

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07579

研究課題名(和文) 初発未服薬統合失調症と終末糖化産物の関連研究

研究課題名(英文) A study to investigate association between advanced glycation end-products and drug naive first episode psychosis.

研究代表者

宮下 光弘 (MIYASHITA, Mitsuhiro)

公益財団法人東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・主席研究員

研究者番号：60532132

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：終末糖化産物(Advanced glycation end products; AGEs)の蓄積は、慢性期の統合失調症患者で蓄積することが知られている。しかしながら、投薬の影響が少ない初発の段階、あるいは投薬の影響がないステージにおけるAGEsと統合失調症の関係は不明である。今回の研究成果により、投薬量の影響が極めて小さい初発の統合失調症患者であっても、AGEsが蓄積することを明らかにした。また、統合失調症を発症する可能性の高い思春期児童の集団では、抗精神病薬を服薬する以前からAGEsが蓄積することを特定した。以上から、AGEsの蓄積は統合失調症の生涯軌跡に関与することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究の結果、慢性期の統合失調症患者だけでなく初発の統合失調症患者でもAGEsが蓄積することを明らかにした。さらに、未服薬の思春期児童のうち、統合失調症を発症する可能性が高まっている児童でも、AGEsが蓄積することを明らかにした。このことは、AGEsの蓄積が統合失調症の発症にも関係することを示唆している。早期から適切な支援をすることは、統合失調症の予防や治療において最も重要なことであり、AGEsは指先で簡単に測定できるため、統合失調症を発症する可能性がある思春期児童を早い段階で見つけることができ、さらに面接と組み合わせることでより良い支援に役立つようになると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Accumulated evidences have shown that advanced glycation end products (AGEs) are associated with pathophysiology underlying chronic schizophrenia. However, it is still unknown whether AGEs are related to the development of psychosis among drug naive adolescents, or among patients with first episode psychosis (FEP). This study showed that fingertip AGEs predicted the persistent psychotic experiences (PLEs), which is the risk of development of later psychosis, and that patients with FEP showed higher level of fingertip AGEs compared to those of control subjects. These findings indicate that AGEs are not only involved in chronic schizophrenia but also in the development of psychosis. In summary, we revealed that there is a clear relationship between AGEs and trajectory of psychosis.

研究分野：統合失調症

キーワード：AGEs Fingertip AGEs psychosis adolescents drug naive schizophrenia psychotic experience first episode psychosis

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

統合失調症の多くは思春期に発症し、幻覚・妄想や意欲減退、認知機能障害などを生じることが知られている。従来は、慢性かつ進行性の疾患と理解されていたが、最近では、早期から適切な生物学的治療と社会心理学的な生活支援によって多くは回復することが明らかにされている。終末糖化産物 (Advanced glycation end-products; AGEs) は糖とタンパク質や脂質等が非酵素的に反応 (糖化反応) して生成する最終産物の総称で、毒性をもち、糖尿病や認知症、骨粗しょう症など、様々な疾患に関与することが知られている。我々はこれまでに、統合失調症の一部でも、代表的な AGEs である“ペントシジン”の末梢血中の濃度が、健常者と比較して有意に高いことを見出した (文献 1, 2)。また、AGEs の抑制剤であるピリドキサミン (ビタミン B6 の一種) が、ペントシジンが蓄積している統合失調症の一部に対して効果があることを、医師主導型治験で実証し (文献 3)、AGEs 抑制分子である分泌型 AGEs 受容体が統合失調症で低下することも明らかにした (文献 4)。さらに、ペントシジンが蓄積する統合失調症患者では、長期入院、大量の抗精神病薬内服という臨床特徴を示すことを明らかにし (文献 5)、統合失調症の認知機能障害の一つである「処理速度」の障害がペントシジンと関連することも明らかにした (文献 6)。以上の結果は、統合失調症の病態における AGEs の関与を示唆している。しかしながら、これまでの研究成果は慢性期の統合失調症患者を対象にした横断研究で得られたものであり、関連の方向性や抗精神病薬の影響を考慮できていない。また、発症後の治療を開始して間もない時期や発症前の思春期児童における AGEs と精神病症状との関わりは不明であった。

