

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：82609

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K14973

研究課題名(和文)希な症例に学ぶ統合失調症の病態解明と予防戦略

研究課題名(英文)Elucidation of molecular mechanism and prevention strategy for patient with schizophrenia based on a rare case

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) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、ヤマブシタケ由来抽出成分を服用し、顕著に統合失調症の幻覚、妄想が奏功した症例に着目し、従来の病態仮説に依拠しない統合失調症の分子病態を明らかにすることを目的とした。当該症例の末梢血、尿検体を採取し、CE-TOFMS、LC-TOFMSによる代謝産物の測定を行った。CE-TOFMSにより155の物質ピークが検出され、LC-TOFMSによる測定からは114のピークが検出された。症例の服薬量の漸減、漸増に伴い、特徴的代謝産物の変動が認められた。抗精神病薬服用を必要としない状態にまで回復した症例の分子基盤を探ることは、難治性統合失調症の治療戦略を再考する上で重要な知見を与えるものと期待できる。

研究成果の概要(英文)：Hericium erinaceum (HE) is a unique mushroom for its cognitive function improving actions (Inanaga et al., 2014). Amyloban 3399 contains Amycenon, a standardized extract of HE, and is currently being tested for safety as a health food supplement. Inanaga reported that PANSS of 10 schizophrenic patients before and after the administration of Amyloban had dramatically improved without side effects. Based on this clinical observations, we challenged to clarify relationship phenomena and metabolites before and after taking Amyloban. We assessed alteration levels of metabolite in a male case who had been treatment-resistant and severe side effects for more than thirty years by using LC-MS/MS techniques in both his urine and plasma samples. We found that several metabolites were remarkably changed before and after administration of this supplements. In the future, we will need to study the effects of specific metabolites on symptoms using a larger number of patients with schizophrenia.

研究分野：生物学的精神医学、生化学、病態代謝学

キーワード：天然活性物質 統合失調症 ヤマブシタケ メタボローム 終末糖化産物

1. 研究開始当初の背景

当事者が抱える統合失調症という病からの回復はもとより、当事者を支える家族の支援につながる研究成果を、迅速かつ確実に臨床還元することは容易ではない。精神疾患を早期に診断し、より副作用なく、安全な創薬、早期からの予防と介入が重要視されている。近年では、ビタミン群や抗酸化物質などによる予防にも期待が寄せられてきている。しかしながら、治療対象となる症例の異種性や、発症に至る経緯、発症後の病態の動態など、未だ不明な点が多い。適切な治療、予防法の創出のためには、その病態像と因果関係のある代謝産物の詳細プロファイルを究明し、当事者ニーズに即した個別化医療の実践に還元することが不可欠である。近年、ヤマブシタケ *Hericium erinaceum* 由来の抽出成分を含む Amyloban 3399 を服用した 1 症例で顕著に症状が改善した報告がなされており (Inanaga et al., *Personalized Medicine Universe*, 2014)、本研究では、天然活性物質を服用し、症状が著しく改善した当該症例を対象に、縦断的な代謝産物の定量を行い、症状改善効果が認められた分子基盤を明らかにすることをめざした。本症例は、「18 歳で発病して以来、36 年間にわたりその治療に直接関わることができた男性の統合失調症患者で、予期しない回復をみることもできた。これは、精神科医としてはこれまでに経験をしたことのない感動的な体験であった。わずか 1 例の経験ではあるが、その経過をありのまま報告し、統合失調症の新しい治療法へのヒントになることを期待している。(稲永ら、統合失調症、医療ジャーナル社 2013)」と語るように、「貴重な稀な症例に学ぶ」ことが統合失調症の分子基盤を理解する上で、重要な研究ストラテジーであると考えた。

2. 研究の目的

本研究は、顕著な奏功が認められた 1 症例に着目し、従来の病態仮説に依拠しない統合失調症の分子病態を明らかにすることを目的とした。奏功機序の分子メカニズムを明らかにできれば、天然活性物質に基づく統合失調症の予防法の確立、特に、思春期・青年期でのより安全な早期介入の確立につながることを期待される。

