201224069A

平成２４年度厚生労働科学研究費補助金
障害者対策総合研究事業

末梢血のAGEsを含む代謝産物をバイオマーカーとする統合失調症の早期診断法の確立

平成２４年度
総括・分担研究報告書

研究代表者　糸川　昌成

平成２５（２０１３）年３月

平成２４年度厚生労働科学研究費補助金
障害者対策総合研究事業

末梢血のAGEsを含む代謝産物をバイオマーカーとする統合失調症の早期診断法の確立

平成２４年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　糸川昌成（東京都医学総合研究所）
研究分担者　新里和弘（東京都立松沢病院）
吉田寿美子（国立精神・神経医療研究センター病院）

目　次

Ⅰ．総括研究報告
末梢血のAGEsを含む代謝産物をバイオマーカーとする統合失調症の早期診断法の確立 ---------- 1
糸川　昌成（東京都医学総合研究所）

Ⅱ．分担研究報告
1．末梢血のAGEsを含む代謝産物をバイオマーカーとする統合失調症の早期診断法の確立（検体収集と臨床情報解析） ---------- 7
新里　和弘（東京都立松沢病院）
2．末梢血のAGEsを含む代謝産物をバイオマーカーとする統合失調症の早期診断法の確立（検体収集と臨床情報解析） ---------- 10
吉田　寿美子（国立精神・神経医療研究センター病院）

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表 ---------- 11

Ⅳ．研究成果の刊行物・別刷 ---------- 14

Ⅰ．総括研究報告書

末梢血のAGEsを含む代謝産物をバイオマーカーとする統合失調症の早期診断法の確立

糸川　昌成

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
総括研究報告書

末梢血のAGEsを含む代謝産物をバイオマーカーとする統合失調症の早期診断法の確立

研究代表者　糸川昌成　東京都医学総合研究所　プロジェクトリーダー

研究要旨：本研究の目的は、末梢血の終末糖化産物（AGEs；Advanced Glycation End-products）を含む代謝物質の異常を客観的指標として、統合失調症の早期診断法を確立することである。我々は、カルボニル化合物の分解酵素 glyoxalase 1(GLO1)に 50%活性低下をもたらすフレームシフト変異を持った家系を同定し、それをきっかけとして内科合併症を持たない統合失調症の 46.7%で末梢血に AGEs の蓄積を同定した(Arai et al. Arch Gen Psychiatry 2010、読売新聞 6 月 8 日)。AGEs は PANSS と相関し、治療による症状改善に伴って低下が認められたことからバイオマーカーとして応用可能であることが示唆された。さらに、未治療初発例で AGEs 上昇がみられたことから、早期診断に役立つ客観的指標となりうると考えた。 GLO1 代謝系はグルタチオン代謝を介してホモシステインや葉酸の代謝経路と相互作用が示唆され、これらの系も検討したところ、葉酸は患者で有意に低下し(P<0.001)、ホモシステインは患者で有意に上昇していた(P<0.001)。そこで、統合失調症の末梢血、髄液、尿中の AGEs, ホモシステインや葉酸を含む代謝産物を計測し、PANSS、服薬歴、家族歴など臨床情報との関連を検討し、縦断研究によって症状推移とこれら代謝物質の関連を明らかにして、統合失調症のバイオマーカーを確立することをめざす。　精神症状がまだ顕在化しない前駆期に、末梢血で AGEs 蓄積を確認することで早期診断が可能となるため、精神疾患の早期介入や予防政策に貢献できる。

研究分担者氏名　所属施設及び職名
新里　和弘　東京都立松沢病院　医長
吉田寿美子　国立精神・神経医療研究センター病院
臨床検査　部長

A. 研究目的

本研究の目的は、末梢血の終末糖化産物（AGEs；Advanced Glycation End-products）を含む代謝物質の異常を客観的指標として、合失調症の早期診断法を確立することである。我々は、カルボニル化合物の分解酵素 glyoxalase 1(GLO1)に 50%活性低下をもたらすフレームシフト変異を持った家系を同定し、それをきっかけとして内科合併症を持たない統合失調症の 46.7%で末梢血に AGEs の蓄積を同定した(Arai et al. Arch Gen Psychiatry 2010、読売新聞 6 月 8 日)。AGEs は PANSS と相関し、治療による症状改善に伴って低下が認められた

