

ミニレビュービタミン B₆ と統合失調症

徳島大学大学院医歯薬学研究部精神医学分野

富岡 有紀子*, 沼田 周助, 大森 哲郎

Vitamins (Japan), 92 (10), 450-456 (2018)

Vitamin B₆ and schizophrenia

Yukiko Tomioka, Shusuke Numata, and Tetsuro Ohmori

Department of Psychiatry, Institute of Biomedical Science, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

Accumulating evidence indicates that alterations in one-carbon metabolism may play an important role in the pathogenesis of schizophrenia. We focused on vitamin B₆ (pyridoxal), which works as a coenzyme in one-carbon metabolism. We first conducted a case-control study and demonstrated that serum pyridoxal levels were significantly lower in the schizophrenia group than in the control group. Subsequently, we conducted a meta-analysis of case-control studies and achieved the similar result to the case-control study. Finally, we investigated the causality between serum pyridoxal levels and schizophrenia by a Mendelian randomization analysis. However, we could indicate no significant causality between serum pyridoxal levels and schizophrenia in the Japanese population. Further studies such as a longitudinal study will be needed because there are several studies on the benefits of vitamin B₆ in schizophrenia.

Key words: Schizophrenia, Vitamin B₆, Pyridoxal, Mendelian randomization, One-carbon metabolism, Homocysteine

(Received July 4, 2018)

はじめに

統合失調症は認知機能障害を中核症状とし、幻覚妄想などの陽性症状や感情鈍麻などの陰性症状を呈する重大な精神疾患である。生涯有病率は0.7～0.8%と報告されており、双生児研究からは環境要因と遺伝要因が複合して発症する多因子疾患であると考えられている。抗精神病薬の投与によって幻覚・妄想といった陽性症状や興奮には効果が認められるようになったが、非定型（新規）抗精神病薬が多く発売された現代においてもなお陰性症状や認知機能障害には明らかな効果が得られているとは言い難い。発症すれば慢性かつ再発

性の経過を辿ることが多いため、薬物治療に加えて長期間のリハビリテーションが必要になり、本人や家族に経済的・精神的に多大な負担がかかる疾患である。

One-carbon metabolism とは、セリンに由来する1炭素基が葉酸サイクルとメチオニンサイクルの代謝産物に受け渡されていく経路である。葉酸サイクルで産生されるN⁵-メチルテトラヒドロ葉酸はメチオニンの合成におけるメチル基の供与体となり、メチオニンサイクルにより産生されるS-アデノシルメチオニン(SAM)はDNAやタンパク質へのメチル基の供与体となる(図1)。この代謝経路がうまく働かない場合の例として、先天疾患の一つであるホモシスチン尿症があ

* 〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町3-8-15 徳島大学精神科神経科 E-mail: tommy.enoppie@gmail.com

