

*Review article***Cognitive impairment and glycation stress**Michiya Igase¹⁾, Keiji Igase²⁾

1) Department of Geriatric Medicine and Neurology, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon, Ehime, Japan

2) Department of Advanced Medicine and Neurology, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon, Ehime, Japan

Glycative Stress Research 2018; 5 (1): 045-049

(c) Society for Glycative Stress Research

(総説論文：日本語翻訳版)

認知症と糖化ストレス伊賀瀬道也¹⁾、伊賀瀬圭二²⁾

1) 愛媛大学大学院老年神経総合診療内科学

2) 愛媛大学脳神経先端医学講座

抄録

近年認知症と糖化ストレスマーカーの一つである終末糖化産物 (advanced glycation end products: AGEs) の関連が注目されている。AGEs の産生増加は糖尿病にともなう炎症や酸化ストレスの亢進など多くのコンディションと関連し、加齢もその一つであるが、アルツハイマー病のような認知症では正常老化のそれに比べて加速される。糖尿病患者では AGEs の増加とともに認知症あるいは認知症の前段階である軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) へ移行することが知られているが、一方で非糖尿病状態での AGEs と認知機能の関連についてのデータは殆ど見られない。我々は明らかな糖尿病を呈していないアンチエイジングドック受診者における組織 AGEs の蓄積量 (skin auto fluorescence: SAF) と MCI との関連を調べた。226 名 (男性 84 名、平均 69 ± 11 歳、女性 142 名、平均 67 ± 10 歳) の被験者のうち MCI「あり」と評価された群 (18 名) では MCI「なし」群と比較して腎機能、BNP (brain natriuretic peptide)、baPWV (brachial ankle pulse wave velocity)、脳萎縮度 (側脳室下角面積) および SAF 値が有意に高かった。ロジスティック回帰分析で各種交絡因子の調整した後も、SAF 値が高い (≥ 2.27) ことは MCI の存在と有意に関連していた。認知症予防の観点からも SAF 値測定は有益であると考えられる。

KEY WORDS: 終末糖化産物 (AGEs)、軽度認知障害 (MCI)、
アンチエイジングドック (Anti-Aging Medical Checkup)、MCI screen、
Skin auto fluorescence (SAF)

はじめに

認知症は、高齢化社会におけるもっとも重要な疾患の一つである。現在わが国には約 462 万人の認知症患者がおり、さらに認知症予備軍と考えられる軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) を呈する高齢者は約 400 万人存在すると考えられている。MCI は、アルツハイマー病 (Alzheimer Disease: AD) を含む認知症のリスクを増加させる老化の一般的な障害として 1999 年に最初に記載され、MCI と判定された場合、対象者は年率 10～15% で認知症に進行することが知られている。

認知症患者数は 2025 年には推定 700 万人まで増加するとの推計値もあるが、これまで認知症の根治につながる治療法は確立していない。根本的な治療薬のない現在では可能な限り早期に認知症および MCI を発見して適切な生活への介入を行うことが求められる。

一方、近年認知症との関連で注目されている糖化ストレスマーカーとして終末糖化産物 (advanced glycation end products: AGEs) がある。AGEs は蛋白および脂質の非酵素的な糖化産物である。AGEs は当初の命名から想像される糖尿病のみでなく、加齢、酸化ストレス、炎症性コンディションおよび腎不全においても産生され、現在では動脈硬化進展の主役の一つとも考えられている。AGEs は多くが現在まで保険適応外であるが唯一ペントシジン (pentosidine) はリボース、アルギニン、リジンから効率良く生成する蛍光性・架橋性 AGEs で腎症の早期マーカーの 1 つとして保険適用になっている。

本稿では AGEs に焦点をあて、我々のデータも交えながら代表的な認知症である AD あるいは MCI と AGEs との関連を概説する。

背景

～糖尿病患者における AD および MCI と AGEs との関連～

AD 患者では、AGEs の蓄積を伴うと考えられている¹⁾。細胞および組織における AGEs の蓄積は老化の正常な特徴であるが、AD において加速され、その病因に対する AGEs の間違った貢献を示唆している。最近の研究では、糖尿病患者では炎症の亢進および酸化ストレスの亢進と関連して AGEs のレベルを増加させ、認知症発症および MCI につながることを示している²⁾。一方で非糖尿病患者における同様のデータはほとんど見られない。そこで我々

