

# 連載 糖化ストレスと 戦う時代3

～血糖スパイクがアルデヒドスパークを惹起!～



一般社団法人 糖化ストレス研究  
会 理事長  
同志社大学生命医科学部糖化ス  
トレス研究センター 教授

米井 嘉一

介入および医療を施すことが最善である。今回は第15回糖化ストレス研究会における愛媛大学附属病院 抗加齢予防医療センター 伊賀瀬道也教授の発表を中心、コグニと糖化ストレスとの関連について解説する。

愛媛大学では2006年

2月より抗加齢(アンチエイジング)ドックを運営している。受診者のうち非糖尿病者226名(男性84名・69歳、女性142名・67歳)を対象とし、皮膚AGEs、蛍光強度(AF・AGE Reader)による測定、MCIスクリーニング検査(Shankle博士により開発)を施行し、糖化ストレスとMCIの関連について解析した。

その結果、MCI「あり」者(18名)では「なし」者(208名)に比べ脳萎縮度(MRIにて側脳室下角面積を測定)およびAFが有意に高く、ロジスティック解析でAFIV2・27が境界であることが示された。

またMCI「あり」者では腎機能の低下、心不全指標である脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)高値、動脈硬化の指標である脈波伝搬速度(baPWV)高値を示した。

これらの所見は、非糖尿病患者であっても、AFが高く糖化ストレスが強ければコグニ発症リスクとなることを示す。私自身も3〜4カ月毎にAFを測定しており、身体の調子が良いとAF値1.6、油断すると2.1以上に上昇する。AFが高ければ反省して、糖化ストレスを軽減すべく生活習慣の改善に再び励むことになる。

コグニはアルツハイマー型、血管型、レビー小体型に大別されるが、実際はこれらの混合型が多い。アルツハイマー型では病理学的にアミロイドβ(Aβ)沈

着による老人斑、タウ蛋白の過剰リン酸化による神経原線維変化の形成を認める。コグニ患者の脳内では

作動系求心線維の障害、酸化ストレスの増大と脂質過酸化を認め、老人斑周囲に活性型ミクログリアが観察される。糖尿病によりコグニ発生率が増加することから、Aβやタウ蛋白の糖化によるAGEsの生成、ミクログリア表面に分布するRAGE(Receptor for AGEs)を介したAGEs/RAGEシグナル活性化と炎症性サイトカイン産生といった糖化ストレスも深く関与している。Aβは糖化によりその毒性が増加し、炎症を惹起し神経原線維変化は亢進する。血管型コグニについても糖尿病は大きなリスクとなる。

糖尿病(高グルコース血症)は糖化ストレスの強い代表疾患である。しかしそれ以外にも、脂質異常症(高トリグリセリド血症・高LDLコレステロール血症)、過剰飲酒(アセトアルデヒド過剰)では還元糖や脂質、エタノール由来のアセトアルデヒドが増加する。糖化ストレスとは蛋白の翻訳後修飾や変性を惹起するアルデヒド(醛)が過剰に存在する状態である。

これらの反応が複雑に作用して、アマドリ化合物、カルボニル化蛋白やAGEsを生成、最終的に細胞や組織障害を惹起する。

HbA1cは糖化反応初期のアマドリ化合物に位置付けられる。HbA1cが同じ7.0%であっても、合併症を起す人もあれば起さない人もいる。糖尿病の人が前頭葉機能を良好に保ちコグニ発症を防ぐためには、第一に「HbA1c7.0%未満」を目標とした血糖コントロールが重要である。しかしそこに留まるのではなく、全体像を的確にとらえて、血糖管理以外の因子にも目を向けて欲しい。コグニ発症リスクとの相関性は、空腹時血糖よりもHbA1cの方がより高い。血中や尿中AGEs(ペントシジンやカルボキシメチルリジン [CML] など)や中間体アルデヒド(グリオキサール、メチルグリリオキサール、3デオキシグルコソールなど)、皮膚AGEs(蛍光強度などの糖化ストレス指標)がさらに上をゆくのではないかと予測している。

アセチルコリン(ACh)合成酵素コリンアセチル転移酵素(CAT)活性の低下、大脳皮質におけるACh

## 糖化ストレスと認知症 「コグニとマイルドコグニ」

第2回

アセチルコリン(ACh)合成酵素コリンアセチル転移酵素(CAT)活性の低下、大脳皮質におけるACh