

Review article

Glycative stress and anti-aging: 12. Glycative stress and dementia

Masayuki Yagi, Yoshikazu Yonei

Anti-Aging Medical Research Center and Glycative Stress Research Center,
Faculty of Life and Medical Sciences, Doshisha University, Kyoto, Japan

Glycative Stress Research 2019; 6 (2): 087-091
(c) Society for Glycative Stress Research

(総説論文：日本語翻訳版)

糖化ストレスとアンチエイジング:12. 糖化ストレスと認知症

八木雅之、米井嘉一

同志社大学生命医科学部アンチエイジングリサーチセンター・糖化ストレス研究センター

抄録

世界の認知症患者は2010年時点で60歳以上の3,556万人と推定されている。また、日本の65歳以上の認知症患者は2012年において462万人と推計された。日本の認知症患者は以降も増加し、2030年に802万人となり、65歳以上の5人に1人を超える(有病率20.7%)と推定されている。認知症は一度正常に達した認知機能が後天的な脳の障害によって持続性が低下し、日常生活や社会生活に支障をきたすようになった状態を示し、それが意識障害のない時にみられる症状をいう。認知症はアルツハイマー型認知症(Alzheimer's disease; AD)、脳血管性認知症(vascular dementia; VD)、レビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies; DLB)、他の疾患による認知症の4タイプに分類される。このうちADは認知症の60%以上を占める直接原因になっている。ADの症状には「軽度認知機能障害」(mild cognitive impairment; MCI)と「行動・心理症状」(周辺症状)(behavioral and psychological symptoms of dementia; BPSD)がある。糖化は糖化最終生成物(advanced glycation end products; AGEs)の生成による蛋白変性、架橋結合の亢進およびRAGEを介した炎症誘導の観点から認知症の発症、進展に関与する可能性がある。皮膚中AGEs蓄積量が多い人は高率にMCIの存在が認められている。また認知症発症率は糖尿病患者において高いことが知られている。AD患者脳の神経病理学的な特徴のひとつに老人斑がある。老人斑はアミロイドβ蛋白(amyloid-β protein; Aβ)で構成される。Aβはグルコース存在下でAGE化して凝集する。AβのAGE化は蛋白架橋の形成や、Aβの凝集を促進する因子として関係する可能性がある。AD患者の脳内に存在するミクログリア、アストロサイトにはペントシジン、CML(*N*^ε-arboxymethyl lysine)およびRAGE(receptor for AGEs)が存在し、健常な高齢者と比べて増加している。脳内のAβや老人斑の蓄積に伴うAGEsの生成蓄積は、Aβの神経毒性獲得やRAGEを介した炎症およびアポトーシスを誘導し、ADの病態である神経細胞死の促進、増強に関与すると推定されている。

KEY WORDS: 認知症、アルツハイマー病、軽度認知機能障害 (mild cognitive impairment: MCI)、アミロイドβ蛋白、糖化最終生成物 (advanced glycation end products: AGEs)

1. はじめに：認知症とアルツハイマー病

世界の認知症患者は2010年時点で60歳以上の3,556万人（有病率4.7%）と推定されている¹⁾。さらに認知症患者は2030年までに6,569万人に増加すると予想されている。また、日本の65歳以上の認知症患者は2012年において462万人（有病率15.0%）と推計された²⁾。各年齢層の認知症有病率が2012年以降一定と仮定した場合、以降も認知症患者は増加し、2025年に675万人（有病率18.5%）、2030年に802万人（有病率20.7%）となり、5人に1人を超えると推定されている。

認知症は一度正常に達した認知機能が後天的な脳の障害によって持続性が低下し、日常生活や社会生活に支障をきたすようになった状態を示し、それが意識障害のない時にみられる症状をいう³⁾。世界保健機関（WHO）による国際疾病分類第10版（ICD-10）では「通常、慢性あるいは進行性脳疾患によって生じ、記憶、思考、見当識、理解、計算、学習、言語、判断など多数の高次脳機能の障害からなる症候群」とされる。認知症はアルツハイマー型認知症（アルツハイマー病）（Alzheimer's disease; AD）、脳血管性認知症（vascular dementia; VD）、レビー小体型認知症（dementia with Lewy bodies; DLB）、他の疾患による認知症の4タイプに分類される。

