

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03589

研究課題名（和文）中間表現型の線形性を活用する統合失調症の病態研究

研究課題名（英文）Investigation on pathophysiology of schizophrenia by using linearity of endophenotype

研究代表者

糸川 昌成（ITOKAWA, Masanari）

公益財団法人東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・副所長

研究者番号：40332324

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、動態に線形性を有する血中分子を中間表現型として活用し、統合失調症の病態を解明することである。多くの内科疾患では遺伝子・中間分子・表現型の間に線形性が認められるため、病態研究や治療薬開発に数学や薬理学が有効に活用できる。一方、統合失調症の幻覚や妄想は線形性が成立しないため、遺伝子・中間分子・表現型の間で関数的な解析を困難にしている。ビタミンB6濃度やAGEs蓄積量を中間分子としてモデル動物を作製し、社会行動障害の表現型を確認した。大型放射光施設を用いてナノスケールで死後脳を解析し、神経構造と血管走行を中間分子として統合失調症を表現型とする関連を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高血圧や糖尿病と比較して統合失調症の病態解明が遅れる要因を、症状の線形性の有無に帰着させる発想に独自性があると考え、missing heritability問題をあえてゲノムで解決せずに、バイオケミカルに決着を図る点に学術的意義がある。大型放射光施設を用いて統合失調症の神経構造の変化をとらえた点、および特異性の代謝病態を示唆するサンプルで変化が大きかった点は、統合失調症を提案したクレベリンが代謝性の脳病理変化を想定していたことを支持しており、この点に学術的意義があると考え。

研究成果の概要（英文）：The aim of this research is elucidation of pathophysiology of schizophrenia by using linearity of endophenotype as serum molecules. We found social behavioral disorders as phenotype using model mice constructed with endophenotype of vitamin B6 and AGEs. We identified neural structural changes and vascular abnormalities in schizophrenia by using Spring8.

研究分野：分子生物学

キーワード：中間表現型 統合失調症 レア・バリエント 分子マーカー

## 1. 研究開始当初の背景

本研究の目的は、動態に線形性を有する血中分子を中間表現型として活用し、統合失調症の病態を解明することである。高血圧では、アンジオテンシン転換酵素などの昇圧分子と遺伝子型との間に genotype-phenotype correlation (遺伝子型・表現型相関) が認められ (Busjan et al. Hypertension 1997)、昇圧分子と血圧の間にも相関関係が成立する (Ajayi et al. Br J Clin Pharmacol 1986)。多くの内科疾患では遺伝子・中間分子・表現型の間で線形性が認められるため、病態研究や治療薬開発に数学や薬理学が有効に活用できる。一方、統合失調症の幻覚や妄想は線形性が成立しないため、遺伝子・中間分子・表現型の間で関数的な解析を困難にしている。これは、高血圧や糖尿病の治療薬に比べて、統合失調症でアンメットメディカルニーズが高い要因ともなっている (医薬産業製政策研究所 2008)。本研究提案では、統合失調症のレア・バリエーションとコモン・バリエーションを結ぶ missing heritability を、あえてゲノムではなく線形性のあるバイオマーカー (中間表現型) でつなぎ、マーカーを共有する均一な小集団に濾過してから検討する点に独創性があると考えられる。

本研究課題の核心は、多くの内科疾患は症状に線形性があるが、統合失調症の幻覚や妄想は非線形である点にあり、学術的「問い」は missing heritability をバイオマーカーでつなぐことで見えてくる中程度のエフェクトサイズがどのように形成されるのかというものである。missing heritability において、線形性をもつバイオマーカー (中間表現型) が臨床像の非線形性に変換される機序について探求する。