2. 研究の目的

本研究では、初発の統合失調症患者 (First Episode Psychosis; FEP) および抗精神病薬未服薬の思春期児童 (13-14 歳) を対象にして、AGEs と精神病の生涯軌跡との縦断的な関連を検証することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) FEP と AGEs の関連研究

FEP は、DSM-5 の統合失調症および統合失調感情障害の診断基準を満たす 65 歳未満の患者を対象とした。リクルートは東京都立松沢病院精神科の外来および病棟で行った。薬剤による影響を可能な限り小さくするため、服薬開始から 6 か月以内の FEP 患者を対象を絞った。精神状態、心身の健康状態および社会生活機能については、それぞれ Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)、General Health Questionnaire-28 (GHQ-28)、Social Adaptation Self-evaluation Scale (SASS) を用いて評価した。また、International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) を使用して身体活動量を評価した。同時に、採血を実施し、AGEs、AGEs 抑制分子 (ビタミン B6) など糖化関連分子を測定した。また、非利き手の中指の腹から非侵襲的かつ簡便 (1 回の測定に要する時間は 3 分程度) に AGEs を測定できる機器 (AGEs センサ) を使用して、Fingertip AGEs 値 (F-AGEs) を測定した。対照となる健常者群のデータは、当研究室で過去に収集したデータを使用した。

(2) 未服薬思春期児童と AGEs の縦断関連研究

思春期児童に対しては、東京ティーンコホート (Tokyo Teen Cohort, TTC; <http://ttcp.umin.jp/index.html>) と連携して、TTC のサブサンプルスタディに参加した 13 歳から 14 歳の思春期児童 282 名 (抗精神病薬未服薬児童 277 名) を対象とした。1 年間追跡の前向きデザインとし、ベースラインと 1 年後にそれぞれ F-AGEs を測定した。精神病体験 (Psychotic like experiences, PLEs) は、自記式の Attenuated Positive Symptom Syndrome (APSS) を用いてスクリーニングを行い、精神科医による半構造的面接によって詳細を評価し、最終的には 3 人の精神科医による議論を経て、PLEs の有無を確定した。その後、ベースラインと 1 年後の F-AGEs と PLEs との縦断的な関連を検証した。

4. 研究成果

(1) FEP と AGEs の関連研究

FEP 研究では、20 名の被験者から同意を得てデータを収集することができた。FEP 群では男性が 13 名、年齢の平均 (標準偏差) は 31.7 歳 (10.5) であった。FEP 群の F-AGEs 値の平均 (標準偏差) は 0.535 ± 0.064 a.u. であり、慢性期の統合失調症群の平均 (標準偏差) 0.545 ± 0.107 a.u. と同等のレベルにあり (有意差なし)、健常者群の平均 (標準偏差) 0.457 ± 0.051 a.u. と比較して、有意に上昇していた。AGEs は通常、年齢および腎機能の影響を受けるため、FEP 群と健常者群の背景情報を比較検討した結果、年齢、ヘモグロビン A1c、estimated glomerular filtration rate (eGFR) で示される腎機能に有意差があった。そこで、これらの因子を共変量として共変量分散分析で F-AGEs の値を再解析したが、両群の有意差は残った (図 1)。一方、FEP 群の血漿ペントシジン値の平均 (標準偏差) は 37.0 ± 7.7 ng/ml であり、慢性期の統合失調症群の平均 (標

準偏差) 56.9 ± 48.6 ng/ml と比較して有意に低く、健常者群の平均(標準偏差) 48.6 ± 11.4 ng/ml と比較した場合に有意差は無かった。AGEs を抑制する分子であるピリドキサル(ビタミン B6) の血清中の平均(標準偏差)は、FEP 群で 17.5 ± 24.2 であり、慢性期の統合失調症群の平均(標準偏差) 12.3 ± 16.7 と、健常者群の平均(標準偏差) 20.8 ± 22.7 の中間の値を示したが、有意差は認められなかった。