は明らかな糖尿病を呈していない健康者における MCI と AGEs との関連をよりよく理解するために、人間ドックを受診した地域住民における組織 AGEs の蓄積状況を調べた。

方法

～抗加齢ドック (アンチエイジングドック) における MCI スクリーニングを含めて～

被験者は、動脈硬化症や身体機能を含む加齢関連疾患を評価するために特別に設計された愛媛大学病院アンチエイジングセンター (Anti-Aging Center: AAC) の健康診断プログラム「抗加齢ドック (アンチエイジングドック)」の参加者である³⁻⁵⁾。2013 年 4 月から 2015 年 4 月の間の「アンチエイジングドック」受診者を対象とした。すべての臨床データは、「アンチエイジングドック」検査プロセスを通じて得られた。本研究の参加要件として「高血圧症または糖尿病のための定期的な薬物療法を少なくとも 6 カ月間受けていない 40 歳以上の者」とした。除外要件として脳心血管系疾患治療の影響を排除するために、先述した項目に加えて脳卒中および虚血性心疾患を含む心血管疾患の病歴を有する参加者のデータは除外した。本研究での検査項目として、後述する皮膚組織の AGEs 蓄積量測定、MCI スクリーニング検査に加えて一般採血検査、脈波伝播速度 (brachial ankle pulse wave velocity: baPWV) 検査、脳 MRI 検査を含む動脈硬化症関連の臨床パラメータが測定された。一般採血検査は、12 時間以上の絶食の後、午前 9 時から 10 時の間に肘静脈から血液試料を採取し、以下の生化学的パラメータを測定した：空腹時血糖値 (FBS)；HbA1c；血清クレアチニン (sCr)；高密度リポ蛋白コレステロール (HDL-C)；トリグリセリド (TG)；高感度 C 反応性蛋白質 (hsCRP)；脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)；低密度リポ蛋白コレステロール (LDL-C)；推定糸球体濾過率 (eGFR)。LDL-C レベルは Friedewald 式⁶⁾を用いて計算した。eGFR は Cockcroft-Gault 式⁷⁾を用いて計算した。baPWV 検査は 5 分間の安静ののちフォルム (FORM/ABI; Omron Colin Co. Ltd., 愛知県小牧市) を用いて測定し⁸⁾、左右の測定値の平均をデータとして用いた。脳 MRI 検査を施行したのち、側脳室下角面積 (temporal horn area: THA) は既報のごとく⁴⁾、T2 フレア強調画像を用いて鞍上槽 (五角形) レベルで左右を計測し平均値を

データとして用いた。MRI で評価された THA は、独立した認知症進展の予測因子であるとの報告がある⁹⁾。

この臨床研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守して行われ、愛媛大学医学研究科倫理委員会によっても承認された。試験の前にはすべての参加者からインフォームドコンセントを受けた。

皮膚組織の AGEs 蓄積量測定

SAF (skin auto fluorescence: 皮膚自己蛍光) は AGE-Reader (DiagnoOptics Technologies BV, Groningen, オランダ) を用いて組織中の AGEs を、いくつかの AGEs の蛍光特性に基づく方法で測定する。AGE-Reader はデスクトップデバイスで、非侵襲的測定により皮膚の AGEs 蓄積レベルを推定できる¹⁰⁾。具体的には皮膚に紫外線を照射した時に、皮膚組織内に蓄積した蛍光性の AGEs が励起されて特有の自己蛍光を発する性質を利用して AGEs を測定するものである。全ての測定は、肘の下 10 ～ 15 cm の間の前腕の掌側で行われ、測定は、420 nm と 600 nm との間の nm 当たりの放出光強度の平均値を、300 nm と 420 nm との間の nm 当たりの励起光強度の平均値で割ることによって計算され任意単位 (Arbitrary Unit: AU) で表示される。

先行研究で SAF 値は複数の AGEs の蓄積によって決定されることが証明されており、とくに SAF 値と AGEs とくにペントシジン、カルボキシメチルリジン (carboxymethyl-lysine: CML)、カルボキシエチルリジン (carboxyethyl-lysine: CEL) の皮膚含量との間には強い相関があることが示されている¹⁰⁾。さらに同じ研究で 1 日あたりの SAF 値のエラー率は 5.0%、季節変化によるそれは 5.9% と報告されている。

