

令和 6 年 4 月 28 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07520

研究課題名（和文）MIFに着目した低酸素暴露と統合失調症を結ぶ分子メカニズムの解明

研究課題名（英文）Molecular mechanisms linking hypoxia exposure and schizophrenia with a focus on MIF.

研究代表者

岡崎 賢志 (Okazaki, Satoshi)

神戸大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70722867

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：統合失調症の病態機序を解明するためにマクロファージ遊走抑制因子（MIF）に着目し解析を行った。統合失調症のリスク因子である低酸素暴露が、MIFプロモーターの低酸素応答エレメント（HRE）への低酸素誘導因子（HIF）の結合を介して、MIFの発現を誘導する。MIFプロモーターのHRE上のSNPrs17004038の患者対照関連研究を行い有意な関連を見出した。マウスアストロサイトを用いて、低酸素がMIF mRNA/蛋白発現を誘導し、MIFプロモーターへのHIF結合増加、またMIFプロモーターの活性はHREの変異や欠失によって抑制された。今後はマウス神経幹細胞や患者iPS細胞で検討を継続する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症は世界的に有病率約1%の主要な精神疾患であるが、生物学的基盤の詳細は現在も明らかでなく、診断・治療は未だ症状・経過に依存している。本研究により、統合失調症の低酸素暴露に係る分子病態におけるMIFの役割の一端が明らかになった。MIFに着目した統合失調症の研究は世界に先駆けており、学術的意義は高いと考える。また統合失調症の診断や治療応用に繋がる研究成果であり、社会的意義も高いと考える。

研究成果の概要（英文）： To elucidate the pathomechanism of schizophrenia, we focused our analysis on macrophage migration inhibitory factor (MIF). Hypoxia exposure, a risk factor for schizophrenia, induces MIF expression via binding of hypoxia-inducible factor (HIF) to the hypoxia response element (HRE) of the MIF promoter. SNPrs17004038 on the HRE of the MIF promoter was studied in patient-control association studies and found a significant association. Using mouse astrocytes, hypoxia induced MIF mRNA/protein expression, increased HIF binding to the MIF promoter, and MIF promoter activity was suppressed by mutations or deletions in the HRE. Further studies will continue with mouse neural stem cells and patient iPS cells.

研究分野：精神医学分野

キーワード：統合失調症 MIF HIF 低酸素 SNP アストロサイト 神経幹細胞 iPS細胞

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は世界的に有病率 1%の主要な精神疾患であるが、その生物学的基盤の詳細は不明である。近年、神経系と免疫系のクロストークの擾乱が統合失調症に至る神経発達の脆弱性を形成するという神経免疫仮説が注目されている。疫学研究から周産期の母体感染症や胎児低酸素暴露が成長後の統合失調症リスク因子であることが示唆されている。新生仔低酸素暴露マウスが統合失調症モデルとして確立していることから低酸素状態の病態への寄与が考えられている。生体における低酸素応答においては、HIF が転写因子として主要な役割を果たし様々な遺伝子の発現に参与している。ゲノムワイド関連解析から HIF と統合失調症との関連が示唆されているが (Schmidt-Kastner et al. 2020) その分子メカニズムの詳細はよくわかっていない。

マクロファージ遊走阻止因子 (MIF) は多能性サイトカインであり、神経細胞新生を促進する作用を持つことが知られている。研究代表者らは、血清 MIF 濃度が統合失調症患者で有意に高く抗精神病薬投与量と正相関すること、また MIF 遺伝子の機能的多型と統合失調症の有意な関連を見出した。さらに、マウス由来アストロサイト初代培養系を用いて抗精神病薬による MIF 発現機構の詳細を解明した。

統合失調症の病態基盤について、疫学研究から低酸素暴露の関与が示唆されているが詳細は不明である。MIF は低酸素状態において、低酸素応答で主要な役割を持つ低酸素誘導因子 (HIF) により発現が誘導される。さらに、MIF 遺伝子の 5' 非翻訳領域 (UTR) には HIF 結合部位である低酸素応答性配列 (HRE) が存在し、低酸素応答において HIF により顕著に発現が誘導される分子の一つとして報告されている。