ことからバイオマーカーとして応用可能であることが示唆された。さらに、未治療初発例で AGEs 上昇がみられたことから、早期診断に役立つ客観的指標となりうると考えた。 GLO1 代謝系はグルタチオン代謝を介してホモシステインや葉酸の代謝経路と相互作用が示唆され、これらの系も検討したところ、葉酸は患者で有意に低下し(P<0.001)、ホモシステインは患者で有意に上昇していた(P<0.001)。そこで、統合失調症の末梢血、髄液、尿中の AGEs, ホモシステインや葉酸を含む代謝産物を計測し、PANSS、服薬歴、家族歴など臨床情報との関連を検討し、縦断研究によって症状推移とこれら代謝物質の関連を明らかにして、統合失調症のバイオマーカーを確立することをめざす。 精神症状がまだ顕在化しない前駆期に、末梢血で AGEs 蓄積を確認することで早期診断が可能となるため、精神疾患の早期介入や予防政策に貢献できる。

B. 研究方法

I. GLO1/ホモシステイン/葉酸代謝関連物質の測定（糸川昌成担当）

統合失調症の末梢血、髄液、尿中の AGEs, GLO1 活性、ホモシステイン、葉酸、ビタミンなどを HPLC および ELISA 法を用いて計測する。また、プロテオミクス解析により、新たなバイオマーカーの検索も行う。臨床情報との関連を検討する。臨床症状の重症度や統合失調症の亜型下位分類、投薬内容など検討し、バイオマーカーとしての妥当性を検証する。

II. 統合失調症の末梢血、尿および臨床情報の収集（新里和弘担当）

統合失調症の末梢血、尿および PANSS、投薬内容、DSM-IV、年齢、性別、発症年齢、家族歴など臨床情報を収集する。6 カ月の間隔をあけて 2 回採取し、PANSS の得点変化を含む臨床情報の変化と血液、髄液、尿中の物質の推移の関連を検討する。

III. 統合失調症の髄液、末梢血、尿の収集（吉田寿美子担当）

臨床検査使用後の余剰検体として廃棄予定の髄液、末梢血、尿を収集する。（I）で検討され末梢でバイオマーカーとして有望な分子が髄液中での動態を反映しているか検討するために活用する。

IV. 医師主導治験

以下の基準により活性型ビタミン B6 を用いた臨床試験を行い、AGEs とビタミン B6 の変化と症状の改善度を解析し、バイオマーカーとしての妥当性を検討した。

【選択基準】

以下の基準を全て満たす場合、本治験の対象とする。

1). 同意取得時の年齢が 20 歳以上、65 歳未満の入院患者

2). 次のいずれにも該当する統合失調症患者

a. 同意取得時 1 年以上前から DSM-IV-TR の診断基準を満たしている患者

b. 血中ペントシジン濃度が 55.2ng/mL 以上の患者

3). Day -14 時及びベースライン時の PANSS 総スコアが 60 以上 120 以下の患者

4). 患者本人または代諾者により文書による同意が得られている患者

【除外基準】

以下の基準のいずれかに該当する場合、本治験の対象としない。

1). 腎機能障害を有する患者(eGFR* ＜ 60 mL/min)

* : eGFR(ml/min/1.73m2)=194 × Cr -1.094×Age -0.287（女性は×0.739）

2). 糖尿病を有する患者(HbA1c≧6.5%)