島根県海士町で実施された調査では、65歳以上の943名のうち104名に認知症が認められた⁴⁾。そのタイプはAD 63.5%、VD 15.4%、DLB 4.8%、パーキンソン病を伴う認知症（Parkinson's disease dementia; PDD）6.7%、進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy; PSP）1.9%、前頭側頭型認知症（frontotemporal lobar degeneration; FTLN）0.96%であり、ADが認知症の60%以上を占める直接原因になっていた。

ADの症状には「軽度認知機能障害」（mild cognitive impairment; MCI）と「行動・心理症状」（周辺症状）（behavioral and psychological symptoms of dementia; BPSD）がある。MCIは記憶力障害、失見当識、判断力低下、失語、失行、失認などで、これらをまとめて中核症状という。BPSDは興奮、叫聲、不穏、焦燥、徘徊、社会文化的に不適切な行動、性的脱抑制、収集癖、暴言、つきまとい、不安、抑うつ、妄想、幻覚などが含まれる。BPSDは、興奮、易刺激性、焦燥、幻覚、妄想などの陽性症状と、無気力、無関心、抑うつなどの陰性症状に分けられる。認知症患者の約60～90%は複数のBPSD症状を有し、特に無関心、興奮、易刺激性、抑うつなどを有する頻度が高い⁵⁾。

ADの神経病理学的な特徴は、脳内の海馬や大脳皮質に萎縮が見られ、神経細胞の脱落、老人斑（senile plaques）

や神経原線維変化（neurofibrillary tangle; NFT）の沈着が顕微鏡的に広範に認められる⁶⁾。NFTは電子顕微鏡像として螺旋状線維凝集物（paired helical filament; PHF）と呼ばれる特異な繊維束である。老人斑やPHFの主要構成成分には、アミロイドβ蛋白（amyloid-β protein; Aβ）と過剰にリン酸化したタウ蛋白が同定されている。タウ蛋白は神経軸索内に存在する分子量約5万の微小管（microtubule）に結合した蛋白であり、微小管の重合を促進し、安定化させる機能がある。微小管は細胞骨格を形成し細胞内の蛋白や細胞内小器官で輸送のレールとして機能している。タウ蛋白のリン酸化は微小管の不安定化をもたらす、細胞内輸送機構の低下につながる。

Aβの沈着部である老人斑はADに対する特異性がNFTと比べて高い。主に非線維性Aβ沈着を特徴とする、びまん性老人斑はAD脳の最も初期の病変である。また常染色体性優性遺伝形式をとる家族性ADのなかには、Aβ前駆体（amyloid precursor protein; APP）の点突然変異や重複が疾患と連鎖して見出されている。重合したAβ凝集体は神経毒性を有する。これらの特徴からAβの脳内沈着はADの発症においてタウ蛋白よりも前の段階であり、ADの病因と密接に関連していると推測されている。Aβを中心にしたAD発症機構説は「アミロイドカスケード仮説」と呼ばれる⁷⁾。

AD患者は大脳皮質においてコリンアセチルトランスフェラーゼ（choline acetyltransferase; ChAT）活性が正常対照群と比較して低下している。AD病患者の大脳皮質ChAT活性と認知機能スコアが相関している。ADでは前脳基底部（basal forebrain）のマイネルト基底核（nucleus basalis of meynert; NBM）にアセチルコリン作動性神経細胞の顕著な脱落が見られ、前脳基底部に存在する中枢神経系細胞群から大脳皮質や海馬に投射するコリン作動性神経経路に障害がある。アセチルコリンエステラーゼ（acetylcholinesterase; AChE）阻害剤やニコチンは脳内コリン作動性神経伝達を促進する。アトロピン（atropine）やスコポラミン（scopolamine）の投与は脳内のコリン作動性神経伝達の遮断となり、学習、記憶行動に影響を及ぼす。これらのことからコリン作動性神経の障害は、学習記憶を含む認知機能に深く関係していることが裏付けられている。アセチルコリンの産生不全によるADの発症機構説は「コリン作動性仮説（cholinergic hypothesis）」と呼ばれる⁸⁾。

