

2013/7040B

平成23-25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23-25年度
総合研究報告書

研究代表者 糸川 昌成

平成26(2014)年3月

平成23－25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23－25年度 総合研究報告書

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. 総合研究報告

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

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)

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 15

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 25

I. 総合研究報告書

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

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 と関連し、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。

研究分担者指名 所属施設及び職名

吉田寿美子	(独) 国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査 部長
岡崎祐士	東京都立松沢病院 名誉院長
新里和弘	東京都立松沢病院 医長

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

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

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 (岡崎祐士、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 (糸川昌成担当)

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

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相当と判断した患者

C.研究結果

最初に報告した被験者 (統合失調症 45 例、健常対照 61 例 Arch Gen Psychiat 2010)

とは独立に都立松沢病院にて分担研究者の岡崎祐士名誉院長と新里和弘医師が新たな被験者を収集した。対象は DSM-IV で統合失調と診断され 18 歳以上、65 歳未満で AGEs を増加させる炎症性疾患、悪性腫瘍、糖尿病、腎機能障害を持たない被験者とした。健常対照として都立松沢病院に勤務する職員で上記除外基準に該当しない成人とした。AGEs はペントシジンを HPLC を用いて計測し、ビタミン B6 については ELISA 法を用いて測定した。これらの被験者 156 例の統合失調症と年齢、性別の一致した 221 例の対照を用いて最初の報告を追試したところ、統合失調症で有意な AGEs の蓄積とビタミン B6 の低下を再現した (Miyashita et al. Psychiat Clin Neurosci2014)。

また、糖尿病と腎機能障害を持たない 157 例の統合失調症と 6 例の統合失調感情障害を用いて臨床情報を検討したところ、カルボニルストレスがない 67 例と比較してカルボニルストレスを伴った 26 例では、有意に入院症例が多く、入院期間が長く、抗精神病薬の投与量が多い、治療抵抗性の特徴を示した (Miyashita et al. Schizphr Bull in press)。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。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。

(独) 国立精神・神経医療研究センター病院において、分担研究者の吉田寿美子医師が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。統合失調症、健常対照、大うつ病性障害患者の脳脊髄液 (CSF) を収集した。血漿を用いた HPLC による AGEs 測定とは CSF 内の AGEs 計測は条件が異なるため、検討を重ね条件を決めて実測した。年齢と性別をマッチさせた統合失調症患者 8 名と健常対象者 6 名、大うつ病性障害患者 2 名の CSF の AGE 計測を行ったところ、いずれも平均 20ng/ml 前後と各群に有意差はなかった。自己申告による健常対象者の身体合併症には糖尿病や腎臓病は無く、高血圧症 1 名、甲状腺機

能亢進症 1 名を認めた。

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。

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。治療抵抗性統合失調症のバイオマーカーの開発と治療法に道を開いたことは、長期の入院患者の改善において医療費抑制の可能性を示唆しており行政的意義があると考えられる。

E. 結語

末梢血の AGEs 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. **Itokawa M**, Miyashita M, Arai M, Miyata T. Carbonyl stress in schizophrenia. *Biochem Soc Trans.* 42(2):468-472, 2014
2. Arai M, Nihonmatsu-Kikuchi N, **Itokawa M**, Rabbani N, Thornalley PJ. Measurement of glyoxalase activities. *Biochem Soc Trans.* 42(2):491-494. 2014

3. Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Hasegawa J, Aoki Y, Nishi A, Saita N, Koukita Y, Nagashima M, Katoh R, Satoh Y, Tagami M, Higuchi S, Ujike H, Ozaki N, Inada T, Iwata N, Sora I, Iyo M, Kondo N, Won MJ, Naruse N, Uehara-Aoyama K, Itokawa M, Koga M, Arinami T, Kaneko Y, Hayashida M, Ikeda K. Genome-wide association study identifies a potent locus associated with human opioid sensitivity. *Mol Psychiatry* 19(1):55-62, 2014
4. Miyashita M, Arai M, Kobori A, Ichikawa T, Toriumi K, Niizato K, Oshima K, Okazaki Y, Yoshikawa T, Amano N, Miyata T, Itokawa M. Clinical Features of Schizophrenia With Enhanced Carbonyl Stress. *Schizophr Bull.* in press
5. Miyashita M, Arai M, Yuzawa H, Niizato K, Oshima K, Kushima I, Hashimoto R, Fukumoto M, Koike S, Toyota T, Ujike H, Arinami T, Kasai K, Takeda M, Ozaki N, Okazaki Y, Yoshikawa T, Amano N, Miyata T, Itokawa M. Replication of enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 68(1):83-84, 2014
6. 糸川昌成, 新井誠, 宮下光弘, 小堀晶子, 畠山幸子, 鳥海和也, 市川智慧, 大島健一, 新里和弘, 岡崎祐士, 齋藤正彦. 統合失調症の遺伝子研究における課題と展望. *精神医学* 55(12):1133-1143, 2013
7. Suto Y, Hirai M, Akiyama M, Kobashi G, Itokawa M, Akashi M, Sugiura N. Biodosimetry of Restoration Workers for The Tokyo Electric Power Company (TEPCO) Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident. *Health Phys.* 105(4):366-373, 2013
8. Furukawa M, Tochigi M, Otowa T, Arinami T, Inada T, Ujike H, Watanabe Y, Iwata N, Itokawa M, Kunugi H, Hashimoto R, Ozaki N, Kakiuchi C, Kasai K, Sasaki T. An association analysis of the cardiomyopathy-associated 5 (CMYA5) genewith schizophrenia in a Japanese population. *Psychiatr Genet.* 23(4):179-180, 2013
9. 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. *Schizophr Res* 147(2-3):355-361, 2013
10. Shibata H, Yamamoto K, Sun Z, Oka A, Inoko H, Arinami T, Inada T, Ujike H, Itokawa M, Tochigi M, Watanabe Y, Someya T, Kunugi H, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Fukumaki Y. Genome-wide association study of schizophrenia using microsatellite markers in the Japanese population. *Psychiatr*

- Genet 23(3):117-123, 2013
11. 糸川昌成 統合失調症が秘密の扉を開けるまで 星和書店 2014
 12. *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.
 13. *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 occurring? Behave Brain Funct. 8(1):28.
 14. *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 study between the tryptophan hydroxylase 2 (TOH2) gene and schizophrenia in a Japanese population. Schizophr Res. 137(1-3):264-266.
 15. *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歳で発症した舞蹈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.
 16. *Doi N, Hoshi Y, Itokawa M, Yoshikawa T, Ichikawa T. Impact of Epidemiology on Molecular Genetics of Schizophrenia. Epidemiology Insights 113-138.
 17. *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, 高橋清久監修) 東京:公益財団法人精神・神経科学振興財団. 11-43. 2012.
 18. *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東京:星和書店. 2013.
 19. *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.
 20. Horiuchi Y, Iida S, Koga M, Ishiguro H, Iijima Y, Inada T, Watanabe Y, Someya T, Ujike H, Iwata N, Ozaki N, Kunugi H, Tochigi M, Itokawa M, Arai M, Niizato K, Iritani S, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T. Association of SNPs linked to increased expression of SLC1A1 with schizophrenia. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 159B(1):30-7, 2012
 21. Ichikawa T, Arai M, Miyashita M, Arai M, Obata N, Nohara I, Oshima K, Niizato K, Okazaki Y, Doi N, Itokawa M. Maternal inheritance and heteroplasmy of mtDNA mutations. Mol Genet Metab 105(1):103-109, 2012
 22. Deng X, Takaki H, Wang L, Kuroki T, Nakahara T, Hashimoto K, Ninomiya H, Arinami T, Inada T, Ujike H, Itokawa M, Tochigi M, Watanabe Y, Someya T, Kunugi H, Iwata N, Ozaki N, Shibata H, Fukumaki Y. Positive