脳は酸素消費量が高く低酸素に対し脆弱な組織である。低酸素状態とは、酸素需要に対する供給不足を意味する。脳虚血や窒息に至らない場合においても、精神疾患等により脳の活動性が過剰となった状態では、酸素需要が増加し相対的な低酸素状態を呈し、そこに HIF を介した分子機構の関与が考えられた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、マウス由来神経系細胞およびヒト iPS 細胞を用いて、統合失調症の病態機序における、低酸素-HIF-MIF パスウェイの役割を解明し、有用なバイオマーカーの開発や、創薬などの臨床応用に展開する研究基盤を確立することである。

3. 研究の方法

臨床試料を用いた MIF 遺伝子の低酸素応答性配列内の多型関連解析および発現解析

MIF 遺伝子の 5' UTR にある HIF 結合部位 (HRE) 内に SNP が存在し、変異アレルでは低酸素-HIF を介した MIF 発現が阻害される。本研究では TaqMan 法で rs17004038 の多型関連解析を行った。性別や発症年齢などのサブグループ解析も行い、アレル特異的な表現型を比較検討し、有意な結果を得た。さらに、末梢血 MIF mRNA・蛋白のリアルタイム PCR 法による発現比較解析、死後脳 MIF 蛋白の Western Blotting 法による発現比較解析を行っている。

マウスアストロサイト初代培養系を用いた低酸素状態における MIF の発現機構の解明

アストロサイトは神経細胞を支持栄養するグリア細胞であり、脳組織の低酸素応答にも関与している。MIF は脳内ではアストロサイトで高発現する。また MIF 遺伝子 5' UTR にある HRE はマウスにも存在する。本研究では、マウス由来アストロサイト初代培養系を用いて、低酸素暴露-HIF-MIF パスウェイに着目した MIF 発現機構の詳細を解析し、低酸素暴露による MIF mRNA の発現増加、HIF 阻害剤 YC-1 による発現阻害を見出した。MIF mRNA はリアルタイム PCR 法で、MIF 蛋白は ELISA 法で解析する。低酸素刺激による MIF 遺伝子 HRE の HIF 結合についてのクロマチン免疫沈降 (ChIP) 解析を行う。低酸素刺激による MIF プロモーター活性のルシフェラーゼアッセイを行う。プラスミド pNL1.2[NlucP] に MIF 遺伝子の HRE を含む領域を組み込む。rs17004038 の変異アレル (C/A) および HRE を欠失させたものも作成する。作成したプラスミドベクターと pGL4.13[luc2/SV40] (内在性コントロール) を、リポフェクタミン法でアストロサイトにトランスフェクションし、さらに低酸素暴露を処置し、デュアルルシフェラーゼアッセイ法で MIF プロモーター活性の変化を解析する。

マウス神経幹細胞を用いた低酸素状態での MIF の神経細胞新生作用の解明

低酸素-HIF-MIF 経路による神経細胞新生への影響について神経幹細胞を用いて解析を進めている。神経幹細胞に低酸素暴露を行い、増殖・生存の変化を検討する。増殖はフローサイトメトリーを用いた BrdU 法で、生存 (抗アポトーシス) は TUNEL 法で解析する。さらにリコンビナント MIF や MIF 阻害薬の投与、MIF ノックダウン、低酸素処置後のアストロサイト培地投与、アストロサイトと神経幹細胞の共培養系等を用いて、低酸素状態における MIF の神経細胞新生促進

