

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、より有効な治療法を開発を目指す！

#### 主な発表論文：

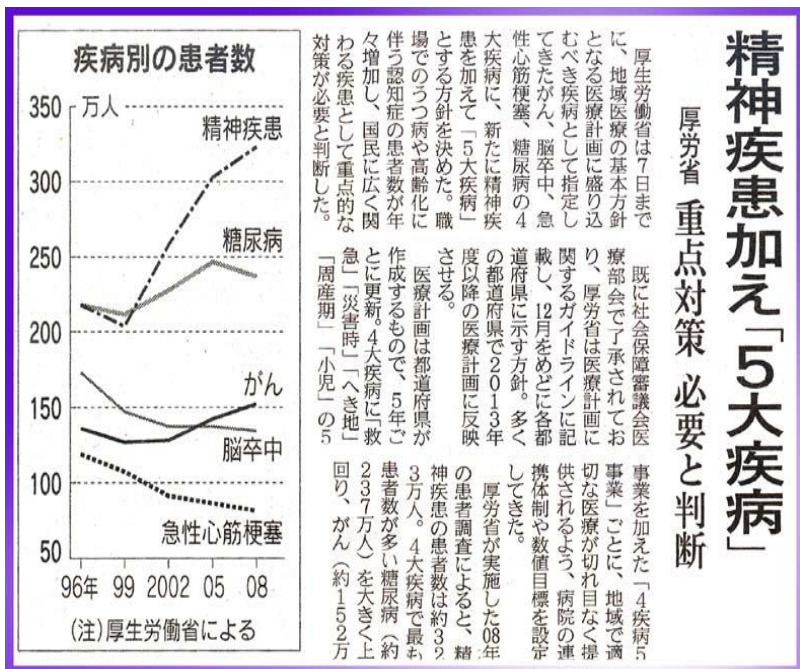
- Tabata et al., Schizophrenia (Heidelb). 2024 Mar 20;10(1):39.
- Toriumi et al., Redox Biol. 2023 Nov;67:102876.
- Tomita et al., Schizophrenia (Heidelb). 2023 Mar 11;9(1):14.
- Toriumi et al., Redox Biol. 2022 Feb;49:102222.
- Iino et al., Front Genet. 2021 Dec 6;12:762999.
- Miyashita et al., NPJ Schizophr. 2021 Aug 12;7(1):37.
- Kobori et al., PLoS One. 2021 May 26;16(5):e0251283.
- Suzuki et al., Schizophrenia (Heidelb). 2022 Apr 27;8(1):44.
- 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！



