

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03608

研究課題名(和文)糖化ストレス曝露が統合失調症発症に与える影響とその分子メカニズムの解明

研究課題名(英文)Molecular mechanisms of glycation exposure on the risk of developing schizophrenia

研究代表者

新井 誠 (ARAI, Makoto)

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・プロジェクトリーダー

研究者番号：80356253

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,910,000円

研究成果の概要(和文)：早期のライフステージにおける糖化ストレスの中枢神経系への脆弱性が将来の精神疾患リスクを高めるという仮説を着想した。バイオリソース、動物・細胞モデルを活用して、糖化制御の逸脱がいつどのように生じるのか、何が修飾要因として精神病様体験や統合失調症発症リスクといった健康アウトカムへ影響を及ぼすのかを明らかにする事を目指した。本研究課題の推進により、糖化ストレス高値が、将来の精神病症状の持続を予測することを明らかにした。また、ゲノム解析、遺伝子発現解析から、miRNAが糖化ストレスと関連すること、さらに統合失調症の剖検脳解析から、糖化ストレス蓄積の脳内脆弱部位の一端も見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

思春期の精神病症状様体験や筋低下、思考の問題が糖化ストレスと関連する学術的発見をした。特に、指尖AGEs測定は、非侵襲的に糖化ストレスを計測できることから、健診に組み込むなど、地域社会における精神的健康度を診断するツールのひとつとして身近で役立つ可能性があり、社会における波及効果も高い。また、糖化ストレスとゲノム構造との関連、AKR1A1機能やmiRNA発現との関連、脳内糖化脆弱部位を明らかにした。これらの所見は、糖化ストレス病態を模倣した動物・細胞モデルの構築へと展開が期待できる。多面的なAGEsを介した生物学的基盤の解明は、糖化制御を標的とする新たな先制医療、そして社会還元が期待できる。

研究成果の概要(英文)：In adolescence, the prevalence of psychotic-like experiences is considered early indicators of psychosis, including schizophrenia. However, the biological mechanism underlying the relationship between adolescent PLEs and psychosis is unclear, and there are no established biomarkers for early intervention for psychosis. We hypothesized that vulnerability to glycation stress on the central nervous system during early life stages increases the risk of psychiatric disorders in the future. Utilizing various biosamples, animal and cellular models, we aimed to elucidate how and when deviations in glycation regulation occur, and what modifying factors influence health outcomes such as PLEs and risk of developing schizophrenia. A longitudinal cohort study showed that fingertip AGEs can predict psychotic symptom trajectories among drug-naive adolescents. In addition, we identified urinary exosomal microRNAs that can serve as predictive biomarkers for persistent PLEs.

研究分野：生物学的精神医学

キーワード：統合失調症 終末糖化産物 精神病様体験 糖化ストレス 酸化ストレス メンタルヘルス 東京ティーンコホート グリケーション

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

糖化ストレスは、糖尿病、心疾患、認知症などの後期ライフステージにおける重要疾患のリスク因子である (Chaudhuri et al., *Cell Metab.* 2018)。一方、胎生期から思春期の早期ライフステージにおける糖化ストレスが、心身の発達・健康に与える影響とその分子基盤は未解明である。特に、思春期の心身の健康は、次世代の発達にまで影響するため、最も重要な先制医療の標的とされている。我々はこれまでに、糖化ストレスの解毒酵素である glyoxalase 1 (GLO1) に変異を持つ統合失調症例を同定し、統合失調症の一部に糖化ストレスの亢進が認められることを報告し (Ara et al., *Arch Gen Psychiatry.* 2010; Arai et al., *Psychiatry Clin Neurosci* 2011) 精神疾患の発症リスク、病態進展との関わりについて着目してきた。また、思春期コホート (東京ティーンコホート、Ando et al., *Int J Epidemiol* 2019) を用いた連携から、思春期においてすでに糖化ストレスの亢進を示す一群が存在し、その群では精神病様症状体験 (psychotic-like experiences, PLEs) が認められることも新たに見出してきた。これらの所見から、「胎生期から思春期のライフステージにおける糖化ストレスの曝露が精神疾患のリスクを高める」という仮説を持つに至った。

一般的に、解糖系の副産物として知られる高反応性のメチルグリオキサール (methylglyoxal, MGO) などは、タンパク質と非酵素的に反応し、複数の反応過程を経て不可逆的な産物である終末糖化産物 (advanced glycation end products, AGEs) を形成する (Rabbani et al., *Glycoconj J.* 2016)。AGEs 構造には、メチルグリオキサールヒドロイミダゾロン (methyl-glyoxal-hydro-imidazolone, MG-H1) やカルボキシメチルリジン (carboxymethyl lysine, CML)、ペントシジン (pentosidine, PEN) などが複数同定されており、その生成過程や内科系疾患における体内動態、生理的意義が注目されてきた (Bierhaus et al., *Nat Med.* 2012)。このようなタンパク質の AGEs 修飾や AGEs 前駆物質の蓄積が亢進した状態は「糖化ストレス」と総称されている。我々は、糖化ストレスを簡易測定する技術である指尖 AGEs センサ (エア・ウォーター・バイオデザイン製) を疾患コホート、および思春期コホートへと導入することで、初回エピソード精神病 (first episode psychosis, FEP) や精神病発症危険状態 (at-risk mental state, ARMS) といった被験者でも高値を示すこと、指尖 AGEs が高い一群が思春期児童に存在し PLEs が持続するリスクが高いことを見出してきた。これらの所見は、疾患発症の早期の段階から、すでに糖化ストレスの亢進が始まっていることが推測された。加えて、糖化ストレスが亢進している可能性があると考えられる母体の妊娠早期糖尿病罹患と思春期早期の PLEs との関連 (Yamasaki et al., *Schizophr Res* 2019) を明らかにしてきた背景から、「胎生期から思春期の糖化ストレス曝露が健康・発達に与える影響とその分子メカニズムの解明」という問いを着想するに至った。

