

令和 4 年 5 月 20 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K06977

研究課題名(和文)カルボニルストレスによる統合失調症発症機構の解明

研究課題名(英文)Study on mechanism underlying schizophrenia development by carbonyl stress

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) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：メチルグリオキサール(MG)は反応性・毒性の高い物質である。我々はこれまで統合失調症患者において、このMGの解毒酵素であるGLO1の機能障害を有し、またMG除去機能をもつビタミンB6(VB6)濃度が低い一群がいることを報告してきた。本研究では、Glo1ノックアウト(KO)マウスにVB6欠乏餌を与えることで、病態を反映したモデルマウスを作製し、MG解毒機構の障害が脳機能に及ぼす影響を評価した。その結果、当該マウスは脳内でMG蓄積を生じ、統合失調症様行動障害を示した。また、前頭前皮質ではミトコンドリア機能関連遺伝子の発現異常により、呼吸鎖障害及び酸化ストレス亢進が生じていることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回明らかになった結果は、MG除去機構の障害であるGLO1機能障害とVB6欠損が組み合わさることで、脳内においてMGが蓄積し、前頭皮質におけるミトコンドリアの機能障害及び酸化ストレスの亢進が生じ、結果として統合失調症様行動障害を引き起こされていることを示唆するものである。本研究結果は、MG除去機構の障害が統合失調症の発症に関与していることを示した初めての研究成果である。本研究で明らかになった障害メカニズムを考慮すると、MG除去機構障害(GLO1機能障害とVB6欠損)を有する患者さんに対しては、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戦略として有効である可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Methylglyoxal (MG) is a highly reactive and toxic molecule. We have previously reported that a subgroup of patients with schizophrenia showed dysfunction of GLO1, an enzyme to detoxify MG, and low levels of vitamin B6 (VB6), which works as a scavenger against MG. In this study, we generated a novel mouse model that reflects the pathological condition by feeding Glo1 knockout (KO) mice with a VB6-deficient diet, and evaluated the effects of the impaired MG detoxification mechanism on brain function. As a result, the mice showed MG accumulation in the brain and exhibited schizophrenia-like behavioral deficits. In addition, the mice exhibited abnormal expression of genes related to mitochondrial function in the prefrontal cortex, leading to dysfunction of mitochondrial respiratory chain and enhanced oxidative stress.

研究分野：精神行動薬理学

キーワード：カルボニルストレス 統合失調症 メチルグリオキサール GLO1 ビタミンB6 ミトコンドリア 酸化ストレス 前頭皮質

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

体内における過剰なグルコース状態は、タンパク質に非酵素的糖化反応(メイラード反応)を生じ、終末糖化産物(AGEs: Advanced Glycation End-Products)を生成する。タンパク質上のAGEs形成は、機能喪失を生じ、活性や物性に大きな影響を与えることが知られている。また、AGEsに対する受容体(RAGE)を介した炎症反応も生体に重大な影響を及ぼし得る。このようなAGEsによる「カルボニルストレス」は、糖尿病合併症や動脈硬化、腎障害、関節リウマチ、アルツハイマー病など、多岐にわたる疾患の一要因として考えられており、AGEsの形成阻害はそれら疾患に対する有効な予防法・治療法として期待されている。

メチルグリオキサール(MG)は、解糖系の副産物として生じる反応性の高い α -ケトアルデヒドの一種である¹。MGの蓄積はミトコンドリアの機能低下や活性酸素種(ROS)の生成を生じ、酸化ストレスを増加させ、様々な組織や臓器の損傷を引き起こすことが知られている²。また、MGはタンパク質やDNAなどの生体分子と反応することで、終末糖化産物(AGEs)を形成し、正常な機能を喪失させることが知られている^{3,4}。毒性の高いMGを除去するために、生体内では様々な解毒システムが協働しており、Glyoxalase 1(GLO1)及びGLO2によりMGを酵素的に分解するグリオキサラーゼシステムやビタミンB6(VB6)によるMGのスカベンジシステムなどが知られている。