- association of
phencyclidine-responsive genes,
PDE4A and PLAT, with
schizophrenia. *Am J Med Genet B
Neuropsychiatr Genet*
156B(7):850-858, 2011
23. 糸川昌成, 新井誠, 小池進介, 滝沢龍,
市川智恵, 宮下光弘, 吉川武男, 宮田
敏男, 笠井清登, 岡崎祐士. 脳科学研
究から見えてきた統合失調症の病態お
よび治療と予防の展開. *精神医学*
53(12):1195-1200, 2011
24. Ikeda Y, Inagi R, Miyata T, Nagai R,
Arai M, Miyashita M, **Itokawa M**,
Fujita T, Nangaku M. Glyoxalase I
retards renal senescence. *Am J
Pathol* 179(6):2810-2821, 2011
25. Arai M, Koike S, Oshima N,
Takizawa R, Araki T, Miyashita M,
Nishida A, Miyata T, Kasai K,
Itokawa M. Idiopathic carbonyl
stress in a drug-naive case of at-risk
mental state. *Psychiatry Clin
Neurosci* 65:604-607, 2011
26. Deng X, Takaki H, Wang L, Kuroki T,
Nakahara T, Hashimoto K, Ninomiya
H, Arinami T, Inada at, Ujike H,
Itokawa M, Tochigi M, Watanabe Y,
Someya T, Kunugi H, Iwata N, Ozaki
N, Shibata H, Fukumaki Y. Positive
association of
Phencyclidine-responsive genes,
PDE4A and PLAT,with
schizophrenia. *Am J Med Genet B
Neuropsychiatr Genet*
156(7):850-858, 2011
27. Kobayashi H, Ujike H, Iwata N,
Inada T, Yamada M, Sekine Y,
Uchimura N, Iyo M, Ozaki N,
Itokawa M, Sora I, Association
analysis of the tryptophan
hydroxylase 2 gene polymorphisms
in patients with methamphetamine
dependence/psychosis. *Curr
Neuropharmacol* 9(1):137-142, 2011
28. Kobayashi H, Ujike H, Iwata N,
Inada T, Yamada M, Sekine Y,
Uchimura N, Iyo M, Ozaki N,
Itokawa M, Sora I, Association
analysis of the tryptophan
hydroxylase 2 gene polymorphisms
in patients with methamphetamine
dependence/psychosis. *Curr
Neuropharmacol* 9(1):176-182, 2011
29. Toyosima M, Maekawa M, Toyota T,
Iwayama Y, Arai M, Ichikawa T,
Miyashita M, Arinami T, **Itokawa M**,
Yoshikawa T, Schizophrenia with
the 22q11.2 deletion and additional
genetic defects: case history. *The
British Journal of Psychiatry*
199:245-246, 2011
30. Oriabe L, Yamasue H, Inoue H,
Takayanagi Y, Mozue Y, Sudo Y, Ishii
T, **Itokawa M**, Suzuki M, Kurachi M,
Okazaki Y, Kasai K. Reduced
amygdala and hippocampal volumes
in patients with methamphetamine
psychosis. *Schizophr Res.*
132(2-3):183-189, 2011
31. Takayanagi Y, Takahashi T, Oriabe
L, Mozue Y, Kawasaki Y, Nakamura

K, Sato Y, Itokawa M, Yamasue H, Kasai K, Kurachi M, Okazaki Y, Suzuki M, Classification of First-Episode Schizophrenia Patients and Healthy Subjects by Automated MRI Measures of Regional Brain Volume and Cortical Thickness. PLoS One 6(6):e21047, 2011

