様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　６ 年　６ 月 ２７ 日現在

機関番号：８２６０９
研究種目：基盤研究(B)（一般）
研究期間：2020～2023
課題番号：２０Ｈ０３９５１

研究課題名（和文）胎生期・思春期の終末糖化産物の蓄積に着目した新たな精神疾患予防戦略の創出

研究課題名（英文）Development of a new preventive strategy for mental disorders focusing on the accumulation of advanced glycation end products during prenatal and adolescent periods

研究代表者
西田　淳志（NISHIDA, ATSUSHI）

公益財団法人東京都医学総合研究所・社会健康医学研究センター・社会健康医学研究センター長

研究者番号：２０５１０５９８

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　13,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、一部の精神疾患の患者に認められる終末糖化産物（AGEs）関連代謝障害に着目し、胎生期・思春期のAGEsの蓄積が後の精神症状の発現を予測する可能性を発達コホートにて収集した乳歯検体や尿検体などを用いて明らかにした。また、思春期の社会的ストレス（いじめ被害経験）や低筋力などが思春期の終末糖化産物を増加させることや、それを介して精神症状発現リスクが上昇する可能性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究により、発達期における終末糖化産物の蓄積が精神疾患の発症を予測する可能性が示唆され、さらに終末糖化産物の蓄積リスクを高める発達期要因が複数見いだされた。こうした知見に基づき、今後、終末糖化産物の蓄積を予防することで、メンタルヘルスを増進させる効果的な介入戦略が見いだされる可能性があり、本研究の成果の社会的意義は大きいと考えらえる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we focused on advanced glycation end products (AGEs)-related metabolic disfunction observed in a subgroup of patients with mental disorders. We found that the accumulation of AGEs during prenatal and adolescent periods may predict the emergence of psychotic symptoms. We also found that social stress during adolescence (experience of being bullied) and low muscle strength increase advanced glycation end products during adolescence.

研究分野：ライフコース疫学

キーワード：終末糖化産物　精神疾患　思春期　胎生期　コホート

※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。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１（共通）

１．研究開始当初の背景

本研究では、約 4 割の統合失調症患者に認められる終末糖化産物（AGEs）関連代謝障害に着目し、胎生期・思春期の AGEs の蓄積が後の精神疾患の発症を予測する可能性について発達コホート研究により実証的に明らかにする。

終末糖化産物 AGEs (Advanced Glycation End Products) は、タンパク質の糖化反応（メイラード反応）に因って作られる生成物であり、糖尿病、心疾患、骨粗しょう症、アルツハイマー病などの中高年期の重要疾患に共通するリスク因子とされ‘万病の元’といわれる。一方、胎生期から思春期にかけての早期ライフステージにおける AGEs が、心身の発達・健康に与える影響は国際的にも未解明である。これまでのところ AGEs の蓄積とメンタルヘルス問題（思春期に好発）との因果関係を縦断的に検証した研究は国際的にも皆無である。発症前のライフステージ（胎生期～思春期）から AGEs の蓄積が認められ、それが後のメンタルヘルス症状の出現・増悪を高率に予測するとなれば、AGEs 関連代謝障害を標的とした新たな予防戦略が見出される可能性がある。

２．研究の目的

脱落乳歯から胎生期の AGEs 蓄積を測定する技術、および皮膚から思春期の AGEs 蓄積を非侵襲・短時間で測定する技術を疫学研究に導入し、精神疾患の発症可能性の高い一群を早期に発見し、AGEs を下げうる環境要因や生活行動を同定し、精神疾患の新たな予防戦略を見出すことを目的とする。

３．研究の方法

胎生期から思春期の AGEs の蓄積推移と精神症状との縦断的関連を実証的に明らかにするうえで大規模発達コホート研究（大規模一般人口標本を発達早期から長期追跡する疫学研究）は、最も有効な研究戦略である。しかし、旧来の末梢血による AGEs 測定は、採血時の侵襲性ゆえに胎生期～思春期の子どもたちへの負担が大きく、大規模発達コホート研究への導入が困難であった。そこで、脱落乳歯から胎生期の AGEs 蓄積を測定する技術、および皮膚や尿から思春期の AGEs 蓄積を非侵襲で測定する技術を疫学研究に導入した。