次に、F-AGEs と精神病症状、生活機能、心身の健康尺度、運動量との関連を解析した。精神病症状は、Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) を使用し、生活機能、心身の健康尺度、運動量はそれぞれ、Social Adaptation Self-evaluation Scale (SASS), General Health Questionnaire (GHQ-28), International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) を用いた。F-AGEs と PANSS の陽性症状、陰性症状、総合精神病理に有意な相関は認めなかった。また、運動量との相関も認めなかった。一方、F-AGEs は GHQ-28 の抑うつ不安尺度と有意に関連した (Spearman's $r = 0.475$, $p = 0.05$)。また SASS の家族とのコミュニケーション量の低下 (Spearman's $r = -0.627$, $p < .01$) 家族関係の悪化 (Spearman's $r = -0.489$, $p < .04$) 家族以外と親しい第三者が少ないこと (Spearman's $r = -0.613$, $p < .01$) 対人関係の不良 (Spearman's $r = -0.550$, $p = 0.02$) と F-AGEs が有意に関連することが明らかとなった。以上より、F-AGEs で示される AGEs の蓄積は、発症後間もない FEP でも認められることが明らかになった。一方で、FEP における血中ペントシジンの蓄積は認めなかった。また、AGEs 抑制分子であるビタミン B6 は慢性期統合失調症と健常者の中間の値を示したが有意差は認めなかった。F-AGEs で示される AGEs の蓄積は、SASS のコミュニケーションの低下、家族関係の悪化、相談相手の少なさ、対人関係不良など、社会的孤立と関連することも明らかにされた。さらに、GHQ-28 の抑うつ不安尺度とも相関した。AGEs 蓄積の要因については、縦断的な解析を要するため、本研究結果からは結論は導き出せないものの、社会的孤立を背景に、不安抑うつが高まっている状態像が AGEs の蓄積を引き起こす可能性を示唆しているのかもしれないと考えられた。

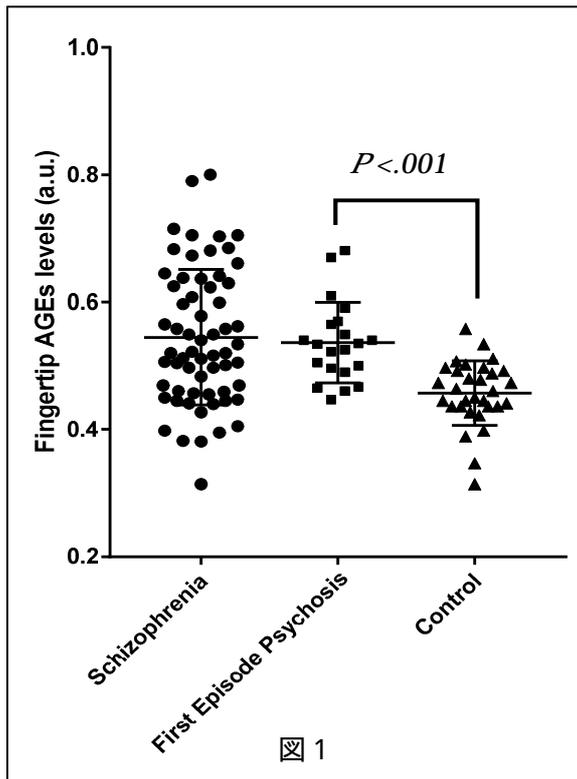


図 1

(2) 未服薬思春期児童と AGEs の縦断関連研究

思春期児童を対象にした縦断研究では、ベースライン、1年後のいずれも PLEs を有さなかった例 (PLEs なし群) は 200 名 (70.9%)、ベースラインまたは 1年後のいずれかで PLEs を有していた例 (一過性 PLEs 群) は 67 名 (23.8%)、ベースライン、1年後のいずれの両時点で PLEs を有していた例 (持続 PLEs 群) は 15 名 (5.3%) であった。持続 PLEs 群の 5% というデータは先行研究と一致していた。なお、これら 3 群では年齢、性別、腎機能、社会経済状況、親の精神疾患の既往に有意差はなかった (表 1)。

