

地域在住健常者における最終糖化産物と身体機能 および身体組成、運動習慣との関連性について

田中真一¹⁾ 久保温子¹⁾ 大田尾 浩¹⁾ 八谷瑞紀¹⁾
坂本飛鳥¹⁾ 大川裕行¹⁾ 宮原洋八¹⁾

I. はじめに

我が国は、高齢者人口が増え続けており、2036年には65歳以上の高齢者が占める割合は33.6%になることが見込まれおり¹⁾、医療や介護の需要がさらに増加することが予測される。高齢者人口の増加に伴い、要支援者は増え続けており、17年前と比較すると約6倍に増加している²⁾。これらのことから、要介護状態への移行を予防し健康寿命を延伸させるために、転倒予防の体操や体力向上運動プログラムなどが実施され、運動介入による効果は周知されている。さらに運動介入だけではなく、加齢にともなって食べる量が減少し栄養に偏りが生じ、体力の低下を招くことから、栄養指導も注視されている。深作ら³⁾は、運動器の機能向上プログラムのみを実施した群と比較して、運動および栄養指導を取り入れたプログラム群のほうがより身体機能の向上を認めたことを報告している。

近年、加齢的变化に影響を及ぼしているとされている最終糖化産物 (Advanced Glycation Endproduct; AGEs) が注目されている。AGEsとは、タンパク質、脂質および核酸が非酵素的に糖化、修飾されることにより形成される高分子であり、他のタンパク質に架橋を形成してしまう特徴がある⁴⁾。この反応は、メイラード反応と呼ばれ、焼く、揚げるなど食品の調理や保存の過程において生じることが知られている。われわれの生体内において、糖を利用してエネルギーを産生し、生命活動を維持していることから、体内でもメイラード反応によるAGEsの形成と蓄積が起こり加齢やそ

れに伴う疾患との関連についての研究報告が散見されるようになった⁵⁾。Hwangら⁶⁾は、肩に痛みを有する者の関節包を採取し、AGEsとの関連性を検討した結果、AGEsが過剰な状態は、凍結肩における線維芽細胞の増殖およびコラーゲンの沈着に関与していることを報告しており、その他、アルツハイマー病やがんなどの病態への関与が指摘されている⁵⁾。さらにAGEsの蓄積は疾患の病態だけではなく、日常生活活動や歩行能力に重要な骨格筋にも影響を及ぼしていることが分かってきた。Sugimotoら⁷⁾はラットを用いてAGEsと骨格筋量の関係性について検討した結果、AGEsは骨格筋量の減少を加速させることを報告している。これらのようにAGEsが蓄積することによって、疾患の病態や運動器に影響を及ぼしている可能性が高いが、これらの研究は組織学的研究が多く、実際にヒトの筋力や運動能力などにAGEsが影響しているか否かを検討した報告は少ない。

そこで、本研究ではヒトを対象に、体内に蓄積されたAGEsが身体機能に影響を及ぼすか否か、さらに体組成や運動習慣との関連性について検討することを目的とした。

II. 対象

対象は、地域で自立生活を営む健常な男性18名、女性24名の計42名であり、平均年齢 57.7 ± 14.4 歳、平均身長 161.2 ± 9.4 cm、平均体重 59.4 ± 10.6 kgであった。対象者は、市内会報による募集、市内健康増進施設内

受付日：令和元年10月1日、採択日：令和2年2月1日

1) 西九州大学 リハビリテーション学部
〒842-8585 佐賀県神埼市神埼町尾崎4490-9
Tel: 0952-52-4191 (代表)
E-mail: tanakashin@nisikyuu.ac.jp

の掲示などの参加呼びかけに応じ、自主的に参加した者とした。なお対象者には、ヘルシンキ宣言に則り、研究の趣旨と内容、得られたデータは研究目的以外に使用しないことについて説明を行い、理解を得たうえで協力を求めた。また、研究への参加は自由意思であることを口頭と書面で説明し参加の同意を得た。なお、本研究は所属機関倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号（19DGM11））。

III. 方法

調査は、市内の健康増進施設内で実施した。対象者は施設まで自家用車や自転車、公共交通機関あるいは徒歩で自ら調査に参加できる者であった。

測定は、個人の属性として年齢と身長・体重を測定し、筋力評価として握力・大腿四頭筋筋力を測定した。さらに5m最速歩行時間、身体組成、最終糖化産物を測定した。さらに運動習慣について聞き取り調査を実施した。

筋力の測定方法

握力は、デジタル握力計（竹井機器工業製：T.K.K. 5401）を用いて測定した。測定方法は、文部科学省が示す新体力テスト（20-64歳対象）実施要項⁹⁾に従い、示指の第2関節がほぼ直角になるように握りを調節し、上肢を体側に垂らした立位の状態で身体に握力計が触れないように指示した。最大努力下での測定を左右交互に2回ずつ測定し、最大値を代表値として採用した。なお、代表値は体重百分率（%）に換算した。