### 2. 研究の目的

本研究は、「糖化ストレス」という分子修飾と「ライフステージ」という時経列の視点を基軸として、統合失調症発症の分子機序を明らかにし、その分子基盤に基づく新たな先制医療戦略の確立を目的とする。(1) バイオリソースを活用して糖化ストレスの生涯軌跡である「糖化トラジェクトリー」を定量化し、(2) 集積された臨床情報・発達疫学データとの関連、修飾要因を明らかにする。また、(3) *in vitro* レベル、ヒト・マウス、細胞レベルでの多面的なアプローチにより、糖化ストレス制御の分子機序の一端を明らかにすることを目指した。

### 3. 研究の方法

ライフステージにおける糖化トラジェクトリーを明らかにするため、ヒト生体試料 (血液、尿、死後脳組織など) のカルボニル化合物や AGEs について、分担者らと連携し、HPLC、LC-MS/MS を用いて定量化した。また、非侵襲的機器である指尖 AGEs センサを導入して糖化ストレス分析を実施し、ヒト糖化ストレスレベルを分析した。同様に、マウス生体試料 (血液、尿、脳組織など) を用いて糖化ストレス変容を測定し、マウス糖化ストレスレベルについても分析した。ヒト、およびマウス相互の糖化ストレスレベルを活用する基盤を整備した。また、精神疾患の先制介入点の同定、発症予防戦略の創出へと展開するため、集積したヒト糖化ストレスデータと各種の臨床情報、発達疫学データを統合し、糖化ストレス変動に影響を与える修飾要因 (遺伝因や環境因) との関連を分析した。さらに、ヒトデータから抽出された遺伝子変異・分子機能活性、栄養素・微量元素、生活習慣行動、心理社会的ストレス負荷など、幾つかの要因を単独あるいは組み合わせたモデルマウスを作出し、オープンフィールドテストや高架式十字迷路テスト、社会的行動テスト、プレパルスインヒビション試験などの行動表現型解析を実施した。加えて、神経伝達物質や代謝産物の脳内変化を解析し、行動障害との関連を解析するとともに、抗糖化作用を有する化合物を用いてモデルマウスへ投与し、その行動障害の改善の有無、生化学的解析を実施した。

### 4. 研究成果

PEN 蓄積を認める被験者を対象にして臨床情報との関連解析を実施するとともに、ゲノム解析による稀な変異を有する症例を同定し、その機能解析成果を報告した。また、新たな PEN 蓄積神経細胞モデルやマウスモデルを構築し、その分子病態に関する解析を継続した。さらに、統合失調症の剖検脳解析から、PEN 蓄積が認められる脳部位を特定し、PEN 蓄積の脳内脆弱部位の一端を明らかにした。加えて、東京ティーンコホートと連携し、思春期児童における発達疫学データ所見と PEN 蓄積との関連についても解析を実施し、以下の成果を報告した。

### (1) ペントシジン蓄積と処理速度低下との関連

PEN と認知機能障害との関連を明らかにするために、58 名の統合失調症の被験者を対象として PEN の血中濃度を定量し、同時に、心理士による認知機能の評価を行った。認知機能は、年齢、性別、教育年数、内服している抗精神病薬量といった共変量を考慮した統計解析を行い、PEN 蓄積が認知機能と関連するか否か、検討した。その結果、PEN 蓄積が処理速度の低下と関連することを明らかにした (Kobori et al., *PLoS One*. 2021)。認知機能のひとつである処理速度は、日常生活、特に、仕事をする場面で役に立つ機能であることから、当事者に対する治療によって AGEs の増加を抑制することができれば、就職や仕事の継続に良い影響がもたらされる可能性が高まり、当事者のリカバリー促進が期待される。

### (2) ペントシジン蓄積とマイクロ RNA との関連

コピー数多型 (Copy Number Variation, CNV) やその領域に含まれるマイクロ RNA (copy number variable microRNAs, CNV-miRNAs) による遺伝子発現の調節メカニズムが統合失調症の病因に寄与する可能性が報告されている。miRNA は一般に標的遺伝子の 3'UTR を認識し、その結合を介して遺伝子発現のサイレンシングを担う一本鎖 RNA 小分子であり、CNV 領域内に位置する miRNA 群 (CNV-miRNAs) は様々な機能分子ネットワークの制御に重要な役割を担っている事が報告されている。本研究では、稀な CNV を保有する 209 名の症例を対象に miRNAs に焦点を当て、PEN 蓄積が亢進している統合失調症の病因に関する新しい洞察を得るための解析を行った。その結果、PEN 高値の症例では、CNV 領域に含まれる遺伝子数が多く、その領域に含まれる miRNA 数が PEN 正常値群に比べて約 9.8 倍集積していることを明らかにした。また、一人の患者が保有している miRNA 数も平均で約 9.9 倍の集積が認められた (Yoshikawa et al., *Transl Psychiatry*. 2021)。同定された miRNAs がどのような標的遺伝子群を介して分子ネットワーク制御に関与しているのか検討を行った結果、PEN 蓄積を特徴とする亜集団において特徴的な miRNAs が同定され、特にグルタミン酸や GABA 受容体シグナル伝達に関与するシナプス神経伝達機能や酸化ストレス機能などに関与する遺伝子ネットワークが影響を受けている可能性を発見した。これらの所見からは、miRNA 領域の欠失・重複が、標的遺伝子群の発現変動を介して PEN 蓄積を惹起している可能性が考えられた。今後、PEN 高値の統合失調症に対する予防、治療アプローチのひとつとして、これらの miRNA を標的とした戦略が期待される。