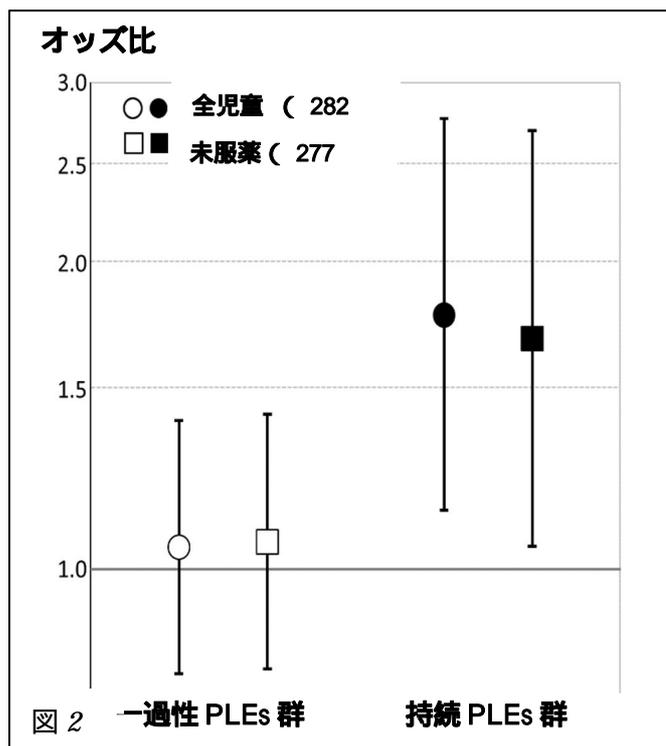
表 1. 対象者の背景

	PLEs 無し群	一過性 PLEs群	持続 PLEs群	p-value
対象者数 (%)	200 (70.9)	67 (23.8)	15 (5.3)	-
年齢 (歳)	13.4 [0.5]	13.5 [0.6]	13.4 [0.5]	0.866
性別 (男性/女性)	108 / 92	39 / 28	9/6	0.779
AGEs値(a.u.)	0.44 [0.06]	0.44 [0.07]	0.48 [0.09]	0.04
尿中クレアチニン (mg/dL)	151.8 [59.7]	157.0 [78.4]	154.9 [106.5]	0.862
^a 社会経済的地位, 対象者数 (%)	16 (8.4)	7 (10.8)	1 (7.1)	0.819
両親の精神疾患の既往歴, 対象者数 (%)	6 (3.0)	4 (6.0)	0 (0.0)	0.391

^a 低世帯年収 (12歳時)、年齢、AGEs値、クレアチニンは平均[標準偏差]

略語: a.u., arbitrary unit (任意単位)。

次に、年齢、性別を調整した多項ロジスティック回帰分析を行い、AGEs と PLEs の縦断的関連を解析した。未服薬群を対象を絞り、PLEs なし群を参照群 (reference) として解析した結果、オッズ比 (OR) は一過性 PLEs 群では 1.1 と関連は認めなかったが、持続 PLEs 群では 1.7 (95% CI 1.06 ~ 2.75, P=0.03) と、持続性 PLEs 群と AGEs 蓄積の有意な縦断的関連を認めた (図 2)。以上から、AGEs の蓄積が PLEs の持続を予測することを明らかにした。PLEs の持続は統合失調症発症のリスクであること (文献 7) を考慮すると、PLEs が持続し統合失調症発症のリスク可能性が高まっている状態にある思春期児童では、抗精神病薬を内服していなくても、既に AGEs の蓄積が始まっていると考えられた。このことは取りも直さず、統合失調症発症のプロセスに AGEs が関与することを示唆していると考えられた。