3). 重度の肝疾患患者またはAST, ALTが高値（AST, ALT≧100）の患者

4). 重度の心血管系障害、呼吸器系障害、神経系障害、血液学的障害、内分泌系障害、免疫障害又はその他の全身性障害のある患者者

5). 薬物アレルギー（アナフィラキシーショック、薬疹）の既往または重篤な副作用の既往を有する患者

6). 治療期開始前 4 週間以内に下記の併用禁止薬を投与していた患者

・アミノフィリン、テオフィリン、コリンテオフィリン、レボドパ

7). 自殺又は他害行為の著しい危険性があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者

8). 同意取得時から5年以内に悪性腫瘍(基底細胞癌を除く)の既往又は合併のある患者

9). 同意取得時に他の臨床試験に参加している患者、あるいは治験薬（観察期用プラセボを除く）投与が終了してから 16 週間未満の患者

10). 妊婦、授乳婦又は試験期間中に妊娠を希望する患者

11). その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者

C. 研究結果

統合失調症 304 例、対照 119 例（当初報告：症例 45、対照 61）まで検体を拡大し、有意なpentosidineの増加とビタミンB6の低下が再現した。気分障害 54 例でもpentosidine したが、高値を認めたのは 3 例（5.5%）であり統合失調症は 304 例中 120 例（40%）と比較すると、カルボニルストレスは統合失調症と比較的特異性が高い可能性が示唆された。また、気分障害でカルボニルストレスを示した 3 例は、被害関係念慮を呈するなど非定型な病像を示した。既存保存髄液の実態を調査し再検査の必要がなく廃棄予定であった 2002 年 -2010 年の検体延べ数 1860 検体のうち、90%以上が神経内科関連疾患または脳外疾患であった。統合失調症は 22 検体、感情障害は 9 検体であった。髄液中の pentosidine を統合失調症 3 例、双極性気分障害 2 例、アルコール依存症 1 例、てんかん性精神病 1 例、うつ病 1 例で計測した。血清と髄液を同時計測出来た統合失調症では髄液中の pentosidine 濃度は血清の 100 分の 1 であった（9.2VS 0.086 ng/ml）。マウスに pentosidine を単回腹腔内注射した血中動態も、中枢は末梢の 25 分の 1 の値であり、ヒトの結果を支持した。

平成 24 年 10 月 9 日に活性型ビタミンB6(pyridoxamine:国内未承認薬) を用いた精神科で初めてとなる医師主導治験を、松沢病院の入院患者 10 例を対象に終了した（臨床試験登録 UMIN000006398 ）。6 ヶ月の投与により 10 例中 6 例で 10%以上 pentosidine が低下し、5 例で 10%以上 BPRS のスコアが改善した。骨折とカルボ

ニルストレスの関連が報告されている。そこで、骨折の履歴のある統合失調症でpentosidineを測定し、骨折歴のない統合失調症より骨折歴のある症例で高い傾向が示唆された。Pentosidineの高い症例には骨折のリスクを評価するバイオマーカーとして活用できる可能性が示唆された。

D. 考察

末梢血のAGEsを含む代謝産物がバイオマーカーとして妥当である可能性が示唆された。特に臨床試験ではビタミンの補充療法によりStageの低下を示唆し、テーラーメイド医療に向けたバイオマーカーとしての妥当性を示唆している。

E. 結語

末梢血の AGE sを含む代謝物質がバイオマーカーとして妥当である可能性が示唆される。

F. 研究発表

論文

1. *Inomata H, Harima H, Itokawa M. 2012. A case of schizophrenia successfully treated by m-ECT using 'long' brief pulse. IJCRI. 3(7):30-34.
2. *Doi N, Hoshi Y, Itokawa M, Yoshikawa T, Ichikawa T, Arai M, Usui C, Tachikawa H. 2012. Paradox of Schizophrenia genetics: is a paradigm shift ocurring? Behave Brain Funct. 8(1):28.
3. *Watanabe Y, Egawa J, Iijima Y, Nunokawa A, Kaneko N, Shibuya M, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Tochigi M, Kunugi H, Itokawa M, Ozaki N, Hashimoto R, Someya T. 2012. A two-stage case-control association sudy between the tryotiohan hydroxylase 2 (TOH2) gene and schizophrenia in a Japanese population. Schizophr Res. 137(1-3):264-266.
4. *河上緒, 新里和弘, 新井哲明, 大島健一, 安野みどり, 湯本洋介, 小幡菜々子, 新井誠, 糸川昌成, 後藤順, 市川弥生子, 平安良雄, 岡崎祐士, 秋山治彦. 2012. 32歳で発症した舞踏病様不随意運動を伴う前頭側頭型認知症の一例. 老年精神医学雑誌. 23(9):1121-1127.
5. *Doi N, Hoshi Y, Itokawa M, Yoshikawa T, Ichikawa T. Impact of Epidemiology on Molecular Genetics of Schizophrenia. Epidemiology Insights 113-138.
6. *糸川昌成. In: 精神障害をもつ人のアンチスティグマとディスカバリー (宇田川健, 寺尾直尚, 髙橋清久監修) 東京:公益財団法人精神・神経科学振興財団. 11-43. 2012.
7. *糸川昌成. 臨床家がなぜ研究をするのか—精神科医が 20 年の研究の足跡を振り返るとき—東京:星和書店. 2013.
8. *糸川昌成.(監修)「統合失調症」からの回復を早める本, 東京:株式会社法研. 2013.

