

新井誠・糸川昌成 (精神行動医学研究分野・統合失調症プロジェクト)

arai-mk@igakuken.or.jp, itokawa-ms@igakuken.or.jp, 03-6834-2380

統合失調症の原因・病態究明と予防法の開発

連携大学院先： 東京大学 大学院 新領域創成科学研究科、
東京医科歯科大学 大学院 医歯学総合研究科、新潟大学 大学院 医歯学総合研究科

キーワード：ゲノム・代謝・脳病理
動物/細胞モデル・臨床研究

～基礎と臨床のクロストーク～

研究テーマ

- 統合失調症の予防・診断・治療に有用な新たなバイオマーカーを明らかにする！
- 統合失調症発症をもたらす分子基盤を究明し、新たな先制医療戦略を確立する！
- 都立病院と連携して、より有効な治療法の開発を目指す！



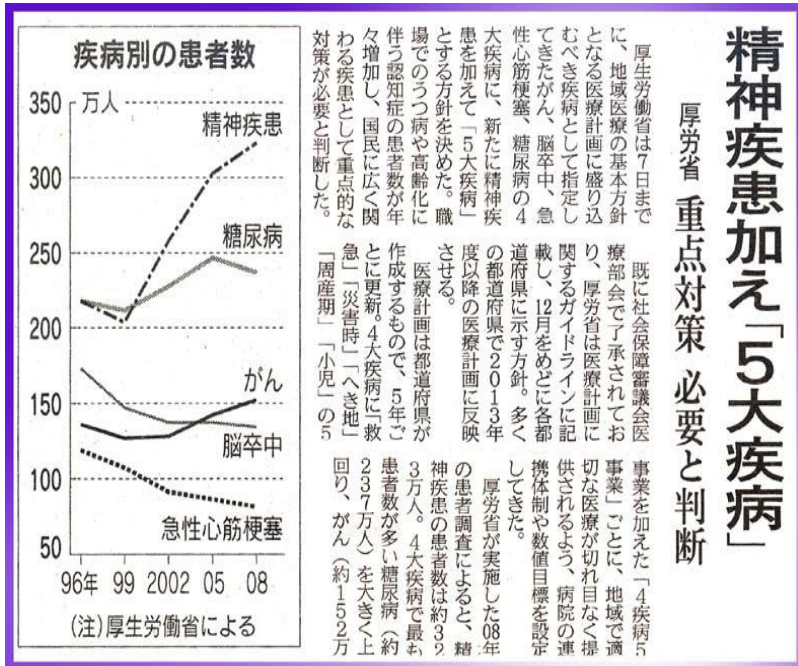
主な発表論文：

- Toriumi et al., Redox Biol. 2022 Feb;49:102222.
- Iino et al., Front Genet. 2021 Dec 6;12:762999.
- Miyashita et al., NPJ Schizophr. 2021 Aug 12;7(1):37.
- Toriumi et al., Redox Biol. 2021 Sep;45:102057.
- Yoshikawa et al., Transl Psychiatry. 2021 May 28;11(1):331.
- Kobori et al., PLoS One. 2021 May 26;16(5):e0251283.
- Toriumi et al., Transl Psychiatry. 2021 May 3;11(1):262.