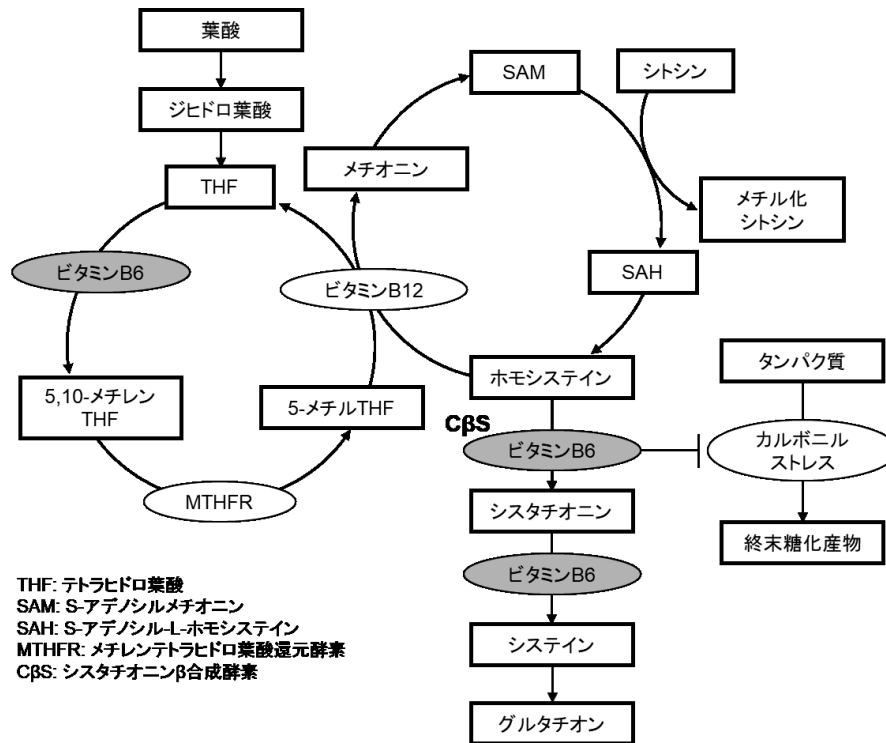


図1 One-carbon metabolism (文献11, 30より引用改変)

げられる。ホモシステインを代謝するための酵素(シスタチオニン-β-シターゼ: CBS)がうまく働かないためホモシステインが異常に蓄積する。症状としては中枢神経系の異常, 骨粗鬆症, 動脈硬化, 血栓症等があげられるが, これはホモシステインによる生体内の酸化ストレス亢進によるものと考えられている¹⁾。これまでの数多くの知見から, 統合失調症においてもone-carbon metabolismの変化がその病態に重要な役割を果たしている可能性が示されている²⁾³⁾。著者らもこれまで, one-carbon metabolismに着目し, 統合失調症との関係を調べてきた。例えば, 統合失調症患者では血中ホモシステイン濃度が上昇していることを確認し, 血中ホモシステイン濃度の上昇が統合失調症のリスク増加に関連することを示した⁴⁾⁵⁾。続いて, ホモシステイン濃度に関わるメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR) C677T 遺伝子多型やこの機能性遺伝子多型を含む複数のホモシステイン濃度に関連する遺伝子多型の相加効果が日本人の統合失調症のリスクであること⁶⁾、さらには, 統合失調症の死後脳や末梢白血球においてDNAメチル化の異常が起きていることを明らかにした⁷⁾⁹⁾。

One-carbon metabolismにはビタミンB群が補酵素として関わっており, ビタミンB₆もそのうちの一つで

ある。ビタミンB₆にはピリドキサール, ピリドキサミン, ピリドキシンという三つの形態が存在する。著者らは診療現場において血清ピリドキサール濃度が低値の統合失調症患者を経験したことから, ビタミンB₆の代謝に関わる遺伝子と統合失調症との関連を調べ, pyridoxine 5'-phosphate oxidase 遺伝子(PNPO)が日本人の統合失調症のリスクである可能性を明らかにした¹⁰⁾。本稿では, 血清ビタミンB₆(ピリドキサール)と統合失調症との関連について著者らの研究成果を¹¹⁾を中心に紹介する。

血清ピリドキサールと統合失調症

著者らは, まず, 統合失調症患者群とこれまでに精神科疾患のない健常対照群の血清ピリドキサール濃度を測定し, 比較した。DSM-IVに基づき統合失調症と診断された患者365人(男性213名:平均年齢58.7±9.5歳, 女性152名:平均年齢59.6±9.7歳)と健常者911人(男性297名:平均年齢38.7±12.4歳, 女性614名:平均年齢42.9±12.0歳)を対象とした。血清ピリドキサールはhigh performance liquid chromatography (HPLC)法によって測定した。ピリドキサール濃度の中央値は, 患者群で4.4 ng/mL, 健常群で8.9 ng/mLであった。既報のgenome-wide association study (GWAS)でピリドキ

サル濃度に関連する遺伝子多型 (rs4654748) が報告されていることから¹²⁾, 重回帰分析を行って診断, 性別および rs4654748 遺伝子多型の血清ピロドキサール濃度への影響を確認した. 続いて, 層別解析を行った結果, 統合失調症患者群における血清ピロドキサール濃度の低下が認められた (図 2).