学会報告

1. *糸川昌成. カルボニルストレス性統合失調症. 第 5 回レドックス・ライフ

イノベーションシンポジウム, [2013/03/07] 川崎

2. *Itokawa M, Arai M, Miyashita M, Ichikawa T, Toriumi , Okazaki Y, Koike S, Takizawa R, Kasai K, Dan T, Miyata T. Translational research on carbonyl stress induced schizophrenia. The 4rd Japan-Korea Joint Symposium on Life Science, [2013/02/17] Seoul, Korea
3. *Itokawa M. Discovery of a novel drug for schizophrenia: Challenge from academia. UK-Japan Workshop, [2013/1/28-29] Tokyo
4. 糸川昌成. 俯瞰ワークショップ「ライフサイエンス・臨床医学分野の俯瞰と重要研究領域」医療福祉分科会 脳神経ワーキンググループ 検討報告書［委員］. 独立行政法人化学技術振興機構研究開発戦略センター[2010-2012]
5. *糸川昌成, 新井誠, 市川智恵, 宮下光弘, 鳥海和也, 小堀晶子. 統合失調症のパーソナルゲノム研究. 新学術領域脳疾患パーソナルゲノム 平成24年度班会議, [2013/02/09] 東京
6. *新井誠, 糸川昌成, Naila Rabbani, Paul J Thornalley. カルボニルストレスマーカーによる精神疾患異種性の克服. 第22回日本メイラード学会, [2012/12/21] 東京
7. *新井誠, 宮下光弘, 市川智恵, 鳥海和也, 小堀晶子, 豊田倫子, 前川素子, 大西哲生, 吉川武男, 有波忠雄, 岡崎祐士, 久島周, 尾崎紀夫, 福本素由乙, 橋本亮太, 武田雅俊, 小池進介, 笠井清登, 山本博, 渡邉琢夫, 宮田敏男, 糸川昌成. バイオマーカーにより階層化した統合失調症の病態解明と治療への臨床応用. 第45回精神神経系薬物治療研究報告会, [2012/12/15] 大阪
8. *水谷隆太, 竹腰進, 中村直哉, 新井誠, 大島健一, 糸川昌成, 竹内晃久, 上杉健太郎, 鈴木芳生, 水谷隆太. X線マイクロCT法によるヒト大脳皮質の三次元構造解析. 第85回日本生化学会大会, [2012/12/14-16] 福岡
9. *市川智恵, 新井誠, 宮下光弘, 新井麻友美, 小幡菜々子, 野原泉, 大島健一, 新里和弘, 岡崎祐士, 土井永史, 糸川昌成. 統合失調症患者のミトコンドリアDNAにおけるrare variantの探索. 第35回 日本分子生物学学会. [2012/12/11-12/14] 福岡
10. *糸川昌成, 宮下光弘, 新井誠, 市川智恵, 鳥海和也, 小堀晶子. 都立病院連携研究により見出された統合失調症の新しい病態 ：代謝疾患としての精神病. 第12回世田谷区医師会医学会, [2012/12/1] 東京
11. *糸川昌成. カルボニルストレス代謝制御の観点からの新規治療および予防薬の可能性. 第22回日本臨床精神神経薬理学会・第42回日本神経精神薬理学会 合同年会, [2012/10/19] 宇都宮
12. *豊島学, 市川智恵, 赤松和土, 糸川昌成, 岡野栄之, 吉川武男. カルボニルストレスが神経分化・発達に及ぼす影響. 第39回日本脳科学会, [2012/10/6-7] 北九州
13. *市川智恵, 新井誠, 宮下光弘, 新井麻友美, 小幡菜々子, 野原泉, 大島健一, 新里和弘,岡崎祐士, 土井永史, 糸川昌