3. 研究の方法

ヤマブシタケ由来抽出成分 Amyloban 3399 を服用している 1 症例の研究同意のもと、末梢血、尿を研究開始後、0 日、8 日、18 日、28 日、35 日、245 日時点で採取した。生理検体は、遠心分画後、分析時まで -80 保管し、CE-TOFMS によるメタボローム解析 (イオン性代謝物質)、LC-TOFMS によるメタボローム解析 (脂溶性代謝産物) により代謝産物の測定を行った。カルボニルストレス性統合失調症 (Arai et al., *Arch Gen Psychiatry* 2010) の糖化ストレス (カルボニルストレス) マーカー

として、終末糖化産物のひとつであるペントシジン及びビタミン B6 を HPLC にて分析した。また、当該症例の一般生化学検査あるいは臨床評価等は担当医師による検証を実施した。メタボローム解析データは、多変量解析ツールソフトウェア (SIMCA-P+12)、パスイ解析ソフト (MetaCore) を用いて、主成分分析、判別分析から疾患特異的な因子の抽出を試みた。尚、当該研究使用のすべての生理検体は、東京都医学総合研究所および参加施設の倫理規定等に基づいて研究趣旨を説明し、同意を得た上、倫理規定に基づき研究遂行を実施した。

4. 研究成果

当該症例のカルボニルストレスマーカー (ペントシジン、ビタミン B6) の分析を実施した。研究開始時、ペントシジン値は 49 ng/mL、ビタミン B6 値は 12 ng/mL と正常範囲内であり、本症例は非カルボニルストレス性の症例であると判断した。時系列データでの検体収集時、ペントシジン値は、49-50ng/mL の範囲内で推移した一方、ビタミン B6 値は不眠や頭痛など、病態像が悪化した際、4.6-4.7ng/mL と低値を呈した。血漿検体について CE-TOFMS による測定の結果、155 (カチオン 82、アニオン 73) の物質ピークが検出された。また、LC-TOFMS による測定では、114 (ポジティブ 57、ネガティブ 57) のピークが検出され、Human Metabolome Technologies 代謝物質ライブラリに登録された候補化合物から代謝産物の同定を行った。当該症例の時系列での代謝産物を分析した結果、尿中において、Amyloban3999 服用時は、未服用時点と比較して、Cholesterol, Palmitoylethanolamide, Cholesterol sulfate, Piperidine, Riboflavin, Dehydroisoandrosterone 3-sulfate, 1-Methylnicotinamide, O-Acetylcarnitine, Carnitine, Taurine の主要代謝産物レベルの増大、Trigonelline, Hippuric acid, Homovanillic acid, 5-Methoxyindoleacetic acid, Trimethylamine N-oxide, Luteolin 7-glucoside, N6,N6,N6-Trimethyllysine, Kynurenic acid, Gly, Sulfotyrosine の主要代謝産物レベルの減少が認められた。尿中で抽出された増減因子において、pathway map による enrichment analysis を実施した結果、Cholesterol and Sphingolipid transport, Transport_Intracellular cholesterol transport, Cholesterol and Sphingolipid transport / Distribution to the intracellular membrane compartments といった代謝経路が抽出された。また、血漿中の分析では、Amyloban3999 服用時は未服用時点と比較して、Chenodeoxycholic acid, ATP, 3-Hydroxybutyric acid, Glycochenodeoxycholic acid, ADP, Glycocholic acid, Diethanolamine, Iycocholic acid, Taurochenodeoxycholic acid, Tocopherol の主要代謝産物レベルの増大、Cysteine glutathione disulfide, Hippuric acid, Cystine,

N5-Ethylglutamine, Met, Mucic acid, Diethanolamine, Ethanolamine phosphate, Trimethylamine N-oxide, 5-Methoxyindoleacetic acid, Cortisone, Testosterone, Inosine, 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine, Stachydrine の主要代謝産物レベルの減少が認められた。血漿中で抽出された増減因子において、pathway map による enrichment analysis を実施した結果、N-Acylethanolamines, N-Acyltransferase pathway, Neurophysiological process_PGE2-induced pain processing, Bile Acid Biosynthesis といった代謝経路が抽出された。以上、尿、血液中における上述の代謝経路の変動が服用効能と関連していることが示唆された。現在、上述の代謝産物の変動について再現性を検証するため、症例数の拡大を継続中である。また、当該抽出成分の効果について、iPS 細胞モデルでの評価系の構築を試みている。稀な「個」の症例に着目した本研究は、従来の病態仮説によらず、精神疾患の発症の要因、病態の分子基盤を探求する上で有効なストラテジーと成り得る。今後さらに当該症例の遺伝的素因、代謝産物変動、臨床症状との因果関係を究明できれば、難治性統合失調症の分子基盤の解明の一助につながる可能性が高く、症例のリカバリー、治療戦略を再考する上で重要な知見を与えるものと期待できる。