次に, 既報の症例対照比較を行った論文のメタ解析を行った. 「schizophrenia」と「vitamin B₆」というキーワードを用いて, PubMed と ScienceDirect の二つのデータベースを検索したところ四つの既報論文が抽出された¹³⁾⁻¹⁶⁾. すべての研究は日本で行われ, 血清ピロドキサールは HPLC で計測されていた (表 1). 著者らのデータと合わせて standardized mean differences (SMD) 法でメタ解析を行ったところ (統合失調症患者 n = 840 と健常者群 n = 1285), 統合失調症患者群において血清ピロドキサール濃度が健常対照者群よりも有意に低いことが明らかとなった (SMD = -0.48; 95% 信頼区間 = -0.57-0.39; p = 9.8 × 10⁻²⁴) (図 3).

続いて, 血清ビタミン B₆ 関連遺伝子多型 rs4654748 が日本人の統合失調症のリスクであるかどうかの検討を行った. 徳島大学で収集したサンプルに加えて, 大阪大学 (橋本亮太先生), 藤田保健衛生大学 (岩田伸生先生) および理化学研究所 (吉川武男先生) の協力を得て遺伝子関連研究を行ったが (統合失調症患者 4,624 名と対照健常者 6,010 名), rs4654748 多型は日本人の統合失調症のリスクではなかった (p > 0.05).

上述のように, 著者らは統合失調症における血清ピロドキサール濃度の低下を明らかにしたが, 暴露因子と疾患の因果関係を明らかにしていない, 血清ピロドキサール濃度に関与するすべての交絡因子を考慮していない, などといった問題があげられる. これらの問題について, 著者らは「メンデル無作為化解析」(Mendelian randomization analysis) という統計学的手法を使用し,

血清ピロドキサール濃度の低下と統合失調症の因果関係の検討を検討することにした. この手法は, 暴露因子 (ここでは血清ピロドキサール濃度) と機能的関係がある遺伝因子 (ここでは rs4654748 遺伝子多型) を用いて, 暴露因子と疾患リスクの因果関係を調べる方法で

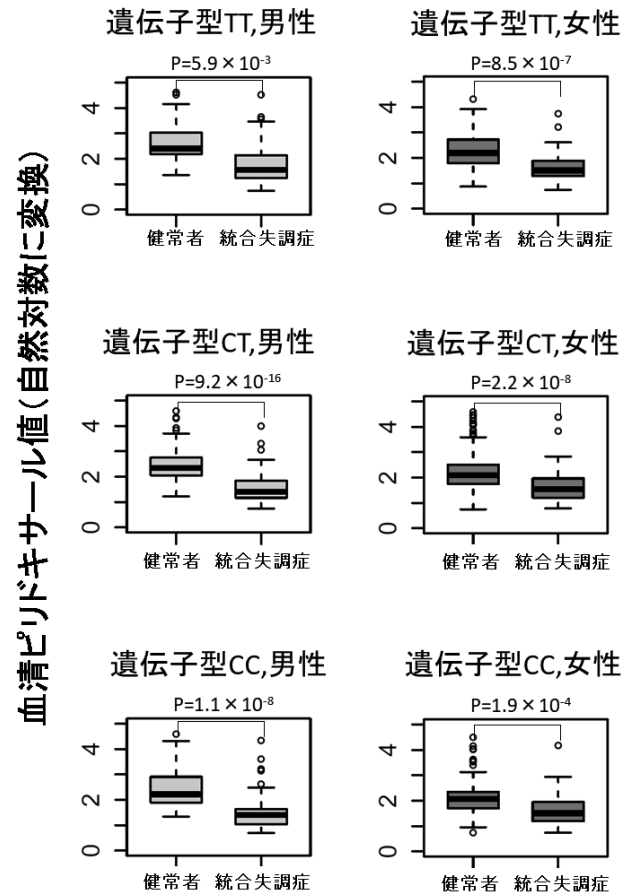


図 2 性別, 遺伝子多型 rs4654748 による層別解析結果 (文献 11 より引用)