統合失調症は、幻覚や妄想などの陽性症状、快感消失や感情の平板化などの陰性症状、そして認知機能障害を特徴とする精神疾患である⁵。我々はこれまで、統合失調症患者内にGLO1遺伝子内に酵素活性を低下させる新規のパリアント及びフレームシフトを有する一群が存在することを報告してきた⁶。さらに、約35%の統合失調症患者では、末梢血中のVB6(ピリドキサル)濃度が正常値以下であることも報告してきている(男性:6 ng/ml未満、女性:4 ng/ml未満と定義)⁶⁻⁸。これら統合失調症患者に認められたMG解毒機構の障害は、MGの蓄積を介して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不明な点が多かった。

2. 研究の目的

本研究課題では、Glo1遺伝子の欠損(遺伝的要因)とVB6の欠乏(環境的要因)を組み合わせ、MG除去機能に障害を有する統合失調症患者の病態に即した新たなモデルマウスを作製し、網羅的な遺伝子発現解析、及び神経科学的・行動薬理的解析を行うことで、カルボニルストレスにより脳内で生じる分子病態を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

VB6は一部が腸内細菌により合成されるが、主として食物の摂取により供給される。そこで、8週令雄のGlo1 KO・WTマウスに、上述のVB6欠乏餌(ビタミンB6含有量5 μ g/100gペレット)・コントロール餌(ビタミンB6含有量1.4mg/100gペレット)を4週間給餌することにより、WT/VB6(+): コントロール群、WT/VB6(-): VB6欠乏群、KO/VB6(+): Glo1遺伝子欠損群、KO/VB6(-): Glo1遺伝子欠損とVB6欠乏のコンビネーション効果群という4群のマウスモデルを作製した。その上で、一連の行動試験バッテリーを用い、統合失調症様行動異常の評価を行った。

生化学的な解析として、各群の脳組織を採取し、HPLCによりMGの測定を行い、MGの蓄積レベル及び蓄積脳部位を同定した。また、前頭皮質(PFC)からミトコンドリアを単離してFlux analyzerにより呼吸鎖機能を評価した。酸化ストレスマーカーとして、H₂O₂や8-hydroxy-2'-deoxyguanosine(8-OHdG)、マロンジアルデヒド(MDA)などの定量を行った。

また、各群のPFC、線条体、海馬の3部位よりRNAを抽出し、次世代シーケンサーを用いて網羅的に遺伝子発現の定量(RNA-seq)を行い、得られたデータから、VB6欠乏群、Glo1遺伝子欠損群、そしてコンビネーション効果群において、大きく発現変動した遺伝子を同定した。さらに、ネットワーク解析(WGCNA: Weighted Gene Co-expression Network Analysis)とGene Ontology解析により、障害を受ける分子ネットワークや細胞種、生体機能、脳部位などを特定し、からそれぞれの与える影響について評価を行った。

最後に、抗酸化物質であるResveratrolを40mg/kg/day(i.p.)で1週間投与し、PFCにおける酸化ストレス指標の改善、及び行動障害の改善について評価した。