成. 統合失調症患者に特徴的なミトコンドリアDNAの多型・変異の探索. 第34回 日本生物学的精神医学会, [2012/9/28-10/30] 神戸

14. *Arai M, Ichikawa T, Miyashita M, Toriumi K, Okazaki Y, Yoshikawa T, Miyata T, Itokawa M, Naila Rabbani, Paul Thornalley. Research of mechanisms of glycation as pathophysiololgy of schizophrenia. 11°International Symposium on the Maillard Reaction, [2012/9/16-20] Nancy, France
15. *Itokawa M, Arai M, Miyashita M, Ichikawa T, Toriumi K, Kobori A, Okazaki Y, Miyata T. Translational research on schizophrenia associated with carbonyl stress. 11°International Symposium on the Maillard Reaction, [2012/9/16-20] Nancy, France
16. *糸川昌成, 新井誠, 市川智恵, 宮下光弘, 鳥海和也, 小堀晶子. rare variantをきっかけとする統合失調症の病態研究. 新学術領域脳疾患パーソナルゲノム 平成24年度第1回班会議, [2012/09/01] 東京
17. *水谷隆太, 竹腰進, 中村直哉, 新井誠, 糸川昌成, 竹内晃久, 上杉健太朗, 鈴木芳生. X線マイクロトモグラフィ法によるヒト大脳皮質の三次元構造解析. Spring-8 シンポジウム 2012, [2012/8/25-26] 大阪
18. *Doi N, Hoshi Y, Itokawa M, Yoshikawa T, Ichikawa T, Arai M, Usui C, Tachikawa H. Impact of Epidemiology on Molecular Genetics of Schizophrenia. I. Persistence Criterion for Nuclear Susceptibility Genes. Paulo International Medical Symposium 2012 entitled Schizophrenia – Epidemiology and Biology. [2012/6/ 18-20] Oulu, Finnland
19. *Doi N, Hoshi Y, Itokawa M, Yoshikawa T, Ichikawa T, Arai M, Usui C, Tachikawa H. Impact of Epidemiology on Molecular Genetics of Schizophrenia. II. Mitochondrial DNA Hypothesis for Schizophrenia. Paulo International Medical Symposium 2012 entitled Schizophrenia – Epidemiology and Biology. [2012/6/18-20] Oulu, Finnland

Ⅱ．分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
分担研究報告書

末梢血のAGEsを含む代謝産物をバイオマーカーとする統合失調症の早期診断法の確立

研究分担者　新里和弘　東京都立松沢病院　医長

研究要旨：松沢病院で本研究対象をリクルートし、糸川らが報告したカルボニルストレスの再現性を検証することを目的とした。平成24年度は統合失調症52例、対照9例、気分障害5例から採血した。AGEsの値は統合失調症で74.8±6.4（ng/ml）、対照で50.4±2.2（ng/ml）、気分障害で52.9±18.8（ng/ml）だった。ビタミンB6の値は統合失調症で9.1±1.0、対照で10.3±1.1（ng/ml）、気分障害で9.0±72.9（ng/ml）だった。統計学的な有意水準には満たないが、統合失調症では対照と比較してAGEsが高く、ビタミンB6が低い値を示した。本研究は松沢病院の倫理委員会の承認を得て行われた。