### (3) ペントシジン前駆分子としてのグルクロン酸と AKR1A1 機能との関連

統合失調症患者の末梢血では健常者と比べてグルクロン酸 (GlcA) が高いとする先行研究があり、GlcA は薬剤排出に関与することから GlcA 蓄積は統合失調症の治療抵抗性と関連することが推測される。また MGO や GlcA は、Aldo-keto reductase 1A1 (AKR1A1) により代謝されるため、AKR1A1 活性の変化が GlcA 蓄積や MGO 蓄積に影響を与えることが推測される。しかしながら、統合失調症においてその活性変化や遺伝子変異の影響を評価した報告はなく、本研究では統合失調症検体を用いて AKR1A1 に着目したゲノム解析を実施した。シーケンス分析の結果、AKR1A1 の変異解析により遺伝子内に 28 箇所の変異を同定し、統合失調症患者で有意に頻度の高い変異を見出した。その内、exon 8 の 1 塩基目に位置する c.753 G>A 変異は exon 8 の exon skipping を生じることで AKR 活性が著しく低下することを明らかにした。また、exon 5 内にある c.264delC の一塩基欠失がフレームシフトを生じることによっても AKR 酵素活性が低下することを明らかにした (Iino et al., *Front Genet*. 2021)。加えて、これらの遺伝子変異による酵素活性低下だけでなく、変異を有さない統合失調症患者の多くでも何らかの要因によって末梢の AKR 活性が有意に低下しており、酵素活性低下と GlcA 増加が相関を示すことを明らかにした (鳥海ら、論文投稿中)。以上の結果は、統合失調症患者では遺伝因・環境因により AKR1A1 の酵素機能喪失が生じ、GlcA 蓄積につながることで病態に関与している可能性が考えられた。現在、*Akr1a1* を改変した細胞モデルや *Akr1a1* ノックアウトマウスモデルを用いて機能喪失による表現型への影響を検討中である。今後、AKR1A1 機能に着目した化合物探索は、治療抵抗性例に効果を発揮する新たな予防・治療薬となることが考えられた。

### (4) ペントシジン蓄積の脳領域の同定

PEN 高値を示す亜群の存在を明らかにし、上述のとおり、臨床特徴との関連や処理速度の低下との相関を報告してきたが、PEN が中枢神経系に蓄積しているのかは未解明であった。そこで本研究では、統合失調症の亜群を見出す契機となった症例の剖検脳組織を解析し、PEN 蓄積部位を明らかにすることによって、亜群における脳機能障害仮説の導出を目指した。PEN 抗体を用いた免疫組織染色の結果、本症例では、特に顕著な PEN 蓄積が小脳顆粒細胞層に認められ、

一次視覚野、橋核、下オリーブ核、大脳基底核にも陽性像が確認された (Ishida et al., *Psychiatry Res Case Rep*, 2022)。今回、生前に末梢血 PEN 蓄積を呈した統合失調症の 1 症例ではじめて脳内での PEN 脆弱性領域の一端を明らかとしたが、今後は多検体を用いた再現性の確認、および疾患特異性の検証が課題である。加えて、PEN 蓄積が介在する脳領域ネットワークの機能や思春期コホートにて蓄積される脳画像データと PEN 蓄積との関連も含めた統合的な考察が、治療戦略、先制予防戦略の創出に不可欠であると考えられた。

### (5) ビタミン B6 欠乏とノルアドレナリン神経系の機能亢進

統合失調症患者の末梢血中のビタミン B6 (VB6) 濃度が健常者と比較して有意に低く、VB6 濃度は PANSS (陽性・陰性症状評価尺度) の重症度スコアに反比例することを明らかにしてきた。これらの事実は、VB6 欠乏が統合失調症の症状発現に寄与している可能性を示す所見である。また、近年のメタ解析からは、統合失調症患者における VB6 の減少が、最もロバスタな生化学マーカーであることが示されている一方で、VB6 欠乏がどのような分子機序により統合失調症の症状を引き起こすのかは未解明であった。そこで、本研究では VB6 欠乏マウスを作成し、解析を実施した (Toriumi et al., *Transl Psychiatry*, 2021)。給餌 4 週間後、VB6 欠乏マウスの血漿中の VB6 濃度は通常マウスの約 3% にまで減少しており、脳内においても通常マウスの約 50-70% の減少が生じていた。また、統合失調症様行動障害を評価したところ、VB6 欠乏マウスでは社会性行動試験において他マウスとの接触時間の有意な減少が認められ、さらに新奇物体認識試験においては認知機能障害を示した。これらの結果は、VB6 の欠乏が統合失調症の陰性症状、認知機能障害に関与していることを示唆し、臨床的な知見と一致していた。次に、脳内神経伝達物質及びその代謝産物の定量を行ったところ、脳全体を通してノルアドレナリン (NA) の代謝産物である MHPG の顕著な増加が認められた。また、*in vivo* マイクロダイアリシスにより、前頭皮質や線条体において NA の放出量が実際に増加していることが示され、VB6 欠乏は脳内 NA 神経系の機能亢進を引き起こすことが明らかとなった。さらに、浸透圧ポンプを用いて VB6 を脳内に直接補充すると、NA 神経系の機能亢進、及び行動異常が改善されたことから、VB6 欠乏の影響は中枢に由来することも明らかにした。加えて、NA 神経伝達を正常化させる目的で、 $\alpha 2A$  アドレナリン受容体アゴニストであるグアンファシンを投与したところ、前頭皮質における亢進した NA 神経系は正常化し、行動障害の改善が認められた。VB6 欠乏を有する統合失調症患者は、患者全体の 35% 以上も存在することが分かっており、比較的重篤な臨床症状を呈し、治療抵抗性を示す。本成果は、このような患者に対し NA 神経系を標的とした新たな治療・予防戦略が有効である可能性が考えられた。