作用の詳細を解析する。

ヒト iPS 細胞を用いた統合失調症における低酸素-HIF-MIF 経路の機能の解明

前記までの経過で特異的な変異を持つ統合失調症患者を含め、患者末梢血単核球を採取し、エピソームベクターで初期化因子をエレクトロポレーション法により導入し iPS 細胞を樹立する。研究代表者らは既に患者由来ヒト iPS 細胞の集積を進めている。樹立した iPS 細胞を神経幹細胞、ニューロン、アストロサイトに分化させ、低酸素暴露を処置し、低酸素-HIF-MIF 経路による生存、増殖、分化、形態変化、シナプス形成への影響を、前項目までの結果を踏まえて検討を進める。

4. 研究成果

臨床試料を用いた MIF 遺伝子の低酸素応答性配列内の多型関連解析および発現解析

統合失調症患者 (1758 人) と対照群 (1507 人) における SNP rs17004038 (C>A) の分布を調べた。その結果、SNP rs17004038 と統合失調症との有意な関連が認められた ($p = 0.0424$)。オッズ比 (1.445) は、SNP rs17004038 のマイナー A アレルが統合失調症の病態生理に關与している可能性を示唆された。さらに、性別に分けたサブグループ解析も行った。各セットの被験者では、統合失調症とコントロールの間で対立遺伝子の頻度に有意差は認められなかった。女性被験者 ($p = 0.0478$) では有意差が認められたが、男性被験者 ($p = 0.368$) では有意差は認められなかった (下表)。さらに、末梢血 mRNA・蛋白解析、死後脳を用いた解析を進めている。

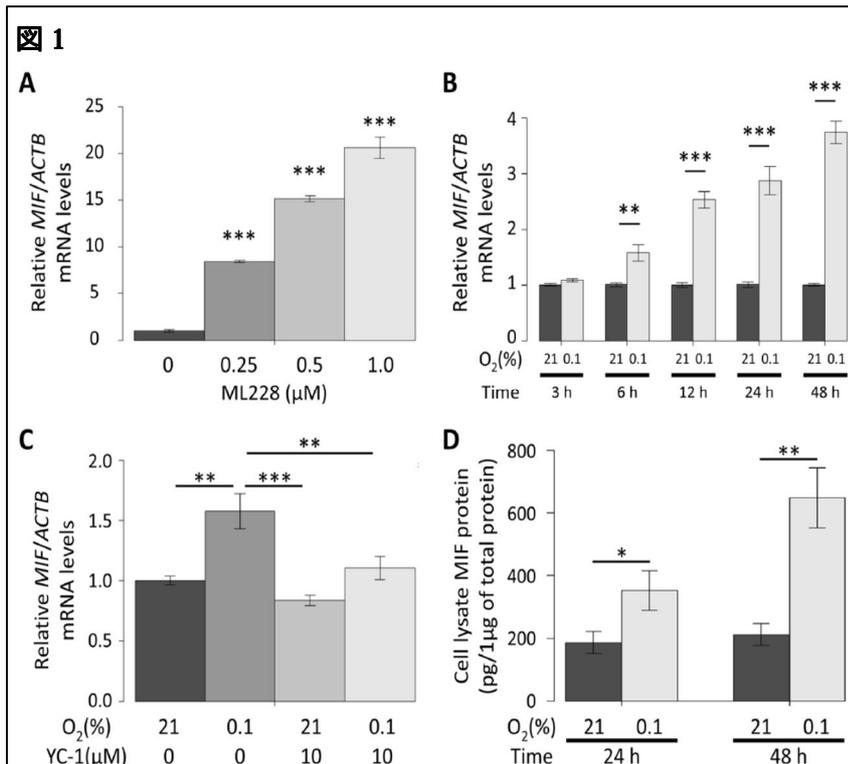
	n	HWE	Genotype			P-value ^a	Allele		MAF	P-value ^b	Odds ratio (95% CI)	Power
			C/C	C/A	A/A		C	A				
Overall												
SCZ	1758	1.00	1677	80	1	0.0467	3434	82	0.0233	0.0424	1.445 (1.011-2.065)	0.520
CTL	1507	0.012	1461	43	3		2965	49	0.0163			
Male												
SCZ	946	0.77	904	41	1	0.389	1849	43	0.0227	0.368	1.250 (0.769-2.032)	0.141
CTL	739	0.0025	715	21	3		1451	27	0.0183			
Female												
SCZ	812	1.00	773	39	0	0.0456	1585	39	0.0240	0.0478	1.693 (0.999-2.869)	0.509
CTL	768	1.00	746	22	0		1514	22	0.0143			