5. 主な発表論文等 〔雑誌論文〕(計 17 件)

1. 新井誠、宮下光弘、鳥海和也、他 2 名. II 統合失調症スペクトラム障害および他の最新病性障害群 カルボニルストレス. 精神医学症候群 (第 2 版) 別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ No.37, 363-367, 2017. 査読有、
http://www.nippon-rinsho.co.jp/backnum/s_mokuji/7503S.html
2. Abe D, Arai M, Itokawa M. Music-evoked emotions in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016 Dec 23. pii: S0920-9964(16)30587-4. doi:10.1016/j.schres.2016.12.013. 査読有
3. Miyashita M, Watanabe T, Ichikawa T, 他 21 名, Arai M (25 名中 25 番目). The regulation of soluble receptor for AGEs contributes to carbonyl stress in schizophrenia. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016 Oct 21; 479(3):2016:447-452. doi:10.1016/j.bbrc.2016.09.074. 査読有
4. Ogasawara Y, Tanaka R, Koike S, 他 2 名, Arai M (6 名中 6 番目) Determination of methylglyoxal in human blood plasma using fluorescence high performance liquid chromatography after derivatization with 1,2-diamino-4,5-methylenedioxybenzene. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2016 Jul 9; 1029-1030:102-105. doi:10.1016/j.jchromb.2016.07.019. 査読有
5. Kushima I, Aleksic B, Nakatochi M, 他 42 名, Arai M (46 名中 25 番目). High-resolution copy number variation analysis of schizophrenia in Japan. *Mol Psychiatry*. 2016 May 31. doi: 10.1038/mp.2016.88. 査読有
6. 宮下光弘、堀内泰江、新井誠、糸川昌成. 統合失調症におけるカルボニルストレス. *生体の科学* 67(5): 484-485, 2016. 査読有、
<http://medicalfinder.jp/doi/abs/10.11477/mf.2425200529>
7. 堀内泰江、宮下光弘、糸川昌成、新井誠. カルボニルストレス性統合失調症患者由来 iPS 細胞を用いた統合失調症病態解明. *分子精神医学* 16(4): 15-21, 2016. 査読有、
<http://ci.nii.ac.jp/naid/40020997989>
8. 新井誠、宮下光弘、小堀晶子、他 7 名. 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(3):163-167, 2016. 査読有、
<http://ci.nii.ac.jp/naid/40020987128>
9. 新井誠、宮下光弘、小堀晶子、他 3 名. 糖化ストレスマーカーと統合失調症. *生物学的精神医学会誌* 27(1): 8-14, 2016. 査読有、
<http://ci.nii.ac.jp/naid/40020819766>
10. Koike S, Kayama T, Arai M, 他 4 名.