４．研究成果

【思春期の終末糖化産物とその後の精神症状との関連、終末糖化産物を上昇させる要因】

コホート調査によってこれまでに得られた各種検体（皮膚 AGEs、尿中 AGE など)と疫学情報（発達情報や環境情報など）を統合的に用いて、思春期の社会的ストレス、思春期の終末糖化産物（AGEs)、その後のメンタルヘルスの縦断的な関連を検証した。具体的には、12 歳、14 歳、16 歳の 3 時点のコホートデータを用いて、12 歳時のいじめ被害（社会ストレス)、14 歳時の AGEs、16 歳児のメンタルヘルス指標との関連をパス解析によって検証した。その結果、いじめが AGEs の上昇を予測し、上昇した AGEs が、幻聴・妄想、注意の問題、不安や衝動性など広範なメンタルヘルス問題を予測することを明らかにした。このことから思春期の社会ストレス（いじめ）を予防することが、AGEs の上昇とその後のメンタルヘルス不調を予防する可能性が示唆された。また、思春期の低筋力がその後の尿中 AGEs を増加させること、思春期の AGEs と幻聴体験との関連を低筋力が媒介している可能性も示唆された（Suzuki et al., Schizophrenia, 2022)。このことから、思春期の筋力・筋発達が AGEs の蓄積を予防し、さらに精神病症状体験を予防する可能性が示唆された。さらに尿中 AGEs だけでなく、皮膚 AGEs（終末糖化産物）と精神病症状との関連についても分析を行った。その結果、思春期の持続的な幻聴体験と皮膚 AGEs との間に有意な関連が見出された。これらの関連は、抗精神病薬の服薬の影響を調整してもなお有意であったことから、思春期の皮膚 AGEs 蓄積が精神病症状の出現に関与している可能性が示唆される。

【脱落乳歯を用いた終末糖化産物の測定の試み、胎生期の終末糖化産物とその後の発達特徴・精神症状との関連】

東海大学の永井竜児教授、東京都医学総合研究所の新井誠研究員の協力を得て、発達コホート参加者から回収された脱落乳歯検体を用い、LC-MS/MS によって AGEs の試験的測定を行い、測定に成功した。すでに東京ティーンコホート研究で収集されている母子手帳情報から、乳幼児期の発達の遅れ指標を抽出し、乳歯中の AGEs 量との関連を分析した。その結果、乳歯中に含ま

れる AGEs 量は、乳幼児期の発達の遅れと相関する可能性が示唆された。また、脱落乳歯中の AGEs 量と思春期のメンタルヘルス指標との関連を検証した。その結果、乳歯中に含まれる一部の終末糖化産物と思春期の精神病症状（幻覚や妄想様の症状体験）との間に有意な関連がみられることが明らかになった。このことから妊娠中の終末糖化産物の曝露を予防することが、思春期のメンタルヘルスの増進に寄与する可能性が示唆された。以上により、胎生期および思春期の終末糖化産物の蓄積を予防することが、思春期のメンタルヘルスの増進に寄与する可能性が明らかとなった。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計2件（うち査読付論文　2件／うち国際共著　1件／うちオープンアクセス　2件）

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 8(1)
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 Schizophrenia (Heidelb)	６．最初と最後の頁 44
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41537-022-00249-5.	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 該当する

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 Schizophr.	６．最初と最後の頁 e37.
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 －

〔学会発表〕　計0件

〔図書〕　計1件

１．著者名 安藤俊太郎、山崎修道、西田淳志	４．発行年 2021年
２．出版社 医学書院	５．総ページ数 10
３．書名 思春期のメンタルヘルス疫学：東京ティーンコホートについて	

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京ティーンコホート http://ttcp.umin.jp/

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