

平成 30 年 5 月 23 日現在

機関番号：82609

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26870878

研究課題名(和文)統合失調症においてストレスがテロメア短縮を引き起こす分子基盤の解明

研究課題名(英文) Study on molecular mechanism for telomere shortening induced by stress exposure on schizophrenia

研究代表者

鳥海 和也 (TORIUMI, Kazuya)

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・主任研究員

研究者番号：10549421

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：ストレス、テロメア短縮、統合失調症という三者を結ぶ分子基盤を明らかにすることを目的とし、テロメア異常という今までにない新たな観点から統合失調症を捉え、新規治療法や診断法の開発を行うための基盤となる研究を行った。本研究の結果、日本人統合失調症患者の末梢血ゲノムにおいてもテロメアの短縮が認められ、テロメア短縮が人種によらず、統合失調症患者に普遍的に生じている異常であることを明らかにした。また、第二世代抗精神病薬の治療効果の背景にテロメア短縮の改善という現象があり、統合失調症の神経新生減少、陰性症状、認知記憶障害という病態生理には海馬におけるテロメアの短縮が関与していることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：First, we found that leukocyte telomere length in Japanese patients with schizophrenia was shorter than that in healthy subjects. Second, we recognized that subchronic treatment of second-generation antipsychotics such as Risperidone (RIS), but not first-generation antipsychotics, elevated brain-derived neurotrophic factor level via 5-HT2A antagonism and increased telomerase (TERT) expression in the hippocampus. Finally, RIS improved the telomere shortening in a telomerase activity-dependent manner, the impairment of adult neurogenesis in the dentate gyrus, and some behavioral deficits shown in the mice exposed social isolation rearing stress. These findings suggested that the therapeutic effects of RIS might be mediated by telomerase activation, probably via the enhanced neurogenesis in the dentate gyrus. Furthermore, decrease of telomerase activity might be related to negative symptom, cognitive impairment, and prepulse inhibition deficits, but not positive symptom.

研究分野：神経精神薬理

キーワード：テロメア 統合失調症 抗精神病薬 神経新生

## 1. 研究開始当初の背景

統合失調症の発症には、神経発達期における過剰なストレス負荷などの環境要因が脳の正常な発達を障害するという『発達障害仮説』が提唱されており、それを支持する臨床学的・基礎科学的データが蓄積しつつある。その中、欧米の統合失調患者の末梢血ゲノムサンプルにおいて、テロメアが有意に短縮していることが報告された (Kao et al. Mol Psychiatry 2008)。加えて、神経発達期のストレス負荷はテロメア短縮を引き起こすことが相次いで報告された (Epel et al. PNAS 2004; Entringer et al. PNAS 2011)。テロメアはその長さにより細胞の分裂可能回数を規定しているため、その異常は細胞の分裂障害を引き起こすことが推測される。実際に、神経幹細胞におけるテロメアの異常がその細胞分裂の障害を生じ、さらに神経細胞への分化障害も生じることが報告されている (Ferron et al. J Neurosci 2009)。特に、海馬の歯状回においては成体になっても神経幹細胞が存在し神経新生を行っているが、この部位にテロメア伸長酵素 (テロメラゼ) の阻害剤を局所注入すると、神経新生の減少が生じ、統合失調症の陰性症状様・うつ様の行動異常が惹起されることが報告されている (Zhou et al. J Neurosci, 2011)。この神経新生の減少は、統合失調症の発症に関与していると考えられており、患者で認められる所見と一致している。

## 2. 研究の目的

神経発達期のストレス負荷により引き起こされるテロメアの異常は、神経発達障害及び成体期における神経新生の障害をもたらすことで統合失調症の発症に関与している可能性が示唆されるものの、これまでその分子基盤について詳細に検討したという報告はない。そこで、本研究では、「ストレス」、「テロメア短縮」、「統合失調症」という三者を結ぶ分子基盤を明らかにすることを目的とし、テロメア異常という今までにない新たな観点から統合失調症を捉え、新しい治療法や診断法の開発を行うための基盤となる研究を行った。