- Characterization of modified proteins in plasma from a subtype of schizophrenia based on carbonyl stress: Protein carbonyl is a possible biomarker of psychiatric disorders. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015 Nov 13; 467(2):361-6. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.09.152. 査読有
11. Mizutani R, Saiga R, Takekoshi S, Arai M, Takeuchi A, Yoshio Suzuki . Scanning Brain Networks with Micro-CT. *Microscopy Today*, 23(05): Sep, pp 12 – 17, 2015. 査読有、
<http://www.microscopy-today.com/jsp/search/mtoabstract.jsf?pii=S1551929515000784>
 12. Kouidrat Y, Amad A, Arai M, 他 4 名 . Advanced glycation end products and schizophrenia: A systematic review. *J Psychiatr Res*. 2015 Jul-Aug; 66-67C:112-117. doi:10.1016/j.jpsychires.2015.04.023. 査読有
 13. Bangel F. N, Yamada K, Arai M, 他 11 名 . Genetic analysis of the glyoxalase system in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015 Jun 3; 59:105-10. doi:10.1016/j.pnpbp.2015.01.014. 査読有
 14. 堀内泰江、新井誠、糸川昌成 . II 臨床応用を目指した基礎研究：疾患モデル細胞、iPS 細胞を用いた毒性評価と製薬研究 iPS 細胞を用いた精神疾患の病態解析 . *日本臨床* 73 (5): 406 - 410, 2015. 査読有、
<https://mol.medicalonline.jp/archive/select?j=ag6niria>
 15. 新井誠、小堀晶子、宮下光弘、他 6 名 , 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(1): 27-33, 2015. 査読有、
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsbjpp/26/1/26_27/_article/-char/ja/
 16. Mizutani R, Saiga R, Takekoshi S, 他 9 名 , Arai M (9 名中 4 番目). A method for estimating spatial resolution of real image in the Fourier domain. *J Microsc*. 2015 Jan; 261(1):57-66. doi: 10.1111/jmi.12315. 査読有
 17. 新井誠 . 「最先端バイオマーカーを用いた診断薬/診断装置開発と薬事対応」13 章：今後の研究開発のための各疾患の最新のバイオマーカー開発とその応用 . 第 8 節 統合失調症のバイオマーカーと診断薬・機器開発 *技術情報協会* pp. 382-385, 2015. 査読有、
http://www.gijutu.co.jp/doc/b_1804.htm
〔学会発表〕(計 25 件)
 1. Son S, Arai M, Toriumi K, 他 8 名 . Relationships between enhanced carbonyl stress and white matter integrity in schizophrenia: diffusion tensor imaging study. 第 19 回日本ヒト脳機能マッピング学会, 京都大学百周年時計台記念館, (京都府京都市)[2017/03/9-10](ポスター発表)
 2. 新井誠 . 医学・薬学系シンポジウム：海外留学のすすめとキャリアパス：私にとっての統合失調症研究を通じて～過去・現在・未来～ . 第 26 回日本メイロード学会、茨城県つくば市[2016/11/12] (口頭発表)
 3. Y Horiuchi, Y Kiyozumi, H Matsubayashi, S, 他 5 名, Arai M (9 名中 7 番目). Systematic assessment and reporting of secondary findings in whole exome sequencing: the project of HOPE. The American Society of Human Genetics (ASHG) 2016 Annual meeting, Vancouver (Canada), [2016/10/19-22] (口頭発表)
 4. 堀内泰江、浄住佳美、松林宏行、他 4 名 , Arai M (8 名中 6 番目). 臨床ゲノム研究における二次的所見の結果開示の取り組みとその課題 第 23 回日本遺伝子診療学会大会, イイノホール&カンファレンスセンター(東京都千代田区)[2016/10/7]

- (ポスター発表)
5. 宮下光弘、新井誠、鳥海和也、他 14 名 . 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、第 59 回日本神経化学会合同年会 . 福岡国際会議場(福岡県福岡市)[2016/09/13] (ポスター発表)
 6. 鳥海和也、宮下光弘、小堀晶子、他 5 名 , Arai M (9 名中 9 番目) . 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 38 回日本生物学的精神医学会、第 59 回日本神経化学会合同年会 . 福岡国際会議場 (福岡県福岡市) [2016/09/13] (ポスター発表)
 7. 新井誠 . カルボニルストレス関連分子による統合失調症バイオマーカーの探索 . 厚生労働科学研究委託費障害者対策総合研究開発事業 . 班会議, 都立松沢病院 (東京都世田谷区) [2016/09/02] (口頭発表)
 8. 新井誠 . シンポジウム 5: 都医学研究の神経精神薬理学のパラダイムシフト . 第 46 回日本神経精神薬理学会年会 . ソウル (韓国) [2016/7/2] (座長)
 9. M Arai . Carbonyls stress and Schizophrenia. 14th IGAKUKEN International Symposium, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science (Setagaya, Tokyo) [2016/07/01] (口頭発表)
 10. A Kobori, S Hatakeyama, Y Horiuchi, 他 4 名 , Arai M (8 名中 8 番目) . Investigating the association of plasma pentosidine/serum pyridoxal and cognitive impairment of schizophrenia. 14th IGAKUKEN International Symposium, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science (Setagaya, Tokyo) [2016/06/30] (ポスター発表)
 11. 小笠原裕樹、鹿山将、小池伸、他 3 名 , Arai M (7 名中 5 番目) . 難治性統合失調症患者血漿中におけるカルボニル化タンパク質の解析 . 第 11 回日本統合失調症学会、ベシア文化ホール (群馬県前橋市) [2016/3/26] (ポスター発表)
 12. 宮下光弘、渡邊琢生、堀内泰江、他 6 名 , Arai M (10 名中 10 番目) . 統合失調症におけるカルボニルストレス脆弱性と esRGAE . 第 11 回日本統合失調症学会、ベシア文化ホール (群馬県前橋市) [2016/3/26] (ポスター発表)
 13. 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、千里ライフサイエンスセンター (大阪府豊中市) [2015/12/04] (ポスター発表)
 14. 藤巻知央、菊池亜弥、蓮見真子、他 15 名 , Arai M (19 名中 11 番目) . ヒト大脳皮質の神経回路の三次元解析 . 第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会、神戸ポートアイランド (兵庫県神戸市) [2015/12/01] (ポスター発表)
 15. 新井誠 . 統合失調症の新たな治療法を求めて-基礎研究と臨床研究のクロストーク-. 第 37 回茨城医学会精神科分科会・第 64 回茨城精神医学集談会 . 水戸 [2015/11/03] (招待講演)
 16. M Arai、Y Horiuchi、A Kobori、他 5 名 . Pentosidine accumulation in the pathophysiology of Schizophrenia. Society for Neuroscience 45th Annual Meeting, Chicago, US [2015/10/21] (ポスター発表)
 17. Toriumi K、Miyashita M、Ichikawa T、他 3 名 , Arai M (7 名中 5 番目) . Telomere shortening in the hippocampus is associated with negative symptom-like behavioral deficits in schizophrenia. Society for Neuroscience 45th Annual Meeting, Chicago, US [2015/10/18] (ポスター発表)
 18. 堀内泰江、浄住佳美、松林宏行、他 5 名 ,

