

【研究区分：先端的研究】

研究テーマ：糖尿病性サルコペニアのリスクを予測するバイオマーカーの開発	
研究代表者：保健福祉学部 保健福祉学科 理学療法学コース 講師 金指美帆	連絡先：m-kanazashi@pu-hiroshima.ac.jp
共同研究者：保健福祉学部 保健福祉学科 看護学コース 特任教授 津森登志子	

【研究概要】

糖尿病性のサルコペニアは、糖代謝器官である骨格筋量の減少によりさらなる血糖コントロールの悪化を引き起こし、糖尿病の進行や健康寿命の短縮に繋がる要因となる。本研究の目的は、爪郭部毛細血管形態（NFC）と終末糖化産物（AGEs）を指標とするバイオマーカーを開発し、糖尿病性サルコペニアを早期に発見することである。透析患者を対象に各データを測定し、関連性を検証した結果、AGEs の蓄積が筋や血管の障害に繋がる可能性が示唆された。これらのバイオマーカーを用いることで、早期発見と糖尿病管理の改善が期待される。

研究内容・成果

【背景】 超高齢社会を迎えた本邦において、『骨格筋の健康維持』は健康長寿社会実現に必要な不可欠であり、加齢や糖尿病などの慢性疾患により進行する筋萎縮（サルコペニア）の予防は喫緊の課題である。慢性疾患や加齢により血液中の生化学的ストレス物質（終末糖化産物、炎症性サイトカインなど）が増加することで、大小様々な血管の障害が誘発されることから、全身で毛細血管のリモデリングが同時的に生じていると考えられる。特に、糖化（たんぱく質が糖と結びつく反応）によって生成される AGEs は老化を促進する物質であり、様々な組織や器官の機能障害や退行性変化に関与すると報告されている。近年、AGEs が筋力低下や血管障害に関与していることが明らかになっており、透析患者や糖尿病（DM）患者では、健常者に比べて AGEs の蓄積が多いことが報告されている。したがって、DM でかつ透析を受けている患者では、さらに AGEs の蓄積が進み、筋力低下や血管障害に関与することが想定されるものの、未だ検証されていない。昨年度の重点研究（先端的研究）では、糖尿病モデル動物を用いて、NFC 形態と筋萎縮との関連性を検証し、①筋萎縮に先行して毛細血管退行が生じること、②筋萎縮が進行する前に NFC 形態に異常所見が非侵襲的に観察できることを明らかにした。今年度は、その成果を基に、透析患者を対象とした臨床研究へと発展させ、DM 群と非 DM 群に分け、AGEs の蓄積度、サルコペニアの有無、および体表より検査可能である毛細血管指標として NFC の形態異常の有無を明らかにすることを目的とした。本研究の最終到達目標は、NFC と AGEs を指標とする糖尿病性サルコペニアを早期に発見するためのバイオマーカーを開発することであり、現在、健常中高年者および糖尿病患者（非透析患者）を対象としたデータ収集を継続している。

【方法】 血液透析患者 86 名（平均年齢 66.6 歳±11.3 歳、男性 74%）を対象とし、蛍光分光方式による AGEs 測定、毛細血管顕微鏡を用いた NFC 形態計測（数・容積・異常の有無）、握力および 5 回立ち上がりテストを透析前に、骨格筋量（BIA 法）を透析後（ドライウェイト）に評価し、サルコペニア新診断基準（AWGS2019）に基づいて

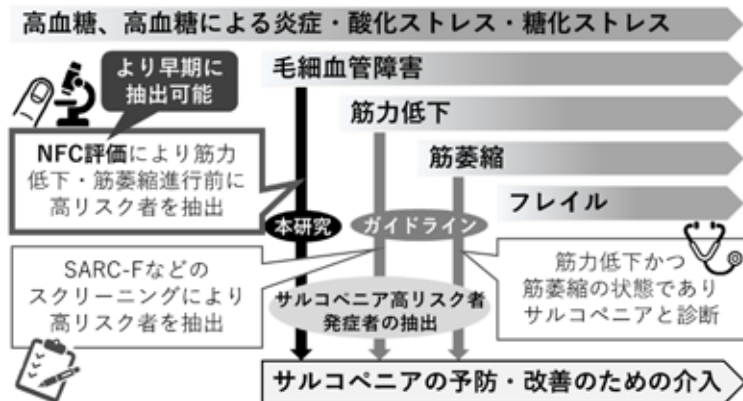


図1 糖尿病による血液、骨格筋、身体状態の経過とNFC評価の活用

サルコペニアを判定した。DMの有無による患者の特徴比較には Student's t 検定を、DMの有無とサルコペニアおよび NFC 形態異常の有無との関連性についてはカイ二乗検定を用いた。

