

令和 3 年 5 月 11 日現在

機関番号：82401

研究種目：挑戦的研究（開拓）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H05382・20K20388

研究課題名（和文）スフィンゴ脂質代謝変化を伴う精神疾患病態メカニズムの分子基盤の解明

研究課題名（英文）Study on pathophysiological mechanism of schizophrenia with altered sphingolipid metabolism

研究代表者

吉川 武男（Yoshikawa, Takeo）

国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・チームリーダー

研究者番号：30249958

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 19,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究で我々は統合失調症患者の死後脳の白質（脳梁）におけるS1P含量低下およびS1P受容体の遺伝子発現上昇を明らかにした。さらに、S1P受容体外因性リガンドが薬理的な精神疾患モデルマウスの精神疾患様行動異常を改善することも明らかにした。これらのことからS1P受容体をターゲットとした化合物が統合失調症の治療薬候補となる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究から、シグナル分子として重要なS1Pが統合失調症患者の脳で低下している可能性が初めて明らかになった。S1Pは様々な生理活性を持つことが知られており、これまでにS1Pシグナルに対する多くの化合物が合成されている。そのうちいくつかは多発性硬化症などの治療薬として使われ、未承認の化合物の多くも臨床試験の段階に入っている。統合失調症に対する治療薬は、神経伝達物質の受容体に作用する化合物以外にはほとんどないのが現状だが、今回の結果から、S1Pシグナルに作用する化合物が統合失調症の新たな治療薬として有望であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：Detailed mechanisms of schizophrenia pathophysiology still remain unknown. To investigate the role of sphingolipids in schizophrenia, we analyzed sphingolipids of postmortem brains from schizophrenia patients. Our mass spectrometry-based lipidomics approach detected a decrease in sphingosine-1-phosphate (S1P) content in the corpus callosum of schizophrenia samples. The S1P content was not affected by confounding factors including drugs. In addition, the expressions of genes for sphingolipid metabolic enzymes and sphingolipid receptors were significantly increased in schizophrenia. From these findings, it is suggested that dysregulation of S1P-signaling pathway may underlie schizophrenia pathophysiology. In addition, an injection of S1P-receptor ligand X suppressed behavioral abnormality of pharmacological animal model of schizophrenia. These results raise the possibility that S1P-receptor ligands can be a novel therapeutic candidate for schizophrenia.

研究分野：分子精神科学

キーワード：統合失調症 脂質生化学 スフィンゴ脂質 リン脂質

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は、幻覚・妄想などの陽性症状、自閉や感覚鈍麻などの陰性症状、そして認知機能障害などの症状を呈し、一般人口の約1%という高頻度で発症するにも関わらず十分な予防・治療法が確立されていない。統合失調症は、複数の遺伝的要因や環境要因により発症すると考えられており、三大包括的病理所見として、興奮性神経伝達の減弱、抑制性神経伝達の減弱、および白質の走行・機能異常があげられている。近年、統合失調症患者において白質容積の減少や白質走行の異常、およびミエリンの形成障害など、白質の異常が繰り返し報告されてきた。¹しかし白質の異常に関しては、集約的分子(マスター調節因子を想定)が存在するのか、存在すればそれは何であるのかは全く不明であった。複数の臨床研究より脂質が疾患病理に関連する因子として示唆されている。脂質の中でも、特にセリンから合成されるスフィンゴ脂質は細胞膜でホスファチジルコリンなどのグリセロリン脂質に次いで多い脂質で、中枢神経系(白質)には特に豊富に含まれ、細胞増殖やアポトーシスなど様々な細胞機能の制御に関与している(図1)。統合失調症患者の一群では血中のセリン含量の減少、患者皮膚におけるスフィンゴ脂質含量の低下が報告されている。²しかしながら病態と脂質代謝異常の関連や、そのメカニズムに関する詳細な研究は行われていない。

2. 研究の目的

我々が本研究の予備的研究として統合失調症、双極性障害、うつ病の死後脳の前頭葉皮質・脳梁サンプルを用いて塩基型スフィンゴ脂質の質量分析を行ったところ、統合失調症の脳梁という疾患・部位特異的にスフィンゴシン-1-リン酸(S1P)含量の有意な低下を発見した。また、対照群と比較して統合失調症患者群の脳梁でS1P分解酵素とS1P受容体の遺伝子発現が有意に上昇していた。S1Pは脂質メディエーターとして働き、S1P受容体を介して細胞増殖・分化、免疫、神経機能などの調節に関与する。また、S1Pシグナル経路は神経伝達物質グルタミン酸の放出や神経細胞の突起伸長やミエリン形成にも関与している。そのため、白質内S1P含量の低下がS1Pシグナル経路に異常をきたし、白質の神経機能に変調が生じて統合失調症発症脆弱性につながった可能性を考えている。本研究では、S1Pを含む脂質分子が統合失調症の病態メカニズムに関与するメカニズムを明らかにし、統合失調症の治療および予防に向けた臨床応用のための基礎的知見を得ることを目指した。