コモン・ディジーズのゲノム研究では、エフェクトサイズが大きい稀な変異と、エフェクトサイズが小さいコモンな多型が同定されてきた。しかし、両者の中間に位置するバリエーション (比較的頻度が高いのにエフェクトサイズが大きい) は同定されず、missing heritability (遺伝率の欠損) 問題と呼ばれている (Manolio et al Nature 2009)。それでも、多くのコモン・ディジーズでは、genotype-phenotype correlation (遺伝子型・表現型相関) が認められる。たとえば、高血圧では一卵性双生児のペア間でアンジオテンシン転換酵素の血中濃度差は二卵性ペアの 17 分の 1 であり (Busjan et al. Hypertension 1997)、糖尿病の HbA(1c) 値に対する genotype-phenotype correlation では、一卵性双生児ペアの相関係数は二卵性より 30% 大きい (Snieder et al. Diabetes 2001)。これは、血液中の酵素蛋白量やグルコースの濃度には線形性があるからで、アンジオテンシン転換酵素や HbA(1c) のような中間表現型の線形性は、そのまま収縮・拡張期血圧や空腹時血糖値の線形性に反映される。表現型の線形性は治療効果にも反映され、たとえばアンジオテンシン転換酵素阻害薬は容量依存的に血圧を低下させる (Ajayi et al. Br J Clin Pharmacol 1986)。多くのコモン・ディジーズでは遺伝子型が不明でも血縁距離に応じた線形性に従って表現型が実現されるため、missing heritability は表現型の推計・評価の支障とはならなかった。

一方で、統合失調症の幻覚や妄想は、genotype から線形的には評価・把握ができない。たとえば、米国ジェナイン家の一卵性四つ子は、ほぼ同時期に 4 姉妹とも統合失調症を発症したが、注察妄想やカタレプシーを呈し州立病院に 12 年入院して電気痙攣療法を 67 回も受けた予後不良な三女アイリスから、完全寛解に至り結婚して男児二人を出産すると事務職に就労できた次女マイラまでと、表現型は一卵性姉妹 4 名の間できわめて異なった (Rosenthal New York, Basic Books 1963)。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、統合失調症の病態を表現型の非線形性を排除し、バイオマーカー (中間表現型) の線形性を採用して解明することである。高血圧や糖尿病と比較して統合失調症の病態解明が遅れる要因を、症状の線形性の有無に帰着させる発想に独自性があると考えられる。missing heritability 問題をあえてゲノムで解決せずに、バイオケミカルに決着を図る点に創造性がある。

統合失調症の表現型における非線形性は、血圧とアンジオテンシン転換酵素阻害剤のような容量依存的関連を阻害するので、臨床試験の再現性の低さの要因ともなった。たとえば、統合失調症の治療薬開発では少数例で POC (proof of concept: 概念実証) を確立しても第 II 相以降で効果が再現されにくく、ノバルティス社をはじめとするメガファーマが相次いで精神科治療薬の開発から撤退した (Abbott Nature 2011)。そのため、高血圧や糖尿病など症状に線形性が成立する内科疾患では治療薬が奏功しやすく患者の満足度も高いが、統合失調症は治療薬の開発が遅れ患者の満足度も低い。

そこで、本研究提案では、統合失調症の非線形な表現型を直接扱わず、線形性が担保されるバイオマーカーを中間表現型として genotype-phenotype correlation を解析する手法を採用する。すなわち、レア・バリエーションで外れ値を示し、コモン・バリエーションで正常値を超える分子を探索する。ただし、missing heritability 問題と直面

しないために、両者の間に位置するゲノムをあえて扱わず、バイオマーカーで外れ値と異常値の中間を示す症例を収集する。このようにして、レア・バリエーション症例とコモン・バリエーション集団に中間値を示す症例を加えることによって、中間表現型で結ばれた線形性のある（関数的解析に適した）小集団を巨大な統合失調症から抽出する。

### 3. 研究の方法

具体的な研究方法は、以下のような戦略をとる。長期に入院している治療抵抗性の統合失調症の血液を用いてメタボローム解析を行い、外れ値を示す症例を同定する。外れ値を示した分子の代謝酵素をリサーチエンジンしてエフェクトサイズの大きなレア・バリエーションを同定する。一般症例の血液を用いて、治療抵抗性症例で外れ値を示した分子を測定する。一般症例を用いて酵素のコモン・バリエーションを解析し、分子濃度も検討して正常値を超える症例とコモン・バリエーションの関連を検討する。レア・バリエーション症例の外れ値よりは低く、コモン・バリエーション患者の異常値よりは大きな数値を示した被験者で、酵素以外で代謝にかかわる複数の酵素遺伝子でコモン・バリエーションを解析する。バイオマーカーで中間値を示した症例において、マーカーの代謝にかかわる複数の酵素遺伝子の小さなエフェクトサイズのコモン・バリエーションが、相加・相乗的に作用して missing heritability に位置する中程度のエフェクトサイズを作っているのではないかと考えるからである。