## 3. 研究の方法

統合失調症患者におけるテロメア長の測定に関する実験は、倫理委員会の承認を得て、被験者にはインフォームドコンセントの文書にて同意を得て行われた。統合失調症患者 42 名 (男/女=23/19; 平均年齢 49.81 歳)、健常者 56 名 (男/女=30/26; 平均年齢 46.84 歳) を対象とし、テロメア長の測定はリアルタイム PCR により行った。

野生型マウスへの抗精神病薬の投与は、8 週齢より 2 週間行った。第一世代抗精神病薬として、ハロペリドール、第二世代抗精神病薬として、オランザピン、リスペリドン、アリピプラゾールを用いた。各種拮抗薬投与の

実験においては、5-HT<sub>2A</sub> 受容体拮抗薬 R96544、5-HT<sub>1D</sub> 受容体拮抗薬 BRL15572、 $\alpha$ 2 受容体拮抗薬 RS97748 を、8 週齢より 2 週間皮下投与を行った。

ストレス負荷による統合失調症マウスモデルは、3 週齢から 8 週齢まで社会的隔離飼育ストレスを負荷することにより作成した。また、6~8 週齢の間にリスペリドンを 2 週間投与した群、及びさらにテロメラゼ阻害剤 Azidothymidine (AZT) を投与した群を作成した。さらに、組織化学的な解析においては、8 週齢時に、5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU, 75mg/kg) を 2 時間おきに 3 回腹腔投与し、最終投与 24 時間後、脳を取り出し、免疫染色を行った。

## 4. 研究成果

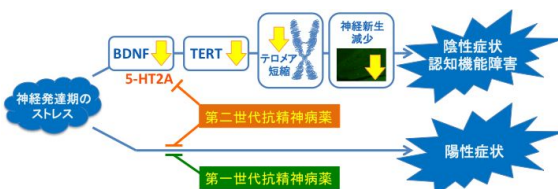
まず、末梢血ゲノムサンプルを用い、日本人統合失調症患者においても、テロメアの短縮が認められるかについて検討した。その結果、先行研究と同様に、日本人統合失調症患者では欧米での結果と同様に、有意にテロメア長の短縮が認められた。

次に、このテロメア短縮の原因として、抗精神病薬の服用の影響が疑われたため、野生型マウスに抗精神病薬を連続投与し、テロメア長への影響を評価した。8 週齢のマウスに 2 週間投与を行ったところ、オランザピン、リスペリドン、アリピプラゾールなどの第二世代抗精神病薬において、海馬でのテロメア長の伸長が確認された。一方で、主にドパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗作用のみをもつ第一世代抗精神病薬ハロペリドールでは、この伸長効果は認められなかった。

第二世代抗精神病薬は様々な受容体に対する拮抗作用を介してその治療効果を有することが知られている。そこで第二世代抗精神病薬のどの受容体に対する拮抗作用が海馬でのテロメア伸長をもたらしたのかについて検討を行った。まず、簡単に検討をつけるために、各抗精神病薬と受容体との結合力とテロメア伸長効果の間の相関を確認したところ、5-HT<sub>1D</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、 $\alpha$ 2 受容体の拮抗作用がテロメア伸長に関与する可能性が示唆された。そこで、つぎにこれら受容体に対する選択的な拮抗薬を野生型マウスに連続投与し、海馬テロメア長への影響を評価したところ、5-HT<sub>2A</sub> 受容体に対する拮抗薬でのみテロメアの伸長作用が認められた。さらに、5-HT<sub>2A</sub> 受容体アンタゴニストの投与により、海馬での BDNF 量の増加、及びテロメア伸長酵素であるテロメラゼ (TERT) の発現を増加させ、テロメア伸長を引き起こしていることがわかった。また、BDNF 受容体のひとつである TrkB のアゴニストを投与しても TERT の発現が増加したことから、5-HT<sub>2A</sub> 受容体の拮抗作用は BDNF の増加、TERT 発現増加を介して、テロメア伸長に関与している可能性が示唆された。