一方、AD患者の老人斑沈着は神経細胞の脱落と関連しないという観察結果もある。このため認知症の主要原因物質はタウ蛋白であり、微小管の安定化因子であるタウ蛋白

が消失し、神経細胞の軸索に PHF を形成して NFT となり、細胞骨格の変性につながるのが病因とされる説がある。この AD 発症機構説は「タウ仮説」と呼ばれる^{9,10)}。タウ蛋白の過剰リン酸化と PHF の形成のどちらが先に起こるのかについては議論がある。

糖化は糖化最終生成物 (advanced glycation end products; AGEs) の生成による蛋白変性、架橋結合の亢進および RAGE を介した炎症誘導の観点から認知症の発症、進展に関与する可能性がある¹¹⁾。アンチエイジングドック受診者 226 名の皮膚中 AGEs 蓄積量を AGE Reader で測定した結果、測定値が 2.27 以上の被験者は、それ未満の被験者と比べて高率に MCI の存在が認められている (Fig. 1)¹²⁾。

2. アルツハイマー病と糖尿病

糖尿病の合併症には神経障害、網膜症、腎症、心血管病変などがある。認知症発症率は糖尿病患者において高いことが知られている (Fig. 2)¹³⁾。ロッテルダム大学による大規模疫学研究 (Rotterdam study) では、平均年齢 55 歳以上の 6,370 名 (2 型糖尿病患者 (T2DM) 692 名、非糖尿病患者 5,678 名) について、認知症と糖尿病の関係が調査された¹⁴⁾。調査の結果、認知症は 126 名 (2.0%) が発症し、このうち 27.0% が T2DM であった。認知症発症者 126 名のうち 89 名 (70.6%) は AD であり、認知症を発症しなかった 6,244 名のうち 10.5% が T2DM であった。T2DM は

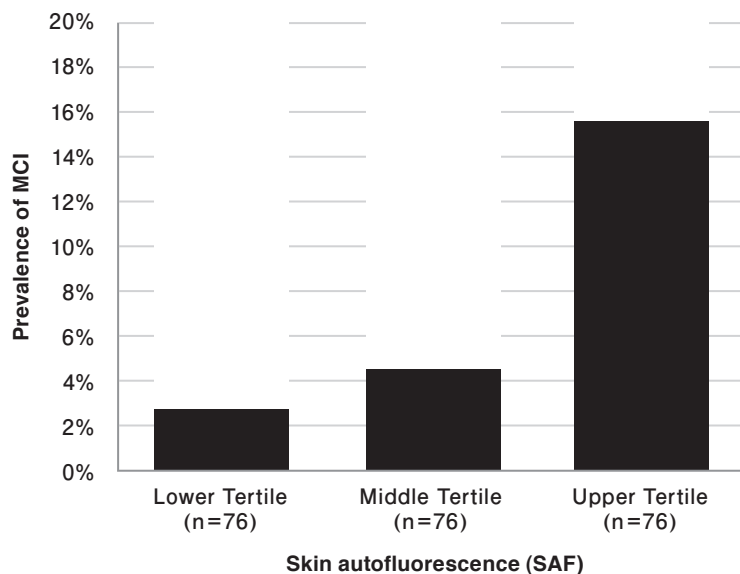


Fig. 1.

Analysis of MCI prevalence by participant's profile index.

Prevalence of MCI is analyzed using the tertile method (n = 226); Existence of MCI, SAF ≥ 2.27 , odds ratio 6.402; 95%CI, 1.590 – 25.773, p = 0.009. The figure is adapted from Reference 12. MCI, mild cognitive impairment; SAF, skin autofluorescence measured AGE Reader; 95%CI, 95 % confidence interval.