MCI スクリーニング検査

MCI の診断のために国際的に多数の方法が承認されているが、日本版で validation study もなされているものは少ない。我々は 2006 年の「アンチエイジングドック」開始時より Shankle ら¹¹⁾ により開発された MCI スクリーニング検査「MCI screen」の日本版¹²⁾ を用いている。これは、10 分間で施行可能なスタッフ管理テストであり、臨床認知症評価スコア (Clinical Dementia Rating Scale: CDRS) を参考にクロスバリデーションも確認され、MCI を呈する対象者を特定する際の全体的な精度は 97% である¹³⁾。現在ではコミュニティの医療施設で最も感度の高いことを実証されている検査の一つであり、昨年よりわが国における認知症の発症予防を目指したインターネット健常者登録システム IROOP™ (Integrated Registry Of Orange Plan; アイループ、東京都小平市) でも採用になっている。

結果

～ MCI 存在の独立した危険因子としての SAF 値～

解析された 226 名 (男性 84 名、平均年齢 69 ± 11 歳。女性 142 名、平均年齢 67 ± 10 歳) の被験者のうち MCI 「あり」と評価された者は 18 名 (7.9%) であった。MCI 「あり」および「なし」の被験者の臨床的特徴を Table 1 に要約する。MCI あり群は MCI なし群と比較して有意に高齢であった。収縮期血圧を含む他の既知の認知症危険因子は、MCI あり群および MCI なし群の被験者間で有意差はなかったが、MCI あり群では sCr、eGFR、BNP、baPWV、THA および SAF の値が MCI なし群の被験者に比較して有意に高かった。単変量解析では、SAF の値は年齢、sCr、eGFR、UACR、BNP、baPWV および THA と有意な相関が認められた (Table 2)。2 つのグループ間で教育レベルに有意差はなかった。

つぎに MCI を呈する被験者の割合について 6 つの因子についてそれぞれ 3 分位で分析した。MCI の罹患率は、年齢、eGFR、BNP、baPWV、THA、および SAF の三分位群の間で有意に異なっていた (Fig. 1-a ～ f)。さらに SAF カットオフ値を得るために、MCI の存在についての ROC (受信者動作特性: receiver operating characteristic) 曲線分析を行ったところ最も高い感度は SAF 値 2.27 で得られ、この値がカットオフ値として採択された。最後にロジスティック回帰分析をおこなった。Table 3 に示すように年齢、eGFR、BNP、baPWV および THA を含む考えられうる交絡因子の調整後も、SAF 値 ≥ 2.27 は MCI の存在と有意に関連していた (オッズ比 6.402; 95% CI, 1.590 - 25.773, p = 0.009)。

これまでにも糖尿病患者において SAF 値と脳萎縮および認知機能低下との有意な関連の報告は複数見られるが^{14, 15)}、非糖尿病患者集団での報告は我々の報告が初めてである。しかしながら最近の研究で van Waateringe らは SAF 値が非糖尿病状態患者において年齢、BMI および腎機能を含むいくつかの臨床的および生活習慣的要因に関連することを実証している¹⁶⁾。さらに、AGEs は、高血糖の存在下だけでなく、慢性腎疾患などの高レベルの酸化ストレスに関連する疾患においても形成されることも明らかにされ、この状況下では、より高い循環 AGEs レベルは、酸化ストレスを介して神経毒性を引き起こす可能性がある¹⁷⁾。これらをあわせると、本研究で我々の証明した、非糖尿病患者における MCI と SAF との間の重要な関連性の存在は今後さらに実証されるべきであろう。

Table 1. Profile of participants.