マウスアストロサイト初代培養系を用いた低酸素状態における MIF の発現機構の解明

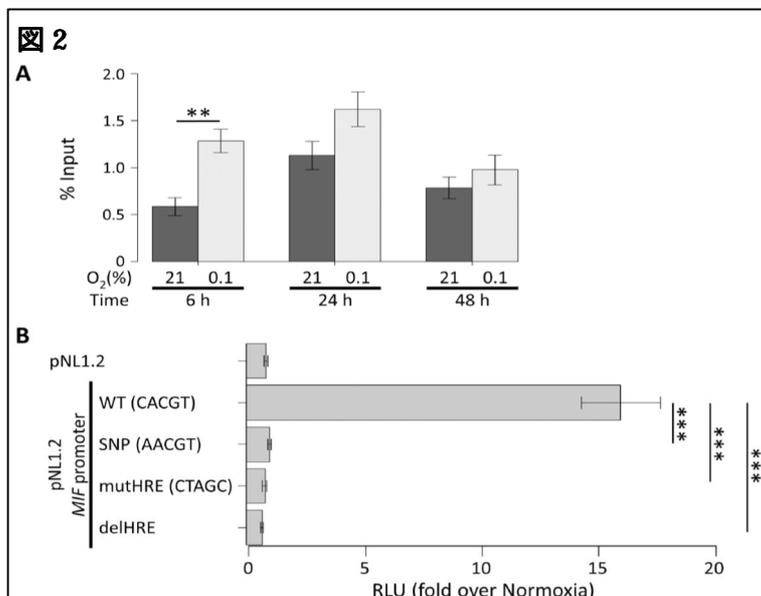
まず、HIF-1 / mRNA 発現に対する低酸素の影響を調べた。HIF-1 / mRNA 発現レベルは低酸素により変化を認め、48 時間の HIF-1 mRNA レベルおよび 24 時間の HIF-1 mRNA レベルには有意な変化が観察された。次に、HIF-1 タンパク質レベルに対する低酸素の影響を ELISA で調べた。24 時間および 48 時間の低酸素処理により、細胞溶解液中の HIF-1 タンパク質レベルが増加した。

マウス MIF mRNA 発現に対する低酸素の影響を調べた。MIF mRNA 発現に対する HIF 経路活性化剤である ML228 の影響を検討した。ML228 は投与 48 時間後に用量依存的に MIF mRNA 発現を増加させた (図 1A)。次に、MIF mRNA 発現に対する低酸素の影響を調べた。低酸素は時間依存的に MIF mRNA 発現を増加させ、それは 6 時間で有意に達し、低酸素処理開始後 48 時間まで増加した (図 1B)。

一方、HIF 阻害剤である YC-1 は、低酸素処理開始から 6 時間後に MIF mRNA 発現を有意に抑制した (図 1C)。低酸素が mRNA の場合と同様に MIF タンパク質産生を増加させるかどうかを調べるため、MIF タンパク質産生に対する低酸素の影響を ELISA で調べた。24 時間および 48 時間の低酸素処理により、細胞溶解液中の MIF タンパク質産生は増加した (図 1D)。



マウス MIF プロモーターの HRE への HIF-1 結合に対する低酸素の影響を検討した。低酸素条件下では、HIF-1 サブユニットが細胞核に転移して HIF-1 サブユニットと会合し、この HIF-1 /1 複合体が標的遺伝子のプロモーター領域の HRE に結合する。そこで、MIF プロモーターへの HIF-1 の結合に対する低酸素の影響を ChIP アッセイで調べた。その結果、低酸素処理開始から 6 時間後に MIF プロモーターへの HIF-1 結合の有意な増加が認められたが、24 時間後および 48 時間後には認められなかった (図 2A)。