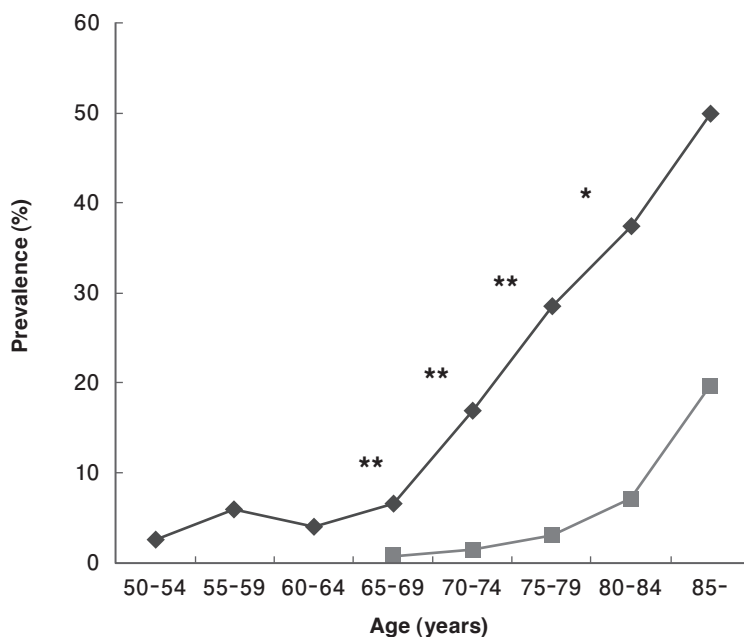


Fig. 2.

Prevalence of dementia in diabetes.

◆, diabetes; ■, ordinary subjects; *, p < 0.01; **, p < 0.001, compared with ordinary subjects within each age category. The figure is adapted from Reference 13.

非糖尿病患者と比べて、ADリスクで1.9倍高いことが推定された。

糖代謝能と認知症との関係については福岡県久山町で、認知症のない60歳以上の232名（女性153名、男性79名）を対象に調査が行われている¹⁵⁾。この調査では75g経口ブドウ糖負荷試験（oral glucose tolerance test; OGTT）による糖代謝能と認知症発症との関係が調査された。認知症リスク（性・年齢調整後）は、耐糖能正常群を1.0（n = 115）とした時、空腹時血糖異常群 0.63（n = 13）、耐糖能異常群 1.35（n = 63）、糖尿病型群 1.74（n = 41）であり、糖代謝能が低下しているほど高リスクであった。糖尿病および糖代謝能、特に食後高血糖の認知症発症への関与は他の調査からも報告されている¹³⁾。

3. アルツハイマー病と AGEs

AD患者脳の神経病理学的な特徴には、脳萎縮、老人斑、神経原線維変化がある。老人斑はAβで構成される。Aβは約40個のアミノ酸で構成される分子量4,300～4,500のペプチド（Aβ40, Aβ42）である。Aβはβ-及びγ-セクレターゼ（secretase）の働きによりAPPから切り出される。ADではAβが凝集して不溶性の線維を形成して沈着する。

Aβはグルコース存在下でインキュベートすると糖化しAGE化する（AGE-Aβ）。Aβのアミノ酸配列中には16と28番目にリジン残基（Lys; K）、5番目にアルギニン残基（Arg; R）を有し、これらのアミノ酸配列部位が糖化に関与している。またAβはグルコース存在下でインキュベートすると凝集するため、AGE-AβがAβの凝集を促進する「シード(seed)」として関与している可能性がある¹⁶⁾。

老人斑を有する前頭葉組織蛋白中のAGEs量は、健康な高齢者と比べてAD患者で3倍多いことが報告されている¹⁷⁾。一方Aβ-グルコース反応系に糖化反応阻害剤であるアミノグアニジン（aminoguanidine）を添加してインキュベートするとAβの凝集形成が抑制された¹⁷⁾。老人斑中にはペントシジン（pentosidine）、ピラリン（pyrraline）、CML（N^ε-carboxymethyl lysine）などのAGEsの存在が認められている^{18,19)}。糖化によるAβのAGE化は蛋白架橋の形成、Aβの凝集を促進する因子として関係する可能性がある。