### (6) メチルグリオキサル除去機構と統合失調症様行動評価

統合失調症患者に認められた MGO 解毒機構の障害は MGO 蓄積を引き起こし、統合失調症の病態に関与している可能性があるが、その障害分子機序については未解明であった。本研究では、Glo1 ノックアウトマウスに VB6 欠乏餌を与えることで、MG 解毒機構の障害を有する統合失調症患者の新たなモデルマウスを作製し、GLO1 機能障害と VB6 欠乏が相加的・相乗的に脳機能に及ぼす影響を評価した (Toriumi et al., *Redox Biol*, 2021)。その結果、VB6 欠乏餌を給餌した Glo1 KO マウス [KO/VB6(-)] では、前頭前皮質、海馬、線条体においては MGO の蓄積が認められ、社会性行動障害や認知記憶障害、プレパルスインヒビション抑制試験における感覚運動情報制御機能障害などの行動障害を示した。また、KO/VB6(-) マウスの前頭前皮質では、ミトコンドリア機能に関連する遺伝子の発現に異常があることを、RNA シーケンスによる網羅的な遺伝子発現解析および重み付け遺伝子共発現ネットワーク解析により明らかにした。さらに、KO/VB6(-) マウスの前頭前皮質よりミトコンドリアを単離し、ミトコンドリア呼吸鎖能を評価したところ、障害を生じていることが明らかとなり、それに伴い  $H_2O_2$ 、8-OHdG、MDA など酸化ストレス指標が、亢進しているという結果が得られた。これらの結果は、GLO1 機能障害と VB6 欠損が組み合わさることで、前頭前皮質におけるミトコンドリアの機能障害、および酸化ストレスの亢進が生じ、運動感覚ゲーティング機能障害のような統合失調症様の行動障害に繋がる可能性が示された。加えて、抗酸化能を有するレスベラトロール投与をマウスモデルで評価したところ、前頭前皮質における酸化ストレスの亢進やプレパルスインヒビションの障害が改善される所見を得た。以上のことから、MGO 除去機構障害 (GLO1 機能低下と VB6 欠乏) を有する被験者に対しては、酸化ストレスを防ぐ抗酸化物質や VB6 の補充が新たな治療・予防戦略として有効である可能性が考えられた。

### (7) 思春期児童における糖化ストレス、低筋力と精神病症状との関連

非侵襲的計測が可能な指尖 AGEs センサを活用し、思春期児童を対象として PLEs の持続を評価してきたところ (Miyashita et al., *NPJ Schizophr*, 2021)、精神病症状が無かった児童が 70.9%、研究開始前あるいは 1 年後のどちらか一方だけで精神病症状があった児童が 23.8%、研究開始前も 1 年後も両方とも精神病症状が持続していた児童が 5.3% に認められることを明らかにした。尚、各群で、年齢、性別、腎臓の機能、家庭の経済状況、親が精神疾患にかかったことがある割合に明らかな差はなかった。さらに、抗精神病薬を服用している 5 名の児童を除外して解析を行った場合においても、統合失調症を発症するリスク状態にある持続 PLEs 群では、抗精神病薬を服用していなくても、すでに指尖 AGEs の蓄積が始まっていることが明らかとなった。PLEs が

持続することは統合失調症を発症するリスクになることが示唆されていることから、指尖 AGEs をバイオマーカーとして早期の段階から注意深くモニタリングをすることは、臨床的意義が高いと考えられた。

抗精神病薬などの治療薬が開発される以前から、統合失調症ではやせ型や低筋力が多いことが報告されている。また、これまでの大規模コホート研究において、10 代後半の低筋力が、その後の精神疾患発症のリスクであることも報告されているが、その分子機序については不明であった。そこで、成人において低筋力と AGEs 上昇の関連が指摘されていることに着目し、思春期における低握力（低筋力）が AGEs 上昇を引き起こし、それが精神病症状に関与するのではないかと考え、思春期児童のうち 12 歳及び 14 歳時に尿検体の提供を受けた 1,542 名を対象に縦断研究を行った。12 歳時と 2 年後の 14 歳時の 2 時点で、全身の筋力マーカーとして握力を計測し、AGEs マーカーとして早朝第一尿 PEN 値を測定した。握力と尿中 PEN 値の縦断的な解析の結果、12 歳時の筋力が低いほど 14 歳時の PEN が上昇していた。さらに、256 名の児童を対象に、12 歳時の低筋力が 13 歳時の PEN 上昇を介して、14 歳時の精神病症状の一つである思考の問題を引き起こすのではないかと、という仮説を検証した結果、12 歳時の低筋力が PEN 上昇を介して、14 歳時の思考の問題と関連することも明らかにした。これまで低筋力と統合失調症との関連について多くの報告があるが、今回の研究により低筋力が PEN 上昇を介して精神病症状を引き起こすことがはじめて明らかとなり（Suzuki et al., *Schizophrenia (Heidelb)*, 2022）、精神疾患発症の予防戦略のひとつとして PEN 値を追跡することが重要であると考えられた。

### **(8) 毛髪のア鉛濃度は思春期児童における精神病の発症リスクと関連**

鉄、亜鉛、銅などの金属元素は生体内に微量しか存在しないものの、近年、その恒常性の異常（過剰と欠乏）が脳神経や免疫系、悪性腫瘍などの多くの疾患病態と関連することが注目されている。これらの微量元素は酵素や機能タンパク質の構成成分として重要な役割を担っており、脳内では神経伝達物質の合成や学習・記憶などの神経機能調節に関わっていると考えられる。統合失調症患者のメタ解析では、末梢血における鉄、亜鉛の低下、銅の増加が示されており、その中で血清および毛髪のア鉛は PANSS の陽性尺度、陰性尺度と負の相関を示した報告がある。一方で、抗精神病薬が微量元素の血中濃度に影響するという報告もあり、亜鉛が発症病態に関わっているかどうかの詳細は不明であった。そこで、未服薬の思春期児童 252 名を対象に、亜鉛と精神病の発症リスクの関連を検証し、同時に、児童の親にアンケート調査を行い、思考の問題尺度（児童の情緒や行動を把握するための子どもの行動チェックリストの評価項目のひとつで、先行研究により精神病の発症リスクに関するマーカーと考えられる）を使用して、児童の精神病（現実に存在しないものを感じることも事実ではないことを確信してしまうことを特徴とする精神疾患の総称、思春期に発症することが多い精神病のひとつに統合失調症がある）の発症リスクを評価した（Tabata et al., *Schizophrenia (Heidelb)*, 2022）。その結果、思春期における毛髪ア鉛の低下が発症リスクとなることが明らかとなり、亜鉛が抗精神病薬内服の有無に関わらず統合失調症の発症病態に関わっている可能性が示された。今回実施した毛髪ア鉛濃度の測定は、侵襲性が低いいため、病院やクリニックにとどまらず、学校や地域での活用も期待される。今後、長期的な追跡研究を行うことによって、亜鉛と精神病発症の因果検証や亜鉛を標的とする創薬開発への貢献が期待される。