MIF プロモーターの低酸素誘導活性化に対する HRE の統合失調症関連 SNP rs17004038 の影響を検討した。低酸素への適応は主に HIF を介した遺伝子発現に依存していることから、MIF プロモーターの HRE における rs17004038 の影響は、この SNP を持つ個体における低酸素への反応を変化させる可能性がある。ヒトゲノムで同定された MIF プロモーターの HRE 配列 (CACGT) は、マウスゲノムにも存在する。SNPrs17004038 の生物学的機能を調べるため、野生型マウス MIF プロモーター、SNP rs17004038 に対応する C A 変異体、および NanoLuc ルシフェラーゼ遺伝子上流に配置された HRE の変異/欠失を含むプラスミドを構築した。次に、これらのプラスミドを用いてルシフェラーゼレポーターアッセイを行った。ヒト細胞株を用いた先行研究と同様に、マウス MIF プロモーター (WT) の活性は、PCA における低酸素によって強固に促進された。対照的に、HRE の変異型 (mutHRE) と欠失型 (delHRE) は、低酸素による MIF プロモーターの活性化を完全に抑制した。さらに、変異型対立遺伝子 C A も、mutHRE や delHRE と同様に、低酸素による MIF プロモーターの活性化を完全に抑制した (図 2B)。

マウス神経幹細胞を用いた低酸素状態での MIF の神経細胞新生作用の解明

マウス神経幹細胞を安定的に維持培養している。神経幹細胞に低酸素暴露を行い、増殖・生存の変化を検討する。増殖はフローサイトメトリーを用いた BrdU 法で、生存 (抗アポトーシス) は TUNEL 法で解析しているが、現在のところ有意な結果は得られていない。

ヒト iPS 細胞を用いた統合失調症における低酸素-HIF-MIF 経路の機能の解明

ヒト iPS 細胞を用いた実験としては、統合失調症患者由来 iPS 細胞の樹立と集積を進めている。特に統合失調症との関連を見出した SNPrs17004038 に着目し、iPS 細胞を神経系細胞に分化させ、MIF の果たしている役割について解析を進める。

本研究により低酸素暴露に係る統合失調症の病態機序における MIF の機能の一端を明らかにした。MIF に着目した統合失調症の研究は世界に先駆けて報告しており、今後もさらに研究を進め、統合失調症の低酸素暴露に係る分子病態における MIF の役割を解明したいと考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Shirai Toshiyuki, Okazaki Satoshi, Tanifuji Takaki, Otsuka Ikuo, Horai Tadasu, Mouri Kentaro, Takemura Yukihiko, Aso Katsuro, Yamamoto Noriya, Hishimoto Akitoyo	4. 巻 29
2. 論文標題 Epigenome wide association study on methamphetamine dependence	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Addiction Biology	6. 最初と最後の頁 e13383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/adb.13383	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 Kogure Masanobu, Kanahara Nobuhisa, Miyazawa Atsuhiko, Shiko Yuki, Otsuka Ikuo, (9人略)、Okazaki Satoshi, Yamasaki Fumiaki, Nakata Yusuke, Watanabe Yoshinori, Niitsu Tomihisa, Hishimoto Akitoyo, Iyo Masaomi	4. 巻 14
2. 論文標題 Association of SLC6A3 variants with treatment-resistant schizophrenia: a genetic association study of dopamine-related genes in schizophrenia	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1334335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyt.2023.1334335	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 Shirai Toshiyuki, Okazaki Satoshi, Tanifuji Takaki, Otsuka Ikuo, Miyachi Masao, Okada Shohei, Shindo Ryota, Horai Tadasu, Mouri Kentaro, Takahashi Motonori, Kondo Takeshi, Ueno Yasuhiro, Hishimoto Akitoyo	4. 巻 44
2. 論文標題 Association study of a single nucleotide polymorphism in the hypoxia response element of the macrophage migration inhibitory factor gene promoter with suicide completers in the Japanese population	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 262 ~ 266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12410	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 Docherty Anna R., , Satoshi Okazaki (78 / 256番目)、他略	4. 巻 180
2. 論文標題 GWAS Meta-Analysis of Suicide Attempt: Identification of 12 Genome-Wide Significant Loci and Implication of Genetic Risks for Specific Health Factors	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Journal of Psychiatry	6. 最初と最後の頁 723 ~ 738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1176/appi.ajp.21121266	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 該当する

