

研究成果報告書

研究テーマ (和文)	糖化ストレスの曝露が心身の健康に与える影響の分子メカニズム解明		
研究テーマ (英文)	Molecular mechanism of glycativ stress exposure on health and development through life course		
研究期間	2019年～2020年		研究機関名 東京都医学総合研究所
研究代表者	氏名	(漢字)	新井 誠
		(カタカナ)	アライ マコト
		(英文)	MAKOTO ARAI
	所属機関・職名	東京都医学総合研究所 統合失調症プロジェクト・プロジェクトリーダー	
共同研究者 (1名をこえる場合は、別紙追加用紙へ)	氏名	(漢字)	西田 淳志
		(カタカナ)	ニシダ アツシ
		(英文)	ATSUSHI NISHIDA
	所属機関・職名	東京都医学総合研究所 社会健康医学研究センター・センター長	

概要 (600字～800字程度にまとめてください。)

本研究では、「糖化」を軸に、「糖化ストレス曝露が精神疾患リスクを高める」という仮説のもと、その因果を明らかにすることを目指し、臨床研究と基礎科学の両側面から早期診断、治療、予防、介入戦略の創出に繋がる所見を蓄積した。本研究において、我々は、従来から活用する HPLC 分析、質量分析に加え、非侵襲的測定機器である AGEs センサ (シャープライフサイエンス製) を用いて検討を行った。統合失調症と健常者を対象として、指尖 AGE (Fingertip AGE, F-AGE) 値を測定した結果、糖化ストレスの亢進を確認した。F-AGE 値は入院期間と正に相関し、先行研究ですでに明らかとしたペントシジン値と統合失調症の関連を再現しており、AGE センサが採血に替わる非侵襲的かつ簡便な AGE 測定ツールであることを実証した。そこで、初発精神病 (First Episode Psychosis, FEP) 10 名と、健常者群 31 名において F-AGE 値を比較した結果、FEP 群で有意な上昇を認めた。このことは患者では発症前後から F-AGE が上昇することを示唆し、抗糖化ストレス介入による発症予防が期待された。今後は FEP の初診後の経過を追跡し、AGE の影響を縦断的に検証する計画である。また、東京ティーンコホート (<http://ttcp.umin.jp/>) と連携し抗精神病薬未服薬の児童 250 名以上を対象に、F-AGE と精神病症状との関連性を検証した結果、F-AGE 値が有意に精神病症状の持続を予測することを見出した (Miyashita, Yamasaki et al., *under review*)。したがって、F-AGEs は、医療現場のみならず学校や地域においてハイリスク思春期児童の早期同定に有用なバイオマーカーであると考えられ、加えて、思春期～発症前後～慢性期の時系列において、糖化ストレスの生涯軌跡を検証することが可能となり、糖化制御を標的とした有効な先制介入点の創出が期待できる成果を得た。

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）						
雑誌	論文課題	代替マーカー				
	著者名	宮下光弘、新井誠ら	雑誌名	精神科		
	ページ	621-626	発行年	2 0 2 0	巻号	37(6)
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	~	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	~	発行年		巻号	
図書	書名	講座 精神疾患の臨床 統合失調症（監修：松下正明）				
	著者名	宮下光弘、新井誠				
	出版社	中山書店	発行年	2 0 2 0	総ページ	329
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	

英文抄録（100語～200語程度にまとめてください。）

Glycation is the abnormal accumulation of dicarbonyl metabolites leading to increased modification of protein. As glycation contributes to cell and tissue dysfunction, glycative stress is a risk factor of various diseases in the late life stages, such as diabetes, heart disease and dementia. However, the developmental effects and health-related impacts of glycative stress in the life stages, and the molecular basis of these effects, are unknown. A life course approach is essential to understand population health and disease. It is established that an individual's health is strongly influenced by multiple genetic and environmental factors.

In this study, we investigated a prospective association between fingertip-AGEs (F-AGEs) and psychotic symptoms, to address the above-mentioned issues. Levels of F-AGEs were determined using noninvasive AGE sensor measurement, and semi-structured interviews were conducted by experienced psychiatrists to assess psychotic symptoms in drug-naïve adolescents who were selected from a large-scale population-based birth cohort ($N \geq 3000$). Our results revealed that F-AGEs could predict persistent symptoms (Miyashita, Yamasaki et al., *under review*). This indicates that AGEs are involved in the development of psychosis, and their increase is not just a consequence of antipsychotic medication. Our study, which assessed a drug-naïve prospective cohort, provides valuable insights into the implications of AGEs in psychotic disorders.