

## トピックス

## ピリドキサミンによる神経保護を介した統合性失調症改善の可能性

## Possibility of ameliorating schizophrenia through neuroprotection by pyridoxamine

統合失調症は、幻聴や妄想などの陽性症状と、感情鈍麻、無快感症、認知障害などの陰性症状を特徴とする疾患であり、その症状は一定ではなく患者ごとに臨床経過が大きく異なることもあり、病態の原因と発症機序については未解明な部分が多い<sup>1)</sup>。

解糖系や脂質代謝から発生するメチルグリオキサール (MG) やグリオキサールといったカルボニル化合物は化学的な反応性に富んでおり、シッフ塩基やタンパク質のリジン残基等とのアミノカルボニル反応 (メイラード反応) を引き起こして最終糖化産物 (AGEs) を形成し、細胞毒性を示す (図 1)。この反応性カルボニル化合物は生体内の酵素であるグリオキシラーゼ (GLO) 1, GLO2 により乳酸などへ代謝され無毒化される。近年、この GLO1 の変異や血中 AGEs の上昇が神経細胞障害や統合失調症への関連性を示すデータが示されつつある<sup>2)</sup>。また、ビタミン B<sub>6</sub> の一種であるピリドキサミンのアミノ基が反応性カルボニル化合物と反応して消去することにより、神経保護効果や統合失調症改善効果を発揮する可能性が示唆されている<sup>3)-5)</sup>。本稿ではこれらの知見について紹介したい。

Hara らは健常者由来のヒト人工多能性幹細胞 (iPS) 細胞を神経細胞に分化させ、MG に誘導される細胞障

害に対する GLO1 とピリドキサミンによる保護効果について検討している<sup>3)</sup>。GLO1 を欠失 (KO) させた未分化の iPS 細胞へ MG を暴露させたところ、細胞生存率の低下が観察された。このとき、カスパーゼ-3 活性の上昇が観察され、野生型 (WT) の iPS 細胞では細胞死の上昇は観察されず、ピリドキサミンの添加により部分的ではあるが有意な改善が認められたことから、反応性カルボニル化合物によるアポトーシスの上昇が示唆された。次に神経幹細胞塊から神経細胞を分化させて検討を行った。分化誘導された細胞数には WT と GLO1-KO の間に差はなかった。一方で、WT と比較して GLO1-KO 由来の神経細胞は 24 時間の 200 μM MG 暴露により有意に細胞数が低下した。神経突起伸長ならびにニューロンの移動距離についても同様に、MG 存在下では WT と比較して GLO1-KO では有意に低下したが、MG 非存在下ではどちらも差を認めなかった。これらの結果は、GLO1 の欠損だけでは神経細胞生存率、神経突起の伸長ならびにニューロンの移動に影響ないが、高濃度のカルボニルストレス暴露下ではいずれも低下することを示唆している。さらに、ミトコンドリア機能への影響について評価したところ、GLO1-KO-iPS 細胞から分化させた神経細胞では WT と

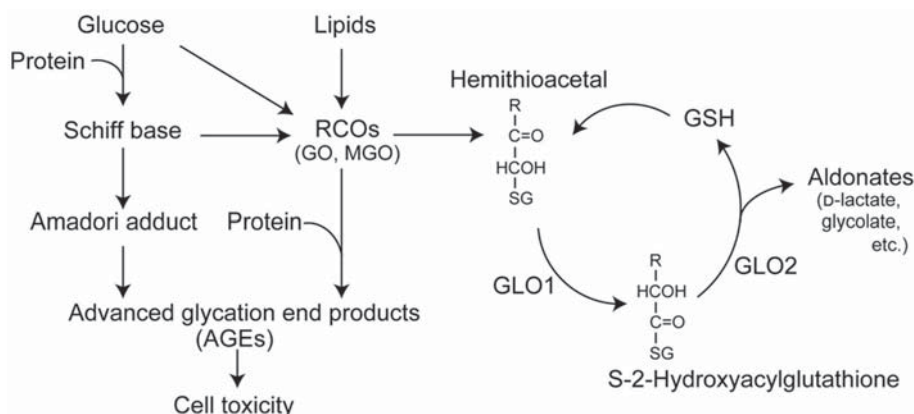


図 1 カルボニルストレスの生成経路とその消去系

比較して、MG存在下ではミトコンドリア膜電位、基礎呼吸、ATP産生、最大呼吸が有意に低下することが示された。MG非存在下ではWTとKOの間に差は認めなかった。最後に、MG由来のAGEsのひとつであるヒドロイミダゾロン(MG-HI)の蓄積についても解析を行った。MG存在下のWT由来神経細胞やMG非存在下のGLO1-KO由来の神経細胞と比較して、MG存在下のGLO1-KO由来神経細胞では、ミトコンドリアでのMG-HI蓄積量が有意に上昇していることが明らかとなった。このことは、iPS由来神経細胞における神経細胞障害の一部は、反応性カルボニル化合物によるタンパク質修飾を介したミトコンドリア機能障害により誘導される可能性を示している。