1. 著者名 Shindo Ryota, Tanifuji Takaki, Okazaki Satoshi, Otsuka Ikuo, Shirai Toshiyuki, Mouri Kentaro, Horai Tadasu, Hishimoto Akitoyo	4. 巻 9
2. 論文標題 Accelerated epigenetic aging and decreased natural killer cells based on DNA methylation in patients with untreated major depressive disorder	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 npj Aging	6. 最初と最後の頁 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41514-023-00117-1	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 Hasegawa Masashi, Tanifuji Takaki, Okazaki Satoshi, Otsuka Ikuo, Shirai Toshiyuki, Shindo Ryota, Horai Tadasu, Mouri Kentaro, Takahashi Motonori, Kondo Takeshi, Ueno Yasuhiro, Hishimoto Akitoyo	4. 巻 43
2. 論文標題 Association of two variable number of tandem repeats in the monoamine oxidase A gene promoter with suicide completion: The present study and meta analysis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 338 ~ 345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12344	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 Zhang Danmeng, Eguchi Noriomi, Okazaki Satoshi, Sora Ichiro, Hishimoto Akitoyo	4. 巻 -
2. 論文標題 Telencephalon Organoids Derived from an Individual with ADHD Show Altered Neurodevelopment of Early Cortical Layer Structure	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Stem Cell Reviews and Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12015-023-10519-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 Tanifuji Takaki, Okazaki Satoshi, Otsuka Ikuo, Mouri Kentaro, Horai Tadasu, Shindo Ryota, Shirai Toshiyuki, Hishimoto Akitoyo	4. 巻 322
2. 論文標題 Epigenetic clock analysis reveals increased plasma cystatin C levels based on DNA methylation in major depressive disorder	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Psychiatry Research	6. 最初と最後の頁 115103 ~ 115103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.psychres.2023.115103	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 Li Sen, Otsuka Ikuo, Tanifuji Takaki, Okazaki Satoshi, Horai Tadasu, Takahashi Motonori, Kondo Takeshi, Ueno Yasuhiro, Hishimoto Akitoyo	4. 巻 18
2. 論文標題 Ribosomal DNA gene copies are increased in blood and brain of Japanese schizophrenia patients	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0280694	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 Kimbrel Nathan A., Hishimoto Akitoyo, Okazaki Satoshi, Otsuka Ikuo, et al.	4. 巻 80
2. 論文標題 Identification of Novel, Replicable Genetic Risk Loci for Suicidal Thoughts and Behaviors Among US Military Veterans	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JAMA Psychiatry	6. 最初と最後の頁 135 ~ 135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamapsychiatry.2022.3896	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 該当する