大腿四頭筋筋力は加藤ら⁹⁾の方法に従い、ハンドヘルドダイナモメーター（アニマ社製等尺性筋力測定装置 μ TasF-1）を用いた。測定は対象者を座位、膝関節90度屈曲位にて、ハンドヘルドダイナモメーターのセンサー部を下腿遠位に設置し、パイプ椅子の支柱にベルトを固定した状態で最大等尺性筋力を左右2回ずつ測定した。なお、最大値を代表値として採用し体重百分率（%）に換算した。

5m最速歩行時間は、平地にて11mを可能な限り速く歩くように指示し、中間の5mを測定区間とした所要時間（秒）をストップウォッチで計測した。

身体組成の評価は、多周波インピーダンス測定機器（InBody S10：InBody社）を用いた。InBody S10は8点接触型電極法であり、椅子座位にて左右の手足に2個ずつの電極を装置し、6種類の広帯域周波数を用いて細胞内水分量や除脂肪体重、骨格筋量などが算出

される。本研究では脂肪量、Body mass index（以下：BMI）を測定し、さらに四肢の骨格筋量を身長²で除した Skeletal Muscle mass index（以下：SMI）を解析値とした。なお、測定時にはペースメーカーや体内式除細動の埋め込み術の既往を確認して計測を開始した。

最終糖化産物の測定は、AGEs センサ体内終末糖化産物測定装置（RQ-AG01J-1：シャープライフサイエンス株式会社）を使用した。

測定姿勢は椅子座位とし、測定部位はすべて右第3指とした。AGEs センサの測定部に挿入された右第3指の指尖腹側部に、励起光を光源からレンズを通して照射することで、皮膚に蓄積している AGEs の一種である MG-H1 の蛍光特性を利用し、微弱な蛍光を検出されたものが AGEs 値となる。測定値が高いと AGEs の蓄積が多く、低いと AGEs の蓄積は少ないと判断する。なお、本機器で得られた AGEs の指標は、血液中に存在する AGEs の一種である MG-H1 との相関が確認されており¹⁰⁾、また、信頼性および再現性は山中ら¹¹⁾によって報告されている。

運動習慣の調査は、「していない」、「週2回以上」、「1回30分以上」、「1年以上」の4件法のアンケートを実施し、該当するものに回答するよう求めた。評価は「していない」を1、「週2回以上」を2、「1回30分以上」を3、「1年以上」を4と数字を割り当て、該当した数字を統計処理の代表値として用いた。

統計処理

統計学的分析は、AGEs と握力、大腿四頭筋筋力、SMI、BMI および運動習慣の関係についてスピアマンの順位相関係数を用いて検討した。統計ソフトは SPSS Ver19. for windows を用い、統計的有意水準は5%とした。

IV. 結果

各測定値の平均値を表1に示す（表1）。

表1 各測定値の平均値 (n=42)

AGEs (U)	0.4±0.08
握力	0.5±0.1
大腿四頭筋筋力	0.5±0.1
5m最速歩行時間(秒)	2.4±0.3
BMI	22.7±2.5
SMI	7.3±1.4
運動習慣	1.7±0.4

平均値±標準偏差

表2 AGEs と各測定値の相関係数 (n=42)

	握力	大腿四頭筋筋力	5 m 最速歩行時間	BMI	SMI	FAT	運動習慣
AGEs	-0.08	-0.26	0.1	0.13	-0.14	-0.1	-0.42**

** : p<0.01

関連性について、AGEs と運動習慣において有意な負の相関を認めた ($r = -0.43$)。その他、握力、大腿四頭筋筋力、5 m 最速歩行時間、体組成の SMI および BMI のすべての項目において、AGEs と有意な相関関係は認められなかった (表 2)。

V. 考 察

本研究は、体内に蓄積されている AGEs が筋力や歩行機能および運動習慣に影響を及ぼしているか否かを検討した。その結果、AGEs と運動習慣において有意な負の相関関係が認められたが、その他の測定項目においては、有意な相関関係は認められなかった。

AGEs は年齢と相関し、長期間の生活習慣や食生活の結果、体内に蓄積されるものである。しかし、日常的に運動を実施することは、実施していない者と比較すると筋肉を使う頻度が少ないことが予測できる。筋肉は、糖を消費してエネルギーを産生する重要な器官であり、運動時には骨格筋の筋収縮に伴うアデノシン一リン酸およびアデノシン三リン酸の上昇を感知し、糖の取り込みを増大させる機能がある¹²⁾。川本ら¹³⁾は、高齢者を対象に 3 年間の継続的な歩行運動を実施した結果、AGEs 蓄積量の改善を認めたことを報告している。これらのことから、習慣的運動は糖化ストレスを軽減し、体内に AGEs が蓄積するのを抑制している要因のひとつであることが示唆された。