AD患者の脳から得られたPHF中のタウ蛋白にはAGE化がみられる。一方、非AD患者または認知症のない脳から得られた可溶性のタウ蛋白はAGE化がみられない。タウ蛋白のアミノ酸配列中には13個のリジン残基があり、このうち6個が糖化しているとの報告がある¹⁹⁾。タウ蛋白の糖化部位は微小管との結合部位にあたるため、結合機能が障害される。糖化したタウ蛋白は活性酸素、IL-6などの酸化ストレスを誘導し、神経細胞機能にダメージを与える²⁰⁾。

タウ蛋白の*in vitro*実験系では、糖化したタウ蛋白がPHF様の線維を形成するが糖化していないタウ蛋白は線維を形成しないことが示されている²¹⁾。PHF中にはペントシジン、ピラリン、CMLなどのAGEsが認められる。糖化したタウ蛋白はAPPとAβの生成を誘導する。細胞はタウ蛋白のリン酸化や糖化により細胞内輸送能が低下し、APPを細胞外に分泌できなくなる。その結果APPは細胞内に蓄積する。Aβやタウ蛋白の糖化はAβの沈着・凝集に促進的に作用すると同時に、タウ蛋白の沈着を亢進する。

AD患者の脳内に存在するミクログリア、アストロサイトにはペントシジン、CMLおよびAGEs受容体であるRAGE（receptor for AGEs）が存在し、健康な高齢者と比べて増加している^{22,23)}。ミクログリアは中枢神経系に存在する常在性マクロファージとも呼ばれる細胞の一種で、ニューロンの除去や修復機能などの機能を有する。ミクログリアの活性化は腫瘍壊死因子（TNFα）、インターロイキン-1β（IL-1β）、インターフェロン（IFN）などの炎症性サイトカインの産生に繋がり、神経細胞に障害を及ぼす可能性がある²⁴⁾。アストロサイトは脳と脊髄に特異的に存在する星型のグリア細胞で、中枢神経系の機能維持において血流調節、神経細胞へのエネルギー供給、シナプス機能への関与、神経伝達物質の調整などを行っている²⁵⁾。ミクログリアの培養細胞にAGE化させた鶏卵アルブミン（chicken egg albumin-AGE）を添加するとRAGEを介したNO（nitric oxide）、IL-6、TNF-αなどの産生がみられる²⁶⁾。

さらにラット大脳皮質神経細胞の培養系に各種AGEsを添加した実験では、グリセルアルデヒド（glyceraldehyde）由来AGEsに、アマドリ化合物（Amadori products）、グリコールアルデヒド（glycolaldehyde）由来AGEs、メチルグリリオキサール（methylglyoxal）由来AGEs、グリリオキサール（glyoxal）由来AGEsよりも強いアポトーシスを誘導が認められている²⁷⁾。一方、CML、CELは細胞死を誘導しなかった。これらの結果から、脳内のAβや老人斑の蓄積に伴うAGEsの生成蓄積は、Aβの神経毒性獲得やRAGEを介した炎症およびアポトーシスを誘導し、ADの病態である神経細胞死の促進、増強に関与すると推定されている（Fig. 3）^{28,29)}。