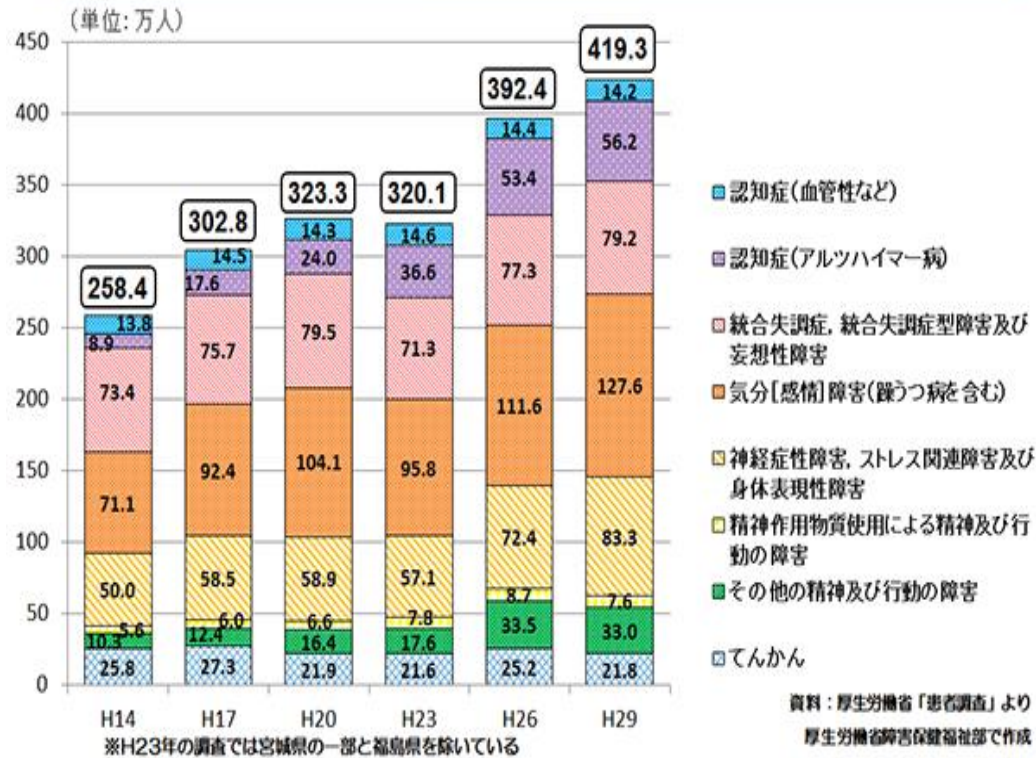
**統合失調症の分子基盤解明のための
チャレンジングな研究へ
意欲的に挑戦する大学院生の
皆様をお待ちしています！**

精神疾患は身近な病

- 患者調査(H29,2017年)、約420万人
- 発症しているけれども受診していなかったり、病気を周りの人に隠している人も多い



精神疾患を有する総患者数の推移 (疾病別内訳)

