

大規模コホート研究による サルコペニアのリスク因子としての終末糖化産物の意義確立

京都大学大学院 医学研究科附属ゲノム医学センター
准教授 田原 康玄

(共同研究者)

京都大学大学院 医学研究科附属ゲノム医学センター 教授 松田 文彦
京都大学大学院 医学研究科附属ゲノム医学センター 研究員 瀬藤 和也

はじめに

高齢化が著しい我が国では、高齢期の健康維持・増進が個人のQOLのみならず、社会の健全化においても喫緊の課題となっている。なかでも高齢期の恒常性維持機能の低下（フレイル）とその中心に位置づけられる筋量・筋力の減少（サルコペニア）は、従来、予防医学の主眼であった循環器疾患に加えて、新たな健康課題となっている。

サルコペニアの確立されたリスク因子は、加齢、低体重、低栄養（低アルブミン）、活動不足であるが、それだけではサルコペニアの発症や増悪を十分に説明出来ない。慢性炎症に伴って分泌が亢進する幾つかのサイトカイン（マイオカイン）の関与が示唆されているものの、特にヒト集団において、その関与を十分に裏付けるだけのエビデンスは得られていない。サルコペニアの新たなリスク因子を確立し、もってハイリスク者の抽出確度を高めることは、高齢者に対する予防介入を効果的に進める上で欠かすことができない。

我々は、滋賀県長浜市民1万人を対象とした“ながはまコホート”の横断解析から、生体内で生合成あるいは経口摂取した終末糖化産物（Advanced Glycation End Products: AGEs）が、生体インピーダンス法で計測した骨格筋量や筋力（握力）の低下と独立して関連することを報告した⁽¹⁾。AGEsはタンパク質が糖化されることで生成され、骨や骨格筋などのライフスパンの長い組織に蓄積されやすいこと、皮膚に特定の波長の励起光を当てることで非侵襲的に測定できることから、サルコペニアの簡便なリスクマーカーとなり得る。しかし、横断面での解析だけでは、AGEsの低下がサルコペニアの発症や増悪の予測因子となることは立証できない。

そこで本研究では、ながはまコホートにおける長期縦断解析からAGEsの蓄積とサルコペニアの増悪・発症との関連を明らかにし、高齢期における早期の予防介入とフレイルリスクの軽減に資することを目的とした。

結 果

ながはまコホートの総登録者11,643人のうち、AGEsと四肢骨格筋指数（Skeletal Muscle Index: SMI）の評価を行った第2期調査（2012～2016年度）に参加し（9,850人）、かつ本研究期間終了までに第3期調査（2017年度～）に参加してSMIを再計測した2,856人を解析対象とした。AGEsは、皮膚蛍光法（AGE sensor RQ-AG01J、シャープライフサイエンス）で測定した。具体的には、非利き手の中指に励起光（365 nm）を当て、発光（440～460 nm）をCCDカメラで測定した。測定は1人あたり3回行い、平均値を解析に用いた。当該機器の測定値の変動係数は $6.7 \pm 7.3\%$ 、再テスト相関係数は0.938であった。

サルコペニアは、SMIに加えて筋力（握力）や運動機能（歩行速度）の低下も考慮して判断することが一般的であるが、本研究ではSMIの低下にのみ焦点を当てて検討を進めた。具体的には、SMIは多重周波数生体インピーダンス法（InBody 430、インボディー・ジャパン）で測定した四肢の骨格筋量の総和を身長（m）の二乗で除して求めた。SMIが男性で 7.0 kg/m^2 未満、女性で 5.7 kg/m^2 未満である場合をサルコペニアと判断した。

第2期調査、および第3期調査時の対象者の特徴を表1にまとめた。調査の間隔は、平均 $1,500 \pm 87$ 日であった。追跡期間中にSMIは有意に減少し、サルコペニアの頻度は増加した。

表1 対象者の特徴（2,856人）

	第2期調査	第3期調査	P
年齢（歳）	57.1 ± 13.0	61.1 ± 13.0	
性別（男性，%）	30.7		
BMI (kg/m^2)	22.1 ± 3.2	22.4 ± 3.4	<0.001
SMI (kg/m^2)	6.65 ± 0.95	6.61 ± 0.97	<0.001
サルコペニア（%）	17.8	21.4	<0.001

AGEsの測定値（第2期調査）は、平均 $1,252 \pm 374$ arbitrary unit（AI）であり、男性でやや高値を示した（男性： $1,295 \pm 400$ 、女性： $1,233 \pm 360$ AI, $P < 0.001$ ）。そこで男女別にAGEsの四分位を求め、サルコペニアとの関連を検討した（Q1: $n = 714$, 862 ± 114 , Q2: $n = 716$, $1,100 \pm 60$, Q3: $n = 715$, $1,313 \pm 73$, Q4: $n = 711$, $1,738 \pm 351$ ）。第2期調査時の横断面での解析において、サルコペニアの頻度はAGEsの四分位に比例して有意に増加した（Q1: 13.9, Q2: 15.5, Q3: 18.0, Q4: 23.9%, $P < 0.001$ ）。同様に第3期調査時のサルコペニアの頻度もAGEsと有意に正相関した（Q1: 17.5, A2: 18.7, Q3: 21.8, Q4: 27.7%, $P < 0.001$ ）。