学会報告

1. 糸川昌成, 市川智恵, 新井誠, 宮下光弘, 鳥海和也, 小堀晶子. 統合失調症患者の染色体転座切断点に同定した遺伝子 DISC-M の機能解析. 第 46 回精神神経系薬物治療研究報告会, 豊中 [2013/12/06]
2. Itokawa M. [座長]. Poster session II with lunch. Glyoxalase Centennial:100 Years of Glyoxalase Research and Emergence of Dicarbonyl Stress, Coventry, UK [2013/11/28]
3. Itokawa M, Arai M, Miyashita M, Miyata T. Research on carbonyl stress as pathophysiology of schizophrenia. Glyoxalase Centennial:100 Years of Glyoxalase Research and Emergence of Dicarbonyl Stress, Coventry, UK [2013/11/28]
4. 糸川昌成. 遺伝子研究から見えてきた精神疾患概念の課題と再編ー異種性と複雑系ー. 日本科学哲学学会第 46 回大会シンポジウム 精神医学の哲学: 精神疾患概念の再検討に向けて, 京都 [2013/11/23]
5. Suto Y, Itokawa M. Cytogenetic Analysis of Restoration Workers for Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident. MELODI 2013, Brussels [2013/10/08]
6. Itokawa M. Research on pathophysiology of schizophrenia: evidence revealed by molecular biological studies reorganizing classification of mental disorders. Tokyo Conference on Philosophy of Psychiatry, Tokyo [2013/09/21]
7. 糸川昌成, 新井誠, 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 25 年度班会議, 東京 [2013/08/03]
8. Miyashita M, Arai M, Kobori A, Ichikawa T, Toriumi K, Yuzawa H, Nohara I, Arai M, Obata N, Okazaki Y, Yoshikawa T, Amano N, Itokawa M. Clinical features of schizophrenia with enhanced carbonyl stress. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto [2013/06/25]
9. Arai M, Xue M, Masania J, Shaheen F, Miyashita M, Ichikawa T, Toriumi K, Kobori A, Yoshikawa T, Itokawa M, Rabbani N, Thornalley P. Overcoming the heterogeneity of schizophrenia by profiling of carbonyl stress biomarkers. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto

- [2013/06/24]
10. 数藤由美子, 平井百樹, 穂山美穂, 小橋元, 糸川昌成, 明石真言, 杉浦紳之. 東電福島第一原発事故に関連する放医研での生物線量評価. 日本保健物理学会第 46 回研究発表会, 千葉 [2013/06/24-25]
11. 鳥海和也, 宮下光弘, 野原泉, 市川智恵, 新井麻友美, 小幡菜々子, 糸川昌成. 海馬のテロメア長に与える抗精神病薬の効果. Neuro 2013, 京都 [2013/06/22]
12. 糸川昌成, 新井誠, 宮下光弘, 市川智恵, 鳥海和也, 小堀晶子, 宮田敏男. カルボニルストレス性統合失調症の研究. Neuro 2013, 京都 [2013/06/21]
13. 豊島学, 岡田洋平, 赤松和土, 糸川昌成, 岡野栄之, 吉川武男. 統合失調症を併発した 22q11.2 欠失症候群患者由来の iPS 細胞を用いたトランスクリプトーム解析. Neuro 2013, 京都 [2013/06/21]
14. 糸川昌成. TP1-4 臨床家がなぜ研究するのか—日本人だからこそ発見できる統合失調症研究—. 第 109 回日本精神神経学会学術総会, 福岡 [2013/05/23]
15. 糸川昌成. TP6-1 代謝疾患としての統合失調症: 身体に負担の少ない天然物質による治療法の研究. 第 109 回日本精神神経学会学術総会, 福岡 [2013/05/23]
16. 糸川昌成. [演者]. 教育講演 3. 臨床家だから発見できる統合失調症研究. 第 8 回日本統合失調症学会, 北海道 [2013/04/20]
17. 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, 川崎 [2013/03/07]
18. 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 Jooint Symposium on Life Schince, Soeul [2013/02/17]
19. 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, 東京 [2013/02/09]
20. Itokawa M. Discovery of a novel durg for schizophrenia: Challenge from academia. UK-Japan Workshop, Tokyo [2013/1/28-29]
21. 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
22. 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
23. Itokawa M. Discovery of a novel