さらに、ストレス負荷がテロメア短縮をもたらす分子メカニズムを同定するために、社会的隔離飼育マウスから海馬を単離し、PCR-array によってテロメア関連遺伝子の網羅的な発現解析を行った。その結果、5 つのテロメア関連遺伝子において有意な発現変動を見出した。

最後に、第二世代抗精神病薬の海馬でのテロメア伸長効果とその抗精神病作用に関与しているかについて検討した。まず、統合失調症のモデルマウスとして3週齢から8週齢まで社会的隔離飼育ストレスを負荷したモデルを作成し、行動量増加、社会性行動の低下、認知機能障害、PPI 障害など統合失調症様行動障害を呈することを明らかにした。これらのマウスに、第二世代抗精神病薬としてリスペリドンを6週齢から8週齢まで投与した群、またリスペリドンとテロメラーゼ阻害剤である AZT を併用投与した群を作成し、同様の行動試験を行った。その結果、リスペリドンの投与は上記の行動異常を改善したが、AZT を併用投与すると社会性行動の低下、認知機能障害、PPI 障害に対するリスペリドンの改善効果は消失した。一方で、行動量の増加に関しては、リスペリドンの改善効果を AZT は失効しなかった。さらに、生化学的及び BrdU を用いた組織化学的解析の結果、行動学的解析結果に類似して、社会的隔離飼育ストレスにより海馬での神経新生は有意に減少し、その減少はリスペリドンの投与により改善することが明らかとなった。また、この時の海馬におけるテロメア長は短縮しており、BDNF の減少、TERT 発現量の減少も併せて検出され、これらもリスペリドンにより改善することが示された。しかしながら、AZT の併用投与された群においては、神経新生の減少およびテロメア長短縮に対するリスペリドンの効果が失われた。これらの一連の結果は、第二世代抗精神病薬による陰性症状及び認知機能障害への治療効果の背景には、テロメアの伸長効果、海馬神経新生の回復があり、それらは陽性症状の改善効果には関与していない可能性が示唆するものである。テロメア伸長効果をもたない第一世代抗精神病薬では陽性症状への治療効果しか示さないことも、本研究結果と一致する。



## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計 18 件)

1. Toriumi K, Tanaka J, Mamiya T, Alkam T, Kim HC, Nitta A, Nabeshima T. (2018)

*Shati/Nat8l* knockout mice show behavioral deficits ameliorated by atomoxetine and methylphenidate. *Behav Brain Res* 339: 207-214. 査読有り

doi: 10.1016/j.bbr.2017.11.040

2. 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 Y, 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. 査読有り  
doi: 10.1111/pcn.12613
3. Usui N, Araujo DJ, Kulkarni A, Co M, Ellegood J, Harper M, Toriumi K, Lerch JP, Konopka G. (2017) Foxp1 regulation of neonatal vocalizations via cortical development. *Genes Dev* 31: 2039-2055. 査読有り  
doi: 10.1101/gad.305037.117
4. Araujo DJ, Toriumi K, Escamilla C, Kulkarni A, Anderson A, Harper M, Usui N, Ellegood J, Lerch J, Birnbaum S, Tucker H, Powell C, Konopka G. (2017) Foxp1 in forebrain pyramidal neurons controls gene expression required for spatial learning and synaptic plasticity. *J Neurosci* 37: 10917-10931. 査読有り  
doi: 10.1523/JNEUROSCI.1005-17.2017
5. Tran TV, Shin EJ, Nguyen LTL, Lee Y, Kim DJ, Jeong JH, Jang CG, Nah SY, Toriumi K, Nabeshima T, Yamada K, Kim HC. (2018) Protein kinase C gene depletion protects against methamphetamine-induced impairments in recognition memory and ERK1/2 signaling via up-regulation of glutathione peroxidase-1 gene. *Mol Neurobiol* 55: 4136-4159. 査読有り  
doi: 10.1007/s12035-017-0638-8
6. Tran TV, Shin EJ, Jeong JH, Jang CG, Lei XG, Toriumi K, Yamada K, Nabeshima T, Kim HC. (2017) Protective potential of the glutathione peroxidase-1 gene in abnormal behaviors induced by phencyclidine in mice. *Mol Neurobiol* 54: 7042-7062. 査読有り  
doi: 10.1007/s12035-016-0239-y
7. Miyashita M, Watanabe T, Ichikawa T, Toriumi K, Horiuchi Y, Kobori A, Kushima I, Hashimoto R, Fukumoto M, Koike S, Ujike H, Arinami T, Tatebayashi Y, Kasai K, Takeda M, Ozaki N, Okazaki Y, Yoshikawa T, Amano N,