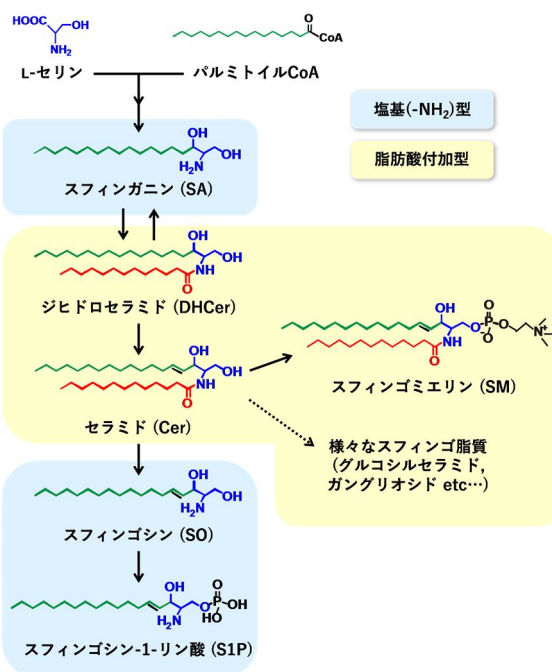


図1. スフィンゴ脂質の合成

3. 研究の方法

- (1) 統合失調症および対照群の死後脳のサンプルセット(n=15 each)について、質量分析装置を用いて脂肪酸付加型のスフィンゴ脂質およびグリセロリン脂質の分析を行う。
- (2) 野生型および薬理学的精神疾患モデルマウスにS1P受容体作用薬を投与して精神疾患関連の行動解析を行い、S1P受容体作用薬が行動に与える影響を解析する。
- (3) 行動に影響を与えたS1P受容体作用薬について、薬剤投与が血中パラメーターに与える影響を解析する。また、薬剤投与によるS1P受容体の下流シグナルの活性化を解析し、薬剤効果メカニズムを明らかにする。

4. 研究成果

- (1) 脳梁において、健常対照群と比較して統合失調症患者群では特定の脂肪酸側鎖(特にアラキドン酸)を持つグリセロリン脂質の含量が減少していることが明らかになった。また一方で、前頭葉では、統合失調症患者群において脂肪酸付加型スフィンゴ脂質の一種であるセラミドの含量が増加傾向だった。そこで次に、セラミド/S1P比について検討したところ、統合失調症群の脳梁でセラミド/S1P比の増加傾向がみられた(前頭葉では変化なし)。一般にセラミド/S1P比の増加はアポトーシス・細胞周期停止の誘導や細胞生存・増殖の抑制を引き起こすと言われている。したがって、これらのイベントが脳梁において誘導されている可能性が示唆された。
- (2) 我々はこれまでに疾患特異的・部位特異的に統合失調症患者死後脳の脳梁(白質)でS1P

含量が低下していることを明らかにした。さらに統合失調症患者死後脳において、S1P 受容体の一部サブタイプの遺伝子発現は上昇していた。これらの結果をもとに、統合失調症患者の精神疾患病態メカニズムに S1P 受容体を介したシグナル経路が関与しているという仮説を立てた。その仮説を検討するため、薬剤誘導性の精神疾患陽性症状のモデルマウスに S1P 受容体外因性リガンドを投与して行動に与える影響を解析した。その結果、S1P 受容体外因性リガンドの一種“リガンド AA”が精神疾患様行動異常を有意に抑制することを明らかにした。さらに、マウスへのリガンド AA の投与は NMDA 受容体阻害薬 MK801 によって誘導される過活動も有意に抑制した。また、リガンド AA が行動異常を誘導する可能性についても検討するため、リガンド AA を投与した野生型マウスについて高架式十字迷路試験等による不安様行動の評価、プレパルスインヒビション試験による感覚フィルター評価、Y 迷路試験等による認知機能評価、3 チャンバー試験による社会性行動評価を行ったが、精神疾患様行動異常を示す行動変化は見られなかった。これらのことから S1P 受容体を介したシグナル経路が病態と関連しており、S1P 受容体をターゲットとした化合物が統合失調症の治療薬候補となる可能性が示唆された (図 2)。