KoikeらはGLO1-KOマウスにビタミンB<sub>6</sub>欠乏飼料を給餌する*in vivo*試験により、野生型通常飼料群マウスと比較してGLO1-KOビタミンB<sub>6</sub>欠乏飼料群マウスでは脳の海馬、前頭前皮質、線条体、大脳皮質および脳幹領域においてカルボニル化タンパク質存在量が有意に上昇することを示した<sup>4)</sup>。さらに海馬領域の二次元電気泳動-LC-MS/MS解析により、GLO1-KOビタミンB<sub>6</sub>欠乏飼料食群マウスでは、野生型通常飼料食群マウスでは検出されなかったミトコンドリアのクレアチンキナーゼ、 $\beta$ -アドレナリン受容体キナーゼ1、T複合体タンパク質のアルギニン残基におけるMG-HI修飾を検出した。これらの結果もまた、反応性カルボニル化合物によるタンパク質変性を介したミトコンドリア機能低下の可能性を示唆している。

iPS細胞由来の分化細胞やマウスを用いた基礎研究が進められている一方で、ヒトを対象とした臨床研究も進められている。Araiらは統合失調症患者45名と対照者61名を対象とした横断研究において、AGEsのマーカである血漿中ペントシジン濃度、ならびに血清中のビタミンB<sub>6</sub>濃度を測定した<sup>2)</sup>。このとき、糖尿病ならびに腎機能障害は血中カルボニル化合物濃度に影響を与えることが示唆されたため<sup>5)</sup>、本研究の対象からは除外されている。血漿中ペントシジン濃度は対照者と比較して統合失調患者では1.73倍の高値を示した( $p < 0.001$ )。この中で血漿ペントシジン濃度が高かった上位3名は、特に症状の重い統合失調症患者であった。血清中ピリドキサール濃度は対照群と比較して統合失調患者において有意な低値を示し( $p < 0.001$ )、血清中ピリドキサール濃度が特に低値(3 ng/mL以下)を示した11名はすべて統合失調症患者であり、その大部分は食事が管理されている入院患者であったことから、食事摂取による影響は低かったものと推察される。さらにAraiらは統合失調症患者1761名と対照者1921名に

おける、GLO1遺伝子多型についても解析を行ない、2種類のヘテロ接合型フレームシフト変異[c.79\_80insA (T27NFsX15)とc.356delC (P122LFsX27)]と36種類の単一塩基変異を検出した。これらのうち解析が可能であった、T27NFsX15フレームシフトとc.332A>C (Glu111Ala)の単一塩基変異をもつ被験者について赤血球中のGLO1活性を測定したところ、ヘテロ接合型T27NFsX15フレームシフトでは統合失調症の有無にかかわらず活性が40~50%に低下していた( $p < 0.01$ )。一方でc.332A>C (Glu111Ala)の単一塩基変異については、Glu111を有するホモ接合型の統合失調患者のGLO1活性と比較してAla111をホモ接合型で有する統合失調患者では約20%の活性低下が認められた( $p < 0.001$ )。一方で、対照群では単一塩基変異によるGLO1活性に変化はみられなかった。これらの結果から著者らは、統合失調症の一部類型についてはGLO1の変異を伴ったAGEsの上昇が統合失調症の病態発症機序に関係する可能性を示している。

これを受けてItokawaらは統合失調症患者に対するピリドキサミン投与の有効性を確認するために、社会的機能の低下が認められる統合失調症患者または統合失調感情障害患者を対象に非盲検の介入臨床試験を実施した<sup>1)</sup>。被験者は先述のAraiらの報告<sup>2)</sup>にあった対照群の血漿ペントシジン濃度+2SD以上となる、血漿ペントシジン濃度>55.2 ng/mLである患者10名を対象として、既存の投薬に加えて1日あたり1200~2400 mgのピリドキサミンを24週間にわたり投与した。本来であればさらに、血清ピリドキサール濃度の低い患者に限定すべきであったが、十分な被験者数の確保が難しかったため、この基準は組み込まれずに試験は実施されている。なお、本試験においても、糖尿病患者ならびに腎機能障害患者は試験対象からは除外されている。10名のうち1名が体調不良により脱落し、残りの9名が試験を完了した。ピリドキサミンの投与により血清ピリドキサール濃度はすべての患者で上昇が認められ、345.3倍となった。また、血漿ペントシジン濃度は8名の患者で減少が見られ、全体では26.8%減少した。一方で、統合失調症の臨床評価である陽性陰性症状評価尺度(PANSS)の正、負、包括、総合のサブスケールと簡易精神症状評価尺度(BPRS)の平均値はそれぞれ6.9%、5.8%、9.9%、8.1%、10.8%低下したが、被験者数が少なかったこともあり、統計的に有意な変化ではなかった。個別の患者に目を向けると、被験者のうち2名の患者は試験開始前と比較して、簡易精神症状評価尺度(BPRS)評価による精神症状と陽性陰性症状評価尺度(PANSS)評価の負、一般、合計サ