- Washizuka S, Yamamoto H, Miyata T, Itokawa M, Yamamoto Y, Arai M. (2016) The regulation of soluble receptor for AGEs contributes to carbonyl stress in schizophrenia. *Biochem Biophys Res Commun* 479: 447-452. 査読有り  
doi: 10.1016/j.bbrc.2016.09.074
8. Toriumi K, Oki M, Muto E, Tanaka J, Mouri A, Mamiya T, Kim HC, Nabeshima T. (2016) Prenatal phencyclidine treatment induces behavioral deficits through impairment of GABAergic interneurons in the prefrontal cortex. *Psychopharmacology* 233: 2373-2381. 査読有り  
doi: 10.1007/s00213-016-4288-8
  9. 新井誠, 宮下光弘, 小堀晶子, 堀内泰江, 鳥海和也, 糸川昌成. (2016) 糖化ストレスマーカーと統合失調症. *日本生物学的精神医学会誌*. 27: 8 -14. 査読無し  
doi: 10.11249/jsbpjpp27.1\_8
  10. 新井誠, 宮下光弘, 小堀晶子, 井上智子, 堀内泰江, 鳥海和也, 内田美樹, 畠山幸子, 小幡菜々子, 野原泉, 糸川昌成. (2016) 臨床医学分野における人材育成の強化. *日本生物学的精神医学会誌*. 27: 163-167. 査読無し  
doi: 10.11249/jsbpjpp27.3\_163
  11. Toriumi K, Mamiya T, Song Z, Honjo T, Watanabe H, Tanaka J, Kondo M, Mouri A, Kim H-C, Nitta A, Fukushima T, Nabeshima T. (2015) Deletion of SHATI/NAT8L decreases the N-acetylaspartate content in the brain and induces behavioral deficits, which can be ameliorated by administering N-acetylaspartate. *Eur Neuropsychopharmacol* 25: 2108-2117. 査読有り  
doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.08.003
  12. Aoyama Y, Toriumi K, Mouri A, Hattori T, Ueda E, Shimato A, Sakakibara N, Soh Y, Mamiya T, Nagai T, Kim H-C, Hiramatsu M, Nabeshima T, Yamada K. (2015) Prenatal nicotine exposure impairs the proliferation of neuronal progenitors, leading to fewer glutamatergic neurons in the medial prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 41: 578-589. 査読有り  
doi: 10.1038/npp.2015.186
  13. 新井誠, 小堀晶子, 宮下光弘, 鳥海和也, 堀内泰江, 畠山幸子, 内田美樹, 井上智子, 糸川昌成. (2015) カルボニルストレス代謝障害と統合失調症. *日本生物学的精神医学会誌* 26: 27-33.  
doi: 10.11249/jsbpjpp.26.1\_27
  14. Arai M, Miyashita M, Kobori, A, Toriumi K, Horiuchi Y, Itokawa M. (2014) Carbonyl stress and schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 68: 655-665. 査読有り  
doi: 10.1111/pcn.12216
  15. Aoyama Y, Mouri A, Toriumi K, Koseki T, Narusawa S, Ikawa N, Mamiya T, Nagai T, Yamada K, Nabeshima T. (2014) Clozapine ameliorates epigenetic and behavioral abnormalities induced by phencyclidine through activation of dopamine D1 receptor. *Int J Neuropsychopharmacol* 17: 723-737. 査読有り  
doi:10.1017/S1461145713001466
  16. Toriumi K, Kondo M, Nagai T, Hashimoto R, Ohi K, Song Z, Tanaka J, Mouri A, Koseki T, Yamamori H, Furukawa-Hibi Y, Mamiya T, Fukushima T, Takeda M, Nitta A, Yamada K, Nabeshima T. (2014) Deletion of SHATI/NAT8L increases dopamine D1 receptor on the cell surface in the nucleus accumbens, accelerating methamphetamine dependence. *Int J Neuropsychopharmacol* 17: 443-453. 査読有り  
doi: 10.1017/S1461145713001302
  17. 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. 査読有り  
doi: 10.1093/schbul/sbt129
  18. 宮下光弘, 新井誠, 市川智恵, 鳥海和也, 小堀晶子, 天野直二, 糸川昌成. (2014) カルボニルストレスからみた治療抵抗性統合失調症の理解と今後の展開. *臨床精神薬理* 17: 1631-1636. 査読無し  
<https://www.molcom.jp/products/detail/94537/>
- [学会発表](計 32 件)
1. Toriumi K, Miyashita M, Horiuchi Y, Nohara I, Obata N, Konopka G, Itokawa M, Dan T, Miyata T, Arai M. Effect of deficiency of vitamin B6 on mouse behavior and monoaminergic system. WPA XVII World Congress of Psychiatry, 2017.
  2. 小池伸, 西本翔一, 川村久美子, 鳥海和也, 新井誠, 小笠原裕樹. グリオキサラーゼⅠ欠損マウス脳内のメチルグリオキサールの測定. 第 39 回日本生物学的精神医学会・第 47 回日本神経精神薬理学会,