(3) 薬理的な精神疾患モデルマウスの精神疾患様行動異常を有意に改善した外因性リガンド AA について、AA 投与による血中パラメーターの変化の解析を行った。すると、AA 投与によって肝障害や腎障害等の血中マーカーに変化はなく、血球数等の血液生化学検査でも副作用を示さないことが明らかとなった。また、我々が着目している S1P 受容体は G タンパク質共役受容体であり、その下流として G タンパク質依存的シグナル経路とアレスチン依存的シグナル経路が知られている。実験に用いたリガンド AA は G タンパク質依存的経路をより活発に活性化することから、リガンド AA 投与による行動変化に G タンパク質依存的シグナル経路が関与する可能性が示唆された。外因性リガンド AA の作用機序については今後さらなる詳細な研究を行うことが必要である。

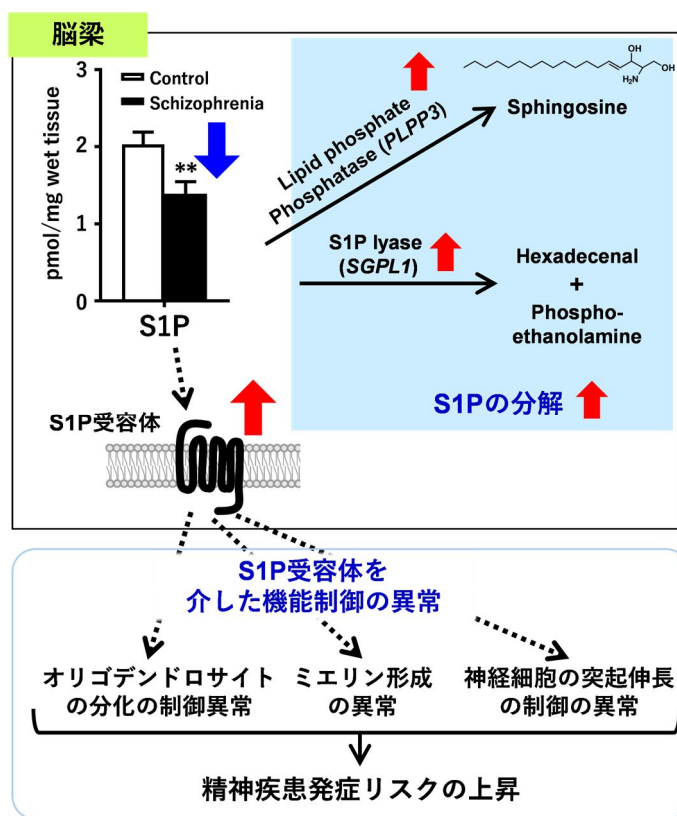


図 2 . S1P 受容体を介したシグナル経路の機能制御異常による精神疾患発症メカニズムの仮説

< 引用文献 >

1. Kelly S, Jahanshad N, Zalesky A, et al. Widespread white matter microstructural differences in schizophrenia across 4322 individuals: results from the ENIGMA Schizophrenia DTI Working Group. Mol Psychiatry 2018;23:1261-1269.
2. Smesny S, Schmelzer CE, Hinder A, et al. Skin ceramide alterations in first-episode schizophrenia indicate abnormal sphingolipid metabolism. Schizophr. Bull., 2013;39:933-941.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 7件 / うちオープンアクセス 9件）