表 1 血中ピロドキサール濃度と統合失調症との関連を調べた疾患対照研究一覧

著者	統合失調症患者			健常者		
	ピロドキサール濃度平均値 (ng/mL)	標準偏差値	サンプル数	ピロドキサール濃度平均値 (ng/mL)	標準偏差値	サンプル数
Sannohe T et al, 2017 ¹³⁾	8.5	7.6	137	11.8	6.3	45
Miyashita M et al, 2014 ¹⁴⁾	7.7	4.9	156	10.2	5.5	221
Katsuta N et al, 2014 ¹⁵⁾	8.8	6.9	137	11.7	6.4	47
Arai M et al, 2010 ¹⁶⁾	7.5	7.6	45	11.1	7.3	61
本研究 (Tomioka Y et al, 2018) ¹¹⁾	7.0	9.8	365	13.4	13.9	911

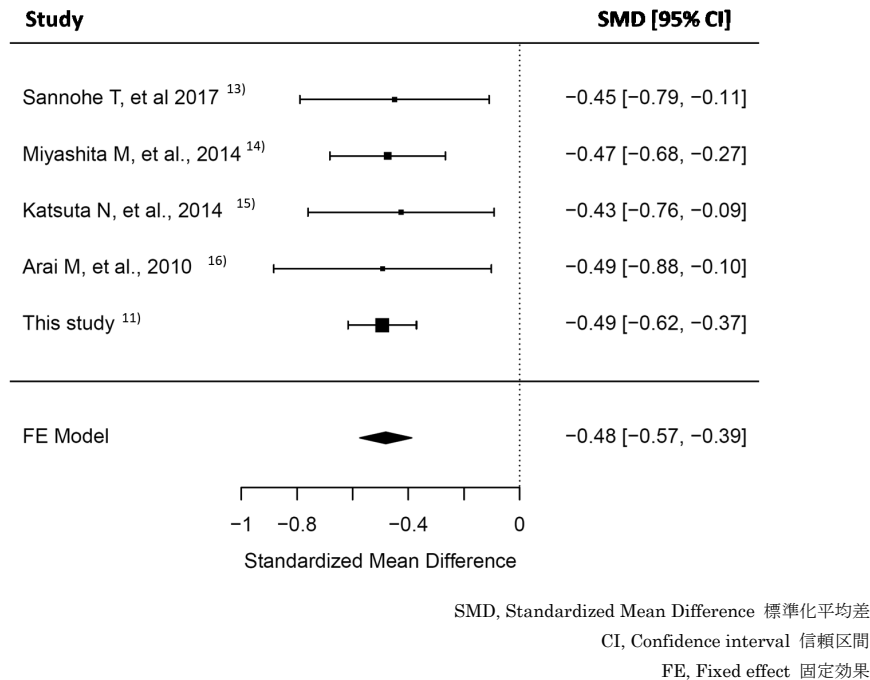


図3 疾患対照研究のメタ解析結果(文献11より引用)

ある¹⁷⁾。遺伝因子は配偶子形成から受精時にかけて親から子へランダムに分配されるため、メンデルの法則の分離の法則・独立の法則に則って交絡因子や環境要因とは無関係に存在していると考えられる。その遺伝因子を操作変数として用いることで、無作為化比較試験と同様の検討が可能とされている¹⁸⁾。

まず、健常者群(n=859)におけるrs4654748遺伝子多型の血清ピリドキサル濃度へ与える影響($\beta_{\text{pyridoxal/per allele}}$)を求めたところ、 $\beta_{\text{pyridoxal/per allele}} = -0.13$ (SE=0.05, $p=0.006$)であった。これは、rs4654748のCアレルを1個保有すると、自然対数変換された血清ピリドキサル濃度が0.13低下するというを示している。先ほどの遺伝子関連研究(n=10634)にて算出したrs4654748遺伝子多型の統合失調症リスクに与える影響($OR_{\text{schizophrenia/per allele}}$)は、 $OR_{\text{schizophrenia/per allele}} = 1.00$ (95%信頼区間=0.95-1.06, $p=0.96$)であった。最後に、血清ピリドキサル濃度の統合失調症リスクに与える影響を $OR_{\text{schizophrenia/pyridoxal}}$ として求めたところ、 $OR_{\text{schizophrenia/pyridoxal}} = 0.99$ (95%信頼区間=0.65-1.51, $p=0.96$)であり、血清ピリドキサル濃度の低下が因果関係をもって統合失調症のリスクに関与することを支持する結果を得ることができなかった(図4)。