ブスコアが顕著に改善した。同時にこれらの患者では、臨床心理士と患者の心的状態、感情の表現、ケアプログラムへの参加頻度も有意に改善した。この患者のうち1人は、試験開始前は単独歩行ができなかったが、リハビリテーションプログラムへの参加意欲が上昇し、最終的には単独歩行が可能となる改善をみせた。4名の患者は試験開始前と比較して錐体外路症状評価(EPS)の評価として使用された薬原性錐体外路症状評価尺度(DIEPSS)が20%以上減少し、コロンビア自殺重症度評価尺度も改善した。試験期間中の有害事象としては、2名の患者でウェルニッケ脳症に類似した重篤な有害事象が発生したが、これらはチアミン補給により回復し、チアミン補給を開始して以降は発生がみられなかった。筆者らは症例数が少なくエビデンスレベルの低い非盲検試験という研究の限界があったものの、本研究の結果からはピリドキサミンの投与がカルボニルストレスの増加に関連する治療抵抗性統合失調症に限定すれば有望な治療法である可能性を示している。

統合失調症患者へのビタミンB<sub>6</sub>を投与する介入試験はこれが初めてではなく、ビタミンB<sub>6</sub>(ピリドキシン)を投与する9週間のプラセボ対照二重盲検試験<sup>6)</sup>をはじめ、いくつかの臨床試験が過去に実施されている<sup>7)-9)</sup>。しかしながら、これらの試験ではいずれもビタミンB<sub>6</sub>の有効性は認められなかった。この主な原因としては、対象とした統合失調症患者の絞り込みが適切ではなく、カルボニルストレス高値の患者に限定していなかった可能性が指摘されている<sup>1)</sup>。統合失調症はその病態や発症機序が一樣ではなく、カルボニルストレスの関与しない機序による発症に対しては、有効性が期待されないという可能性である。したがって、今後、発症機序にカルボニルストレスが関与する患者に限定した大規模な無作為化プラセボ対照前向き試験により、ピリドキサミンの有効性が検証されることが大いに期待される。

**Key words** :schizophrenia, carbonyl stress, pyridoxamine, vitamin B<sub>6</sub>

Laboratory of Nutrition, Graduate School of Agricultural Science, Tohoku University

Yusuke Ohsaki, Afifah Zahra Agista, Hitoshi Shirakawa

東北大学大学院農学研究科栄養学分野

大崎 雄介, Afifah Zahra Agista, 白川 仁

利益相反自己申告：申告すべきものなし

(2022.8.20 受付)

## 文 献

- 1) Itokawa M, Miyashita M, Arai M, et al. (2018) Pyridoxamine: A novel treatment for schizophrenia with enhanced carbonyl stress. *Psychiatry Clin Neurosci* **72**, 35-44
- 2) Arai M, Yuzawa H, Nohara I, et al. (2010) Enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* **67**, 589-597
- 3) Hara T, Toyoshima M, Hisano Y, et al. (2021) Glyoxalase I disruption and external carbonyl stress impair mitochondrial function in human induced pluripotent stem cells and derived neurons. *Transl Psychiatry* **11**, 275
- 4) Koike S, Toriumi K, Kasahara S, et al. (2021) Accumulation of Carbonyl Proteins in the Brain of Mouse Model for Methylglyoxal Detoxification Deficits. *Antioxidants* **10**, 574
- 5) Nakayama K, Nakayama M, Iwabuchi M, et al. (2008) Plasma alpha-oxoaldehyde levels in diabetic and nondiabetic chronic kidney disease patients. *Am J Nephrol* **28**, 871-878
- 6) Lerner V, Miodownik C, Kaptan A, et al. (2002) Vitamin B<sub>6</sub> as add-on treatment in chronic schizophrenic and schizoaffective patients: A double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* **63**, 54-58
- 7) Ananth JV, Ban TA, Lehmann HE (1973) Potentiation of therapeutic effects of nicotinic acid by pyridoxine in chronic schizophrenics. *Can Psychiatr Assoc J* **18**, 377-383
- 8) Ban TA, Lehmann HE, Deutsch M (1977) Negative findings with megavitamins in schizophrenic patients: Preliminary report. *Commun Psychopharmacol* **1**, 119-122
- 9) Bucci L (1973) Pyridoxine and schizophrenia. *Br J Psychiatry* **122**, 240