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Shimamoto-Mitsuyama Chie, Nakaya Akihiro, Esaki Kayoko, Balan Shabeesh, Iwayama Yoshimi, Ohnishi Tetsuo, Maekawa Motoko, Toyota Tomoko, Dean Brian, Yoshikawa Takeo | 4. 巻 31 |
| 2. 論文標題 Lipid Pathology of the Corpus Callosum in Schizophrenia and the Potential Role of Abnormal Gene Regulatory Networks with Reduced Microglial Marker Expression | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Cerebral Cortex | 6. 最初と最後の頁 448 ~ 462 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhaa236 | 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 Esaki Kayoko, Yoshikawa Takeo | 4. 巻 29 |
| 2. 論文標題 Altered regulation of sphingolipid metabolism in the postmortem corpus callosum of patients with schizophrenia | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Lipid Nutrition | 6. 最初と最後の頁 7 ~ 14 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4010/jln.29.7 | 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 Esaki Kayoko, Balan Shabeesh, Iwayama Yoshimi, Shimamoto-Mitsuyama Chie, Hirabayashi Yoshio, Dean Brian, Yoshikawa Takeo | 4. 巻 46 |
| 2. 論文標題 Evidence for Altered Metabolism of Sphingosine-1-Phosphate in the Corpus Callosum of Patients with Schizophrenia | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Schizophrenia Bulletin | 6. 最初と最後の頁 1172 ~ 1181 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/schbul/sbaa052 | 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 Shimamoto-Mitsuyama Chie, Nakaya Akihiro, Esaki Kayoko, Balan Shabeesh, Iwayama Yoshimi, Ohnishi Tetsuo, Maekawa Motoko, Toyota Tomoko, Dean Brian, Yoshikawa Takeo | 4. 巻 31 |
| 2. 論文標題 Lipid Pathology of the Corpus Callosum in Schizophrenia and the Potential Role of Abnormal Gene Regulatory Networks with Reduced Microglial Marker Expression | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Cerebral Cortex | 6. 最初と最後の頁 448 ~ 462 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhaa236 | 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 Ide M, Ohnishi T, Toyoshima M, Balan S, Maekawa M, Shimamoto Mitsuyama C, Iwayama Y, Ohba H, Watanabe A, Hisano Y, Hara T, Morikawa M, Hashimoto K, Nozaki Y, Toyota T, Wada Y, Kato T, Nishi A, Fujisawa S, Okano H, Itokawa M, Hirokawa N, Kunii Y, Kakita A, Yabe H, Iwamoto K, Meno K, Katagiri T, Dean B, Uchida K, Kimura H, Yoshikawa T, 他5人 | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Excess hydrogen sulfide and polysulfides production underlies a schizophrenia pathophysiology | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 EMBO Molecular Medicine | 6. 最初と最後の頁 e10695 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/emmm.201910695 | 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 Toyoshima Manabu, Jiang Xuguang, Ogawa Tadayuki, Ohnishi Tetsuo, Yoshihara Shogo, Balan Shabeesh, Yoshikawa Takeo, Hirokawa Nobutaka | 4. 巻 2 |
| 2. 論文標題 Enhanced carbonyl stress induces irreversible multimerization of CRMP2 in schizophrenia pathogenesis | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Life Science Alliance | 6. 最初と最後の頁 e201900478 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lisa.201900478 | 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 Ohnishi T, Balan S, Toyoshima M, Maekawa M, Ohba H, Watanabe A, Iwayama Y, Fujita Y, Tan Y, Hisano Y, Shimamoto-Mitsuyama C, Nozaki Y, Esaki K, Nagaoka A, Matsumoto J, Hino M, Mataga N, Hayashi-Takagi A, Hashimoto K, Kunii Y, Kakita A, Yabe H, Yoshikawa T | 4. 巻 45 |
| 2. 論文標題 Investigation of betaine as a novel psychotherapeutic for schizophrenia | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 EBioMedicine | 6. 最初と最後の頁 432 ~ 446 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2019.05.062 | 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 Ma Min, Ren Qian, Yang Jun, Zhang Kai, Xiong Zhongwei, Ishima Tamaki, Pu Yaoyu, Hwang Sung Hee, Toyoshima Manabu, Iwayama Yoshimi, Hisano Yasuko, Yoshikawa Takeo, Hammock Bruce D., Hashimoto Kenji | 4. 巻 116 |
| 2. 論文標題 Key role of soluble epoxide hydrolase in the neurodevelopmental disorders of offspring after maternal immune activation | 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 7083 ~ 7088 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1819234116 | 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 Esaki Kayoko, Yoshikawa Takeo | 4. 巻 29 |
| 2. 論文標題 Altered regulation of sphingolipid metabolism in the postmortem corpus callosum of patients with schizophrenia | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Lipid Nutrition | 6. 最初と最後の頁 7~14 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4010/jln.29.7 | 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 Esaki Kayoko, Balan Shabeesh, Iwayama Yoshimi, Shimamoto-Mitsuyama Chie, Hirabayashi Yoshio, Dean Brian, Yoshikawa Takeo | 4. 巻 46 |
| 2. 論文標題 Evidence for Altered Metabolism of Sphingosine-1-Phosphate in the Corpus Callosum of Patients with Schizophrenia | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Schizophrenia Bulletin | 6. 最初と最後の頁 1172~1181 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/schbul/sbaa052 | 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 Shimamoto-Mitsuyama Chie, Nakaya Akihiro, Esaki Kayoko, Balan Shabeesh, Iwayama Yoshimi, Ohnishi Tetsuo, Maekawa Motoko, Toyota Tomoko, Dean Brian, Yoshikawa Takeo | 4. 巻 31 |
| 2. 論文標題 Lipid Pathology of the Corpus Callosum in Schizophrenia and the Potential Role of Abnormal Gene Regulatory Networks with Reduced Microglial Marker Expression | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Cerebral Cortex | 6. 最初と最後の頁 448~462 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhaa236 | 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 |