- drug for schizophrenia: Challenge from academia. UK-Japan Workshop, [2013/1/28-29] Tokyo
24. 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]
25. 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
26. 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
27. 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, 渡邊琢夫, 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
28. 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
29. *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
30. 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
31. 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
32. 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
33. 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
34. 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 pathophysiology of schizophrenia. 11th International Symposium on the Maillard Reaction, [2012/9/16-20] Nancy, France
35. **Itokawa M**, Arai M, Miyashita M, Ichikawa T, Toriumi K, Kobori A, Okazaki Y, Miyata T. Translational research on schizophrenia associated with carbonyl stress. 11th International Symposium on the Maillard Reaction, [2012/9/16-20] Nancy, France
36. 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
37. 水谷隆太, 竹腰進, 中村直哉, 新井誠, 糸川昌成, 竹内晃久, 上杉健太郎, 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
38. Doi N, Hoshi Y, **Itokawa M**, Yoshikawa T, Ichikawa T, Arai M, Usui C, Tachikawa H. Impact of 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, Finland
39. 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, Finland
40. 糸川昌成. –統合失調症ゲノム研究の進歩–「統合失調症の分子病態研究からみた早期治療の可能性と展望」. 第 2 回精神科早期治療研究会(REFORM), 東京 [2012/3/31]
41. Yoichiro Takayanagi, Tsutomu Takahashi, Lina Oriabe, Yuriko Mozue, Yasuhiro Kawasaki, Kazue Nakamura, Yoko Sato, **Masanari Itokawa**, Hidenori Yamasue, Kiyoto Kasai, Masayoshi Kurachi, Yuji Okazaki, Michio Suzuki. Classification of first-episode schizophrenia patients and healthy subjects by automated MRI measures of

- regional brain volume and cortical thickness. The 7th Annual of Japanese Society of Schizophrenia Research, Tokyo [2012/03/17]
42. 大西哲生, 渡辺明子, 大羽尚子, 豊島学, 山田一之, 新井誠, 市川智恵, 岩山佳美, 宮下光弘, 糸川昌成, 吉川武男. 統合失調症関連遺伝子 DISC - M が制御する遺伝子ネットワークの同定. 第 7 回日本統合失調症学会, 東京 [2012/03/17]
43. 宮下光弘, 新井誠, 市川智恵, 新井麻友美, 小幡菜々子, 野原泉, 岡崎祐士, 吉川武男, 天野直二, 渡邊琢夫, 山本博, 糸川昌成. 統合失調症における AGER 遺伝子多型と esRAGE 血中濃度との関連. 第 7 回日本統合失調症学会, 東京 [2012/03/16]
44. 市川智恵, 新井誠, 宮下光弘, 新井麻友美, 野原泉, 小幡菜々子, 大島健一, 新里和弘, 岡崎祐士, 土井永史, 糸川昌成. 統合失調症患者末梢血におけるミトコンドリア DNA の遺伝子解析. 第 7 回日本統合失調症学会, 東京 [2012/03/16]
45. 糸川昌成, 西川徹 [座長]. ポスターセッション I. 第 7 回日本統合失調症学会, 東京 [2012/03/16]
46. 糸川昌成, 新井誠, 市川智恵, 宮下光弘. rare variant をきっかけとする統合失調症の病態研究. 新学術領域疾患パーソナルゲノム 平成 23 年度第 2 回班会議, 東京 [2012/02/18]
47. Itokawa M, Arai M, Miyashita M, Ichikawa T, Okazaki Y, Koike S, Takizawa R, Kasai K, Yamamoto H, Watanabe T, Dan T, Miyata T. Carbonyl stress in psychiatric disorders. The 3rd Japan-Korea Joint Symposium on Life Science, Tokyo [2012/02/17]
48. 新井誠, 宮下光弘, 市川智恵, 豊田倫子, 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, 滝沢龍, 笠井清登, 山本博, 渡邊琢夫, 宮田敏男, 糸川昌成. カルボニルストレスと早期診断・治療・予防. 第 15 階日本精神保健・予防学会学術集会, 東京 [2011/12/04]
49. 新井誠, 宮下光弘, 市川智恵, 豊田倫子, 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, 滝沢龍, 笠井清登, 山本博, 渡邊琢夫, 宮田敏男, 糸川昌成. カルボニルストレス代謝制御の解明と統合失調症の診断・治療・予防法の創出. 第 44 回精神神経系薬物治療研究報告会, 豊中 [2011/12/03]
50. 宮下光弘, 新井誠, 市川智恵, 新井麻友美, 小幡菜々子, 野原泉, 岡崎祐士, 吉川武男, 糸川昌成. 統合失調症の病態生理に関連するカルボニルストレス. 第 31 回日本精神科診断学会, 長野 [2011/11/19]
51. 糸川昌成, 新井誠, 宮下光弘, 市川