利益相反申告

本研究を遂行するにあたり利益相反に該当する事項はない。

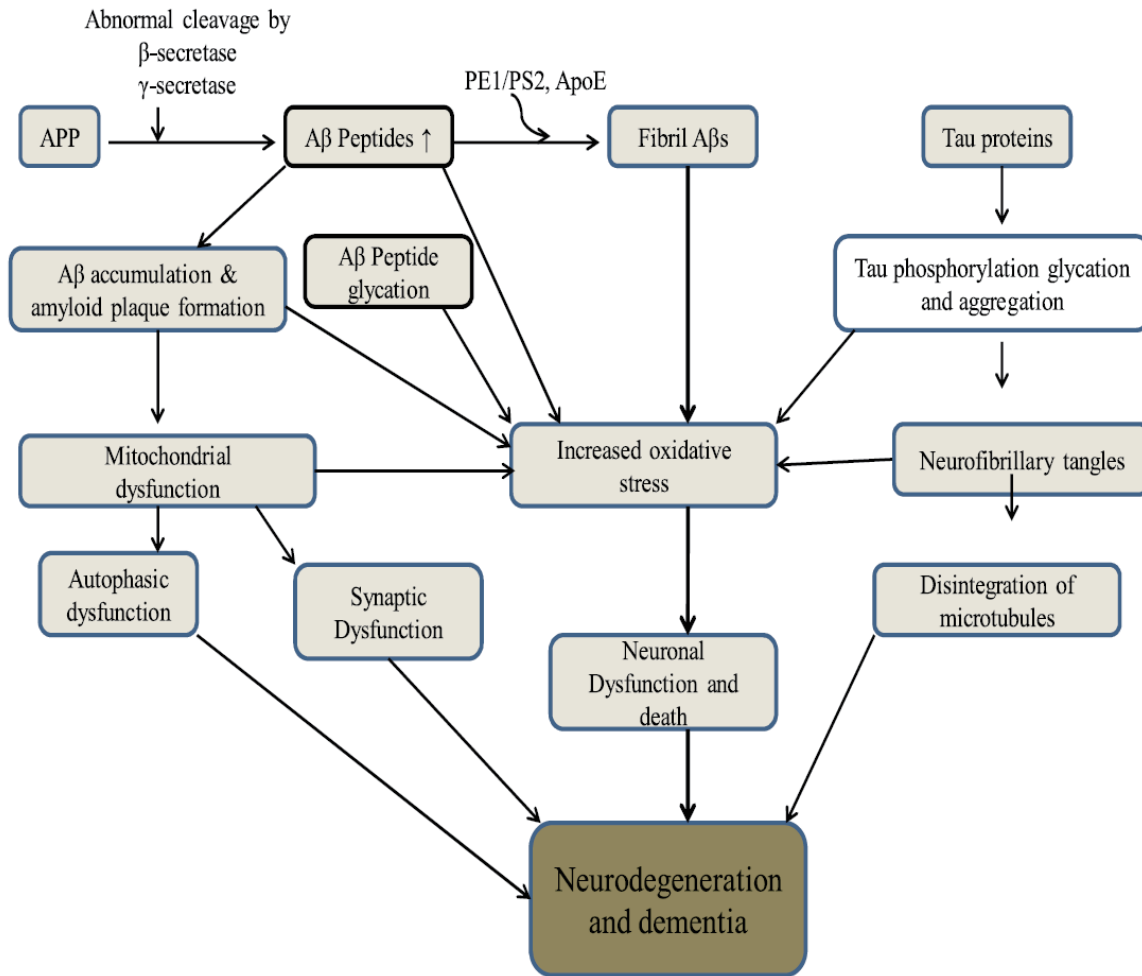


Fig. 3.

Proposed roles of APP, specific gene mutations, and various degenerative protein modifications in human neurodegeneration and dementia.

APP, amyloid precursor protein; Aβ, amyloid β protein; PE1, presenilin 1; PS2, presenilin 2; ApoE, Apolipoprotein E. The figure is adapted from Reference 28.