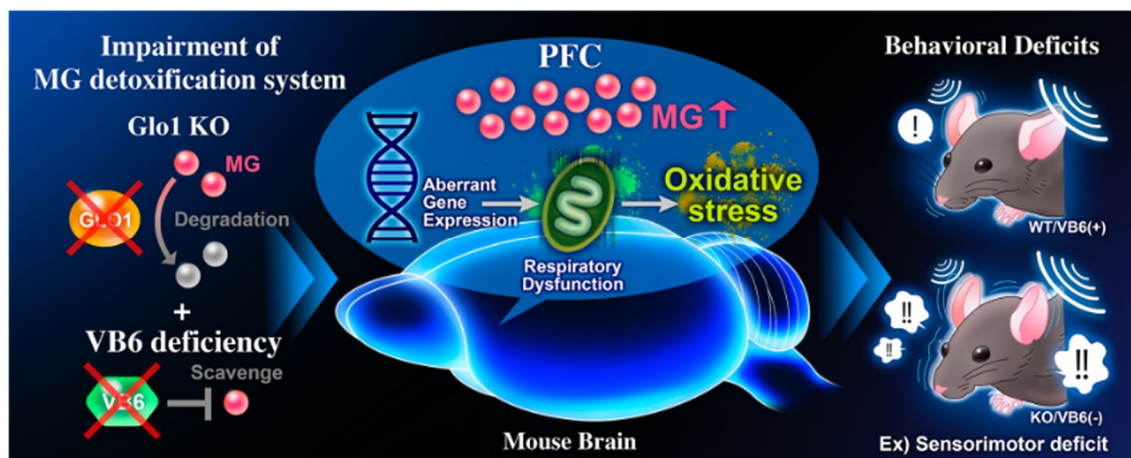
4. 研究成果

4週間の給餌後、VB6欠乏餌を給餌されたマウスでは、血漿中のVB6濃度がコントロール餌を給餌されたマウスの3%程度にまで減少していた。また、WT/VB6(-)群、及びKO/VB6(+))群で体重の減少が認められ、KO/VB6(-)群ではさらなる体重の減少が認められた。さらに、一連の行動解析を行った結果、WT/VB6(-)群、及びKO/VB6(+))群では認められなかったプレパルスインヒビション(PPI)の障害が、それらを組み合わせたKO/VB6(-)群において認められることが明らかとなった。さらに、HPLCを用いて、MGの脳内含有量の測定を行ったところ、KO/VB6(-)群においてのみ、PFC、海馬、線条体での蓄積が認められた。

次に、このメチルグリオキサールが蓄積していた脳の3部位において、RNA-seqを用いた網羅的な遺伝子発現解析及びネットワーク解析を行った。その結果、VB6欠乏単独、及びGlo1 KO単

独の効果はそれほど大きくなく、両者が合わさったときにはじめて、PFC 特異的に遺伝子発現に大きな影響を与えていることが明らかとなった。このとき PFC で有意に変動した 286 遺伝子については、シナプス関連遺伝子及び自閉症関連遺伝子を有意に多く含むことが明らかとなり、また興奮性神経細胞や内皮細胞由来の遺伝子を多く含むことが明らかとなった。さらに、PFC においてネットワーク解析 (WGCNA) を行ったところ、KO/VB6(-)群において RNA splicing やミトコンドリア機能、シナプスに関連したネットワークが障害を受けている可能性が示唆された。このうち、RNA splicing 機能について更にデータを解析した結果、Alternative splicing を受けて異なる isoform を発現する遺伝子群は、シナプス関連遺伝子を有意に多く含んでいることも明らかになった。また、PFC における電気生理学的な変化について検討を行ったところ、KO/VB6(-)群において、静止膜電位の増加が認められ、活動電位が発生しやすい状態にあることを見出した。

さらに、KO/VB6(-)群の PFC からミトコンドリアを抽出し、Flux analyzer を用いてミトコンドリア呼吸鎖能を評価した。その結果、KO/VB6(-)群において有意に呼吸鎖障害を生じていることが分かった。ミトコンドリアの機能異常は酸化ストレス亢進を引き起こすことが知られている。そこで、PFC において酸化ストレスの評価を行ったところ、 H_2O_2 や 8-OHdG、MDA など酸化ストレス指標が、KO/VB6(-)群においてのみ亢進しているという結果が得られた。したがって、*Glo1* 遺伝子欠損と VB6 欠乏組み合わせにより、PFC 特異的に遺伝子発現の異常が生じ、ミトコンドリア機能異常及び酸化ストレスの亢進が惹起されることが明らかとなった。この KO/VB6(-)群に抗酸化物質であるレスベラトロールを投与したところ、PFC における酸化ストレス物質の蓄積が軽減し、統合失調症様行動障害のひとつである PPI の障害が改善した。本結果は、*Glo1* 遺伝子欠損と VB6 欠乏のコンビネーション負荷が、PFC においてミトコンドリア関連遺伝子発現異常及びミトコンドリア機能異常を生じ、それに伴う酸化ストレスの蓄積が統合失調症行動障害の原因となっていることを示唆する結果である。