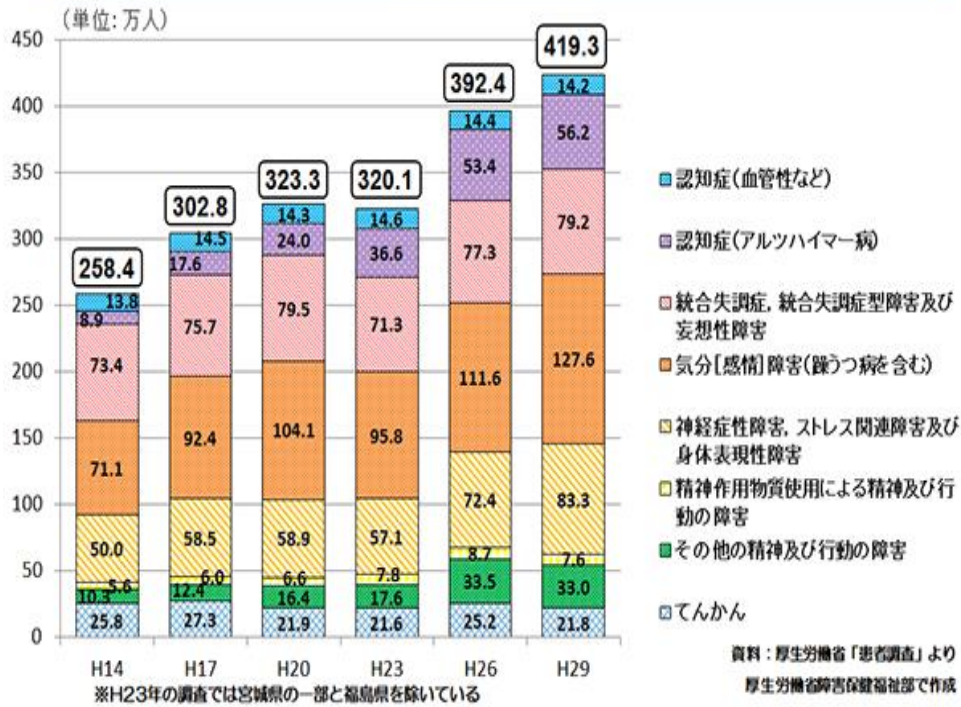
# 精神疾患は身近な病



- ✓ 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

- 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

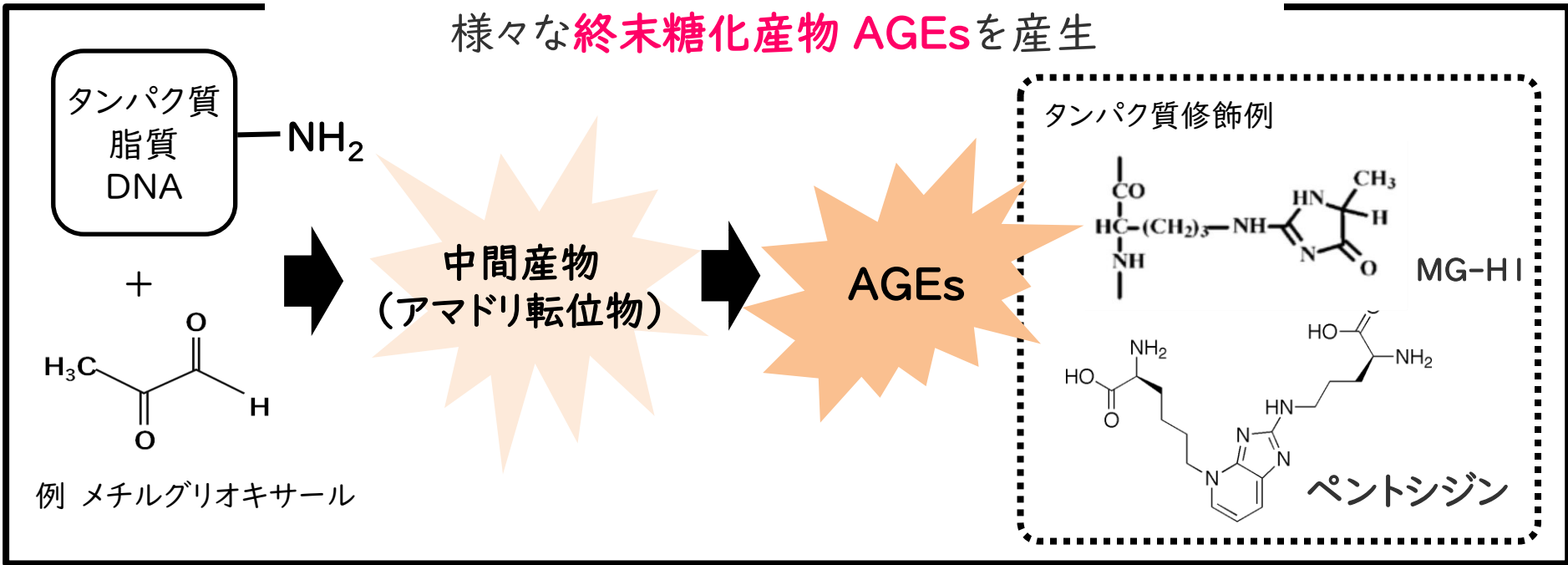
## 精神疾患を有する総患者数の推移 (疾病別内訳)



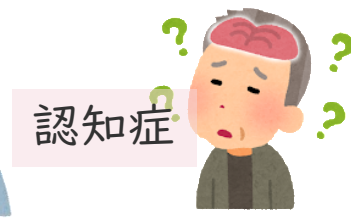
良いケアを実現には、適正な生物学的治療法及び心理・社会的療法に加え、包括的プログラムの開発が必要

