involving carbonyl stress. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017; 493: 573-577.
- 9) Voziyan PA, Thomas O, Metz TO, et al. A post-Amadori inhibitor pyridoxamine also inhibits chemical modification of proteins by scavenging carbonyl intermediates of carbohydrate and lipid degradation. *J Biol Chem.* 2002; 277: 3397-3403.
- 10) Arai M, Miyashita M, Kobori A, et al. Carbonyl stress and schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2014; 68: 655-665.
- 11) Itokawa M, Miyashita M, Arai M, et al. Pyridoxamine: A novel treatment for schizophrenia with enhanced carbonyl stress. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018; 72: 35-44.