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 6件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 江崎加代子, 渡邊明子, 岩山佳美, 大羽尚子, 平林義雄, Brian Dean, 吉川武男 |
| 2. 発表標題 セリン由来スフィンゴ脂質の統合失調症脳白質における代謝変化および精神疾患病態メカニズムへの関与の解明 |
| 3. 学会等名 日本アミノ酸学会第14回学術大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kayoko Esaki, Akiko Watanabe, Yoshimi Iwayama, Hisako Ohba, Yoshio Hirabayashi, Brian Dean and Takeo Yoshikawa |
| 2. 発表標題 Evidence for Altered Metabolism of Sphingosine-1-phosphate in the Corpus Callosum of Patients with Schizophrenia |
| 3. 学会等名 RIKEN CBS ONLINE RETREAT 2020 (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 江崎加代子、渡邊明子、岩山佳美、大羽尚子、島本(光山)知英、平林義雄、Brian Dean、吉川武男 |
| 2. 発表標題 統合失調症患者の脳梁におけるスフィンゴシン-1-リン酸の代謝変化 |
| 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 江崎加代子、渡邊明子、岩山佳美、大羽尚子、島本(光山)知英、平林義雄、Brian Dean、吉川武男 |
| 2. 発表標題 統合失調症病態メカニズムへのスフィンゴシン-1-リン酸シグナル経路の関与の解明 |
| 3. 学会等名 NPBPPP2020合同年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 江崎加代子 |
| 2. 発表標題 統合失調症患者死後脳におけるスフィンゴ脂質代謝変化 |
| 3. 学会等名 NPBPPP2020合同年会(招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 島本知英、Shabeesh Balan、岩山佳美、江崎加代子、大西哲生、前川素子、Brian Dean、吉川武男 |
| 2. 発表標題 脳梁における脂質代謝異常と統合失調症 |
| 3. 学会等名 NPBPPP2020合同年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Chie Shimamoto-Mitsuyama, Kayoko Esaki, Yoshimi Iwayama, Shabeesh Balan, Tetsuo Ohnishi, Motoko Maekawa, Tomoko Toyota, Brian Dean, Takeo Yoshikawa |
| 2. 発表標題 Dysregulated Lipid Metabolism in the Corpus Callosum From Schizophrenia Patients |
| 3. 学会等名 CINP 2021 Virtual World Congress (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 豊島学、蔣緒光、小川覚之、大西哲生、Shabeesh Balan、吉原壯悟、廣川信隆、吉川武男 |
| 2. 発表標題 カルボニルストレスによる神経発達異常のタンパク質分子病態解析 |
| 3. 学会等名 NPBPPP2020合同年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 江崎加代子、渡邊明子、岩山佳美、島本(光山)知英、大羽尚子、平林義雄、Brian Dean、吉川武男 |
| 2. 発表標題 統合失調症患者死後脳におけるスフィンゴ脂質代謝変化とスフィンゴ脂質シグナル経路の病態メカニズムへの関与の解析 |
| 3. 学会等名 第14回日本統合失調症学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 江崎加代子, 渡邊明子, 岩山佳美, 島本(光山)知英, 大羽尚子, 平林義雄, Brian Dean, 吉川武男 |
| 2. 発表標題 ヒト死後脳を用いたスフィンゴ脂質代謝変化を伴う統合失調症病態メカニズムの分子機序の解明 |
| 3. 学会等名 第41回日本生物学的精神医学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 江崎加代子, 岩山佳美, 渡邊明子, 島本(光山)知英, 大羽尚子, 平林義雄, Brian Dean, 吉川武男 |
| 2. 発表標題 精神疾患病態メカニズムへのスフィンゴ脂質代謝の関与の解明 |
| 3. 学会等名 第92回日本生化学大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Chie Shimamoto-Mitsuyama, Kayoko Esaki, Tetsuo Ohnishi, Motoko Maekawa, Yoshimi Iwayama, Shabeesh Balan, Brian Dean and Takeo Yoshikawa |
| 2. 発表標題 Altered lipid metabolism of the corpus callosum of patients with schizophrenia |
| 3. 学会等名 6th Congress of AsCNP (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kayoko Esaki, Akiko Watanabe, Yoshimi Iwayama, Chie Shimamoto-Mitsuyama, Hisako Ohba, Yoshio Hirabayashi, Brian Dean, Takeo Yoshikawa |
| 2. 発表標題 Dysregulation of sphingolipid-signaling pathway in the corpus callosum from schizophrenia postmortem brain |
| 3. 学会等名 6th Congress of AsCNP (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 豊島学, 蔣緒光, 小川覚之, 大西 哲生, 吉原壯悟, Shabeesh Balan, 吉川武男, 廣川信隆 |
| 2. 発表標題 カルボニルストレス性統合失調症におけるタンパク質分子病態解析 |
| 3. 学会等名 第42回日本分子生物学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 豊島学, 大西 哲生, 吉川武男 |
| 2. 発表標題 iPS細胞を用いた神経発達障害の分子病態の解明 |
| 3. 学会等名 第49回日本神経精神薬理学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 豊島学, 大西 哲生, 新井誠, 糸川昌成, 岡野栄之, 吉川武男 |
| 2. 発表標題 カルボニルストレスによる神経発達異常の分子メカニズムの解明 |
| 3. 学会等名 第41回日本生物学的精神医学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kayoko Esaki, Chie Shimamoto, Yoshimi Iwayama, Shabeesh Balan, Yoshio Hirabayashi, Brian Dean and Takeo Yoshikawa |
| 2. 発表標題 Analysis of sphingolipids in schizophrenia: postmortem brain study |
| 3. 学会等名 CINP 2018 (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 豊島学, 大西哲生, 新井誠, 糸川昌成, 岡野栄之, 吉川武男 |
| 2. 発表標題 神経分化・発達におけるカルボニルストレスの影響 |
| 3. 学会等名 第40回日本生物学的精神医学会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kayoko Esaki, Chie Shimamoto, Yoshimi Iwayama, Yoshio Hirabayashi, Brian Dean and Takeo Yoshikawa |
| 2. 発表標題 Biochemical analysis of sphingolipid metabolism in postmortem brains from schizophrenia patients |
| 3. 学会等名 WFSBP 2018 KOBE (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 江崎加代子, 島本知英, 岩山佳美, 平林義雄, Brian Dean, 吉川武男 |
| 2. 発表標題 統合失調症患者死後脳におけるスフィンゴ脂質代謝変化 |
| 3. 学会等名 第45回日本脳科学学会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 江崎加代子, 島本知英, 岩山佳美, 平林義雄, Brian Dean, 吉川武男 |
| 2. 発表標題 統合失調症患者死後脳を用いたスフィンゴ脂質代謝変化を伴う病態メカニズムの分子機序の解明 |
| 3. 学会等名 次世帯脳プロジェクト冬のシンポジウム |
| 4. 発表年 2018年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