Index	Unit	MCI	Normal	p value
Number		18	208	-
Age	year	76.5 ± 6.7	67.2 ± 9.9	<0.001
Men	number (%)	9(50)	75(37)	0.190
Presently smoking	number (%)	2(12)	8(4)	0.189
BMI	kg/m ²	22.9 ± 2.1	22.8 ± 3.0	0.826
SBP	mmHg	124.4 ± 13.3	123.7 ± 14.9	0.843
HbA1c [NGSP]	%	5.9 ± 0.8	5.8 ± 0.6	0.256
sCr	mg/dL	0.84 ± 0.18	0.74 ± 0.16	0.012
eGFR	mL/min/1.73 m ²	59.1 ± 9.5	68.4 ± 11.1	0.002
UACR	mg/gCr	39.2 ± 66.5	24.0 ± 48.7	0.242
LDL-C	mg/dL	119.2 ± 32.6	117.1 ± 29.7	0.779
HDL-C	mg/dL	61.6 ± 11.7	61.9 ± 14.6	0.952
TG	mg/dL	90.2 ± 38.1	97.9 ± 48.5	0.528
hsCRP	mg/L	0.10 ± 0.09	0.08 ± 0.12	0.610
BNP	pg/dL	47.5 ± 27.9	28.8 ± 35.7	0.039
baPWV	cm/s	1770 ± 319	1577 ± 277	0.006
THA	x10 ⁻² cm ²	24.5 ± 12.2	13.0 ± 7.6	<0.001
SAF		2.56 ± 0.55	2.10 ± 0.41	<0.001

MCI, mild cognitive impairment; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HbA1c [NGSP], HbA1c equivalent to the internationally used HbA1c defined by the National Glycohemoglobin Standardization Program; sCr, serum creatinine; eGFR, creatinine-based estimated glomerular filtration rate; UACR, urinary albumin-to-creatinine ratio; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; TG, serum triglyceride; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; BNP, brain natriuretic peptide; baPWV, brachial ankle pulse wave velocity; SAF, skin autofluorescence; THA, temporal horn area

Table 2. Simple correlation analysis between SAF and MCI-related parameter.

	r	p value
Age	0.423	<0.001
sCr	0.251	0.001
eGFR	-0.255	0.001
BNP	0.290	<0.001
baPWV	0.182	0.017
THA	0.419	<0.001

Pearson's correlation analysis, n = 226. SAF, skin auto fluorescence; MCI, mild cognitive impairment; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; PR, pulse rate; FBS, fasting blood sugar; IRI, immunoreactive insulin; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; TG, serum triglyceride; sCr, serum creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration rate; UACR, urinary albumin-to-creatinine ratio; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; BNP, brain natriuretic peptide; baPWV, brachial ankle pulse wave velocity

Table 3. Odds ratio of predictor variables regarding to the objective variable "Presence of MCI".

	OR	95 % CI	p value
SAF ≥ 2.27	6.402	1.590 – 25.773	0.009
Age	1.116	1.013 – 1.231	0.027
THA	1.059	1.002 – 1.119	0.044

Multivariate logistic regression analysis, n = 226. OR, odds ratio; CI, confident interval; SAF, skin autofluorescence; THA, temporal horn area