以上のように、著者らは、疫学観察横断研究にて、日本人統合失調症における血清ビタミンB₆(ピリドキサル)濃度の低下を示し、メタ解析でも同様の結果

を得た。しかしながら、メンデル無作為化解析を用いた検討では、両者の因果関係を示すことはできなかった。同様のメンデル無作為化解析を用いた著者らの以前の研究で、血漿ホモシステイン濃度の上昇が因果関係をもって統合失調症のリスク上昇に関連しているという結果を得ているとともに⁴⁾⁵⁾、本研究において統合失調症患者群で血中のホモシステイン濃度とピリドキサル濃度との間に関連性を認めていることから、血中のピリドキサル濃度の低下はホモシステイン濃度の上昇に随伴したかもしれない。しかしながら、上記の結果の解釈は慎重に行われなければならない。なぜならば、本研究で行われたメンデルランダム化解析は、検討した遺伝子多型(rs4654748 遺伝子多型)のみの検討で、この遺伝子多型の血清ピリドキサル濃度への影響は小さい)ならびにサンプルサイズに限界があったからである。

ビタミンB₆が統合失調症の病態に関与する可能性を示す論文はこれまでに複数報告されている。例えば、宮下らは、慢性期統合失調症患者の血清ピリドキサル濃度と症状の重症度との間に負の相関があることを明らかにした¹⁹⁾。勝田らは、縦断研究で、急性期統合失調症患者では臨床経過に伴って血清ピリドキサル濃度が増加することを見だし、ピリドキサル濃度が低下した一部の患者では精神症状の改善が少なかったことを報告した¹⁵⁾。東京都医学総合研究所の新井・

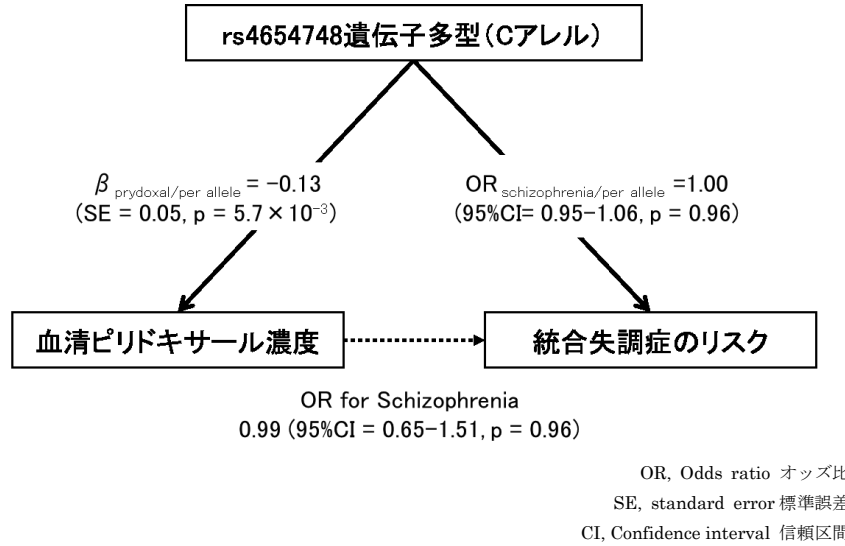


図4 メンデル無作為解析の結果(文献11より引用)