1. 著者名 Takemura Yukihiro, Tanifuji Takaki, Okazaki Satoshi, Shinko Yutaka, Otsuka Ikuo, Horai Tadasu, Shirai Toshiyuki, Aso Katsuro, Yamamoto Noriya, Hishimoto Akitoyo	4. 巻 317
2. 論文標題 Epigenetic clock analysis in methamphetamine dependence	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry Research	6. 最初と最後の頁 114901 ~ 114901
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.psychres.2022.114901	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 Tanifuji Takaki, Otsuka Ikuo, Okazaki Satoshi, Horai Tadasu, So Ryuhei, Shiroiwa Kyoichi, Mouri Kentaro, Tanaka Motofumi, Ohmoto Nobuko, Sora Ichiro, Hirai Midori, Fukumoto Takumi, Ku Yonson, Hishimoto Akitoyo	4. 巻 78
2. 論文標題 Preventive effects of preoperative ramelteon on postoperative delirium in Asian elderly population: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, and a systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Asian Journal of Psychiatry	6. 最初と最後の頁 103282 ~ 103282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajp.2022.103282	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 Tanifuji Takaki, Otsuka Ikuo, Kimura Atsushi, Horai Tadasu, Okazaki Satoshi, Satake Wataru, Hishimoto Akitoyo	4. 巻 76
2. 論文標題 Successful electroconvulsive therapy for 22q11.2 deletion syndrome with Schizophrenia and Parkinson's disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 603 ~ 604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13467	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 Okazaki Satoshi, Kimura Ryo, Otsuka Ikuo, Tomiwa Kiyotaka, Funabiki Yasuko, Hagiwara Masatoshi, Murai Toshiya, Hishimoto Akitoyo	4. 巻 63
2. 論文標題 Epigenetic aging in Williams syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Child Psychology and Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1553 ~ 1562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcpp.13613	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 Okazaki Satoshi, Boku Shuken, Watanabe Yuichiro, Otsuka Ikuo, Horai Tadasu, Morikawa Ryo, Kimura Atsushi, Shimmyo Naofumi, Tanifuji Takaki, Someya Toshiyuki, Hishimoto Akitoyo	4. 巻 17
2. 論文標題 Polymorphisms in the hypoxia inducible factor binding site of the macrophage migration inhibitory factor gene promoter in schizophrenia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0265738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0265738	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 Okazaki Satoshi, Kimura Ryo, Otsuka Ikuo, Funabiki Yasuko, Murai Toshiya, Hishimoto Akitoyo	4. 巻 17
2. 論文標題 Epigenetic clock analysis and increased plasminogen activator inhibitor-1 in high-functioning autism spectrum disorder	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0263478
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0263478	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 Shinko Yutaka, Okazaki Satoshi, Otsuka Ikuo, Horai Tadasu, Kim Saehyeon, Tanifuji Takaki, Hishimoto Akitoyo	4. 巻 10
2. 論文標題 Accelerated epigenetic age and shortened telomere length based on DNA methylation in Nicolaidis-Baraitser syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Genetics & Genomic Medicine	6. 最初と最後の頁 e1876
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mgg3.1876	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 Kim Saehyeon, Okazaki Satoshi, Otsuka Ikuo, Shinko Yutaka, Horai Tadasu, Shimmyo Naofumi, Hirata Takashi, Yamaki Naruhisa, Tanifuji Takaki, Boku Shuken, Sora Ichiro, Hishimoto Akitoyo	4. 巻 42
2. 論文標題 Searching for biomarkers in schizophrenia and psychosis: Case control study using capillary electrophoresis and liquid chromatography time of flight mass spectrometry and systematic review for biofluid metabolites	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 42 ~ 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12223	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 Mullins Niamh, Satoshi Okazaki (19/265番目)、他略	4. 巻 91
2. 論文標題 Dissecting the Shared Genetic Architecture of Suicide Attempt, Psychiatric Disorders, and Known Risk Factors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological Psychiatry	6. 最初と最後の頁 313 ~ 327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopsych.2021.05.029	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 該当する