一方、AGEs と筋力や歩行速度、SMI および BMI との相関は認められなかった。杉岡ら¹⁴⁾は、AGEs と握力および SMI と有意な相関を示し、重回帰分析の結果、SMI が抽出され、筋力および筋肉量に AGEs が影響していることを報告している。本研究で有意な関連性を認めなかった理由として、習慣的に運動を実施している者が 42 名中 33 名 (78.5%) と多く存在しており、習慣的な運動が AGEs の蓄積を抑制していたことが考えられる。さらに、筋肉量と関連が深いサルコペニアを判定には、Asia Working Group for Sarcopenia (AWGS) の BIA 法を用いた場合、SMI のカットオフ値の SMI のカットオフ値は男性で $<7.0\text{kg}/\text{m}^2$ 、女性で $<5.4\text{kg}/\text{m}^2$ とされている¹⁴⁾。本研究における対象者の SMI 値は、男性が $7.8\text{kg}/\text{m}^2$ 、女性が $7.1\text{kg}/\text{m}^2$ とカットオフ値を大きく上回っている。運動習慣

による体力の維持が AGEs の蓄積抑制が筋肉への影響を最小限に留めていることが予測され、筋力や SMI、また BMI に反映されなかったものと考ええる。さらに歩行速度と大腿四頭筋筋力は強い相関を示すことは周知されており、AGEs が筋力に反映されていないことから歩行速度においても有意な相関を認めなかったと考えられる。

これらの知見から、加齢に伴う身体的および機能的な退行性変性の要因とされる AGEs の蓄積を予防する目的として習慣的な運動を指導する必要性が示唆された。ただし、本研究は横断研究のため、AGEs が直接運動習慣に関与しているのか証明できていない。さらに運動の種類においてもウォーキングが最も多かったが、ジョギングやバドミントンなどの回答もあり、運動の種類による検証も行っていないため、今後は運動の種類や頻度も考慮して検証する必要がある、AGEs の蓄積と運動との関わりについて縦断的研究にて検討したい。

引用文献

- 1) 内閣府：平成 29 年度版高齢社会白書。http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2017/zenbun/29pdf_index.html (2019 年 12 月 20 日閲覧)
- 2) 内閣府：要介護度別認定者数の推移。https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/special/reform/wg1/301030/shiryu3-2-2.pdf (2019 年 12 月 20 日閲覧)
- 3) 深作貴子, 奥野純子, 戸村成男・他：特定高齢者に対する運動および栄養指導の包括的支援による介護予防効果の検証。日本公衆衛生雑誌, 2011, 58(6) : 420-432.
- 4) Semba RD, Nicklett FJ, Ferrucci L: Does accumulation of advanced glycation end products contribute to the aging phenotype?. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2010, 65: 963-975.
- 5) 山本靖彦, 棟居聖一：糖化制御と生活習慣病の予防。日本食生活学会誌, 2015, 25(4) : 237-240.
- 6) Kyu Rim Hwang, Georga A.C Murrell, Neal L.Millar, et al: Advanced glycation end product in idiopathic frozen shoulders. J Shoulder Elbow Surg, 2016, 25(6): 981-988.
- 7) Sugimoto K, Rakugi H: Transdisciplinary approach for sarcopenia. The application of life style diseases-animal models to the research for sarcopenia. Clni Calcium, 2014, (24): 1479-1486.
- 8) 文部科学省：新体力テスト実施要項。http://www.mext.go.jp/component/a_menu/sports/detail/_icsFiles/afiedfile/2010/07/30/1295079_04.pdf (2019 年 12 月 28 日閲覧)
- 9) 加藤宗規, 山崎裕司, 柗幸伸：ハンドヘルドダイナモメー

ターによる等尺性膝伸展筋力の測定—固定用ベルトの使用が検者間再現性に与える影響—. 総合リハビリテーション, 2001, 29(11) : 1047-1050.

- 10) Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PH, et al: Simple noninvasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia*, 2004, 47: 1324-1330.
- 11) 山中幹宏, 永井竜児 : 指尖を用いた経皮蛍光測定 of 臨床的意義. *日本抗加齢医学学会雑誌*, 2018, 14(5) : 621-628.
- 12) 石河利寛 : 健康・体力のための運動生理学. 杏林書院, 東京, 2007, 16-18.
- 13) 川本拓也, 高部稚子, 子椋真里・他 : 高齢者における歩行運動継続プログラムが糖化ストレス指標に及ぼす影響. *Glycative Stress Research*, 2017, 4(3) : 144-157.
- 14) 杉岡陽介, 久保 明, 三井理恵・他 : 皮膚組織における終末糖化産物の蓄積と骨格筋量との関係. *総合検診*, 2016, 43 : 573-542.
- 15) Chen LK, Liu LK, Woo J, et al: Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian working group for sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2014, 15(2): 95-101.