第2期調査時に非サルコペニアであった2,347人のうち、第3期調査時に179名（7.6%）がサルコペニアと判定された。サルコペニア発症群と非発症群の特徴を表2にまとめた。発症群は有意に高齢であり、BMIとSMIは低値であった。また、発症群では高AGEs（第3または第4四分位）の頻度が有意に高かった。

表2 サルコペニア発症群の特徴（第2期調査時）

	発症群 N = 179	非発症群 N = 2,168	P
年齢（歳）	62.0 ± 12.5	56.0 ± 12.8	<0.001
性別（男性，%）	27.9	33.1	0.159
BMI (kg/m ²)	20.9 ± 2.2	22.8 ± 3.2	<0.001
SMI (kg/m ²)	6.2 ± 0.6	6.9 ± 0.9	<0.001
高AGEs（第3・4四分位，%）	8.7	6.6	0.036

サルコペニアの発症にはBMIの影響が強かったことから、非肥満群（BMI 25.0 kg/m²未満：1,891人）に限って検討を進めた。サルコペニア発症をアウトカムとするロジスティック回帰分析から、年齢（ $P < 0.001$ ）、性別（ $P = 0.892$ ）、BMI（ $P < 0.001$ ）の調整後も、高AGEsはサルコペニア発症の独立したリスク因子として抽出された（オッズ比＝1.26、95%信頼区間：1.02-1.56、 $P = 0.032$ ）。この関連は、HbA1cとも独立であった。

考 察

大規模地域住民を対象とした長期縦断研究によって、非肥満者におけるAGEsの蓄積がSMIで判定したサルコペニアの発症と有意に関連することを明らかにした。AGEsがサルコペニア発症のリスク因子となることを示した最初の成績である。

AGEsは皮膚蛍光法で簡便かつ非侵襲的に測定可能であり、測定再現性も高い。本研究の成果を考え合わせると、AGEsはサルコペニアのリスクマーカーとして有用といえよう。AGEsは糖化されたタンパク質の総称であり、単一の分子の呼称ではない。そのため、ヒトを対象とした疫学研究においても、血液中の特定のAGE分子を測定し、様々な臨床形質との関連を検討している成績もある。一方、本研究で採用した皮膚蛍光法は、AGEsの総和を評価する方法であり、血液中にフリーに存在するAGEsだけでなく、組織に蓄積されているAGEsも含めて定量している。予後を予測する上で、血液分析と皮膚蛍光法の優位性検証は今後の課題であるが、潜在的な臓器障害のリスクを評価する上では、組織蓄積量を含めて定量できる皮膚蛍光法の方が優れていることが期待される。

申請者らは、血液中のクレアチニンとシスタチンCの比がサルコペニアの有意なリスクマーカーになることを明らかにしている⁽²⁾。クレアチニンは骨格筋の代謝産物であり、全身の骨格筋量を反映する。しかし、クレアチニン濃度は腎機能の影響を受けるため、腎機能の指標であるシスタチンCで補正することでサルコペニアとの関連が明確になる。このように、クレアチニン・シスタチンCが骨格筋量と関連するメカニズムはAGEsのそれとは独立であることから、両者を組み合わせることでサルコペニアの予測精度が高まることが期待され、今後、取り組むべき課題といえよう。

我々は、ながはまコホートでの横断面での検討から、AGEsの蓄積が骨密度（踵骨超音波伝導速度）の低下とも関連すること⁽¹⁾を明らかにしている。第3期調査では骨密度を測定しておらず、AGEsの蓄積が長期的な骨密度低下に与える影響を検討することができなかったが、本研究の成績を勘案すれば、AGEsは骨粗鬆症のリスクマーカーにもなり得ることが期待される。

ながはまコホートでは、同じ対象者を5年毎に再調査しており、本研究では第2期調査と第3期調査のデータを用いた。そのため、データ解析には時間変数（調査間隔）を用いないロジスティック回帰分析を採用したが、今後、データが蓄積された場合は、Cox比例ハザードモデルを採用した解析も行い、測定間隔の影響も加味した検討を行う予定である。

本研究の強みは大規模な地域住民を対象としていること、縦断解析でAGEsとサルコペニアとの因果関係を明らかにしたことである。一方、皮膚蛍光法によるAGEsの測定は、測定装置に依存する部分が大きく、異なる機種で測定したい値をそのまま比較することは難しい。本研究の成果を一般化していくためには、機種に依らず測定値を比較できるよう、測定値の共通化などの努力が必要といえよう。

要 約

地域住民を対象とした長期縦断研究から、皮膚蛍光法で測定した終末糖化産物の蓄積が、生体バイオインピーダンス法で測定した四肢骨格筋指数低下の独立した因子であることを明らかにした。

文 献

1. Tabara Y, Ikezoe T, Yamanaka M, Setoh K, Segawa H, Kawaguchi T, Kosugi S, Nakayama T, Ichihashi N, Tsuboyama T, Matsuda F; Nagahama Study Group. Advanced glycation end product accumulation is associated with low skeletal muscle mass, weak muscle strength, and reduced bone density: The Nagahama Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019; 74:1446-1453. doi: 10.1093/gerona/gly233.
2. Tabara Y, Kohara K, Okada Y, Ohyagi Y, Igase M. Creatinine-to-cystatin C ratio as a marker of skeletal muscle mass in older adults: J-SHIPP study. *Clin Nutr*. 2019 in press. doi: 10.1016/j.clnu.2019.07.027.