### **(9) 尿中エキソソーム含有 miRNA による精神病様体験持続の予測**

思春期の 6 人に 1 人が PLEs を経験するが、ほとんどは成長とともに無くなることが報告されている。一方で、思春期後半になっても PLEs が持続する場合にはその後に精神疾患を発症する可能性が高いことが知られている。したがって、思春期において PLEs が、一過性で無くなるのか、その後も持続するのかをより早い段階で予測することが重要である。しかし、そのようなバイオマーカーを探索する研究がこれまで十分になされていなかった。本研究は、東京ティーンコホートと連携し、345 名の思春期児童を対象に解析を実施した。研究開始時（13 歳時）と 1 年後（14 歳時）の 2 時点で、アンケートによる調査と精神科医による面接を行い、PLEs の有無や程度を評価した（Tomita et al., *Schizophrenia (Heidelb)* 2023）。345 名の児童のうち、2 時点とも PLEs の評価ができた児童は 282 名であった。そのうち、PLEs が研究開始時にはあったが 1 年後には無くなった児童（PLEs 消退群）は 62 名、研究開始時から 1 年後まで持続した児童（PLEs 持続群）は 15 名であった。次に、PLEs 持続群 15 名と年齢・性別を合わせた PLEs 消退群 15 名において、研究開始時の尿中エキソソーム含有 miRNA の発現量を比較した結果、PLEs 持続群では 6 種類の miRNA 発現量が有意に低いことが明らかとなった。さらに、その 6 種類の miRNA 発現量を用いて 1 年後も PLEs が持続するかどうかについて検討したところ、PLEs 持続群を高い精度で予測できた。以上のことから、尿中エキソソームが精神病の発症リスクの高さを予測できる可能性が示された。思春期に PLEs が持続する場合には、早い段階からの適切な支援が大切であるが、これまでそのような状態を予測することは容易ではなかった。尿検体は、痛みを伴わずに採取できるため、被験者にとって受け入れやすい検査だと考えられた。将来、6 種類の miRNA の機能を詳細に検討することによって精神病の発症メカニズムの一端が明らかとなり、より適切な支援や予防に役立つ情報を得ることが期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Tomita Y, Suzuki K, Yamasaki S, Toriumi K, Miyashita M, Ando S, Endo K, Yoshikawa A, Tabata K, Usami S, Hiraiwa-Hasegawa M, Itokawa M, Kawaji H, Kasai K, Nishida A, Arai M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Urinary exosomal microRNAs as predictive biomarkers for persistent psychotic-like experiences	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Schizophrenia	6. 最初と最後の頁 14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41537-023-00340-5	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Tabata K, Miyashita M, Yamasaki S, Toriumi K, Ando S, Suzuki K, Endo K, Morimoto Y, Tomita Y, Yamaguchi S, Usami S, Itokawa M, Hiraiwa-Hasegawa M, Takahashi H, Kasai K, Nishida A, Arai M.	4. 巻 8
2. 論文標題 Hair zinc levels and psychosis risk among adolescents	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Schizophrenia	6. 最初と最後の頁 107
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41537-022-00307-y	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Inoue T, Shinba T, Itokawa M, Sun G, Nishikawa M, Miyashita M, Suzuki K, Kariya N, Arai M, Matsui T.	4. 巻 13
2. 論文標題 The development and clinical application of a novel schizophrenia screening system using yoga-induced autonomic nervous system responses	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 902979
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphys.2022.902979	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Koike S, Miyaji Y, Suzuki K, Miyashita M, Itokawa M, Arai M, Ogasawara Y.	4. 巻 634
2. 論文標題 Plasma unconjugated bile acids as novel biomarker for schizophrenia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 70~74
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2022.09.110	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Kushima I, Nakatochi M, Aleksic B, 30名略, Itokawa M, Arai M, Miyashita M, Toriumi K, 50名略, Ozaki N.	4. 巻 92
2. 論文標題 Cross-Disorder Analysis of Genic and Regulatory Copy Number Variations in Bipolar Disorder, Schizophrenia, and Autism Spectrum Disorder	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological Psychiatry	6. 最初と最後の頁 362 ~ 374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopsych.2022.04.003	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Yoshikawa A, Kushima I, Miyashita M, Suzuki K, Iino K, Toriumi K, Horiuchi Y, Kawaji H, Ozaki N, Itokawa M, Arai M.	4. 巻 17
2. 論文標題 Exonic deletions in IMP2L in schizophrenia with enhanced glycation stress subtype	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0270506
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0270506	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 鳥海和也、田畑光一、王恬冉、朝倉舞、宮下光弘、新井誠。	4. 巻 37
2. 論文標題 カルボニルストレスと精神疾患.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bio Clinica	6. 最初と最後の頁 28 ~ 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Iino K, Toriumi K, Agarie R, Miyashita M, Suzuki K, Horiuchi Y, Niizato K, Oshima K, Imai A, Nagase Y, Kushima I, Koike S, Ikegame T, Jinde S, Nagata E, Washizuka S, Miyata T, Takizawa S, Hashimoto R, Kasai K, Ozaki N, Itokawa M, Arai M.	4. 巻 12
2. 論文標題 AKR1A1 Variant Associated With Schizophrenia Causes Exon Skipping, Leading to Loss of Enzymatic Activity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Genetics	6. 最初と最後の頁 762999
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fgene.2021.762999	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -



1. 著者名 Hirai S, Miwa H, Tanaka T, Toriumi K, Kunii Y, Shimbo H, Sakamoto T, Hino M, Izumi R, Nagaoka A, Yabe H, Nakamachi T, Shioda S, Dan T, Miyata T, Nishito Y, Suzuki K, Miyashita M, Tomoda T, Hikida T, Horiuchi J, Itokawa M, Arai M, Okado H	4. 巻 7
2. 論文標題 High-sucrose diets contribute to brain angiopathy with impaired glucose uptake and psychosis-related higher brain dysfunctions in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eab16077
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abl6077	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Miyashita M, Yamasaki S, Ando S, Suzuki K, Toriumi K, Horiuchi Y, Yoshikawa A, Imai A, Nagase Y, Miyano Y, Inoue T, Endo K, Morimoto Y, Morita M, Kiyono T, Usami S, Okazaki Y, Furukawa TA, Hiraiwa-Hasegawa M, Itokawa M, Kasai K, Nishida A, Arai M	4. 巻 7
2. 論文標題 Fingertip advanced glycation end products and psychotic symptoms among adolescents	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 npj Schizophrenia	6. 最初と最後の頁 37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41537-021-00167-y	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 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 45
2. 論文標題 Combined glyoxalase 1 dysfunction and vitamin B6 deficiency in a schizophrenia model system causes mitochondrial dysfunction in the prefrontal cortex	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Redox Biology	6. 最初と最後の頁 102057 ~ 102057
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.redox.2021.102057	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 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 11
2. 論文標題 Brain capillary structures of schizophrenia cases and controls show a correlation with their neuron structures	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11768
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-91233-z	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -



1. 著者名 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, Arai H, Arai M.	4. 巻 16
2. 論文標題 Advanced glycation end products and cognitive impairment in schizophrenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0251283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0251283	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

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

1. 著者名 Mizutani R, Saiga R, Yamamoto Y, Uesugi M, Takeuchi A, Uesugi K, Terada Y, Suzuki Y, De Andrade V, De Carlo F, Takekoshi S, Inomoto C, Nakamura N, Torii Y, Kushima I, Iritani S, Ozaki N, Oshima K, Itokawa M, Arai M.	4. 巻 11
2. 論文標題 Structural diverseness of neurons between brain areas and between cases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-020-01173-x	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Horiuchi Y, Ichikawa T, Ohnishi T, Iwayama Y, Toriumi K, Miyashita M, Nohara I, Obata N, Toyota T, Yoshikawa T, Itokawa M, Arai M.	4. 巻 7
2. 論文標題 LDB2 locus disruption on 4p16.1 as a risk factor for schizophrenia and bipolar disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-020-00117-7	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 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 223
2. 論文標題 The accumulation of advanced glycation end-products in a schizophrenic patient with a glyoxalase 1 frameshift mutation: An autopsy study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Schizophrenia Research	6. 最初と最後の頁 356 ~ 358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.schres.2020.09.012	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Son S, Arai M, Miyata J, Toriumi K, Mizuta H, Hayashi T, Aso T, Itokawa M, Murai T.	4. 巻 223
2. 論文標題 Enhanced carbonyl stress and disrupted white matter integrity in schizophrenia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Schizophrenia Research	6. 最初と最後の頁 242 ~ 248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.schres.2020.08.007	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Shinba T, Inoue T, Matsui T, Kimura KK, Itokawa M, Arai M.	4. 巻 13
2. 論文標題 Changes in heart rate variability after yoga are dependent on heart rate variability at baseline and during yoga: a study showing autonomic normalization effect in yoga-narrative and experienced subjects	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Yoga	6. 最初と最後の頁 160 ~ 167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/ijoy.IJOY_39_19	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

