

MINI REVIEW・第10回若手研究者育成プログラム奨励賞

思春期児童における終末糖化産物と精神病体験の縦断関連研究

宮下 光弘

終末糖化産物 (advanced glycation end-products : AGEs) は、糖類がタンパク質や脂質などと非酵素的に反応して生じる最終生成物である。AGEs は全身性に発現している AGEs 受容体を介して炎症反応を引き起こし、さまざまな身体疾患の病態に関連する。筆者らは、統合失調症においても、末梢血中の AGEs 値が健常者と比較して有意に高いことを見だし^{1,3)}、統合失調症の病態における AGEs の役割を明らかにするために研究を進めてきた。しかしながら、抗精神病薬が AGEs の蓄積を惹起する可能性が指摘されてきた。また、AGEs と統合失調症発症の関連も不明であった。そこで、本研究では抗精神病薬未服薬の思春期児童を対象にして、内服の影響を除外したうえで、AGEs と精神病体験との縦断的関連について検証した。

本研究では、東京ティーンコホート (<http://ttcp.umin.jp/>) と連携し、282名の思春期児童 (平均 [標準偏差], 13.4 [0.6] 歳; 男性, 156名) を対象にして、ベースラインと1年後の2時点でデータを収集した。AGEs 値の測定は、対象が思春期児童であることに配慮し、AGEs センサ (Sharp Marketing Japan Corporation)⁴⁾ を用いて非侵襲的に行った。同時に、精神科医がすべての児童に対して面接を行い、精神病体験の有無や程度を詳細に評価した。

282名のうち、ベースラインと1年後の両方とも精神病体験を認めない児童 (精神病体験なし群) が200名 (70.9%)、ベースラインあるいは1年後のどちらか一方だけで精神病体験を呈した児童 (一過性精神病体験群) が67名 (23.8%)、ベースラインと1年後の両方とも精神病体験を認めた児童 (持続精神病体験群) が15名 (5.3%) であった。各群で、年齢、性別、腎機能、社会経済状況、精神疾患の家族歴に有意差はなかった。次に AGEs と各群の関連について、抗精神病薬を服用している児童 (5名) を除外して、年齢、性別を調整した多項ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。その結果、精神病体験なし群を対照にした場合、ベースライン AGEs 値の1SD増加に対する持続精神病体験群のオッズ比は有意に上昇した (Odds ratio, 1.78; 95% Confidence Interval, 1.14-2.76; $P = 0.011$)。一方、

一過性精神病体験群のオッズ比は有意ではなかった (Odds ratio, 1.05; 95% Confidence Interval, 0.79-1.40; $P = 0.73$)。思春期における精神病体験の持続が統合失調症を発症するリスクであることを考慮すると²⁾、本研究結果は、AGEs が統合失調症の発症リスクに関連することを示している。また、統合失調症を発症するリスク状態にある思春期児童 (持続精神病体験群) では、抗精神病薬とは無関係に AGEs の蓄積が始まっていることも明らかにした。

発症リスク状態にある思春期児童の早期発見、早期介入は精神保健上の重要課題である。一方で、ヘルプシーキングが難しい場合もあり、早期発見は容易ではない。AGEs センサは、非利き手の中指の腹が測定対象であり、無痛かつ1分程度で実測値を取得できる。また、持ち運びもできるため、病院やクリニックでの使用にとどまらず、学校や地域での活用も期待される。精神病発症リスクの指標としての AGEs の妥当性はさらなる検証を要するが、将来的に AGEs センサを利用した AGEs 蓄積の評価が、適切な介入、発症予防に貢献できるかもしれない。

本論文に記載した筆者の研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Arai M, Yuzawa H, Nohara I, et al (2010) Enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 67 : 589-597.
- 2) Dominguez MDG, Wichers M, Lieb R, et al (2011) 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.
- 3) Miyashita M, Arai M, Yuzawa H, et al (2014) Replication of enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 68 : 83-84.
- 4) Yamanaka M, Matsumura T, Ohno R, et al (2016) Non-invasive measurement of skin autofluorescence to evaluate diabetic complications. *J Clin Biochem Nutr*, 58 : 135-140.