Fig. 1-a
p = 0.001

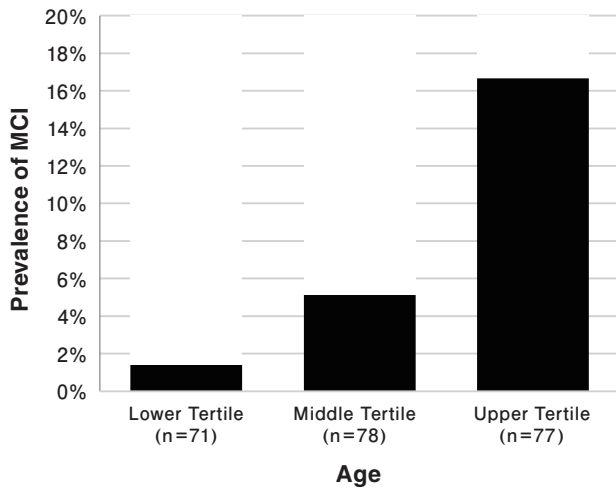


Fig. 1-b
p = 0.028

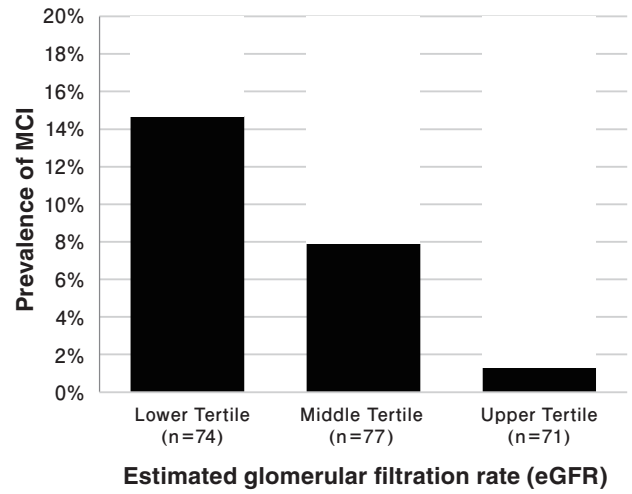


Fig. 1-c
p = 0.003

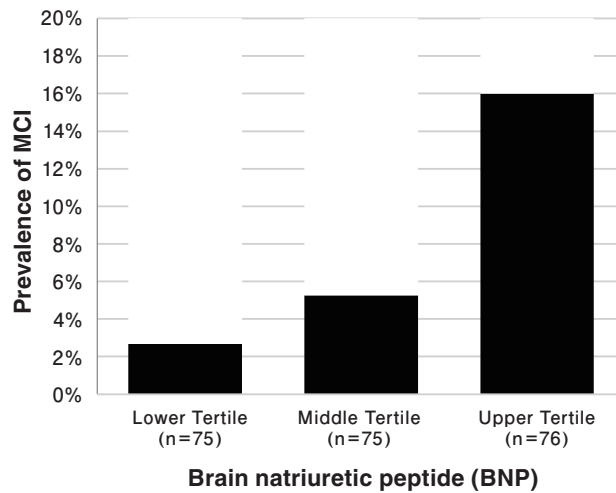


Fig. 1-d
p = 0.049

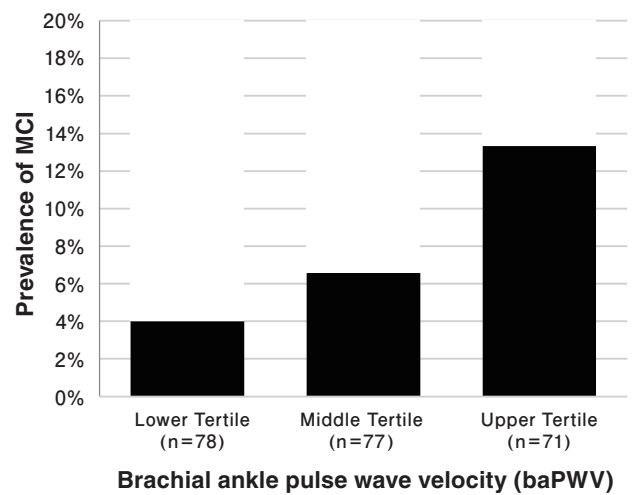


Fig. 1-e
p = 0.011

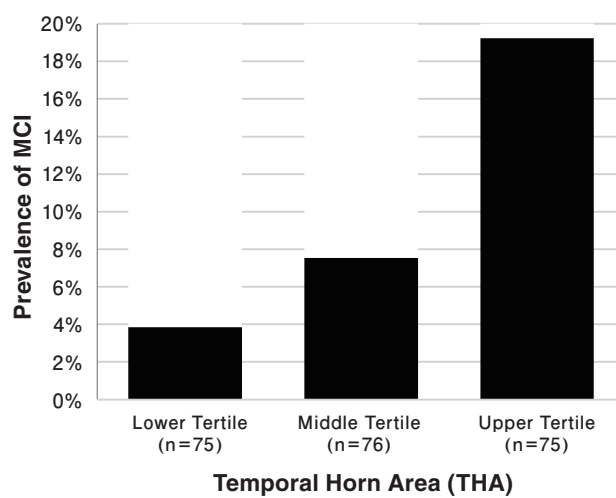


Fig. 1-f
p = 0.006

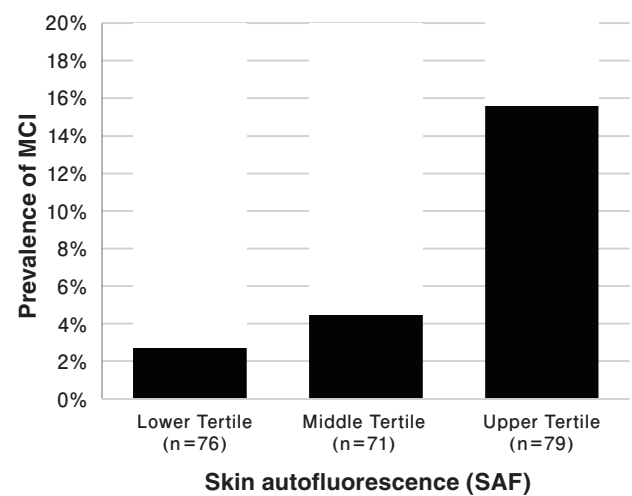


Fig. 1. Analysis of MCI prevalence by participant's profile index

a) Age, b) eGFR, c) BNP, d) baPWV, e) THA, f) SAF. MCI prevalence (%) in the participants is analyzed by each index. In these analyses, there are significant differences in tertiles by one way analysis of variance (ANOVA). MCI, mild cognitive impairment; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BNP, brain natriuretic peptide; baPWV, brachial ankle pulse wave velocity; THA, temporal horn area; SAF, skin auto fluorescence.

おわりに

近年のアンチエイジング研究の発展はめざましく、本稿で紹介したように AGEs の皮膚組織での蓄積量を反映する SAF 値は独立した MCI のスクリーニングマーカーであることが明らかになった。我々の研究は比較的小規模のデザインであり、今後のさらなる探索は必要ではあるが、アンチエイジングドックで SAF 値測定をおこない異常高値が認められた場合には、糖尿病を発症している場合はもちろんのこと、非糖尿病状態であっても将来の認知症の発生のリスクがある可能性を念頭において外来で経過を見ていく必要があると考えている。

利益相反申告

利益相反に該当する事項は特にない。

参考文献

- 1) Spauwen PJ, van Eupen MG, Köhler S, et al. Associations of advanced glycation endproducts with cognitive functions in individuals with and without type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 951-960.
- 2) Velayudhan L, Poppe M, Archer N, et al. Risk of developing dementia in people with diabetes and mild cognitive impairment. *Br J Psychiatry.* 2010; 196: 36-40.
- 3) Tabara Y, Igase M, Kido T, et al. Composition of lower extremity in relation to a high ankle-brachial index. *J Hypertens.* 2009; 27: 167-173.
- 4) Kido T, Tabara Y, Igase M, et al. Postural instability is associated with brain atrophy and cognitive impairment in the elderly: The J-SHIP study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010; 29: 379-387.