- 2017.
3. Usui N, Araujo D, Co M, Berto S, Harper M, Toriumi K, Tucker HO, Konopka G. Post-translational modification of FOXP1 in the developing brain. 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016.
  4. Miyashita M, Arai M, Toriumi K, Ichikawa T, Horiuchi Y, Kobori A, Takahashi K, Tokunaga T, Ishimoto K, Yuzawa H, Usami S, Yoshikawa T, Okazaki Y, Washizuka S, Amano N, Takizawa S, Miyata T, \*Itokawa M. High-dose pyridoxamine add-on treatment for schizophrenia with enhanced carbonyl stress. Neuroscience 2016, 2016.
  5. Toriumi K, Miyashita M, Kobori A, Horiuchi Y, Nohara I, Obata N, Itokawa M, Konopka G, Arai M. Effect of deficiency of vitamin B6 on mouse behavior and monoaminergic system. Neuroscience 2016, 2016.
  6. Araujo DJ, Toriumi K, Escamilla CO, Harper M, Anderson AG, Berto S, Tucker HO, Powell C, Konopka G. Brain region-specific contributions of Foxp1 to autism-related phenotypes. Neuroscience 2016, 2016.
  7. Usui N, Araujo D, Co M, Berto S, Harper M, Toriumi K, Tucker HO, Konopka G. Post-translational modification of FOXP1 in the developing brain. Neuroscience 2016, 2016.
  8. 鳥海和也、宮下光弘、小堀晶子、堀内泰江、野原泉、小幡菜々子、糸川昌成、Genevieve Konopka、新井誠 ビタミン B6 欠乏がマウスの行動及びモノアミン神経系に与える影響について 第 59 回日本神経化学会・第 38 回日本生物学的精神医学会合同年会, 2016.
  9. Usui N, Araujo D, Co M, Harper M, Toriumi K, Tucker HO, Konopka G. Post-translational modification of FOXP1 in the brain development and ASD. 第 59 回日本神経化学会大会・第 38 回日本生物学的精神医学会合同年会, 2016.
  10. 宮下光弘、新井誠、鳥海和也、堀内泰江、市川智恵、小堀晶子、高橋克昌、徳永太郎、石本佳代、湯澤公子、宇佐美慧、吉川武男、岡崎祐士、鷲塚伸介、天野直二、滝澤俊也、宮田敏男、糸川昌成。カルボニルストレスが亢進する統合失調症 に対するピリドキサミン大量療法の効果の検証。第 38 回日本生物学的精神医学会合同年会, 2016.
  11. 宮下光弘、渡邊琢夫、堀内泰恵、鳥海和也、小堀晶子、吉川武男、鷲塚伸介、山本博、糸川昌成、山本靖彦、新井誠。統合失調症における新たなカルボニルストレス脆弱性。第 112 回日本精神神経学会, 2016.