<引用文献>

1. Rabbani, N. & Thornalley, P. J. Dicarbonyl stress in cell and tissue dysfunction contributing to ageing and disease. *Biochemical and biophysical research communications* **458**, 221-226 (2015).
2. Thornalley, P. J. Endogenous alpha-oxoaldehydes and formation of protein and nucleotide advanced glycation endproducts in tissue damage. *Novartis Found Symp* **285**, 229-243; discussion 243-226 (2007).
3. Hipkiss, A. R. On the Relationship between Energy Metabolism, Proteostasis, Aging and Parkinson's Disease: Possible Causative Role of Methylglyoxal and Alleviative Potential of Carnosine. *Aging Dis* **8**, 334-345 (2017).
4. Rabbani, N., Xue, M. & Thornalley, P. J. Methylglyoxal-induced dicarbonyl stress in aging and disease: first steps towards glyoxalase 1-based treatments. *Clin Sci (Lond)* **130**, 1677-1696 (2016).
5. Jauhar, S., Johnstone, M. & McKenna, P. J. Schizophrenia. *Lancet* **399**, 473-486 (2022).
6. Arai, M. *et al.* Enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Archives of general psychiatry* **67**, 589-597 (2010).
7. Miyashita, M. *et al.* Replication of enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* **68**, 83-84 (2014).
8. Miyashita, M. *et al.* Clinical features of schizophrenia with enhanced carbonyl stress. *Schizophrenia bulletin* **40**, 1040-1046 (2014).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Koike Shin, Toriumi Kazuya, Kasahara Sakura, Kibune Yosuke, Ishida Yo-ichi, Dan Takashi, Miyata Toshio, Arai Makoto, Ogasawara Yuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Accumulation of Carbonyl Proteins in the Brain of Mouse Model for Methylglyoxal Detoxification Deficits	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 574
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox10040574	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 Akiko, Miyashita Mitsuhiro, Miyano Yasuhiro, Suzuki Kazuhiro, Toriumi Kazuya, Niizato Kazuhiro, Oshima Kenichi, Imai Atsushi, Nagase Yukihiko, Yoshikawa Akane, Horiuchi Yasue, Yamasaki Syudo, Nishida Atsushi, Usami Satoshi, Takizawa Shunya, Itokawa Masanari, Arai Heii, Arai Makoto	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 Kazuya, Miyashita Mitsuhiro, Suzuki Kazuhiro, Yamasaki Nao, Yasumura Misako, Horiuchi Yasue, Yoshikawa Akane, Asakura Mai, Usui Noriyoshi, Itokawa Masanari, Arai Makoto	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 Yoshikawa Akane, Kushima Itaru, Miyashita Mitsuhiro, Toriumi Kazuya, Suzuki Kazuhiro, Horiuchi Yasue, Kawaji Hideya, Takizawa Shunya, Ozaki Norio, Itokawa Masanari, Arai Makoto	4. 巻 11
2. 論文標題 Dysregulation of post-transcriptional modification by copy number variable microRNAs in schizophrenia with enhanced glycation stress	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-021-01460-1	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 Toriumi Kazuya, Berto Stefano, Koike Shin, Usui Noriyoshi, Dan Takashi, Suzuki Kazuhiro, Miyashita Mitsuhiro, Horiuchi Yasue, Yoshikawa Akane, Asakura Mai, Nagahama Kenichiro, Lin Hsiao-Chun, Sugaya Yuki, Watanabe Takaki, Kano Masanobu, Ogasawara Yuki, Miyata Toshio, Itokawa Masanari, Konopka Genevieve, Arai Makoto	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
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 該当する