レア・バリエーションが同定された遺伝子についてノックダウンや、酵素活性を薬理的に阻害してモデルマウスを作製し、行動薬理的解析を行って病態の解明をめざす。レア・バリエーション症例、コモン・バリエーション症例、野生型症例、健常対照から iPS 細胞を樹立して、神経細胞やグリア細胞に分化させて解析する。レア・バリエーション症例の臨床像を検討して、中間表現型との関連を解析する。特に、missing heritability に位置する一般症例で、代謝酵素群のコモン・バリエーションの組み合わせとエフェクトサイズの違いが、臨床像と重症度や認知機能などに与える影響を検討する。本研究では、中間表現型までの線形性がコモン・バリエーションの複雑な組み合わせによって非線形性に変換されることを作業仮説としている。

### 4. 研究成果

ビタミン B6 濃度や AGEs 蓄積量を中間分子としてモデル動物を作製し、社会行動障害の表現型を確認した。

マイクロトモグラフィ（マイクロ CT）法と呼ばれる方法をヒト脳組織に応用し、脳の毛細血管の構造をミクロのスケールで解析した。脳の部位のうち、側頭葉 Brodmann area 22（BA22）と帯状回 BA24 の脳組織を用いて、大型放射光施設 SPring-8 で実験を行った。三次元像をトレースし、血管ネットワークの構造をデカルト座標系で再現した。その座標値を用いれば、微分幾何学を応用することによって、神経細胞の構造と比べることが可能になる。このようにして得た脳血管の構造を神経細胞と比べたところ、曲率が毛細血管と神経突起で比例していることがわかった。以前の研究では、統合失調症で神経突起が曲がっていることがわかっており、血管も同様の傾向がある。一方で、毛細血管の太さは、神経突起の太さに関わらず一定だった。今回解析した側頭葉 BA22 や帯状回 BA24 は、統合失調症で脳組織が萎縮することが報告されている。そのような場所で血管径が一定で、曲がりくねっているということは、血管ネットワークが神経細胞に比べて大きな体積を占めていることになる。このような血管ネットワークと神経細胞の関係が、統合失調症での脳代謝に影響している可能性が示唆された。神経構造と血管走行を中間分子として統合失調症を表現型とする関連を見出した。これまで、脳の血管ネットワークがこのような形で解析されたことはなく、神経細胞との関係性も明らかでなかった。今回の研究から、統合失調症であるかどうかに関わりなく、脳の毛細血管の形が神経細胞の形と関係していることがわかった。従来の顕微鏡による方法では、立体的な脳を平面的な画像で観察していたため、偶然決まった方向で見ることとなり、形を正確に再現できていなかった。今回、シンクロトロン放射光施設で脳組織を立体構造のまま解析できたことが、ブレイクスルーをもたらしたポイントだと考える。

AGEs を皮膚で計測する機器を用いて、思春期コホートで精神症様体験と AGEs が関連することを見出した。MRI を用いて AGEs が白質の走行性と関連することを見出した。グルクロン酸の代謝酵素でエクソスキップを生じる多型が統合失調症と関連し、酵素活性が低下することを見出した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 25件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 15件）