A. 研究目的

本研究の目的は、糸川らが報告したカルボニルストレスの再現性を検証することを目的とした。

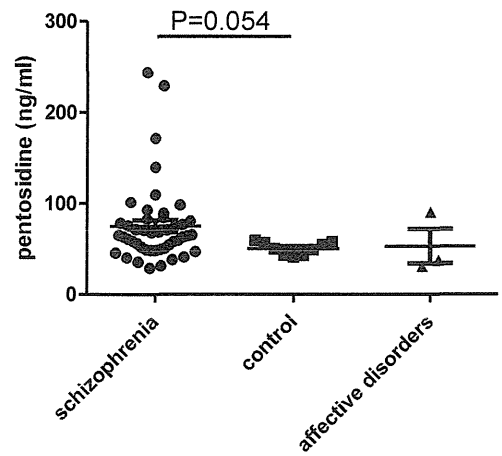
B. 研究方法

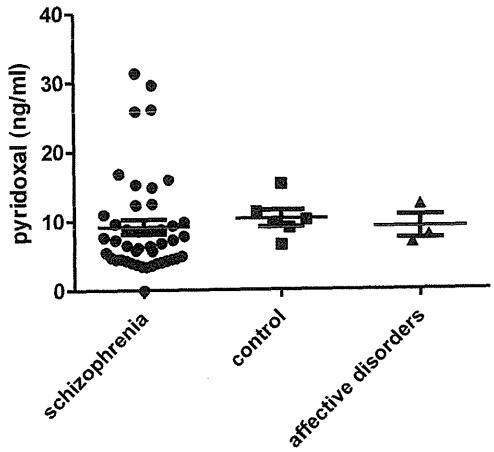
対象患者：松沢病院に通院中または入院中の統合失調症、気分障害
対照：松沢病院の看護職員
倫理的手続き：文書による同意
対象数：統合失調症50例、対照10例、気分障害10例

ビタミンB6はSRLに外注してpyridoxalを計測。AGEsは東京都医学総合研究所においてHPLCを用いてpentosidineを測定した。

C. 研究結果

AGEsの値は統合失調症で74.8±6.4（ng/ml）、対照で50.4±2.2（ng/ml）、気分障害で52.9±18.8（ng/ml）だった。ビタミンB6の値は統合失調症で9.1±1.0、対照で10.3±1.1（ng/ml）、気分障害で9.0±72.9（ng/ml）だった。





D. 考察

対照と気分障害は目標数に達しなかったが、統合失調症では対照と比較して AGEs が高く、ビタミン B6 が低い値を示した。対象数が小さく統計学的有意水準に満たないが、糸川らの報告と同様の傾向が見られた。

E. 結論

統合失調症にカルボニルストレスが関連する可能性が示唆された。

F. 研究協力者

岡崎祐士　東京都立松沢病院　名誉院長

G. 研究発表

論文

1. Kobayashi Z, Arai T, Yokota O, Tsuchiya K, Hosokawa M, Oshima K, Niizato K, Akiyama H, Mizusawa H. Atypical FTLD-FUS associated with ALS-TDP: a case report. Neuropathology. 33(1):83-86, 2013
2. Aoki, Y, Orikabe L, Noriaki Y et al Volume reductions in frontopolar and left perisylvian cortices in methamphetamine induced psychosis Schizophrenia Research in press
3. 新里 和弘, 大井 玄　認知能力の衰えた人の「胃ろう」造設に対する反応 Dementia Japan27 巻 1 号 Page70-80、2013
4. 湯本 洋介, 新里 和弘, 斎藤 正彦　精神科救急における高齢者　措置入院の運用と患者の臨床特性(解説/特集)　老年精神医学雑誌 23 巻 11 号 Page1316-1322、2012
5. 高橋 晶, 新井 哲明, 水上 勝義, 近藤 ひろみ, 大島 健一, 新里 和弘, 細川 雅人, 秋山 治彦, 朝田 隆　レビー小体型認知症とパーキンソン病における延髄のαシヌクレイン陽性構造の比較検討 Dementia Japan 26 巻 4 号 Page476、2012
6. 河上 緒, 新井 哲明, 池田 研二, 大島 健一, 新里 和弘, 東 晋二, 青木 直哉, 水上 勝義, 平安 良雄, 秋山 治彦　老年期発症の幻覚妄想を認め、辺縁系に高度タウ病変を呈した 3 剖検例(会議録/症例報告)　Dementia Japan26 巻 4 号 Page472、2012.
7. 河上 緒 新里 和弘, 新井 哲明, 大島 健一, 安野 みどり, 湯本 洋介, 小幡 菜々子, 新井 誠, 糸川 昌成, 後藤 順, 市川 弥生子, 平安 良雄, 岡崎 祐士, 秋山 治彦　32 歳で発症した舞踏病様不随意運動を伴う前頭側頭型認知症の一例　老年精神医学雑誌 23 巻 9 号