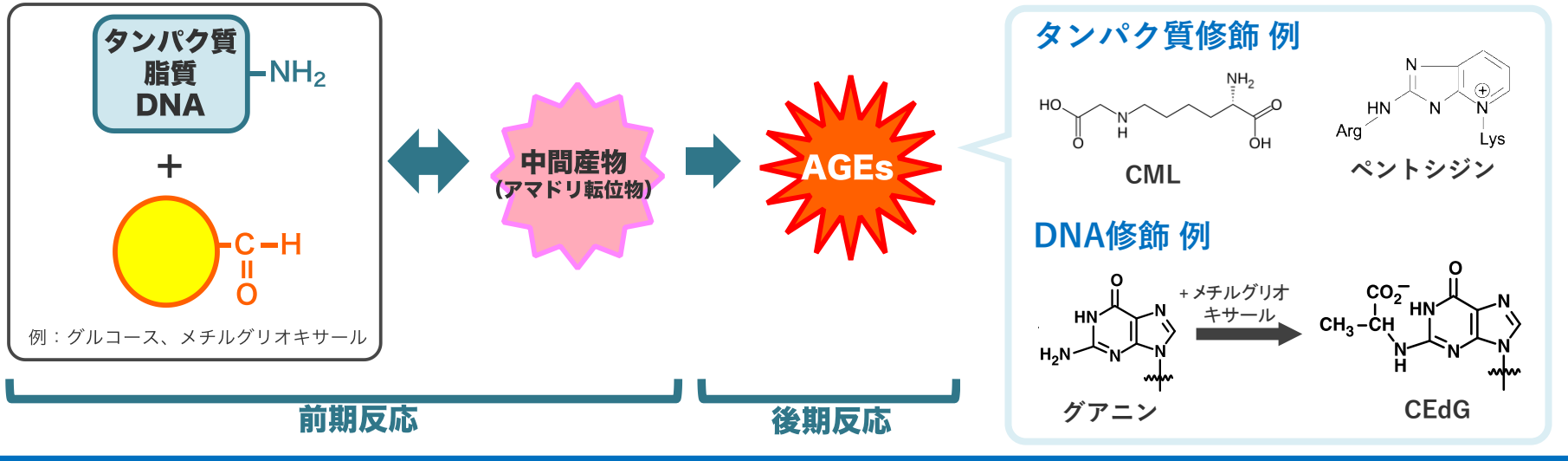


- ✓ 生涯を通じて人に4人に1人は精神疾患に罹る
- ✓ 20代前半で5人に1人が何らかの精神障害に罹患
- ✓ 安易な介入は避けるべきであるが、早期発見や早期介入が重要
- ✓ 若い世代を対象にした発症の予防が重要

良いケアを実現には、適正な生物学的治療法及び心理・社会的療法に加え、包括的プログラムの開発が必要

「糖化」ストレス：カルボニルストレス

タンパク質・脂質・DNAを修飾して
様々な**終末糖化産物 AGEs**を産生



体内でAGEs蓄積が亢進
機能分子の不良化
= 糖化ストレス

様々なライフステージの疾患に関連
『万病の元』

(Chaudhuri, Cell Metab 2018)

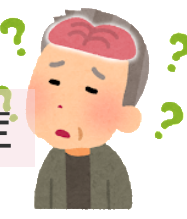
糖尿病



心疾患



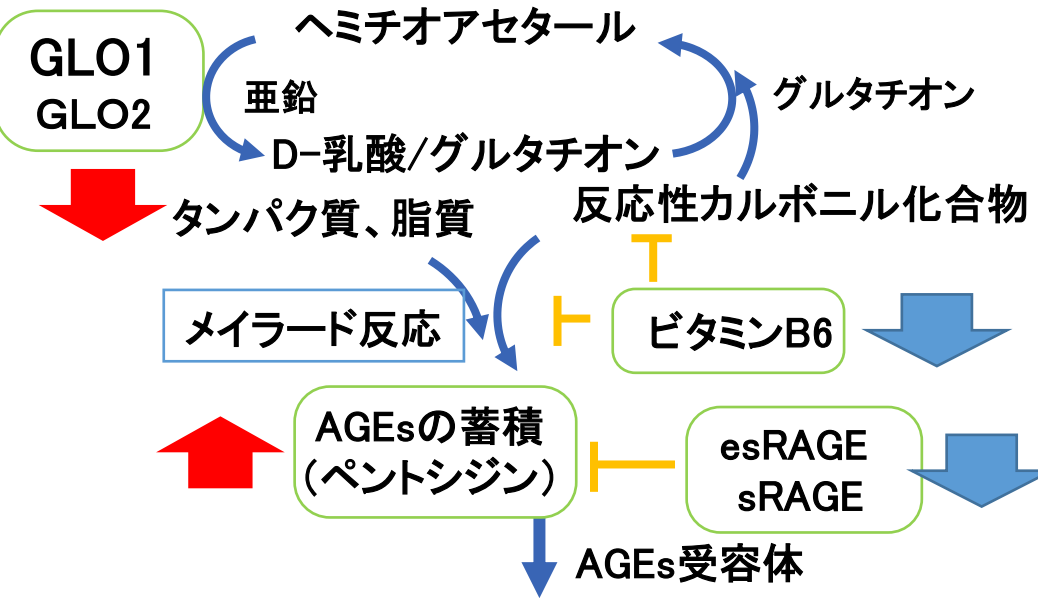
認知症



糖化ストレス防御システム
脱糖化酵素 (GLO1/DJ-1)