|   |                        |
|---|------------------------|
| 1. 著者名<br>Mizutani R, Noguchi S, Saiga R, Miyashita M, Arai M, Itokawa M.   | 4. 巻<br>16             |
| 2. 論文標題<br>Schizophrenia-mimicking layers outperform conventional neural network layers   | 5. 発行年<br>2022年        |
| 3. 雑誌名<br>Front. Neurorobot.  | 6. 最初と最後の頁<br>851471   |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.3389/fnbot.2022.851471.   | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）   | 国際共著<br>-              |
| 1. 著者名<br>Kobori A, Miyashita M, Miyano Y, Suzuki K, Toriumi K, Niizato K, Oshima K, Imai A, Nagase Y, Yoshikawa A, Horiuchi Y, Yamasaki S, Nishida A, Usami S, Takizawa S, Itokawa M, Kasai K, Nishida A, Arai | 4. 巻<br>16(5)          |
| 2. 論文標題<br>Advanced glycation end products and cognitive impairment in schizophrenia  | 5. 発行年<br>2021年        |
| 3. 雑誌名<br>PLoS One  | 6. 最初と最後の頁<br>e0251283 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1371/journal.pone.0251283.  | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）   | 国際共著<br>-              |
| 1. 著者名<br>Miyashita M, Yamasaki S, Ando S, Itokawa M, et al   | 4. 巻<br>7(1)           |
| 2. 論文標題<br>Fingertip advanced glycation end products and psychotic symptoms among adolescents   | 5. 発行年<br>2021年        |
| 3. 雑誌名<br>Schizophr.  | 6. 最初と最後の頁<br>37       |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1038/s41537-021-00167-y.  | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）   | 国際共著<br>-              |
| 1. 著者名<br>Saiga R, Uesugi M, Takeuchi A, Uesugi K, Suzuki Y, Takekoshi S, Inomoto C, Nakamura N, Torii Y, Kushima I, Iritani S, Ozaki N, Oshima K, Itokawa M, Arai M, Mizutani R                                | 4. 巻<br>11(1)          |
| 2. 論文標題<br>Brain capillary structures of schizophrenia cases and controls show a correlation with their neuron structures   | 5. 発行年<br>2021年        |
| 3. 雑誌名<br>Sci. Rep.   | 6. 最初と最後の頁<br>11768    |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1038/s41598-021-91233-z.  | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）   | 国際共著<br>-              |

|   |                   |
|---|-------------------|
| 1. 著者名<br>Toriumi K, Miyashita M, Suzuki K, Yamasaki N, Yasumura M, Horiuchi Y, Yoshikawa A, Asakura M, Usui N, Itokawa M, Arai M | 4. 巻<br>11(1)     |
| 2. 論文標題<br>Vitamin B6 deficiency hyperactivates the noradrenergic system, leading to social deficits and cognitive impairment     | 5. 発行年<br>2021年   |
| 3. 雑誌名<br>Transl. Psychiatry  | 6. 最初と最後の頁<br>262 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41398-021-01381-z.   | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-         |

|   |                      |
|---|----------------------|
| 1. 著者名<br>Iino K, Toriumi K, Agarie R, Itokawa M, et al   | 4. 巻<br>12           |
| 2. 論文標題<br>AKR1A1 Variant Associated With Schizophrenia Causes Exon Skipping, Leading to Loss of Enzymatic Activity | 5. 発行年<br>2021年      |
| 3. 雑誌名<br>Front. Genet.   | 6. 最初と最後の頁<br>762999 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3389/fgene.2021.762999.  | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-            |

|   |                   |
|---|-------------------|
| 1. 著者名<br>Yoshikawa A, Kushima I, Miyashita M, Toriumi K, Suzuki K, Horiuchi Y, Kawaji H, Takizawa S, Ozaki N, Itokawa M, Arai M.               | 4. 巻<br>11(1)     |
| 2. 論文標題<br>Dysregulation of post-transcriptional modification by copy number variable microRNAs in schizophrenia with enhanced glycation stress | 5. 発行年<br>2021年   |
| 3. 雑誌名<br>Transl. Psychiatry  | 6. 最初と最後の頁<br>331 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41398-021-01460-1.   | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-         |

|  |                        |
|--|------------------------|
| 1. 著者名<br>Hirai S, Miwa H, Tanaka T, Itokawa M, et al.   | 4. 巻<br>7              |
| 2. 論文標題<br>High Sucrose Diets Contribute to Brain Angiopathy with Impaired Glucose Uptake, and Psychosis-related Higher Brain Dysfunctions in Mice | 5. 発行年<br>2021年        |
| 3. 雑誌名<br>Sci. Adv.  | 6. 最初と最後の頁<br>eab16077 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1126/sciadv.abl6077.  | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-              |

|   |                      |
|---|----------------------|
| 1. 著者名<br>Toriumi K, Berto S, Koike S, Usui N, Dan T, Suzuki K, Miyashita M, Horiuchi Y, Yoshikawa A, Asakura M, Nagahama K, Lin HC, Sugaya Y, Watanabe T, Kano M, Ogasawara Y, Miyata T, Itokawa M, Konopka G, Arai M. | 4. 巻<br>45           |
| 2. 論文標題<br>Combined glyoxalase 1 dysfunction and vitamin B6 deficiency in a schizophrenia model system causes mitochondrial dysfunction in the prefrontal cortex  | 5. 発行年<br>2021年      |
| 3. 雑誌名<br>Redox Biol.   | 6. 最初と最後の頁<br>102057 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.redox.2021.   | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-            |