Page1121-1127、2012

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））
分担研究報告書

末梢血のAGEsを含む代謝産物をバイオマーカーとする統合失調症の早期診断法の確立

研究分担者　吉田　寿美子　　国立精神・神経医療研究センター病院　臨床検査部
研究協力者　宮下　光弘　　東京都医学総合研究所　統合失調症・うつ病プロジェクト

研究要旨：髄液中にもAGEsは存在し、その濃度は血中濃度の約1/100の値であった。AGEs濃度に影響を与える身体合併症や年齢のマッチングができず、現段階では疾患比較が出来なかった。

A．研究目的

既存保存髄液を用いて統合失調症患者の髄液中の終末糖化産物（AGEs）を測定し、末梢血での異常が髄液でも同様に認められるか検証する。

B．研究方法

当院に保存してある保存髄液の実態を調査し、倫理員会で臨床研究への応用を諮った上でAGEsを測定する。

（倫理面への配慮）
主任研究者が属する施設の倫理審査後、当院倫理審査を申請、平成24年3月27日付で承認を得た。

C．研究結果

既存保存髄液研究利用に同意した精神科関連検体は合計30で、統合失調症（Sz）8検体、感情障害（MD）は8検体であった。そのうちAGE計測を終了した検体は18検体（Sz:4, MD:5）である。1例のSzでは血清と髄液を同時計測出来た症例では髄液中のAGEs濃度は血清の100分の1であった（9.2VS 0.086 ng/ml）。他の疾患でも、小数点以下の値を示した。AGEs濃度に影響する身体合併症（糖尿病など）を持つ患者や年齢のマッチングが出来ず、現段階では疾患間の比較はできなかった。

D．考察

血液中のAGEsは脳血管関門を通過して脳に移行すると考えられている。今回髄液中の濃度は血清の1/100であったが、AGEsが脳に移行する事を明らかにした意義は大きい。

今後は精神疾患間の髄液中の濃度の比較や血清と髄液濃度の関係をより明らかにしていく予定である。

E．結論

髄液中にもAGEsは存在し、その濃度は血中濃度の約1/100の値であった。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

Noda T, **Yoshida S** et al. Frontal and right temporal activations correlate negatively with depression severity during verbal fluency task: A multi-channel near-infrared spectroscopy study. ***J Psychiatr Res*** 46, 905-12, 2012

2. 学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書　籍　名	出版社名	出版地	出版年	ページ
糸川昌成.	—	—	臨床家がなぜ研究をするのかー精神科医が20年の研究の足跡を振り返るときー	星和書店	東京	2013	—
糸川昌成.	—	**糸川昌成**.	「統合失調症」からの回復を早める本	法研	東京	2013	—
吉田寿美子.	精神疾患、自殺.	山本玲子.	衛生・公衆衛生学	アイ・ケイコーポレーション	東京	2013	99-103
Doi N, Hoshi Y, **Itokawa M**, Yoshikawa T, Ichikawa T.	Impact of Epidemiology on Molecular Genetics of Schizophrenia.	de Souza da Cunha Mde L.	Epidemiology Insights	InTech	Croatia	2012	113-138
糸川昌成.	統合失調症の遺伝子研究ーどこまで解明され、どこまで解明されていないかー.	宇田川健，寺尾直尚，髙橋清久.	精神障害をもつ人のアンチスティグマとディスカバリー	公益財団法人精神・神経科学振興財団	東京	2012	11-43
吉田寿美子.	糖尿病とうつ.	岩見昌和.	気分障害の薬理・生化学～うつ病の脳内メカニズム研究: 進歩と挑戦～（躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会　編）	医薬ジャーナル社	大阪	2012	245-248

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Aoki Y, Orikabe L, Takayanagi Y, Yahata N, Mozue Y, Sudo Y, Ishii T, **Itokawa M**, Suzuki M, Kurachi M, Okazaki Y, Kasai K, Yamasue H.	Volume reductions in frontopolar and left perisylvian cortices in methamphetamine induced psychosis.	Schizophrenia Research	—	—	in press