1. 著者名 Miyashita Mitsuhiro, Toriumi Kazuya (5番目/23人中), et al.	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 Hirai Shinobu, Toriumi Kazuya (4番目/24人中), et al.	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 Iino Kyoka, Toriumi Kazuya (2番目/23人中), et al.	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 Toriumi Kazuya, Miyashita Mitsuhiro, Suzuki Kazuhiro, Tabata Koichi, Horiuchi Yasue, Ishida Hiroaki, Itokawa Masanari, Arai Makoto	4. 巻 49
2. 論文標題 Role of glyoxalase 1 in methylglyoxal detoxification?the broad player of psychiatric disorders	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Redox Biology	6. 最初と最後の頁 102222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.redox.2021.102222	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, Toriumi K, Mizuta H, Miyata J, 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 Schizophr Res	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 Ohnishi T, Kiyama Y, Arima-Yoshida F, Kadota M, Ichikawa T, Yamada K, Watanabe A, Ohba H, Tanaka K, Nakaya A, Horiuchi Y, Iwayama Y, Toyoshima M, Ogawa I, Shimamoto-Mitsuyama C, Maekawa M, Balan S, Arai M, Miyashita M, Toriumi K, et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 Cooperation of LIM domain-binding 2 (LDB2) with EGR in the pathogenesis of schizophrenia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EMBO Mol Med	6. 最初と最後の頁 e12574
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/emmm.202012574	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 Jeong H, Mendizabal I, Berto S, Chatterjee P, Layman T, Usui N, Toriumi K, Douglas C, Singh D, Huh I, Preuss T, Konopka G, Soojin VYI.	4. 巻 12
2. 論文標題 Evolution of DNA Methylation in the Human Brain.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 2021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-21917-7	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 該当する

1. 著者名 Berto Stefano*, Mendizabal Isabel*, Usui Noriyoshi*, Toriumi Kazuya*, Chatterjee Paramita, Douglas Connor, Tamminga Carol A., Preuss Todd M., Yi Soojin V., Konopka Genevieve [*Co-first authors]	4. 巻 116
2. 論文標題 Accelerated evolution of oligodendrocytes in the human brain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 24334 ~ 24342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1907982116	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 該当する

1. 著者名 Mendizabal Isabel*, Berto Stefano*, Usui Noriyoshi*, Toriumi Kazuya*, Chatterjee Paramita, Douglas Connor, Huh Iksoo, Jeong Hyeonsoo, Layman Thomas, Tamminga Carol A., Preuss Todd M., Konopka Genevieve, Yi Soojin V.	4. 巻 20
2. 論文標題 Cell type-specific epigenetic links to schizophrenia risk in the brain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genome Biology	6. 最初と最後の頁 135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13059-019-1747-7	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 該当する

1. 著者名 Toriumi Kazuya, Tanaka Junko, Mamiya Takayoshi, Alkam Tursun, Kim Hyoung-Chun, Nitta Atsumi, Nabeshima Toshitaka	4. 巻 339
2. 論文標題 Shati/Nat8l knockout mice show behavioral deficits ameliorated by atomoxetine and methylphenidate	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 207-214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2017.11.040	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 該当する