|   |                      |
|---|----------------------|
| 1. 著者名<br>Ohnishi T, Kiyama Y, Arima Yoshida F, Itokawa M, et al                                    | 4. 巻<br>13           |
| 2. 論文標題<br>Cooperation of LIM domain-binding 2 (LDB2) with EGR in the pathogenesis of schizophrenia | 5. 発行年<br>2021年      |
| 3. 雑誌名<br>EMBO Mol. Med.  | 6. 最初と最後の頁<br>e12574 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.15252/emmm.202012574   | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-            |

|  |                  |
|--|------------------|
| 1. 著者名<br>Mizutani R, Saiga R, Yamamoto Y, Itokawa M, et al.                       | 4. 巻<br>11(1)    |
| 2. 論文標題<br>Structural diverseness of neurons between brain areas and between cases | 5. 発行年<br>2021年  |
| 3. 雑誌名<br>Transl. Psychiatry   | 6. 最初と最後の頁<br>49 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41398-020-01173-x                             | 査読の有無<br>有       |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-        |

|  |                      |
|--|----------------------|
| 1. 著者名<br>Wada Y, Maekawa M, Ohnishi T, Itokawa M, et al.  | 4. 巻<br>62           |
| 2. 論文標題<br>Peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha$ as a novel therapeutic target for schizophrenia | 5. 発行年<br>2020年      |
| 3. 雑誌名<br>EbioMedicine   | 6. 最初と最後の頁<br>103130 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.ebiom.2020.103130  | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-            |

|  |                  |
|--|------------------|
| 1. 著者名<br>Horiuchi Y, Ichikawa T, Ohshima T, Itokawa M, et al.                                     | 4. 巻<br>7        |
| 2. 論文標題<br>LDB2 locus disruption on 4p16.1 as a risk factor for schizophrenia and bipolar disorder | 5. 発行年<br>2020年  |
| 3. 雑誌名<br>Hum. Genome Var.   | 6. 最初と最後の頁<br>31 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41439-020-00117-7   | 査読の有無<br>有       |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-        |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Son S, Arai M, Miyata J, Toriumi K, Itokawa M, et al.                           | 4. 巻<br>223           |
| 2. 論文標題<br>Enhanced carbonyl stress and disrupted white matter integrity in schizophrenia | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Schizophr. Res.   | 6. 最初と最後の頁<br>242-248 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.schres.2020.08.007                                  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>宮下光弘、石田裕昭、鈴木一浩、宮野康寛、鳥海和也、吉川茜、堀内泰江、今井淳、長瀬幸弘、糸川昌成、新井誠 | 4. 巻<br>37(6)         |
| 2. 論文標題<br>バイオマーカーへの期待 . 代替マーカー                               | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>精神科   | 6. 最初と最後の頁<br>621-626 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし                                | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難                        | 国際共著<br>-             |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>井上智子、宮下光弘、鈴木一浩、吉川茜、堀内泰江、鳥海和也、木村慧心、糸川昌成、新井誠 | 4. 巻<br>35(6)         |
| 2. 論文標題<br>慢性期統合失調症の1症例へのヨガ療法介入                      | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>精神科治療学                                     | 6. 最初と最後の頁<br>649-655 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし                       | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難               | 国際共著<br>-             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Torii Y, Iritani S, Sekiguchi H, Habuchi C, Fujishiro H, Kushima I, Kawakami I, Itokawa M, Arai M, Hayashida S, Masaki K, Kira JI, Kawashima K, Ozaki N | 4. 巻<br>223           |
| 2. 論文標題<br>The accumulation of advanced glycation end-products in a schizophrenic patient with a glyoxalase 1 frameshift mutation: An autopsy study               | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Schizophr. Res.   | 6. 最初と最後の頁<br>356-358 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.schres.2020.09.012.   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Sadato D, Ogawa M, Hirama C, Hishima T, Horiguchi S, Harada Y, Shimoyama T, Itokawa M, Ohashi K, Oboki K            | 4. 巻<br>10(3)         |
| 2. 論文標題<br>Potential prognostic impact of EBV RNA-seq reads in gastric cancer: a reanalysis of The Cancer Genome Atlas cohort | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>FEBS Open Bio   | 6. 最初と最後の頁<br>455-467 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/2211-5463.12803.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-             |