糸川らの研究グループは、統合失調症多発家系の発端者において、反応性カルボニル化合物を解毒する律速酵素 glyoxalase I 遺伝子 (*GLO1*) に稀なフレームシフトを同定し、その遺伝的機能低下を示した。続いて、一般の統合失調症についても検討を行い、統合失調症群におけるカルボニルストレスを反映する血中ペントシジンが高値であり、また血清中のカルボニルストレスで消費が亢進するビタミン B₆ 濃度の低下を示し、一般統合失調症の約 1~2 割で、カルボニルストレスという代謝異常が関与していると報告している¹⁴⁾¹⁶⁾²⁰⁾²¹⁾。近年、消化管と中枢神経系は相互に関連し、その一端を腸内細菌叢が担っている可能性 (gut-brain axis: 腸脳軸) が提唱されており、興味深いことに、統合失調症患者は健常群と比較して腸内細菌叢の組成に違いがあり、ビタミン B₆ を増加させる細菌が統合失調症患者には有意に少なかったという報告もある²²⁾。このように、統合失調症におけるビタミン B₆ の低下の分子メカニズムの一端が明らかになってきている。

統合失調症におけるビタミン B₆ 補充療法の可能性について

ビタミン B₆ の治療的有用性について検討した既報論文について紹介する。ピリドキシン(ビタミン B₆ の一形態)を統合失調症患者に対して一日必要量を大幅に超え補充した結果、精神症状が改善したという報告がある²³⁾²⁶⁾。無作為化二重盲検試験においても、ピリドキシン、葉酸、ビタミン B₁₂ を併用投与することで

精神症状を有意に改善させたという報告がある²⁷⁾。一方で、近年行われた二重盲検試験やメタ解析では、ビタミン B 群の投与による精神症状改善には否定的な結論が出ており²⁸⁾³⁰⁾、補充療法の有効性については一致した見解が得られていないというべきであろう。しかし、これらの先行研究の見解はビタミン B₆ の治療的有用性を否定するものではない。先述したカルボニルストレス性統合失調症のサブグループの試験では、ビタミン B₆ の投与によって精神症状やパーキンソン症状の改善を認めた³¹⁾。この研究によると、glyoxalase I 遺伝子 (*GLO1*) フレームシフト変異を持つ患者においては、ペントシジンの低下がさらに著明に観察されたという。これらの結果は、すべての統合失調症患者ではないが、カルボニルストレスや *GLO1* 変異が関与している一部の患者には、ビタミン B₆ が病態的にも治療的にも重要であることを示唆しているかもしれない。

もう一つ重要な見解として、ビタミン B₆ の補充療法が抗精神病薬の副作用を改善させる可能性をあげなければならない。現在統合失調症の治療は薬物療法が主体であるが、この抗精神病薬が持つドーパミン D₂ 受容体遮断作用によって、安静時振戦や筋強剛といった薬剤誘発性パーキンソニズムならびに遅発性ジスキネジアなどの不随意運動を来すことがある。薬剤誘発性パーキンソニズムに対しては抗パーキンソン病薬の投与といった対症療法で対処し、遅発性ジスキネジアに関してはいまだ治療法として確立されたものはな

い。ピリドキシン大量投与によってパーキンソン病が改善したという報告²⁶⁾³²⁾や遅発性ジスキネジアが改善したという報告²⁶⁾があり、さらなる研究の進展が望まれる。

おわりに

著者らは、疫学観察横断研究で統合失調症における血清ピリドキサーール濃度の低下を明らかにしたが、限られた遺伝子多型を用いたメンデル無作為化解析では両者に因果関係を見いだすことができなかった。今後、縦断研究での検討や one-carbon metabolism の各代謝物質の関係の検討が必要である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

(2018.7.4 受付)