- 智恵, 小幡菜々子, 野原泉, 新井麻友美, 長瀬輝誼. 統合失調症多発大家系における表現型の違い. 第 31 回日本精神科診断学会, 長野 [2011/11/19]
52. 新井誠, 宮下光弘, 市川智恵, 岡崎祐士, 吉川武男, 橋本亮太, 尾崎紀夫, 笠井清登, 渡邊琢夫, 山本博, 宮田敏男, 糸川昌成. 統合失調症のカルボニルストレス回避に向けた研究. 第 21 回日本メイラード学会年会, 東京 [2011/10/28]
53. 糸川昌成, 新井誠, 宮下光弘, 市川智恵, 岡崎祐士, 小池進介, 滝沢龍, 笠井清登, 山本博, 渡邊琢夫, 段孝, 宮田敏男. カルボニルストレス性統合失調症の病態解明と治療法の研究. 第 21 回日本メイラード学会年会, 東京 [2011/10/28]
54. 糸川昌成, 研修 2 日常臨床から研究テーマをどのように得るのか. 第 107 回日本精神神経学会学術総会, 東京 [2011/10/26]
55. 新井誠, 宮下光弘, 市川智恵, 岡崎祐士, 糸川昌成. S37-1 カルボニルストレスと統合失調症. 第 107 回日本精神神経学会学術総会, 東京 [2011/10/27]
56. Itokawa M. Arai M, Miyashita M, Ichikawa T, Okazaki Y. Pyridoxamine; a new medication for psychiatric disorders. The 32nd NAITO CONFERENCE ON Biological Basis of Mental Functions and Disorders Yatsugatake Royal Hotel, Japan [2011/10/19]
57. 宮下光弘, 新井誠, 市川智恵, 新井麻友美, 小幡菜々子, 野原泉, 岡崎祐士, 吉川武男, 天野直二, 渡邊琢夫, 山本博, 糸川昌成. 統合失調症における AGER 遺伝子多型と esRAGE 血中濃度との関連. 第 84 回日本生化学会大会, 京都 [2011/09/22]
58. 新井誠, 宮下光弘, 市川智恵, 岡崎祐士, 吉川武男, 橋本亮太, 尾崎紀夫, 笠井清登, 宮田敏男, 糸川昌成. 統合失調症のカルボニルストレス病態回避に向けた研究. 第 84 回日本生化学会大会, 京都 [2011/09/22]
59. 糸川昌成, 新井誠, 宮下光弘, 市川智恵, 岡崎祐士, 宮田敏男. カルボニルストレス性統合失調症の病態解明. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜 [2011/09/17]
60. 糸川昌成, 新井誠, 市川智恵, 宮下光弘, 岡崎祐士. シンポジウム II 認知症医学の最先端. 第 26 回日本老年精神医学会, 東京 [2011/06/16]
61. 川田明広, 平井健, 長尾雅裕, 清水俊夫, 林秀明, 磯崎英治, 松原四郎, 水谷俊夫, 川上英史, 新井誠, 秋山治彦. FUS/TLS 遺伝子変異を伴う家族性筋萎縮性側索硬化症(FALS)の臨床像の検討. 第 52 回日本神経学会総会, 名古屋 [2011/05/18]
62. 長山成美, 羽柴奈穂美, 中多充世, 権藤雄一郎, 垣内無一, 中西恵美, 田中恵子, 新井誠, 秋山治彦, 松井