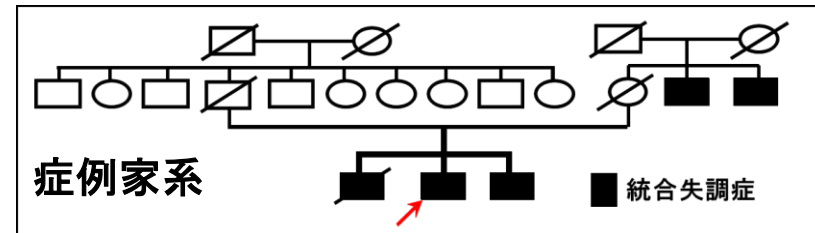
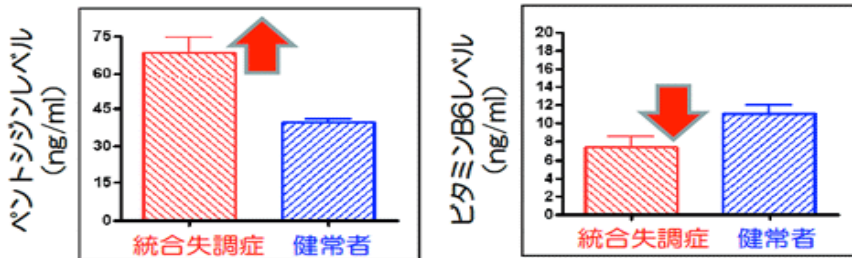
糖化ストレスの発見から治験まで