TTC の未服薬児童の研究から得られた知見の臨床的意義については、発症との直接的な関連の確認や AGE の状態把握における精度の検証など数多くの課題は残されているものの、将来的には AGEs センサは非侵襲的かつ簡便に AGEs レベルを測定できるため、クリニックや学校などで統合失調症の発症リスクの可能性が高まっている思春期児童の早期発見、早期の生活支援に役立つ可能性があり、予防に貢献することが期待される。なお、今回の研究成果は論文にまとめ、NPJ Schizophrenia 誌に発表した (文献 8)。

これまでの研究成果と今回の研究結果により、AGEs は、統合失調症の慢性期、発症後まもない時期、および発症前の統合失調症リスク状態である時期とそれぞれ関連することが明らかとなった。このことは、AGEs が精神病の生涯軌跡と関連することを示唆しており、AGEs と精神病の病態との関連は一層明確となった。さら

に、未服薬の思春期児童と AGEs との関連が認められたことで、AGEs は、抗精神病薬とは独立して、精神病の発症過程に関連することも明らかにした。蓄積した AGEs と精神病症状とをつなぐメカニズムについては細胞モデルや動物モデルを用いた基礎研究の成果を待つ必要があるものの、今回の研究では、AGEs を指標として精神病の有効な介入・予防戦略の開発に資する成果を上げることができたと考えられる。