|  |                      |
|--|----------------------|
| 1. 著者名<br>Ide M, Ohnishi T, Toyoshima M, Itokawa M et al.  | 4. 巻<br>11(2)        |
| 2. 論文標題<br>Excess hydrogen sulfide and polysulfides production underlies a schizophrenia pathophysiology | 5. 発行年<br>2019年      |
| 3. 雑誌名<br>EMBO Mol. Med.   | 6. 最初と最後の頁<br>e10695 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.15252/emmm.201910695  | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている(また、その予定である)  | 国際共著<br>-            |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>糸川昌成                         | 4. 巻<br>36(1)       |
| 2. 論文標題<br>精神症状と病因の非対応                 | 5. 発行年<br>2019年     |
| 3. 雑誌名<br>PSYCHIATRY                   | 6. 最初と最後の頁<br>77-85 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし         | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著<br>-           |



|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Itokawa M, Oshima K, Arai M, Torii Y, Kushima I, Iritani S, Ozaki N, Saiga R, Mizutani R  | 4. 巻<br>74            |
| 2. 論文標題<br>Cutting edge morphological studies of post mortem brains of patients with schizophrenia and potential applications of X ray nanotomography (nano CT) | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Psychiatry and Clinical Neurosciences   | 6. 最初と最後の頁<br>176-182 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/pcn.12957   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-             |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>糸川昌成, 大島健一, 新井誠, 鳥居洋太, 久島周, 入谷修司, 尾崎紀夫, 雑賀里乃, 水谷隆太 | 4. 巻<br>121(12)       |
| 2. 論文標題<br>放射光ナノトモグラフィ法を用いた統合失調症における神経細胞の構造変化の解析 - 脳組織の幾何学 - | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>精神神経学雑誌  | 6. 最初と最後の頁<br>926-940 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし                               | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難                       | 国際共著<br>-             |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>雑賀里乃, 水谷隆太, 竹腰進, 井野元智恵, 中村直哉, 鳥居洋太, 久島周, 入谷修司, 尾崎紀夫, 糸川昌成, 大島健一, 新井誠 | 4. 巻<br>19(4)       |
| 2. 論文標題<br>神経細胞の形の個人差と統合失調症脳での構造変化   | 5. 発行年<br>2019年     |
| 3. 雑誌名<br>分子精神医学   | 6. 最初と最後の頁<br>54-57 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし   | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-           |

|  |                  |
|--|------------------|
| 1. 著者名<br>糸川昌成                                       | 4. 巻<br>30(3)    |
| 2. 論文標題<br>無意識の縁起論                                   | 5. 発行年<br>2019年  |
| 3. 雑誌名<br>日本生物学的精神医学会誌                               | 6. 最初と最後の頁<br>93 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.11249/jsbpjpp.30.3_93 | 査読の有無<br>有       |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている(また、その予定である)                | 国際共著<br>-        |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>吉川茜, 菅原誠, 糸川昌成, 熊谷直樹                   | 4. 巻<br>35(1)         |
| 2. 論文標題<br>統合失調症早期支援の現状と今後の展望 - 学校をめぐる取り組みを中心に - | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>PSYCHIATRY                             | 6. 最初と最後の頁<br>115-123 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし                   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難           | 国際共著<br>-             |

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>宮下光弘, 鈴木一浩, 鳥海和也, 堀内泰江, 吉川茜, 江越正俊, 宮野康寛, 糸川昌成, 新井誠                  |
| 2. 発表標題<br>非侵襲的測定法を用いた統合失調症と週末糖化産物(advanced glycation end-products, AGEs)の関連研究 |
| 3. 学会等名<br>第15回日本統合失調症学会   |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>鳥海和也, 鈴木一浩, 小池伸, 宮下光弘, 堀内泰江, 吉川茜, 小笠原裕樹, 糸川昌成, 新井誠 |
| 2. 発表標題<br>Glo 1 遺伝子欠損とビタミンB6欠乏による新たなカルボニルストレス性統合失調症マウスモデルの解析 |
| 3. 学会等名<br>第15回日本統合失調症学会                                      |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>吉川茜, 久島周, 鈴木一浩, 宮下光弘, 鳥海和也, 堀内泰江, 尾崎紀夫, 糸川昌成, 新井誠 |
| 2. 発表標題<br>microRNA遺伝子部分欠失を伴う思春期発症カルボニルストレス性統合失調症患者の一例       |
| 3. 学会等名<br>第15回日本統合失調症学会                                     |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>糸川昌成                              |
| 2. 発表標題<br>生物学的精神医学はどこまでKraepelinの夢に迫れたのだろうか |
| 3. 学会等名<br>第15回日本統合失調症学会                     |
| 4. 発表年<br>2021年                              |