文 献

- 1) Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K (1996) Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* **27**, 517-527
- 2) Frankenburg FR (2007) The role of one-carbon metabolism in schizophrenia and depression. *Harv Rev Psychiatry* **15**, 146-160
- 3) Krebs MO, Bellon A, Mainguy G, Jay TM, Frieling H (2009) One-carbon metabolism and schizophrenia: current challenges and future directions. *Trends Mol Med* **15**, 562-570
- 4) Nishi A, Numata S, Tajima A, Kinoshita M, Kikuchi K, Shimodera S, Tomotake M, Ohi K, Hashimoto R, Imoto I, Takeda M, Ohmori T (2014) Meta-analyses of blood homocysteine levels for gender and genetic association studies of the MTHFR C677T polymorphism in schizophrenia. *Schizophr Bull* **40**, 1154-1163
- 5) Numata S, Kinoshita M, Tajima A, Nishi A, Imoto I, Ohmori T (2015) Evaluation of an association between plasma total homocysteine and schizophrenia by a Mendelian randomization analysis. *BMC Med Genet* **16**:54
- 6) Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Nishi A, Muraki S, Tsuchiya A, Umehara H, Watanabe SY, Imoto I, Ohmori T (2016) Cumulative effect of the plasma total homocysteine-related genetic variants on schizophrenia risk. *Psychiatry Res* **246**, 833-837
- 7) Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Shimodera S, Ono S, Imamura A, Iga J, Watanabe S, Kikuchi K, Kubo H, Nakataki M, Sumitani S, Imoto I, Okazaki Y, Ohmori T (2013) DNA methylation signatures of peripheral leukocytes in schizophrenia. *Neuromolecular Med* **15**, 95-101
- 8) Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Ohi K, Hashimoto R, Shimodera S, Imoto I, Takeda M, Ohmori T (2014) Aberrant DNA methylation of blood in schizophrenia by adjusting for estimated cellular proportions. *Neuromolecular Med* **16**, 697-703
- 9) Numata S, Ye T, Herman M, Lipska BK (2014) DNA methylation changes in the postmortem dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Front Genet* **5**, 280
- 10) Song H, Ueno S, Numata S, Iga J, Shibuya-Tayoshi S, Nakataki M, Tayoshi S, Yamauchi K, Sumitani S, Tomotake T, Tada T, Tanahashi T, Itakura M, Ohmori T (2007) Association between PNPO and schizophrenia in the Japanese population. *Schizophr Res* **97**, 264-270
- 11) Tomioka Y, Numata S, Kinoshita M, Umehara H, Watanabe SY, Nakataki M, Iwayama Y, Toyota T, Ikeda M, Yamamori H, Shimodera S, Tajima A, Hashimoto R, Iwata N, Yoshikawa T, Ohmori T (2018) Decreased serum pyridoxal levels in schizophrenia: meta-analysis and Mendelian randomization analysis. *J Psychiatry Neurosci* **43**, 194-200
- 12) Tanaka T, Scheet P, Giusti B, Bandinelli S, Piras MG, Usala G, Lai S, Mulas A, Corsi AM, Vestri A, Sofi F, Gori AM, Abbate R, Guralnik J, Singleton A, Abecasis GR, Schlessinger D, Uda M, Ferrucci L (2009) Genome-wide Association Study of Vitamin B₆, Vitamin B₁₂, Folate, and Homocysteine Blood Concentrations. *Am J Hum Genet* **84**, 477-482
- 13) Sannohe T, Ohnuma T, Takeuchi M, Tani E, Miki Y, Takeda M, Katsuta N, Takebayashi Y, Nakamura T, Nishimon S, Kimoto A, Higashiyama R, Shibata N, Gohda T, Suzuki Y, Yamagishi SI, Tomino Y, Arai H (2017) High doses of antipsychotic polypharmacy are related to an increase in serum levels of pentosidine in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **76**, 42-48
- 14) Miyashita M, Arai M, Yuzawa H, Niizato K, Oshima K, Kushima I, Hashimoto R, Fukumoto M, Koike S, Toyota T, Ujike H, Arinami T, Kasai K, Takeda M, Ozaki N, Okazaki Y, Yoshikawa T, Amano N, Miyata T, Itokawa M (2014) Replication of enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* **68**, 83-84
- 15) Katsuta N, Ohnuma T, Maeshima H, Takebayashi Y, Higa M, Takeda M, Nakamura T, Nishimon S, Sannohe T, Hotta Y, Hanzawa R, Higashiyama R, Shibata N, Arai H (2014) Significance of measurements of peripheral carbonyl stress markers in a cross-sectional and longitudinal study in patients with acute-stage schizophrenia. *Schizophr Bull* **40**, 1366-1373
- 16) Arai M, Yuzawa H, Nohara I, Ohnishi T, Obata N, Iwayama Y, Haga S, Toyota T, Ujike H, Arai M, Ichikawa T, Nishida A, Tanaka Y, Furukawa A, Aikawa Y, Kuroda O, Niizato K, Izawa R, Nakamura K, Mori N, Matsuzawa D, Hashimoto K, Iyo M, Sora I, Matsushita M, Okazaki Y, Yoshikawa T, Miyata T, Itokawa M (2010) Enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* **67**, 589-597
- 17) Smith GD, Ebrahim S (2003) 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int J Epidemiol* **2**, 1-22
- 18) Smith GD, Ebrahim S (2005) What can mendelian randomisation tell us about modifiable behavioural and environmental exposures? *BMJ* **330**, 1076-1079
- 19) Miyashita M, Arai M, Kobori A, Ichikawa T, Toriumi K, Niizato K,