<参考文献>

1. Arai M, Yuzawa H, Nohara I, et al., Enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2010 Jun;67(6):589-97.
2. Miyashita M, Arai M, Hiroko H, et al., Replication of enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci. 2014 68: 83-84.
3. Itokawa M, Miyashita M, Arai M, et al., Pyridoxamine: A novel treatment for schizophrenia with enhanced carbonyl stress. Psychiatry Clin Neurosci. 2018 72(1): 35-44.
4. Miyashita M, Watanabe T, Ichikawa T, et al., The regulation of soluble receptor for AGEs contributes to carbonyl stress in schizophrenia. Biochem Biophys Res Commun. 2016 479(3): 447-452. Epub 2016 Sep 15.
5. Miyashita M, Arai M, Kobori A, et al., Clinical Features of Schizophrenia With Enhanced Carbonyl Stress. Schizophrenia Bulletin. 2014 40 (5): 1040-1046.
6. Akiko Kobori, Mitsuhiro Miyashita, Yasuhiro Miyano, et al., Advanced glycation end products and cognitive impairment in schizophrenia. PLoS One. 2021 May 26;16(5): e0251283.
7. Dominguez, M. D. G., Wichers, M., Lieb, R., et al., Evidence that onset of clinical psychosis is an outcome of progressively more persistent subclinical psychotic experiences: an 8-year cohort study. Schizophr. Bull. 37, 84-93 (2011).
8. Miyashita M, Yamasaki S, Ando S, et al., Fingertip advanced glycation end products and psychotic symptoms among adolescents. NPJ Schizophr. 2021 Aug 12;7(1):37.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Miyashita M, Yamasaki S, Ando S, Suzuki K, Toriumi K, Horiuchi Y, Yoshikawa A, Imai A, Nagase Y, Miyano Y, Inoue T, Endo K, Morimoto Y, Morita M, Kiyono T, Usami S, Okazaki Y, Furukawa TA, Hiraiwa-Hasegawa M, Itokawa M, Kasai K, Nishida A, Arai M	4. 巻 7
2. 論文標題 Fingertip advanced glycation end products and psychotic symptoms among adolescents	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 npj Schizophrenia	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41537-021-00167-y	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 Kobori Akiko, Miyashita Mitsuhiro, Miyano Yasuhiro, Suzuki Kazuhiro, Toriumi Kazuya, Niizato Kazuhiro, Oshima Kenichi, Imai Atsushi, Nagase Yukihiko, Yoshikawa Akane, Horiuchi Yasue, Yamasaki Syudo, Nishida Atsushi, Usami Satoshi, Takizawa Shunya, Itokawa Masanari, Arai Heii, Arai Makoto	4. 巻 16
2. 論文標題 Advanced glycation end products and cognitive impairment in schizophrenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0251283	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 Suzuki K, Yamasaki S, Miyashita M, Ando S, Toriumi K, Yoshikawa A, Nakanishi M, Morimoto Y, Kanata S, Fujikawa S, Endo K, Koike S, Usami S, Itokawa M, Washizuka S, Hiraiwa-Hasegawa M, Meltzer HY, Kasai K, Nishida A, Arai M	4. 巻 -
2. 論文標題 Role of advanced glycation end products in the longitudinal association between muscular strength and psychotic symptoms among adolescents.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 npj Schizophrenia	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 宮下光弘、山崎修道、鈴木一浩、鳥海和也、堀内泰江、石田裕昭、今井淳司、長瀬幸弘、宮野康寛、井上智子、糸川昌成、西田淳志、新井誠
2. 発表標題 思春期児童における統合失調症の発症リスクと終末糖化産物の関連
3. 学会等名 第16回日本統合失調症学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮下光弘、山崎修道、鈴木一浩、鳥海和也、堀内泰江、今井淳司、長瀬幸弘、宮野康寛、井上智子、糸川昌成、西田淳志、新井誠
2. 発表標題 思春期児童における終末糖化産物と精神病症状の関連
3. 学会等名 第24回日本精神保健・予防学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮野康寛、宮下光弘、鈴木一浩、糸川昌成、新井誠
2. 発表標題 初発精神病エピソードと終末糖化産物
3. 学会等名 第43回日本生物学的精神医学会・第51回日本神経精神薬理学会合同年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮下光弘、山崎修道、安藤俊太郎、鈴木一浩、鳥海和也、堀内泰江、吉川茜、今井淳司、長瀬幸弘、宮野康寛、井上智子、糸川昌成、笠井清登、西田淳志、新井誠
2. 発表標題 抗精神病薬未服薬思春期児童における終末糖化産物と精神病症状の関連
3. 学会等名 第43回日本生物学的精神医学会・第51回日本神経精神薬理学会合同年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮下光弘、鈴木一浩、鳥海和也、堀内泰江、吉川茜、江越正俊、宮野康寛、糸川昌成、新井誠
2. 発表標題 非侵襲的測定法を用いた統合失調症と終末糖化産物 (advanced glycation endproducts,AGEs) の関連研究
3. 学会等名 第15回日本統合失調症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮下光弘 山崎修道、鈴木一浩、鳥海 和也、堀内泰江、吉川茜、石田裕昭、今井淳司、長瀬幸弘、宮野康寛、井上智子、糸川昌成、西田淳志、新井誠 .
2. 発表標題 思春期コホートにおける終末糖化産物と精神病症状の関連
3. 学会等名 第30回日本メイラード学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮下光弘、鈴木一浩、吉川茜、堀内泰江、鳥海和也、石田裕昭、宮野康寛、今井淳司、長瀬幸弘、糸川昌成、新井誠
2. 発表標題 統合失調症の予防・治療におけるAGEsの意義
3. 学会等名 第93回生化学会大会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 宮下光弘、鳥海和也、堀内泰江、吉川茜、鈴木一浩、糸川昌成、新井誠	4. 発行年 2020年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 379
3. 書名 グリケーションの制御とメイラード反応の利用, 第14章 グリケーションと疾病(5) 統合失調症	

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究業績
<https://www.igakuken.or.jp/schizo-dep/research/index.html>
 東京都医学総合研究所・統合失調症プロジェクトホームページ
<http://www.igakuken.or.jp/schizo-dep/>

2021年度、日本生物学的精神医学会、第10回奨励賞を受賞
 タイトル「抗精神病薬未服薬思春期児童における終末糖化産物と精神病症状の関連」

2021年度、東京都医学総合研究所、職員表彰を受賞
 タイトル「終末糖化産物曝露が心身健康発達に与える影響の発見とその分子メカニズム」

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------