

論 文 内 容 要 旨

題目 Association between serum folate levels and schizophrenia based on sex

(性別に基づく血清葉酸濃度と統合失調症との関連)

著者 富岡有紀子, 木下誠, 梅原英裕, 中山知彦, 渡部真也, 中瀧理仁, 沼田周助, 大森哲郎

令和2年発行 Psychiatry Clinical Neuroscience 誌

掲載予定

内容要旨

【背景・目的】

統合失調症の病因に関して、近年、one-carbon metabolism (OCM) という代謝経路の関与が注目されている。OCM は DNA 合成や DNA メチル化にも関与しており、重要な因子としてビタミン B6、葉酸、ホモシステインといった物質が関わっている。これまでに統合失調症における血中葉酸濃度の低下は複数報告されており、メタ解析でも同様の結果が報告されている。近年、大規模コホート研究にて、男性の血清葉酸濃度が女性と比較して低いことが明らかになった。しかしながら、性別に基づいて血清の葉酸濃度と統合失調症との関連を調べた報告はない。本研究では日本人において、統合失調症群と精神疾患のない健常対照群の血清葉酸濃度の違いについて男女に分けて調べた。さらに、我々が過去に行った研究データを使用して、血清葉酸濃度と血漿総ホモシステイン濃度と血清ビタミン B6 濃度との関連を調べた。

【方法】

申請者らは、日本人の統合失調症患者 482 名と健常者 1350 名を対象に、血清葉酸濃度を chemiluminescent enzyme immunoassay (CLEIA) 法を用いて測定した。血清葉酸濃度値が正規分布に従わなかったため、自然対数変換を行い、解析を行った。患者群と健常群ごとの血清葉酸濃度の男女の比較は Welch の t 検定を用いた。患者群・健常群の性別毎に分けた比較は共分散分析を用いた。血清葉酸濃度と血漿総ホモシステイン濃度と血清ビタミン B6 濃度の関連をスピアマンの順位相関係数を用いて解析した。統計解析は R software 3.5.1 を用いて行った。

【結果】

1832名中、患者群7名と健常者15名については血清葉酸濃度の測定上限値を超えていたため、最終解析には、患者475名と健常者1335名の測定データを用いた。健常者群では、男性群が女性群と比較して血清葉酸濃度が有意に低かったが($p=1.6 \times 10^{-8}$)、患者群では、性別に有意な違いを認めなかった($p=0.087$)。

次に、男性・女性に分けて、患者群と健常者群を比較したところ、男性・女性ともに、患者群において血清葉酸濃度が有意に低下していることが示された(男性 $F(1, 716)=140.6$, $p=9.6 \times 10^{-30}$;女性 $F(1, 1088)=191.6$, $p=2.9 \times 10^{-40}$)。

続いて、患者339名と健常者816名のデータを用いて血清葉酸濃度と血漿総ホモシステイン濃度の関連を調べたところ、健常群、患者群、総参加者群のいずれにおいても、負の相関を示した(患者群 $r=-0.47$, $p=4.1 \times 10^{-20}$;健常群 $r=-0.36$, $p=6.2 \times 10^{-27}$;総参加者群 $r=-0.51$, $p=5.7 \times 10^{-79}$)。血清葉酸濃度と血清ビタミンB6濃度の関連を調べたところ、健常群と総参加者群で弱い正の相関が見られたが(健常群 $r = 0.096$, $p = 6.0 \times 10^{-3}$;総参加者群 $r = 0.28$, $p = 8.8 \times 10^{-23}$)、患者群においては有意な相関は観察されなかった($r = 0.027$, $p = 0.62$)。

【考察】

我々は日本人健常者において女性の方が男性より血清葉酸濃度が高いことを明らかにした。この結果は、既報のイスラエルの大規模コホート研究結果に一致していた(Cohen E et al. 2019)。