〔学会発表〕 計51件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 石田裕昭, 宮下光弘, 大島健一, 河上緒, 関山一成, 鴻江真維, 関絵里香, 新井信隆, 瀧澤俊也, 永田栄一郎, 糸川昌成, 新井誠.
2. 発表標題 慢性期統合失調症患者の死後脳におけるペントシジン蓄積.
3. 学会等名 第17回日本統合失調症学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鳥海和也, 飯野響歌, 小澤有都菜, 宮下光弘, 鈴木一浩, 田畑光一, 糸川昌成, 永井竜児, 新井誠.
2. 発表標題 統合失調症に関連した新規ペントシジン合成経路の同定.
3. 学会等名 第32回日本メイラード学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石田裕昭, 宮下光弘, 新井誠.
2. 発表標題 統合失調症糖化ストレス病態は前頭葉 - 大脳基底核 - 小脳が関与するか? - 統合失調症患者死後脳と非ヒト霊長類モデル研究 -
3. 学会等名 第32回日本メイラード学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 王恬冉, 鳥海和也, 鈴木一浩, 糸川昌成, 新井誠.
2. 発表標題 胎児期メチルグリオキサール曝露が成体期マウスの行動と神経伝達系に与える長期的な影響.
3. 学会等名 第32回日本メイラード学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 朝倉舞, 鳥海和也, 野崎綾, 楊金緯, 立崎仁, 新井誠.
2. 発表標題 新規合成経路に基づくペントシジン合成阻害剤の探索.
3. 学会等名 第32回日本メイラード学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小澤有都菜, 鳥海和也, 遠藤彬則, 佐伯泰, 新井誠.
2. 発表標題 統合失調症におけるペントシジン蓄積病態の解明.
3. 学会等名 第32回日本メイラード学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 飯野響歌, 鳥海和也, 新井誠.
2. 発表標題 ペントシジン蓄積型統合失調症における AKR1A1 の遺伝子解析.
3. 学会等名 第32回日本メイラード学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 飯野響歌, 鳥海和也, 東江璃子, 宮下光弘, 鈴木一浩, 堀内泰江, 糸川昌成, 新井誠.
2. 発表標題 統合失調症におけるAKR1A1機能解析.
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田畑光一, 宮下光弘, 山崎修道, 鳥海和也, 安藤俊太郎, 鈴木一浩, 高橋英彦, 笠井清登, 糸川昌成, 西田淳志, 新井誠.
2. 発表標題 思春期における毛髪亜鉛濃度と精神病発症リスクの関連.
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鳥海和也, 小池伸, 段孝, 鈴木一浩, 宮下光弘, 堀内泰江, 小笠原裕樹, 宮田敏男, 糸川昌成, 新井誠.
2. 発表標題 メチルグリオキサル解毒障害による統合失調症様行動異常発現の分子機序解明.
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 王恬冉, 鳥海和也, 鈴木一浩, 小澤有都菜, 正田真侑子, 糸川昌成, 新井誠.
2. 発表標題 胎児期メチルグリオキサル曝露が成体期マウスの行動と神経伝達系に与える長期的な影響.
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 朝倉舞, 鳥海和也, 野崎綾, 楊金緯, 立崎仁, 鈴木一浩, 宮下光弘, 糸川昌成, 新井誠.
2. 発表標題 in vitro下でのペントシジン合成阻害剤の探索.
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小澤有都菜, 鳥海和也, 堀内泰江, 宮下光弘, 遠藤彬則, 佐伯泰, 糸川昌成, 新井誠.
2. 発表標題 統合失調症におけるペントシジン蓄積病態の解明.
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 富田康文, 鈴木一浩, 田畑光一, 川路英哉, 宮下光弘, 鳥海和也, 山崎修道, 安藤俊太郎, 笠井清登, 西田淳志, 糸川昌成, 新井誠.
2. 発表標題 尿中エキソソーム含有miRNAによる精神病様体験の持続の予測.
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮下光弘, 山崎修道, 安藤俊太郎, 鈴木一浩, 鳥海和也, 遠藤香織, 中島直美, 山口智史, 西田淳志, 新井誠.
2. 発表標題 未服薬思春期児童における尿中ペントシジンと精神病理の関連.
3. 学会等名 BPCNP4学会合同年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田畑光一, 孫樹洛, 宮田淳, 石田裕昭, 糸川昌成, 高橋英彦, 村井俊哉, 新井誠.
2. 発表標題 統合失調症におけるホモス테인と白質微細構造の関連.
3. 学会等名 BPCNP4学会合同年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 王恬冉, 鳥海和也, 鈴木一浩, 小澤有都菜, 正田真侑子, 糸川昌成, 新井誠.
2. 発表標題 胎児期メチルグリオキサール曝露が成体期マウスの行動と神経伝達系に与える長期的な影響.
3. 学会等名 BPCNP4学会合同年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小澤有都菜, 鳥海和也, 堀内泰江, 宮下光弘, 遠藤彬則, 佐伯泰, 糸川昌成, 新井誠.
2. 発表標題 統合失調症におけるペントシジン蓄積病態の解明.
3. 学会等名 BPCNP4学会合同年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田畑光一, 宮下光弘, 山崎修道, 鳥海和也, 安藤俊太郎, 鈴木一浩, 高橋英彦, 笠井清登, 糸川昌成, 西田淳志, 新井誠.
2. 発表標題 思春期における毛髪亜鉛濃度と精神病発症リスクの関連.
3. 学会等名 第33回日本微量元素学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 新井誠.
2. 発表標題 豊かな超高齢社会をつくろう~ヒトの命を支える化学~ 家族との暮らしを守る! 統合失調症の理解と予防.
3. 学会等名 第12回CSJ化学フェスタ2022 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Makoto Arai.
2. 発表標題 Schizophrenia and Glycation
3. 学会等名 14th Triennial Conference of the International Millard Reaction Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 宮下光弘, 山崎修道, 鈴木一浩, 鳥海和也, 堀内泰江, 今井淳司, 長瀬幸弘, 宮野康寛, 井上智子, 糸川昌成, 西田淳志, 新井誠.
2. 発表標題 思春期児童における終末糖化産物と精神病症状の関連.
3. 学会等名 第24回日本精神保健・予防学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉川茜, 久島周, 尾崎紀夫, 新井誠.
2. 発表標題 miRNA-4300遺伝子欠失を伴う思春期発症ベントシジン蓄積型統合失調症の一例.
3. 学会等名 第62回日本児童青年精神医学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山崎修道, 宮下光弘, 安藤俊太郎, 鈴木一浩, 鳥海和也, 遠藤香織, 長谷川真理子, 糸川昌成, 笠井清登, 西田淳志, 新井誠.
2. 発表標題 思春期における終末糖化産物とメンタルヘルス: 出生コホート研究によるエビデンス.
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 王恬冉, 鈴木一浩, 鳥海和也, 朝倉舞, 正田真侑子, 小澤有都菜, 宮下光弘, 糸川昌成, 新井誠.
2. 発表標題 胎児期メチルグリオキサール曝露が成体期マウスの行動とモノアミンに対する影響.
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新井誠.
2. 発表標題 生体内におけるグリケーションの役割と食品におけるメイラード反応の意義：統合失調症におけるグリケーションの意義.
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 王恬冉、鈴木一浩、鳥海和也、正田真侑子、糸川昌成、新井誠.
2. 発表標題 胎児期メチルグリオキサル曝露が行動に与える長期的な影響.
3. 学会等名 第31回日本メイラード学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 正田真侑子、鈴木一浩、鳥海和也、王恬冉、糸川昌成、新井誠.
2. 発表標題 社会ストレスが統合失調症を引き起こす分子メカニズムの解明.
3. 学会等名 第31回日本メイラード学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小池伸、鳥海和也、段孝、宮田敏男、新井誠、小笠原裕樹.