1. 著者名 Itokawa Masanari, Miyashita Mitsuhiro, Arai Makoto, Dan Takashi, Takahashi Katsuyoshi, Tokunaga Taro, Ishimoto Kayo, Toriumi Kazuya, Ichikawa Tomoe, Horiuchi Yasue, Kobori Akiko, Usami Satoshi, Yoshikawa Takeo, Amano Naoji, Washizuka Shinsuke, Okazaki Yuji, Miyata Toshio	4. 巻 72
2. 論文標題 Pyridoxamine: A novel treatment for schizophrenia with enhanced carbonyl stress	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 35-44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.12613	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 Tran The-Vinh, Shin Eun-Joo, Nguyen Lan Thuy Ty, Lee Youngho, Kim Dae-Joong, Jeong Ji Hoon, Jang Choon-Gon, Nah Seung-Yeol, Toriumi Kazuya, Nabeshima Toshitaka, Yamada Kiyofumi, Kim Hyoung-Chun	4. 巻 55
2. 論文標題 Protein Kinase C Gene Depletion Protects Against Methamphetamine-Induced Impairments in Recognition Memory and ERK1/2 Signaling via Upregulation of Glutathione Peroxidase-1 Gene	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Neurobiology	6. 最初と最後の頁 4136-4159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-017-0638-8	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 該当する

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 鳥海和也
2. 発表標題 統合失調症発症に関連する糖化エピジェネティクス機構の解明.
3. 学会等名 第4回 先進医薬研究報告会
4. 発表年 2020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 Hericum erinaceus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 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(Hericium erinaceus)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、嵐田由貴子、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 Toriumi K, Suzuki K, Asakura M, Miyashita M, Horiuchi Y, Kobori A, Itokawa M, Arai M.
2 . 発表標題 Vitamin B6-deficient animal model for schizophrenia with carbonyl stress.
3 . 学会等名 6th Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP) Congress (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 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 Methylglyoxal in plasma associate with anxiety in healthy individual.
3 . 学会等名 6th Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP) Congress (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Miyashita M, Toriumi K, Suzuki K, Horiuchi Y, Yoshikawa A, Kobori A, Itokawa M, Arai M.
2 . 発表標題 Efficacy and side effect of Pyridoxamine for patients with schizophrenia.
3 . 学会等名 6th Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP) Congress (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Horiuchi Y, Egoshi M, Toriumi K, Miyashita M, Itokawa M, Arai M.
2 . 発表標題 The utility of patients derived Neuron/glial cells for the schizophrenia disease model.
3 . 学会等名 6th Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP) Congress (国際学会)
4 . 発表年 2019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欠乏がマウスの精神行動に与える影響
3. 学会等名 第29回日本メイラード学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀内泰江, 石川充, 小幡菜々子, 畠中真依, 許絲茵, 小池伸, 鳥海和也, 宮下光弘, 宮岡祐一郎, 小笠原裕樹, 勝田奈那, 永井竜児, 岡野栄之, 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患者由来 iPS細胞の解析
3. 学会等名 第29回日本メイラード学会
4. 発表年 2019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, 糸川昌成, 新井誠.
2. 発表標題 統合失調症における AGEsの臨床的意義
3. 学会等名 第29回日本メイラード学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木一浩, 鳥海和也, 宮下光弘, 堀内泰江, 吉川茜, 小池伸, 小笠原裕樹, 鷲塚伸介, 糸川昌成, 新井誠.
2. 発表標題 メチルグリオキサールに着目した統合失調症の AGEs上昇メカニズムの検討
3. 学会等名 第29回日本メイラード学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 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 ヨガ療法による自律神経活動変化
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuya Toriumi, Mitsuhiro Miyashita, Yasue Horiuchi, Kazuhiro Suzuki, Akiko Kobori, Izumi Nohara, Yukiko Shimada, Emiko Hama, Nanako Obata, Masanari Itokawa, Makoto Arai
2. 発表標題 Effect of vitamin B6-deficiency on mouse behavior and monoaminergic system
3. 学会等名 13th International Symposium on the Maillard Reaction (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Arai M, Miyashita M, Dan T, Toriumi K, Horiuchi H, Suzuki K, Miyata T, Itokawa M.
2. 発表標題 Pyridoxamine, a novel treatment for negative symptoms of schizophrenia.
3. 学会等名 13th International Symposium on the Maillard Reaction (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

公益財団法人 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/index.html 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

	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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------