- 5) Ochi M, Kohara K, Tabara Y, et al. Arterial stiffness is associated with low thigh muscle mass in middle-aged to elderly men. *Atherosclerosis.* 2010; 212: 327-332.
- 6) Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972; 18: 499-502.
- 7) Gault MH, Longerich LL, Harnett JD, et al. Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine. *Nephron.* 1992; 62: 249-256.
- 8) Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, et al. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res.* 2002; 25: 359-364.
- 9) Korf ES, Wahlund LO, Visser PJ, et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology.* 2004; 63: 94-100.
- 10) Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PH, et al. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia.* 2004; 47: 1324-1330.
- 11) Shankle WR, Romney AK, Hara J, et al. Methods to improve the detection of mild cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102: 4919-4924.
- 12) Cho A, Sugimura M, Nakano S, et al. The Japanese MCI screen for early detection of Alzheimer's disease and related disorders. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2008; 23: 162-166.
- 13) Trenkle DL, Shankle WR, Azen SP. Detecting cognitive impairment in primary care: Performance assessment of three screening instruments. *J Alzheimers Dis.* 2007; 11: 323-335.
- 14) Moran C, Münch G, Forbes JM, et al. Type 2 diabetes, skin autofluorescence, and brain atrophy. *Diabetes.* 2015; 64: 279-283.
- 15) Spauwen PJ, van Eupen MG, Köhler S, et al. Associations of advanced glycation end-products with cognitive functions in individuals with and without type 2 diabetes: The Maastricht study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 951-960.
- 16) van Waateringe RP, Slagter SN, van der Klauw MM, et al. Lifestyle and clinical determinants of skin autofluorescence in a population-based cohort study. *Eur J Clin Invest.* 2016; 46: 481-490.
- 17) Stinghen AE, Massy ZA, Vlassara H, et al. Uremic toxicity of advanced glycation end products in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27: 354-370.