基礎医学研究の成果を臨床の場へ（トランスレーショナルリサーチ）



糖化ストレス(AGEs)亢進

- ・入院症例が多く、入院期間が長期
- ・抗精神病薬の服用量が多い
- ・治療抵抗性の特徴



投与開始後4日目

攻撃性低下
睡眠の改善

4週間後

疎通性の改善
現実見当識の回復

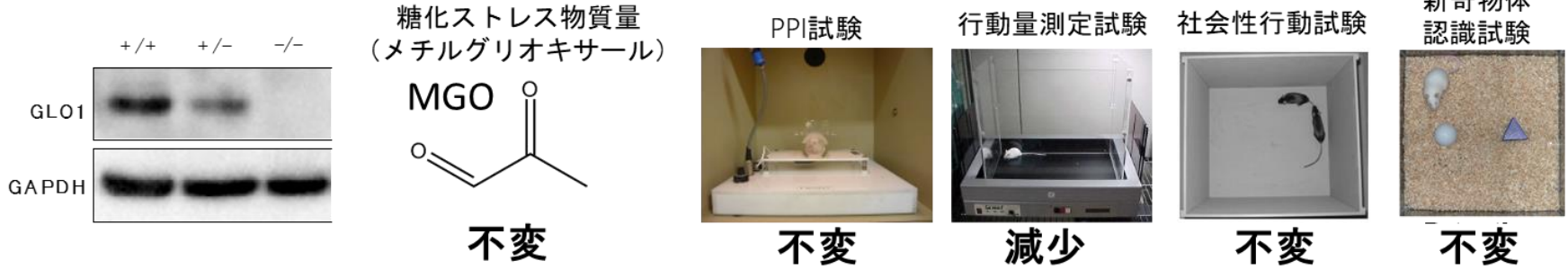
治験終了後

攻撃性亢進、睡眠障害、疎通性悪化、現実検討低下

- ・ ペントシジンの減少と連動した精神症状の改善

マウスモデル研究

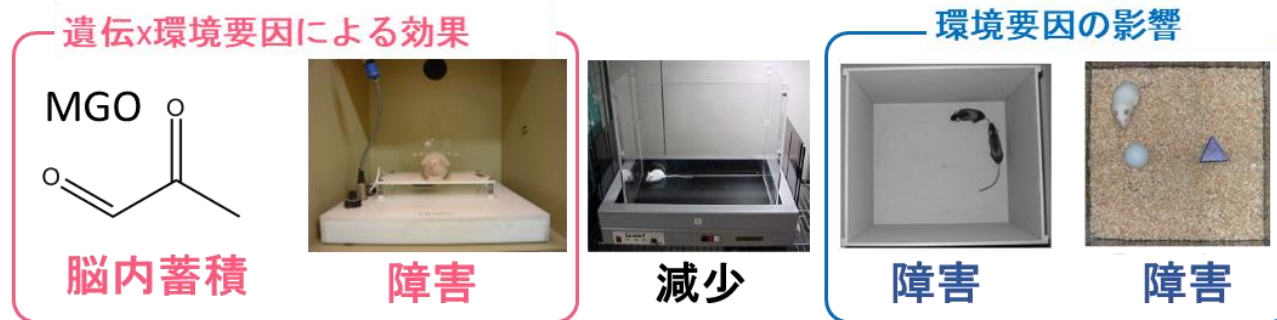
Glo1 KOマウス



Glo1 KOだけでは糖化ストレスも蓄積せず、統合失調症様行動異常を再現せず

統合失調症の患者を模倣し、ビタミンB6 (VB6) 欠乏を負荷

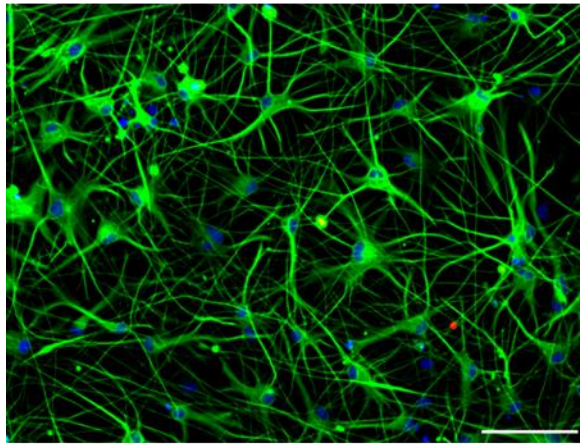
Glo1 KOマウス+VB6欠乏マウス



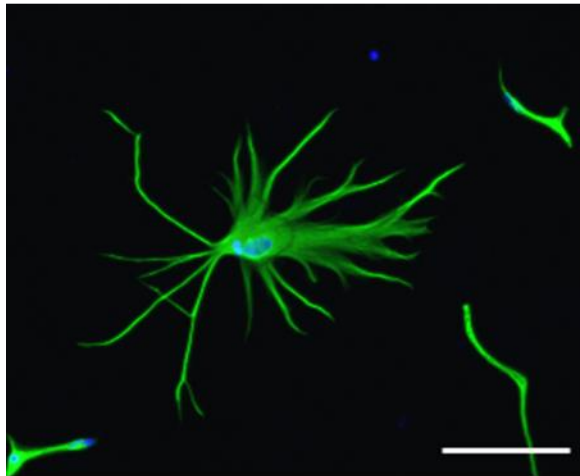
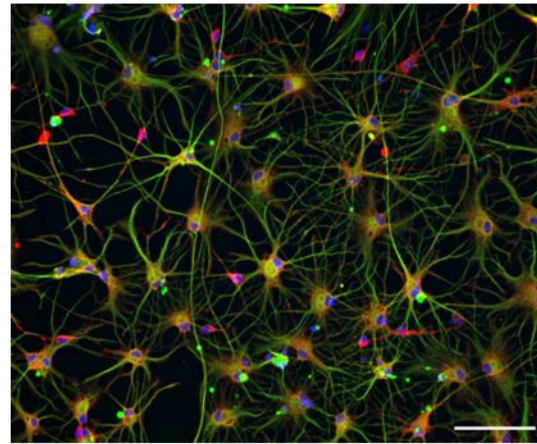
遺伝要因 (Glo1 KO) と環境要因 (VB6欠乏) の組み合わせにより、糖化ストレス物質が脳内で蓄積し、一部の統合失調症様行動障害が再現