- 真. Fused in sarcoma (FUS)遺伝子の新規点変異による下位運動ニューロン徴候と前頭葉徴候・大脳皮質症状の合併症例. 第 52 回日本神経学会総会, 名古屋 [2011/05/20]
63. 糸川昌成. イブニングセミナー 2 臨床家がなぜ研究をするのかー日本人だからこそ発見できる統合失調症研究ー. 第 33 回日本生物学的精神医学会, 東京 [2011/05/21]
64. 市川智恵, 新井誠, 宮下光弘, 野原泉, 小幡菜々子, 新井麻友美, 田中陽子, 大島健一, 新里和弘, 岡崎祐士, 土井永史, 糸川昌成. 統合失調症患者におけるミトコンドリア DNA の遺伝子解析. 第 33 回日本生物学的精神医学会, 東京 [2011/05/22]
65. 小幡菜々子, 新井麻友美, 野原泉, 新井誠, 市川智恵, 宮下光弘, 岡崎祐士, 糸川昌成. カルボニルストレス性統合失調症のオミックス解析. 第 33 回日本生物学的精神医学会, 東京 [2011/05/22]
66. 宮下光弘, 新井誠, 市川智恵, 新井麻友美, 小幡菜々子, 野原泉, 杉岡大輝, 岡崎祐士, 吉川武男, 天野直二, 渡邊琢夫, 山本博, 糸川昌成. 統合失調症にける AGER 遺伝子多型とカルボニルストレスとの関連. 第 33 回日本生物学的精神医学会, 東京 [2011/05/22]
67. 新井誠, 市川智恵, 宮下光弘, 新井麻友美, 小幡菜々子, 野原泉, 岡崎祐士, 吉川武男, 有波忠雄, 久島周, 尾崎紀夫, 福本素由乙, 橋本亮太, 小池進介, 滝沢龍, 笠井清登, 宮田敏男, 渡邊琢夫, 山本博, 糸川昌成. カルボニルストレス性統合失調症の病態に関する研究. 第 33 回日本生物学的精神医学会, 東京 [2011/05/22]
68. 糸川昌成, 林朗子 [座長]. シンポジウム 7 統合失調症の病態研究から創薬への展開. 第 33 回日本生物学的精神医学会, 東京 [2011/05/22]

Ⅱ. 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	—	糸川昌成	統合失調症が秘密の扉を開けるまで	星和書店	東京	2014年	—
吉田寿美子	精神疾患、自殺、不慮の事故、虐待、暴力	山本玲子	衛生・公衆衛生学・社会や環境のシステムと健康との関わり	アイ・ケイ・ポレション	東京	2014年	96-100
吉田寿美子	自殺が心配されるうつ病が改善！100人以上に成果を上げた食事療法の極意.	功刀浩	『今ある「うつ病」が消えていく食事』	マキノ出版ムック	東京	2014年	8-9
糸川昌成	—	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	星和書店	東京	2013年	—
糸川昌成	—	糸川昌成	「統合失調症」からの回復を早める本	株式会社法研	東京	2013年	—
吉田寿美子	精神疾患、自殺、不慮の事故、虐待、暴力	山本玲子	衛生・公衆衛生学・社会や環境のシステムと健康との関わり	アイ・ケイ・ポレション	東京	2013年	99-103
糸川昌成	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, 高橋清久	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年	11-43
Doi N, Hoshi Y, Itokawa M, Yoshi- kawa T, Ichikawa T.	Impact of Epidemiology on Molecular Genetics of Schizophrenia.	Maria de Lourdes Ribeiro de Souza da Cunha	Epidemiology Insights	In Tech	Croatia	2012年	113-138