|                           |
|---------------------------|
| 1. 発表者名<br>糸川昌成           |
| 2. 発表標題<br>病いは物語である       |
| 3. 学会等名<br>第11回都医学研シンポジウム |
| 4. 発表年<br>2021年           |

|                                  |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>糸川昌成                  |
| 2. 発表標題<br>統合失調症にバイオマーカーはあるのか    |
| 3. 学会等名<br>日本精神神経科診療所協会第27回学術研究会 |
| 4. 発表年<br>2021年                  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>宮下光弘、鈴木一浩、吉川茜、堀内泰江、鳥海和也、石田裕昭、宮野康寛、今井淳司、長瀬幸弘、糸川昌成、新井誠 |
| 2. 発表標題<br>統合失調症の予防・治療におけるAGEsの意義                               |
| 3. 学会等名<br>第93回日本生化学会大会   |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>王恬冉, 鈴木一浩、鳥海和也、宮下光弘、東江璃子、朝倉舞、糸川昌成、新井誠                        |
| 2. 発表標題<br>モノアミン変動を介したヤマブシタケ( <i>Hericium erinaceus</i> )の統合失調症治療可能性の検討 |
| 3. 学会等名<br>第93回日本生化学会大会   |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Itokawa M                                     |
| 2. 発表標題<br>Schizophrenia paradox-A material or an event- |
| 3. 学会等名<br>6th Congress of ASCNP (国際学会)                  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Suzuki K, Toriumi K, Miyashita M, Yoshikawa A, Horiuchi Y, Koike S, Ogasawara Y, Itokawa M, Washizuka S, Arai M |
| 2. 発表標題<br>Methylglyoxal in plasma associate with anxiety in healthy individual  |
| 3. 学会等名<br>6th Congress of ASCNP (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Toriumi K, Suzuki K, Asakura M, Miyashita M, Horiuchi Y, Kobori A, Itokawa M, Arai M |
| 2. 発表標題<br>Vitamin B6-deficient animal model for schizophrenia with carbonyl stress             |
| 3. 学会等名<br>6th Congress of ASCNP (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Miyashita M, Toriumi K, Suzuki K, Horiuchi Y, Yoshikawa A, Kobori A, Itokawa M, Arai M |
| 2. 発表標題<br>Efficacy and side effect of Pyridoxamine for patients with schizophrenia               |
| 3. 学会等名<br>6th Congress of ASCNP  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Horiuchi Y, Egoshi M, Toriumi K, Miyashita M, Itokawa M, Arai M                       |
| 2. 発表標題<br>The utility of patients derived Neuron/glia cells for the schizophrenia disease model |
| 3. 学会等名<br>6th Congress of ASCNP   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|                                |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名<br>糸川昌成                |
| 2. 発表標題<br>分子生物学者が見た病のイニシエーション |
| 3. 学会等名<br>日本デイケア学会第24回年次大会    |
| 4. 発表年<br>2019年                |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>井上智子, 榎葉俊一, 宮下光弘, 鈴木一浩, 堀内泰江, 鳥海和也, 糸川昌成, 木村慧心, 新井誠 |
| 2. 発表標題<br>ヨガ療法による自律神経活動変化                                     |
| 3. 学会等名<br>第115回日本精神神経学会学術総会                                   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>系川昌成                           |
| 2. 発表標題<br>心のエビデンスとは何か - ベッドサイドのオートファジー - |
| 3. 学会等名<br>第17回IGC第13回COCORO合同会議          |
| 4. 発表年<br>2019年                           |

|                          |
|--------------------------|
| 1. 発表者名<br>系川昌成          |
| 2. 発表標題<br>標準化を超えて       |
| 3. 学会等名<br>第14回日本統合失調症学会 |
| 4. 発表年<br>2019年          |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|                           |                       |    |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|         |         |