  12. Kobori A, Hatakeyama S, Horiuchi Y, Toriumi K, Miyashita M, Itokawa M, Arai H, Arai M. Investigating the association of plasma pentosidine/serum pyridoxal and cognitive impairment of schizophrenia. 14th IGAKUKEN International Symposium, 2016.
  13. Arai M, Horiuchi Y, Kobori A, Miyashita M, Toriumi K, Hashimoto H, Itokawa S. Pentosidine accumulation in the pathophysiology of Schizophrenia. Neuroscience 2015, 2015.
  14. Kobori A, Hatakeyama S, Horiuchi Y, Toriumi K, Miyashita M, Itokawa M, Arai H, Arai M. Study for the effect of carbonyl stress makers on cognitive impairment of schizophrenia. Neuroscience 2015, 2015.
  15. Toriumi K, Miyashita M, Ichikawa T, Nohara I, Kobori A, Obata N, Horiuchi Y, Arai M, Hashimoto H, Itokawa M. Telomere shortening in the hippocampus is associated with negative symptom-like behavioral deficits in schizophrenia. Neuroscience 2015, 2015.
  16. Toriumi K, Miyashita M, Ichikawa T, Kobori A, Arai M, Horiuchi Y, Arai M, Nohara I, Obata N, Itokawa M. Telomere shortening in the hippocampus is associated with the negative symptoms of schizophrenia. 12th World Congress of Biological Psychiatry. Megaron Athens International Conference Centre, 2015.
  17. Kobori A, Hatakeyama S, Arai M, Horiuchi Y, Toriumi K, Miyashita M, Arai H, Itokawa M. Effect of carbonyl stress on cognitive impairment in schizophrenia patients. 12th World Congress of Biological Psychiatry. Megaron Athens International Conference Centre, 2015.
  18. 小堀晶子、畠山幸子、堀内泰江、鳥海和也、宮下光弘、糸川昌成、新井平伊、新井誠。統合失調症の認知機能障害に対するカルボニルストレスの影響。第 45 回日本神経精神薬理学会・第 37 回日本生物学的精神医学会, 2015.
  19. 鳥海和也、宮下光弘、市川智恵、新井麻由美、野原泉、小堀晶子、堀内泰江、橋本均、糸川昌成、新井誠。海馬のテロメア短縮は統合失調症の陰性症状及び認知機能障害に関与する。第 45 回日本神経精神薬理学会・第 37 回日本生物学的精神医学会