# 「糖化」ストレス

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



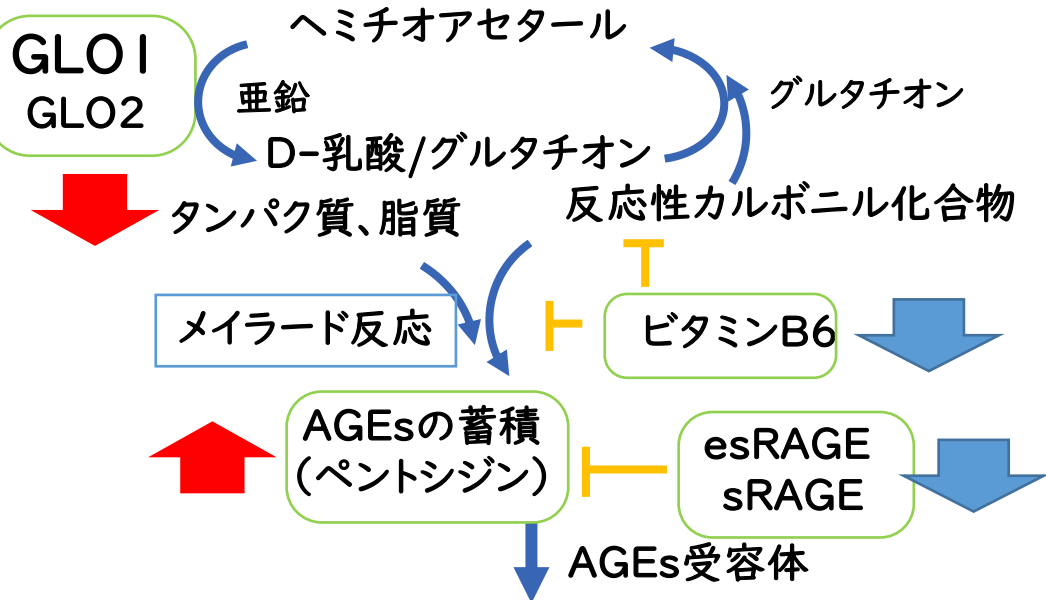
様々なライフステージの疾患に関連  
『万病の元』

(Chaudhuri, Cell Metab 2018)

糖化ストレス防御システム  
脱糖化酵素 (GLO1/DJ-1)

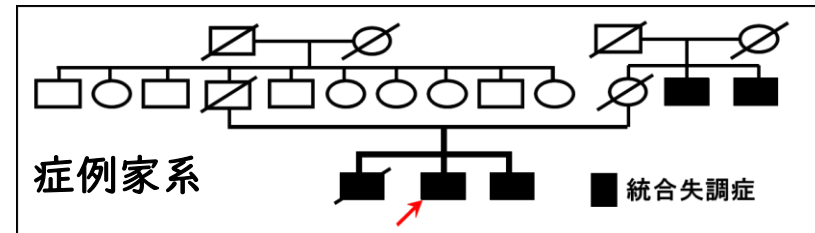
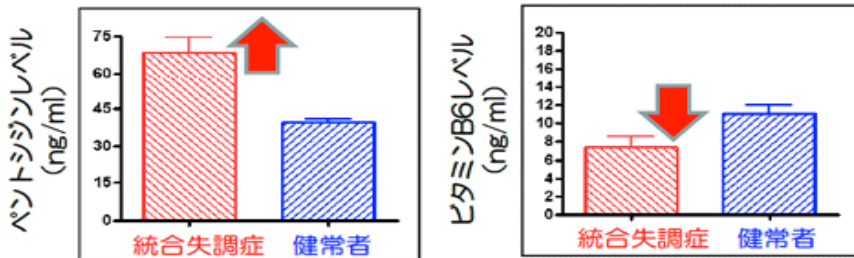
# 糖化ストレスの発見から治験まで