- Oshima K, Okazaki Y, Yoshikawa T, Amano N, Miyata T, Itokawa M. (2014) Clinical features of schizophrenia with enhanced carbonyl stress. *Schizophr Bull* **40**, 1040-1046
- 20) 新井誠, 宮下光弘, 市川智恵, 糸川昌成 (2012) 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* **114**, 199-208
- 21) Arai M, Miyashita M, Kobori A, Toriumi K, Horiuchi Y, Itokawa M (2014) Carbonyl stress and schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* **68**, 655-665
- 22) Shen Y, Xu J, Li Z, Huang Y, Yuan Y, Wang J, Zhang M, Hu S, Liang Y. (2018) Analysis of gut microbiota diversity and auxiliary diagnosis as a biomarker in patients with schizophrenia: A cross-sectional study. *Schizophr Res* **15**. doi: 10.1016/j.schres.2018.01.002. [Epub ahead of print]
- 23) 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
- 24) Bucci L (1973) Pyridoxine and schizophrenia. *Br J Psychiatry* **122**, 240
- 25) Lerner V, Liberman M (1998) Movement disorders and psychotic symptoms treated with pyridoxine: a case report. *J Clin Psychiatry* **59**, 623-624
- 26) Lerner V, Kaptan A, Miodownik C, Kotler M (1999) Vitamin B₆ in treatment of tardive dyskinesia: a preliminary case series study. *Clin Neuropharmacol* **22**, 241-243
- 27) Levine J, Stahl Z, Sela BA, Ruderman V, Shumaico O, Babushkin I, Osher Y, Bersudsky Y, Belmaker RH (2006) Homocysteine-reducing strategies improve symptoms in chronic schizophrenic patients with hyperhomocysteinemia. *Biol Psychiatry* **60**, 265-269
- 28) Firth J, Stubbs B, Sarris J, Rosenbaum S, Teasdale S, Berk M, Yung AR (2017) The effects of vitamin and mineral supplementation on symptoms of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* **17**:1
- 29) Ban TA, Lehmann HE, Deutsch M (1977) Negative findings with megavitamins in schizophrenic patients: preliminary report. *Commun Psychopharmacol* **1**, 119-122
- 30) Lerner V, Miodownik C, Kaptan A, Cohen H, Loewenthal U, Kotler M (2002) Vitamin B₆ as add-on treatment in chronic schizophrenic and schizoaffective patients: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* **63**, 54-58
- 31) Itokawa M, Miyashita M, Arai M, Dan T, Takahashi K, Tokunaga T, Ishimoto K, Toriumi K, Ichikawa T, Horiuchi Y, Kobori A, Usami S, Yoshikawa T, Amano N, Washizuka S, Okazaki Y, Miyata T (2018) Pyridoxamine: A novel treatment for schizophrenia with enhanced carbonyl stress. *Psychiatry Clin Neurosci* **72**, 35-44
- 32) Sandyk R, Pardeshi R (1990) Pyridoxine improves drug-induced parkinsonism and psychosis in a schizophrenic patient. *Int J Neurosci* **52**, 225-232