1. 著者名 Miyazawa Atsuhiko, Kanahara Nobuhisa, Kogure Masanobu, Otsuka Ikuo, Okazaki Satoshi, Watanabe Yoshinori, Yamasaki Fumiaki, Nakata Yusuke, Oda Yasunori, Hishimoto Akitoyo, Iyo Masaomi	4. 巻 49
2. 論文標題 A preliminary genetic association study of GAD1 and GABAB receptor genes in patients with treatment-resistant schizophrenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Biology Reports	6. 最初と最後の頁 2015 ~ 2024
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11033-021-07019-z	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 Tanifuji Takaki, Okazaki Satoshi, Otsuka Ikuo, Horai Tadasu, Shinko Yutaka, Kim Saehyeon, Sora Ichiro, Hishimoto Akitoyo	4. 巻 Volume 17
2. 論文標題 Association of Two Variable Number of Tandem Repeats in the Monoamine Oxidase A Gene Promoter with Schizophrenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropsychiatric Disease and Treatment	6. 最初と最後の頁 3315 ~ 3323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/NDT.S338854	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 白井 寿行 , 岡崎 賢志 , 谷藤 貴紀 , 大塚 郁夫 , 毛利 健太郎 , 菱本 明豊	4. 巻 21
2. 論文標題 精神疾患とエピゲノム、そしてエピゲノム年齢	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 仁明会精神医学研究51 ~ 71	6. 最初と最後の頁 51 ~ 71
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 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 岡崎賢志、谷藤貴紀、大塚郁夫、蓬萊政、山木愛久、菱本明豊
2. 発表標題 Epigenetic Clock Analysis in Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorder
3. 学会等名 第23回日本抗加齢医学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 谷藤貴紀、岡崎賢志、大塚郁夫、毛利健太郎、蓬萊政、新藤良太、白井寿行、菱本明豊
2. 発表標題 うつ病患者におけるエピジェネティッククロック解析とメチル化推定に基づくシスタチンCの増加
3. 学会等名 第23回日本抗加齢医学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 谷藤貴紀, 長谷川雅史, 岡崎賢志, 大塚郁夫, 白井寿行, 新藤良太, 蓬萊政, 毛利健太郎, 高橋玄倫, 近藤 武史, 上野易弘, 菱本明豊
2. 発表標題 自殺既遂者におけるMAOA遺伝子プロモーター領域のミニサテライト多型の関連解析とメタアナリシス
3. 学会等名 第45回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 白井寿行, 竹村幸洋, 谷藤貴紀, 岡崎賢志, 大塚郁夫, 新光穰, 岡田将平, 宮地真生, 蓬萊政, 毛利健太郎, 麻生克郎, 山本訓也, 菱本明豊
2. 発表標題 メタンフェタミン依存症におけるエピジェネティ・クロック解析
3. 学会等名 第45回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡崎賢志, 大塚郁夫, 沼田周助, 蓬萊政, 毛利健太郎, 朴秀賢, 大森哲郎, 曾良一郎, 菱本明豊
2. 発表標題 日本人統合失調症患者由来の血液試料を用いたエピジェネティクスの年齢の解析
3. 学会等名 第44回日本生物学的精神医学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷藤貴紀, 新光穰, 岡崎賢志, 大塚郁夫, 蓬萊政, 白井寿行, 菱本明豊
2. 発表標題 ニコライデス・パライスター症候群におけるエピジェネティクスの年齢とテロメアの解析
3. 学会等名 第44回日本生物学的精神医学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩崎 笙、岡崎 賢志、蓬萊 政、青山 慎介
2. 発表標題 高コルチゾール血症に伴う精神症状に対して抗精神病薬を投与中にカタトニアを呈し、ロラゼパムが奏効した一例
3. 学会等名 第131回近畿精神神経学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Satoshi Okazaki, Ikuo Otsuka, Shusuke Numata, Tadasu Horai, Kentaro Mouri, Shuken Boku, Tetsuro Ohmori, Ichiro Sora, Akitoyo Hishimoto
2. 発表標題 Epigenetic clock analysis of blood samples from Japanese schizophrenia patients
3. 学会等名 7th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 蓬萊 政、青山 慎介、木村 敦、新名 尚史、平田 尚士、岡崎 賢志、江口 典臣、山木 愛久、新光 穰、曽良 一郎
2. 発表標題 精神病性障害に対するブレクスピプラゾールの使用経験
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

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	江口 典臣 (Eguchi Noriomi) (80814566)	神戸大学・医学部附属病院・助教 (14501)	

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	蓬萊 政 (Horai Tadasu) (90817826)	神戸大学・医学部附属病院・講師 (14501)	

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