Kobayashi Z, Arai T, Yokota O, Tsuchiya K, Hosokawa M, Oshima K, **Niizato K**, Akiyama H, Mizusawa H.	Atypical FTLD-FUS associated with ALS-TDP: a case report.	Neuropathology	33(1)	83-86	2013
Sasayama D, Hattori K, Wakabayashi C, Teraishi T, Hori H, Ota M, **Yoshida S**, Arima K, Higuchi T, Amano N, Kunugi H.	Increased cerebrospinal fluid interleukin-6 levels in patients with schizophrenia and those with major depressive disorder.	J Psychiatr Res	47	401-406	2013
新里和弘, 大井玄.	認知能力の衰えた人の「胃ろう」造設に対する反応.	Dementia Japan	27(1)	70-80	2013
吉田寿美子.	精神疾患と糖尿病.	Nutritional Needs in Psychiatry	8	7-9	2013
Inomata H, Harima H, **Itokawa M**	A case of schizophrenia successfully treated by m-ECT using 'long' brief pulse.	IJCRI	3(7)	30-34	2012
Doi N, Hoshi Y, **Itokawa M**, Yoshikawa T, Ichikawa T, Arai M, Usui C, Tachikawa H.	Paradox of Schizophrenia genetics: is a paradigm shift ocurring?	Behave Brain Funct	8(1)	28	2012
Watanabe Y, Egawa J, Iijima Y, Nunokawa A, Kaneko N, Shibuya M, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Tochigi M, Kunugi H, **Itokawa M**, Ozaki N, Hashimoto R, Someya T.	A two-stage case-control association sudy between the tryotiohan hydroxylase 2 (TOH2) gene and schizophrenia in a Japanese population.	Schizophr Res	137(1-3)	264-266	2012
Noda T, **Yoshida S**, Matsuda T, Okamoto N, Sakamoto K, Koseki S, Numachi Y, Matsushima E, Kunugi H, Higuchi T.	Frontal and right temporal activations correlate negatively with depression severity during verbal fluency task: A multi-channel near-infrared spectroscopy study.	J Psychiatr Res	46	905-912	2012
Sasayama D, Hattori K, Wakabayashi C, Teraishi T, Hori H, Ota M, **Yoshida S**, Arima K, Higuchi T, Amano N, Kunugi H.	Negative correlation between cerebrospinal fluid oxytocin levels and negative symptoms of male patients with schizophrenia.	Schizophr Res	139	201-206	2012

河上緒，新里和弘，新井哲明，大島健一，安野みどり，湯本洋介，小幡菜々子，新井誠，**糸川昌成**，後藤順，市川弥生子，平安良雄，岡崎祐士，秋山治彦.	32歳で発症した舞踏病様不随意運動を伴う前頭側頭型認知症の一例.	老年精神医学雑誌	23(9)	1121-1127	2012
糸川昌成.	特集 メンタル医療の最新動向 総論	ファインケミカル	41(7)	5	2012
湯本洋介，**新里和弘**，斎藤正彦.	精神科救急における高齢者 措置入院の運用と患者の臨床特性. (解説/特集)	老年精神医学雑誌	23(11)	1316-1322	2012
高橋晶，新井哲明，水上勝義，近藤ひろみ，大島健一，**新里和弘**，細川雅人，秋山治彦，朝田隆.	レビー小体型認知症とパーキンソン病における延髄のαシヌクレイン陽性構造の比較検討.	Dementia Japan	26(4)	476	2012
河上緒，新井哲明，池田研二，大島健一，**新里和弘**，東晋二，青木直哉，水上勝義，平安良雄，秋山治彦.	老年期発症の幻覚妄想を認め、辺縁系に高度タウ病変を呈した3剖検例.(会議録/症例報告)	Dementia Japan	26(4)	472	2012
吉田寿美子.	近赤外線スペクトロスコピー（光トポグラフィー）検査による抑うつ状態の鑑別診断.	ヒューマンサイエンス	23	18-21	2012
斎藤秀光、冨永美弥、高松幸生、伊藤文晃、井藤佳恵、山崎尚人、上埜高志、島田哲、田島つかさ、中保利通、**吉田寿美子**、松岡洋夫.	緩和ケアにおける家族への精神的支援.	精神医学	54	419-426	2012

Ⅳ．研究成果の刊行物・別刷