統合失調症の新しい治療候補の発見 - 天然代謝産物ベタインの可能性 -
https://www.riken.jp/press/2019/20190627_1/
酸化ストレスによる統合失調症の発症メカニズムを解明
https://www.riken.jp/press/2019/20191008_1/index.html
硫化水素の産生過剰が統合失調症に影響 - 創薬の新たな切り口として期待 -
https://www.riken.jp/press/2019/20191028_1/index.htm
統合失調症の脳で特定の脂質が低下 - 創薬の新たな切り口として期待 -
https://www.riken.jp/press/2020/20200429_1/index.html
統合失調症患者の白質における脂質代謝の乱れ - 統合失調症の病因解明に新たな光 -
https://www.riken.jp/press/2020/20200914_1/index.html

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 | 江崎 加代子 (Esaki Kayoko) (20744874) | 国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・ 研究員 (82401) | |
| 研究分担者 | 大西 哲生 (Ohnishi Tetsuo) (80373281) | 国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・ 副チームリーダー (82401) | |
| 研究分担者 | 豊島 学 (Toyoshima Manabu) (90582750) | 国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・ 研究員 (82401) | |
| 研究分担者 | 島本 知英 (Shimamoto Chie) (90755117) | 国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・ 研究員 (82401) | |

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 | | | |
|---------|--------------------------------|--|--|--|
| オーストラリア | フローリー神経科学メンタルヘルス研究所 | | | |
| イスラエル | Israel Institute of Technology | | | |
| オーストラリア | フローリー研究所 | | | |