男性・女性に分けて血清葉酸濃度と統合失調症との関連を調べた結果、性別に関係なく、統合失調症群では健常群と比較して低葉酸血症を認めることを示した。我々はこれまでに統合失調症における高ホモシステイン血症や低ビタミンB6血症を明らかにしており(Nishi A et al. 2014, Tomioka Y et al. 2018)、葉酸濃度の低下は、高ホモシステイン血症、もしくは、ホモシステインとは独立した葉酸の神経前駆細胞分裂への影響、もしくは、OCMの変化などを介して統合失調症に関係しているかもしれない。

本研究で示した血清葉酸濃度と血漿総ホモシステイン濃度の負の相関、血清葉酸濃度と血清ビタミンB6濃度の正の相関は、統合失調症患者における潜在的な葉酸投与の有効性を示唆している可能性がある。二重盲検プラセボ対照無作為化臨床試験のメタ解析では、葉酸・メチル葉酸・フォリン酸の抗精神病薬への併用投与が統合失調症の陰性症状に有効であることが報告されている(Sakuma K et al. 2018)。

様式(8)

【結論】 今回の結果は、OCM に関連する統合失調症の病態解明ならびに治療法の開発に寄与すると思われた。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1470 号	氏名	富岡 有紀子
審査委員	主査 西村 明儒 副査 勢井 宏義 副査 和泉 唯信		

題目 Association between serum folate levels and schizophrenia based on sex

(性別に基づく血清葉酸濃度と統合失調症との関連)

著者 Yukiko Tomioka, Makoto Kinoshita, Hidehiro Umehara, Tomohiko Nakayama, Shin-ya Watanabe, Masahito Nakataki, Shusuke Numata, Tetsuro Ohmori
 令和2年発行 Psychiatry and Clinical Neuroscience
 掲載予定
 (主任教授 大森 哲郎)

要旨 統合失調症の病態に関して、近年 one-carbon metabolism (OCM) という代謝経路の関与が注目されている。この代謝経路の主要な因子である葉酸は、統合失調症患者における血中濃度の低下が複数の研究で報告されている。また、葉酸濃度は男性の方が低値であることが近年明確となったが、性差を考慮した研究はこれまでになかった。そこで申請者らは、統合失調症患者と健常者の血清葉酸濃度の違いについて男女に分けて調べた。さらに、申請者らが過去に行った研究データを使用して、血清葉酸濃度と血漿総ホモシステイン濃度ならびに血清ビタミン B6 濃度との関連を調べた。

対象は統合失調症患者 482 名と健常者 1350 名である。文書に基づいて説明し、研究への参加の文書同意を得たのち血液サンプル

を得た。葉酸濃度は chemiluminescent enzyme immunoassay 法を用いて測定した。患者群と健常者群ごとの血清葉酸濃度の男女の比較は Welch の t 検定を用いた。患者群と健常者群の性別ごとに分けた比較は共分散分析を用いた。血清葉酸濃度と血漿総ホモシステイン濃度ならびに血清ビタミン B6 濃度との関連を Spearman の順位相関係数を用いて解析した。

得られた結果は次の通りである。

1. 健常者群では、男性群が女性群と比較して血清葉酸濃度が有意に低かったが、患者群では性別に有意な違いを認めなかった。
2. 男性・女性に分けて、患者群と健常者群を比較したところ、両群ともに、患者群において血清葉酸濃度が有意に低下していた。
3. 患者 339 名と健常者 816 名のデータを用いて血清葉酸濃度と血漿総ホモシステイン濃度との関連を調べたところ、健常者群、患者群、総参加者群のいずれにおいても、負の相関を示した。血清葉酸濃度と血清ビタミン B6 濃度との関連を調べたところ、健常者群と総参加者群で弱い正の相関が見られたが、患者群においては有意な相関は観察されなかった。

以上の結果より、統合失調症の病態に OCM が関与している可能性と、患者における葉酸投与の潜在的な有効性が示唆された。統合失調症の病態解明や治療法創出の一助となる新たな知見であり、学位授与に値すると判定した。