- 学会, 2015.
20. 新井誠、堀内泰江、小堀晶子、鳥海和也、畠山幸子、宮下光弘、糸川昌成. 糖化・酸化ストレスと関連する統合失調症の病態研究. 第 45 回日本神経精神薬理学会・第 37 回日本生物学的精神医学会, 2015.
  21. 堀内泰江、鳥海和也、糸川昌成、岡野栄之、新井誠. 統合失調症患者由来神経細胞-グリア間代謝的相互作用の解析. 第 48 回精神神経系薬物治療研究報告会, 2015.
  22. 新井誠, 宮下光弘, 小堀晶子, 堀内泰江, 鳥海和也, 畠山幸子, 内田 美樹, 井上 智子, 糸川昌成. 統合失調症の代謝障害としてのカルボニルストレスとその予防法に関する研究. 第 14 回世田谷医師会医学会, 2014.
  23. Toriumi K, Miyashita M, Ichikawa T, Arai M, Nohara I, Obata N, Kobori A, Horiuchi Y, Arai M, Itokawa M. Telomere shortening in the hippocampus is associated with negative symptom-like behavioral deficits and cognitive impairment in schizophrenia. 第 24 回日本臨床精神神経薬理学会・第 44 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 2014.
  24. Arai M, Miyashita M, Kobori A, Toriumi K, Horiuchi Y, Rabbani N, Thornalley PJ, Itokawa M. Research on dicarbonyl accumulation and AGEs formation in schizophrenia. 9<sup>th</sup> International Conference on Early Psychosis - To the New Horizon, 2014.
  25. Kobori A, Miyashita M, Hatakeyama S, Toriumi K, Arai M, Arai H, Itokawa M. Association study of cognitive impairment with carbonyl stress in schizophrenia patients. 9<sup>th</sup> International Conference on Early Psychosis - To the New Horizon, 2014.
  26. Arai M, Miyashita M, Kobori A, Toriumi K, Horiuchi Y, Rabbani N, Thornalley PJ, Itokawa M. Idiopathic carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. 9<sup>th</sup> International Conference on Early Psychosis - To the New Horizon, 2014.
  27. 新井誠, 宮下光弘, 小堀晶子, 堀内泰江, 鳥海和也, 畠山幸子, N Rabbani, PJ Thornalley, 糸川昌成. 統合失調症における終末糖化産物蓄積を早期に予防するための研究. 第 18 回日本精神保健・予防学会, 2014.
  28. 新井誠、小堀晶子、宮下光弘、堀内泰江、鳥海和也、畠山幸子、糸川昌成. 医学・薬学系シンポジウム：疾患と AGEs：カルボニルストレス性統合失調症の病因とその病態に関する研究. 第 24 回日本メイラード学会, 2014.
  29. 新井誠、宮下光弘、堀内泰江、鳥海和也、小堀晶子、畠山幸子、Naila Rabbani, Paul J Thornalley、糸川昌成. 細胞培養株を用いた統合失調症のカルボニルストレス回避のための研究. 第 87 回日本生化学学会, 2014.
  30. 新井誠、宮下光弘、小堀晶子、堀内泰江、鳥海和也、畠山幸子、糸川昌成. 統合失調症における終末糖化産物の臨床的意義に関する研究. 第 19 回日本神経精神医学会, 2014.
  31. 新井誠、宮下光弘、小堀晶子、堀内泰江、鳥海和也、畠山幸子、糸川昌成. シンポジウム 15：酸化ストレス・炎症と精神疾患：カルボニルストレス代謝障害と統合失調症, 第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学学会大会合同年会, 2014.
  32. Toriumi K, Miyashita M, Ichikawa T, Kobori A, Nohara I, Arai M, Obata N, Itokawa M. Effect of antipsychotics on telomere length in the hippocampus. CINP2014, 2014.
- 〔図書〕(計 0 件)
- 〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 件)  
取得状況(計 0 件)
- 〔その他〕  
ホームページ等
1. 東京都医学総合研究所 研究者実績検索  
[http://www.igakuken.or.jp/research\\_search/?authName=%E9%B3%A5%E6%B5%B7%E5%92%8C%E4%B9%9F&startyear=&endyear=2018&title=&journal=&match=0&ppage=10#](http://www.igakuken.or.jp/research_search/?authName=%E9%B3%A5%E6%B5%B7%E5%92%8C%E4%B9%9F&startyear=&endyear=2018&title=&journal=&match=0&ppage=10#)
  2. 東京都医学総合研究所 統合失調症プロジェクト  
<http://www.igakuken.or.jp/schizo-dep/>
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
鳥海和也 (TORIUMI, Kazuya)  
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・主任研究員  
研究者番号：10549421
  - (2) 研究分担者  
なし
  - (3) 連携研究者  
なし
  - (4) 研究協力者  
なし