- Arai M (9名中6番目). 臨床ゲノム研究における偶発的所見の結果開示、遺伝カウンセリングの取り組みとその課題 - 静岡県立静岡がんセンター・プロジェクト HOPE の例 . 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 京王プラザホテル (東京都新宿区) [2015/10/16] (口頭発表)
19. A Kobori, S Hatakeyama, Y Horiuchi, 他 4 名, Arai M (8名中8番目). Study for the effect of carbonyl stress makers on cognitive impairment of schizophrenia. Society for Neuroscience 45th Annual Meeting, Chicago, US[2015/10/09](ポスター発表)
20. 新井誠. シンポジウム 12: 臨床知に根ざした神経科学を担う人材育成: 臨床医学分野における人材育成の強化. 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合同年会, タワーホール船堀(東京都江戸川区)[2015/09/25] (口頭発表)
21. 小堀晶子, 畠山幸子, 堀内泰江, 他 4 名, Arai M (8名中8番目). 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合同年会. タワーホール船堀(東京都江戸川区) [2015/09/25] (ポスター発表)
22. 新井誠. 堀内泰江, 小堀晶子他 4 名. シンポジウム 1: 神経炎症・酸化ストレスをキーワードにした精神疾患の理解: 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合同年会. タワーホール船堀(東京都江戸川区) [2015/09/24] (口頭発表)
23. 鳥海和也, 宮下光弘, 市川智恵, 他 7 名, Arai M (11名中11番目). 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合同年会, タワーホール船堀(東京都江戸川区) [2015/09/24] (ポスター発表)
24. Toriumi K, Miyashita M, Ichikawa T, 他 5 名, Arai M (9名中8番目). Telomere shortening in the hippocampus is associated with negative symptom-like behavioral deficits and cognitive impairment in schizophrenia. WFSBP2015, Athens, [2015/6/14-18](ポスター発表).
25. Kobori A, Hatakeyama S, Arai M, 他 5 名. Effect of carbonyl stress on cognitive impairment in schizophrenia patients. 12th World Congress of Biological Psychiatry. Megaron Athens International Conference Centre. Athens, Greece. [2015/6/14-18](ポスター発表)
- 〔図書〕(計0件)
なし
〔産業財産権〕
なし
〔その他〕
ホームページ
<http://www.igakuken.or.jp/schizo-dep/>
普及活動
1. 新井誠: 思春期の脳と身体を健康を支えるもの: 統合失調症の新たな病態仮説から. 平成 28 年度第 6 回都民講座. 日経ホール【都民講座】 [2016/12/09]
 2. 新井誠: 第 21 回サイエンスカフェ in 上北沢「こころのサイエンス～こころの不思議を科学する～」東京都医学総合研究所【講演】 [2016/3/6]
6. 研究組織
- (1)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
 - (2)研究分担者
なし
 - (3)連携研究者
宮下光弘(MIYASHITA, Mitsuhiro)
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・主席研究員
研究者番号: 60532132
 - (4)協力研究者
なし