【研究区分：先端的研究】

また、交差毛細血管の割合変数には回帰モデルを使用し分析した。データ解析は SPSS statistics ver29 を使用し、有意水準は 5% とした。

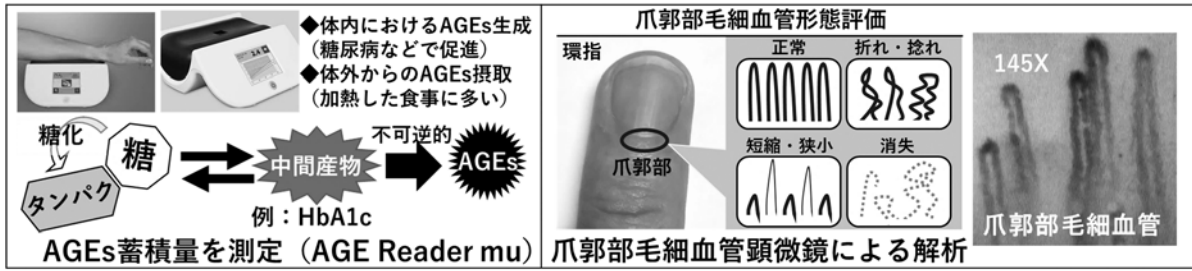


図2 AGEsと爪郭部毛細血管形態の評価方法について

【結果】 表 1 に各測定項目の群間比較の結果を示す。対象患者は非DM群 42 例、DM群 44 例に分けられた。対象者の内、糖尿病有病率は 51%、サルコペニア有病率は 38% であり、本研究対象者は先行研究と一致する有病率であった。また、NFC 形態異常の割合は 62% と高値を示した。カイ二乗検定の結果、非DM群と比較して DM群はサルコペニアの割合が有意に高く (odds: 2.74, 95%CI: 1.12-6.69, p=0.03)、また NFC 形態異常割合も有意な高値を示した (odds: 2.67, 95%CI: 1.09-

表 1 各測定項目の群間比較

	非糖尿病群 (n=42)		糖尿病群 (n=44)		T.test
年齢	68.0	± 10.1	65.2	± 12.2	0.25
身長	161.9	± 7.5	164.4	± 7.0	0.12
体重	58.8	± 9.7	66.6	± 13.0	0.00 *
BMI	22.4	± 3.1	24.6	± 4.4	0.01
AGEs	3.7	± 0.9	4.1	± 0.7	0.03 *
体脂肪量	18.6	± 6.8	24.5	± 9.9	0.00 *
体脂肪率	18.6	± 6.8	24.5	± 9.9	0.00 *
位相角	4.9	± 0.9	4.4	± 1.0	0.04 *

6.55, p=0.03) (図 3・4 をデータ化)。また、Student's t 検定において、非DM群と比較して DM群は AGEs が有意に高く、細胞の健康状態を示す位相角が有意に低いことを確認した。さらに、AGEs が高値であるほど筋力が低値であるという有意な相関性も確認された (図 5)。

【考察と結論】 透析患者はサルコペニアの有病率が高く、AGEs の蓄積が多いため、血管障害が生じやすいとされる。糖尿病を併発すると、サルコペニアの有病率、AGEs の蓄積、および血管障害の指標である NFC の異常がより高頻度で発生することが明らかになった。AGEs は細胞の炎症や酸化ストレスを誘発し、筋細胞や血管内皮細胞に悪影響を及ぼす。透析と糖尿病の組み合わせにより、AGEs の蓄積が促進され、筋や血管を含む様々な組織・細胞の障害が進行することが懸念される。本研究の結果から、糖尿病性サルコペニアの早期発見に NFC と AGEs を指標とするバイオマーカーが有効である可能性が示唆された。

【倫理的配慮、説明と同意】 本研究の目的、方法、意義などについて口頭および書面で説明し、書面で研究参加の承諾を得た。なお、本研究は、県立広島大学倫理委員会の承認を得た上で実施した (第 23MH035)。

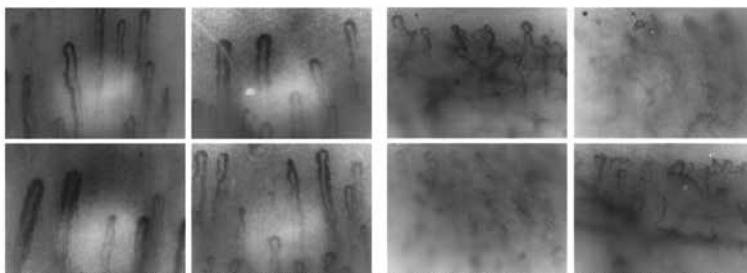


図3 健康者の爪郭部毛細血管形態

図4 透析患者の爪郭部毛細血管形態

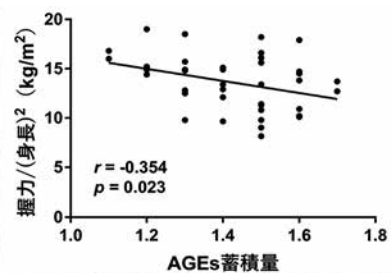


図5 AGEs蓄積量と握力/(身長)²の相関

正常な爪郭部毛細血管は、ヘアピン状のループまたは逆さのU字であり蛇行や交差していないものと定義される。透析患者では、血管数・血管容積の減少、正常な血管が消失し異常血管の増加が観察された。