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

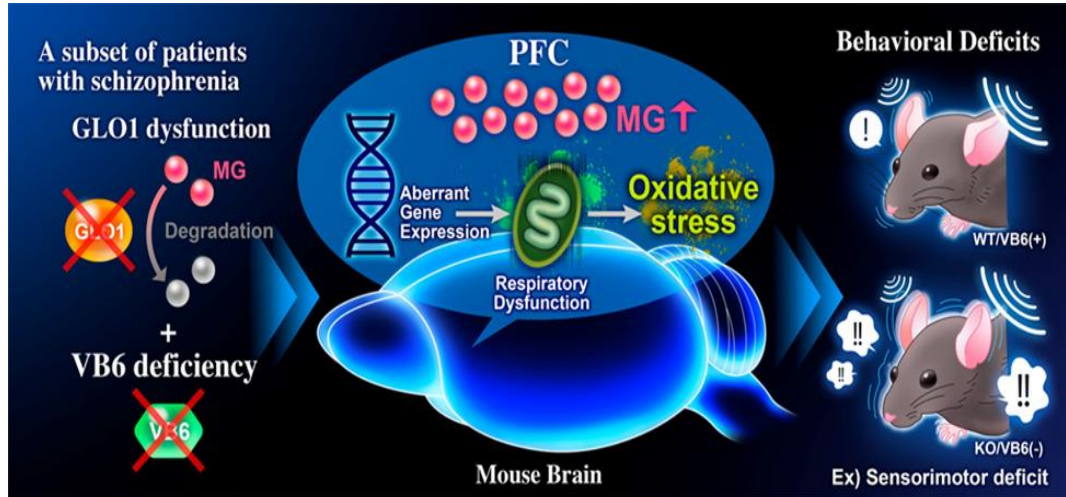
治験終了後

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

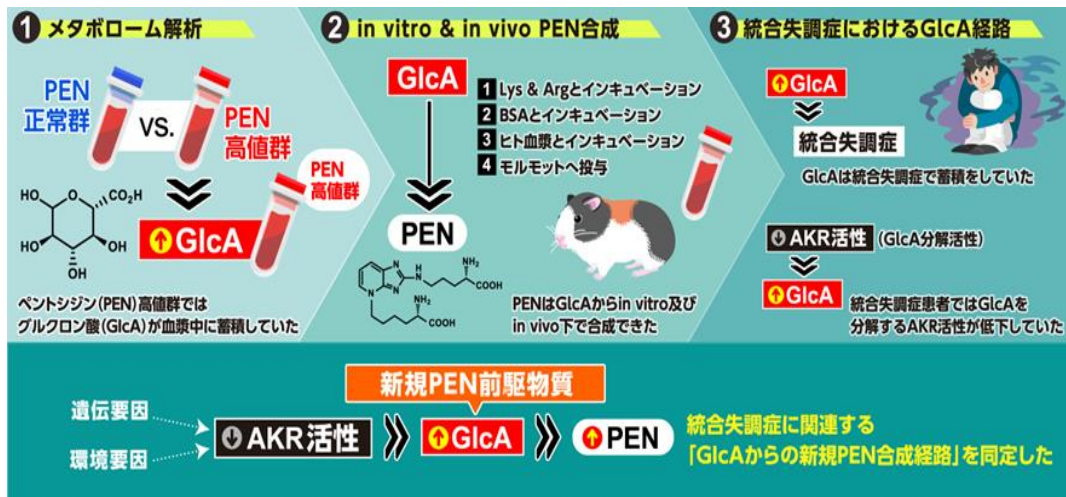
# マウスモデル研究

◎ メチルグリオキサール除去機構の障害は統合失調症様行動異常を生じる



Toriumi et al., *Redox Biol.* 2021 Sep;45:102057.

◎ グルクロン酸はペントシジンの新たな前駆物質であり、統合失調症に関連

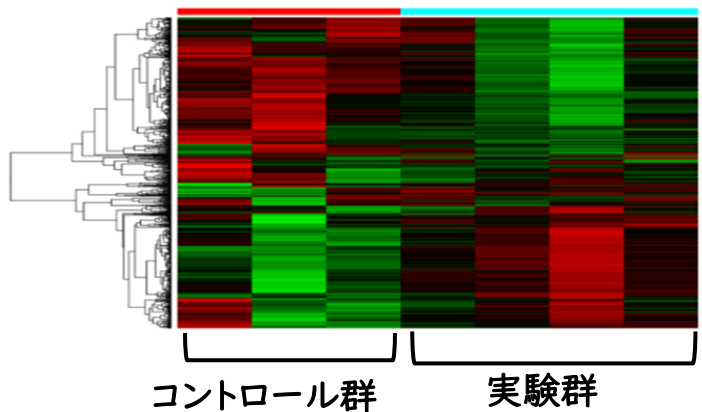


Toriumi et al., *Redox Biol.* 2023 Nov;67:102876.

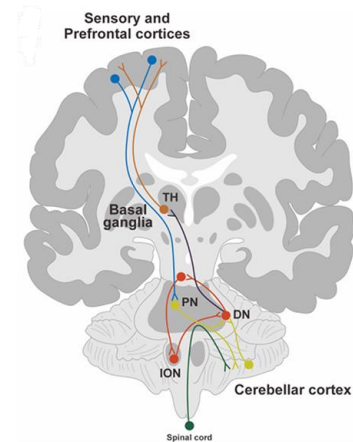
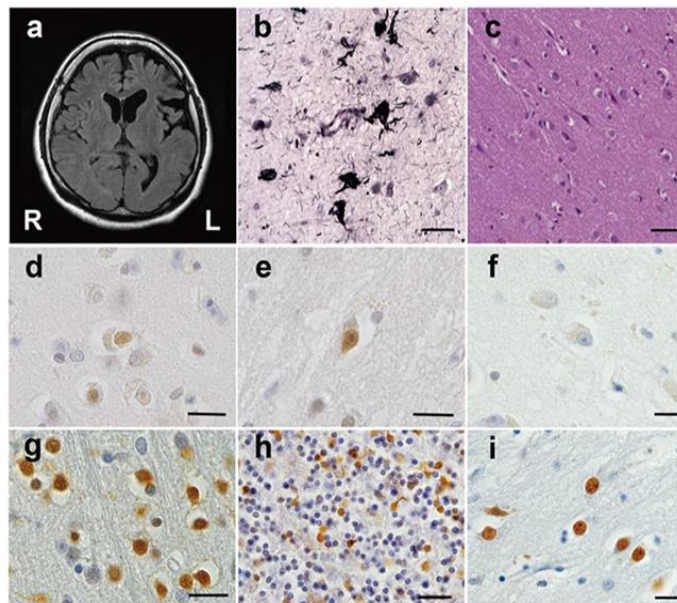