参考文献

- 1) Prince M, Bryce R, Albanese E, et al. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement.* 2013; 9: 63-75.
- 2) 二宮利治. 日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究. 厚生労働科学特別研究事業: 総括研究報告書, 2015.
- 3) Nakamura S. A guideline for the treatment of dementia in Japan. *Intern Med.* 2004; 43: 18-29.
- 4) Wada-Isoe K, Uemura Y, Suto Y, et al. Prevalence of dementia in the rural island town of Ama-cho, Japan. *Neuroepidemiology.* 2009; 32: 101-106.
- 5) Ikeda M, Fukuhara R, Shigenobu K, et al. Dementia associated mental and behavioral disturbances in elderly people in the community: Findings from the first Nakayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75: 146-148.
- 6) Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2006; 368(9533): 387-403.
- 7) Karran E, Mercken M, De Strooper B. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: An appraisal for the development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2011; 10: 698-712.
- 8) Francis PT, Palmer AM, Snape M, et al. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: A review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 66: 137-147.
- 9) Mudher A, Lovestone S. Alzheimer's disease-do tauists and baptists finally shake hands? *Trends Neurosci.* 2002; 25: 22-26.
- 10) Maccioni RB, Farías G, Morales I, et al. The revitalized tau hypothesis on Alzheimer's disease. *Archives of Medical Research.* 41; 2010: 226-231.
- 11) Baric N. Role of advanced glycation end products in Alzheimer's disease. *Glycative Stress Res.* 2014; 1: 68-83.

- 12) Igase M, Igase K. Cognitive impairment and glycative stress. *Glycative Stress Res.* 2018; 5: 45-49.
- 13) Kimura R, Tomiyasu H, Takeuchi T, et al. Prevalence of Alzheimer's disease with diabetes in the Japanese population. *Psychogeriatrics.* 2008; 8: 73-78
- 14) Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology.* 1999; 53: 1937-1942.
- 15) Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: The Hisayama study. *Neurology.* 2011; 77: 1126-1134.
- 16) Vitek MP, Bhattacharya K, Glendening JM, et al. Advanced glycation end products contribute to amyloidosis in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91: 4766-4770.
- 17) Smith MA, Taneda S, Richey PL, et al. Advanced Maillard reaction end products are associated with Alzheimer disease pathology. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91: 5710-5714.
- 18) Horie K, Miyata T, Yasuda T, et al. Immunohistochemical localization of advanced glycation end products, pentosidine, and carboxymethyllysine in lipofuscin pigments of Alzheimer's disease and aged neurons. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997; 236: 327-332.
- 19) Nacharaju P, Ko L, Yen SH. Characterization of *in vitro* glycation sites of tau. *J Neurochem.* 1997; 69: 1709-1719.
- 20) Yan SD, Chen X, Schmidt AM, et al. Glycated tau protein in Alzheimer disease: A mechanism for induction of oxidant stress. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91: 7787-7791.
- 21) Ledesma MD1, Bonay P, Colaço C, et al. Analysis of microtubule-associated protein tau glycation in paired helical filaments. *J Biol Chem.* 1994; 269: 21614-21619.
- 22) Srikanth V, Maczurek A, Phan T, et al. Advanced glycation endproducts and their receptor RAGE in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2011; 32: 763-777.
- 23) Takeda A, Yasuda T, Miyata T, et al. Advanced glycation end products co-localized with astrocytes and microglial cells in Alzheimer's disease brain. *Acta Neuropathol.* 1998; 95: 555-558.
- 24) 錫村明生. ミクログリアによる神経細胞傷害: その機序と対処法について. *福岡医学雑誌.* 2009; 100: 243-247.
- 25) Hamby ME, Sofroniew MV. Reactive astrocytes as therapeutic targets for CNS disorders. *Neurotherapeutics.* 2010; 7: 494-506.
- 26) Dukic-Stefanovic S, Gasic-Milenkovic J, Deuther-Conrad W, et al. Signal transduction pathways in mouse microglia N-11 cells activated by advanced glycation endproducts (AGEs). *J Neurochem.* 2003; 87: 44-55.
- 27) Takeuchi M, Bucala R, Suzuki T, et al. Neurotoxicity of advanced glycation end-products for cultured cortical neurons. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2000; 59: 1094-1105.
- 28) 佐々木信幸. AGEs とアルツハイマー病. 「AGEs の研究の最前線」今泉勉、山岸昌一 (編), pp 171-177, メディカルレビュー, 東京, 2004.
- 29) Adav SS, Sze SK. Insight of brain degenerative protein modifications in the pathology of neurodegeneration and dementia by proteomic profiling. *Mol Brain.* 2016; 9: 92.