2. 発表標題 カルボニルストレス性統合失調症モデルマウスにおける脳内カルボニル化タンパク質の解析.
3. 学会等名 第31回日本メイラード学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉川茜、久島周、宮下光弘、鈴木浩一、鳥海和也、堀内泰江、川路英哉、瀧澤俊也、尾崎紀夫、糸川昌成、新井誠.
2. 発表標題 糖化ストレスを伴う統合失調症におけるIMMP2L遺伝子欠失-臨床特徴と新規治療法開発の可能性.
3. 学会等名 第117回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木一浩、山崎修道、宮下光弘、鳥海和也、吉川茜、王恬冉、正田真侑子、富田康文、鷲塚伸介、糸川昌成、西田淳志、新井誠.
2. 発表標題 思春期の低筋力はなぜ将来の精神病リスクとなるのか～糖化ストレスを軸とした縦断疫学的検討.
3. 学会等名 第117回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新井誠.
2. 発表標題 統合失調症とAGEs.
3. 学会等名 第23回糖化ストレス研究会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮野康寛、宮下光弘、松村謙、鈴木一浩、新井誠.
2. 発表標題 破瓜型統合失調症の治療経過中に自己免疫性脳症の病態の関与が疑われた症例.
3. 学会等名 第117回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 王恬冉、鈴木一浩、鳥海和也、宮下光弘、朝倉舞、石田裕昭、堀内泰江、糸川昌成、新井誠.
2. 発表標題 ヤマブシタケによる脳内モノアミンを介した社会性・不安様行動改善.
3. 学会等名 第43回日本生物学的精神医学会・第51回日本神経精神薬理学会合同年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮野康寛、宮下光弘、鈴木一浩、糸川昌成、新井誠.
2. 発表標題 初発精神病エピソードと終末糖化産物
3. 学会等名 第43回日本生物学的精神医学会・第51回日本神経精神薬理学会合同年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮下光弘、山崎修道、安藤俊太郎、鈴木一浩、鳥海和也、堀内泰江、吉川茜、今井淳司、長瀬幸弘、宮野康寛、井上智子、糸川昌成、笠井清登、西田淳志、新井誠.
2. 発表標題 抗精神病薬未服薬思春期児童における終末糖化産物と精神病症状の関連.
3. 学会等名 第43回日本生物学的精神医学会・第51回日本神経精神薬理学会合同年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平井志伸、三輪秀樹、國井泰人、新井誠、岡戸晴生.
2. 発表標題 Glucose取り込み低下を伴う脳毛細血管障害は新たな精神疾患の指標となりうるか.
3. 学会等名 第43回日本生物学的精神医学会・第51回日本神経精神薬理学会合同年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 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 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 第15回日本統合失調症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 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 Glo1 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 第15回日本統合失調症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 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 非侵襲的測定法を用いた統合失調症と終末糖化産物 ( advanced glycation endproducts, AGEs ) の関連研究。
3. 学会等名 第15回日本統合失調症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木一浩、山崎修道、宮下光弘、鳥海和也、吉川茜、堀内泰江、糸川昌成、西田淳志、新井誠。
2. 発表標題 思春期における低筋力と思考障害の関連についての縦断研究。
3. 学会等名 第15回日本統合失調症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮下光弘、山崎修道、鈴木一浩、鳥海 和也、堀内泰江、吉川茜、石田裕昭、今井淳司、長瀬幸弘、宮野康寛、井上智子、糸川昌成、西田淳志、新井誠.
2. 発表標題 思春期コホートにおける終末糖化産物と精神病症状の関連.
3. 学会等名 第30回日本メイラード学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 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 カルボニルストレス性統合失調症の統合的CNV-microRNA解析-思春期発症の分子基盤.
3. 学会等名 第116回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新井誠、永井竜児.
2. 発表標題 グリケーションが心身健康発達に与える影響とその分子メカニズム.
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 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 統合失調症の予防・治療におけるAGEsの意義.
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 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 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 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 朝倉舞、鳥海和也、鈴木一浩、王恬冉、東江璃子、鳥田由貴子、野原泉、糸川昌成、新井誠.
2. 発表標題 GL01欠損による脳内ペントシジン蓄積量の発達段階における変化.
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉川茜、久島周、鈴木一浩、宮下光弘、堀内泰江、鳥海和也、尾崎紀夫、糸川昌成、新井誠.
2. 発表標題 糖化ストレス性統合失調症の統合的CNV-microRNA解析：思春期発症の分子基盤.
3. 学会等名 第50回日本神経精神薬理学会・第42回日本生物学的精神医学会・第4回日本精神薬学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 王恬冉、鈴木一浩、鳥海和也、宮下光弘、朝倉舞、東江璃子、吉川茜、石田裕昭、堀内泰江、糸川昌成、新井誠.
2. 発表標題 <i>Hericium erinaceus</i> によるモノアミン変動を介した抗社会的ストレス作用の検討.
3. 学会等名 第50回日本神経精神薬理学会・第42回日本生物学的精神医学会・第4回日本精神薬学会
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 朝倉舞、鳥海和也、鈴木一浩、王恬冉、東江璃子、糸川昌成、新井誠.
2. 発表標題 GL01欠損による脳内ペントシジン蓄積量の変化.
3. 学会等名 第50回日本神経精神薬理学会・第42回日本生物学的精神医学会・第4回日本精神薬学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉川茜、久島周、鈴木一浩、宮下光弘、堀内泰江、鳥海和也、尾崎紀夫、糸川昌成、新井誠.
2. 発表標題 糖化ストレス性統合失調症の統合的CNV-microRNA解析：思春期発症の分子基盤.
3. 学会等名 第50回日本神経精神薬理学会・第42回日本生物学的精神医学会・第4回日本精神薬学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京都医学総合研究所  <a href="https://www.igakuken.or.jp/">https://www.igakuken.or.jp/</a>          東京都医学総合研究所 統合失調症プロジェクト  <a href="https://www.igakuken.or.jp/project/detail/schizo-dep.html">https://www.igakuken.or.jp/project/detail/schizo-dep.html</a></p>
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	永田 栄一郎  (NAGATA Eiichiro)  (00255457)	東海大学・医学部・教授    (32644)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	永井 竜児  (NAGAI Ryouji)  (20315295)	東海大学・農学部・教授    (32644)	
研究分担者	瀧澤 俊也  (TAKIZAWA Shunya)  (70197234)	東海大学・医学部・教授    (32644)	削除：2021年7月30日

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