細胞モデル研究

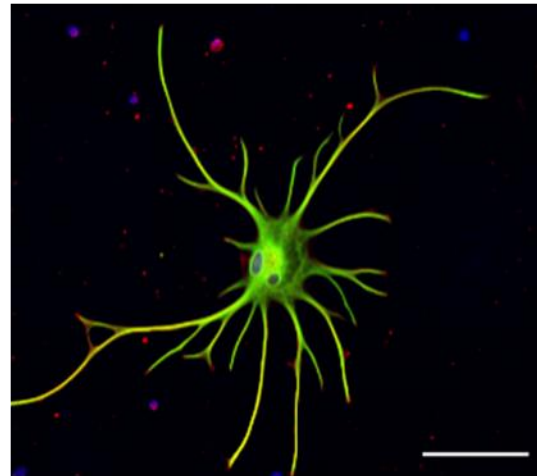
健全者由来
野生型



統合失調症由来
変異型



糖化ストレスなし



糖化ストレスあり

精神疾患研究の課題と取り組むべきこと

予防・治療戦略の創成

課題

均一な亜群に絞り介入

適切な時期に介入

解決策

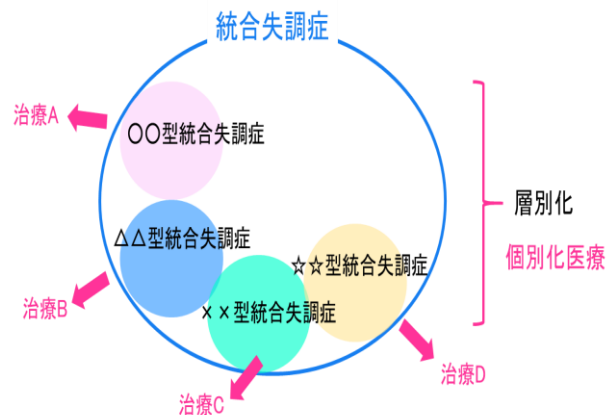
解決策

代謝プロファイルで均一な症例を抽出し、生物学的基盤を探求

介入の時期を発症前あるいは妊娠期・思春期などに変更

層別化・分子基盤の解明

先制介入点の同定



発達疫学データ
バイオサンプル



統合失調症の原因・病態究明と 予防法の開発



1. 予防・診断・治療に有用な新たなバイオマーカーの同定する
2. 疾患発症をもたらす分子基盤を究明し、新たな先制医療戦略を確立する
3. 都立病院連携による治療法、介入法を開発する

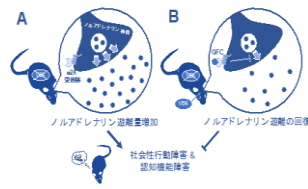
学術普及活動



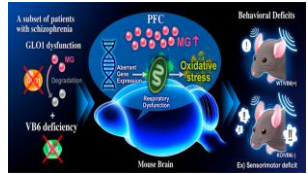
International Symposium, @IGAKUKEN, Feb./2019
Maillard Reaction Society, @Doha(WEB), Sep./2021

基礎研究

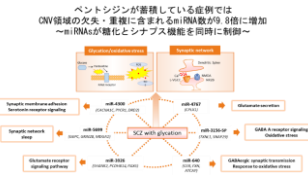
ビタミンB6欠乏はノルアドレナリン神経系の機能亢進を生じ、統合失調症様行動異常を惹起(Transl Psychiatry. 2021) **都立松沢病院連携**



メチルグリオキサール除去機構の障害が統合失調症様行動障害を生じるメカニズムを解明 (Redox Biol. 2021) **国外施設連携**

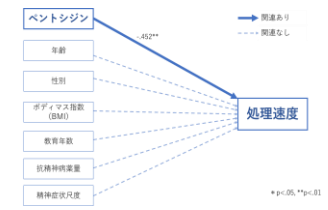


糖化ストレスが亢進した統合失調症と関連するマイクロRNAを同定 (Transl Psychiatry. 2021) **ゲノム医学研究センター連携**

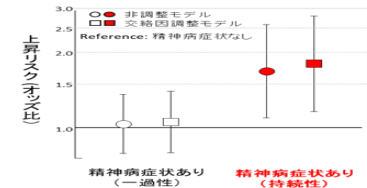


臨床研究

糖化ストレスは統合失調症における認知機能障害の処理速度低下と関連(PLoS One. 2021) **都立松沢病院連携**



糖化ストレスは思春期児童における精神病体験の持続と関連 (NPJ Schizophr. 2021) **社会健康医学研究センター連携**



統合失調症では神経突起が蛇行し、細くなる構造的多様性 (Transl Psychiatry. 2021) **国内施設連携**