# 細胞モデル研究・死後脳研究

◎ ペントシジン蓄積細胞での遺伝子発現の変動

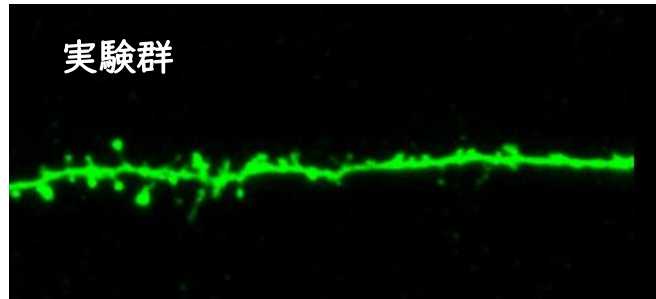
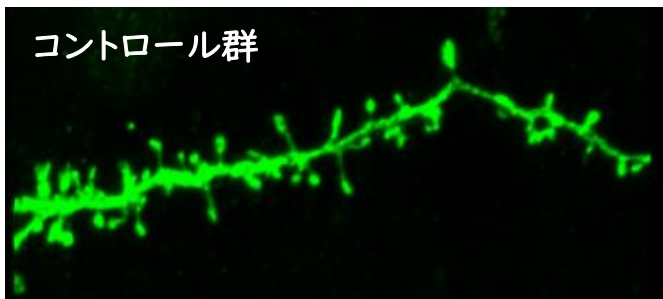


◎ 発端症例 (剖検脳) におけるペントシジン蓄積部位



Ishida et al.,  
*Psychiatry Research Case Reports*. 1 (2),  
2022, 100064.

◎ ペントシジン蓄積細胞でのシナプスの形態変化



# 統合失調症の原因・病態究明と予防法の開発

## ◎ 研究プロジェクトの柱: ‘個’の研究、基礎・臨床の融合研究

### 1 特徴的な症例が物語る分子基盤を解明する

- ・糖化制御が関わる統合失調症の分子メカニズムを明らかにします。
- ・新たな統合失調症のバイオマーカーを同定し、その分子メカニズムを明らかにします。

### 2 臨床的に有効な情報支援システムを構築する

- ・基礎情報と臨床情報の包括的なデータベースを築きます。
- ・統合失調症の病因と病態の理解向上を目指します。

### 3 新たな創薬を見据えたトランスレーショナルリサーチを推進する

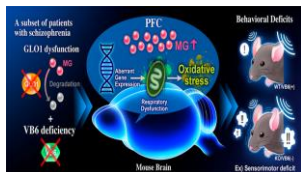
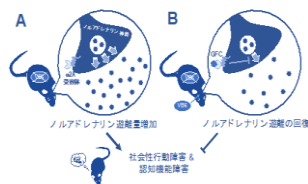
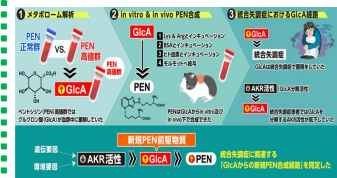
- ・早期の予防・治療・支援介入による当事者のQOL向上や社会生活の改善を目指します。
- ・革新的な予防戦略の創出と先制医療を目指します。

## 基礎研究

グルクロン酸はペントシジンの新たな前駆物質であり、統合失調症に関連 (*Redox Biol.* 2023)

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)

メチルグリオキサ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)



## 臨床研究

尿中エクソソーム含有miRNAは精神病様体験の持続を予測 (*Schizophrenia.* 2023)

毛髪の亜鉛濃度は思春期児童における精神病の発症リスクと関連 (*Schizophrenia.* 2022)

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)

