

広仁会賞 第33回 梶川 正人

題名：Ratio of Serum Levels of AGEs to Soluble Form of RAGE Is A Predictor of Endothelial Function.

(血清 AGEs と可溶性 RAGE の比は血管内皮機能の予測マーカーである)

発表誌：Diabetes Care. 2015; 38: 119–125.

要旨：

背景：慢性的な高血糖状態により、血液や組織に終末糖化産物 (AGEs) が蓄積される。AGEs はその受容体 (RAGE) に結合し、酸化ストレスや炎症反応を惹起させ、動脈硬化性疾患の発症・進展に関与すると考えられている。近年、ヒトの血清中に可溶性 RAGE (sRAGE) が同定された。sRAGE の投与により糖尿病マウスの血管障害が回復したと報告があり、sRAGE は AGEs-RAGE 結合を阻害するデコイ受容体として働く可能性がある。血清 sRAGE 値は動脈硬化危険因子保有者や冠動脈疾患患者において低下しているが、血清 sRAGE 値の上昇はその後の心血管疾患発症と関連することが指摘されており、sRAGE の役割は未だ明らかでない。血清 AGEs 値、sRAGE 値はお互いに相互作用を有しているため、同時に測定することで AGEs-RAGE 系の動脈硬化における役割が明らかになる可能性がある。本研究の目的は、血清 AGEs 値、sRAGE 値、AGEs/sRAGE と血管機能との関連を明らかにすることである。

方法：広島大学病院を受診した連続110例に対し、血清 AGEs 値、sRAGE 値と内皮依存性血管拡張反応 (FMD)、ニトログリセリン誘発性血管拡張反応を測定し、その関連を比較、検討した。多変量解析を行い、血管機能の規定因子を評価した。

結果：単回帰分析で FMD は年齢 ($p = -0.381$, $P < 0.01$)、BMI ($p = -0.281$, $P < 0.01$)、収縮期血圧 ($p = -0.443$, $P < 0.01$)、拡張期血圧 ($p = -0.460$, $P < 0.01$)、心拍数 ($p = -0.285$, $P < 0.01$)、中性脂肪 ($p = -0.371$, $P < 0.01$)、HDL コレステロール ($p = 0.193$, $P < 0.05$)、血糖 ($p = -0.204$, $P < 0.05$)、喫煙数 ($p = -0.318$, $P < 0.01$) と相関を認めた。また、FMD は血清 AGEs 値 ($p = -0.340$, $P < 0.01$)、AGEs/sRAGE ($p = -0.384$, $P < 0.01$) と有意な負の相関を、血清 sRAGE 値 ($p = 0.200$, $P < 0.01$) と有意な正相関を認めた。年齢、性別、冠危険因子により補正した結果、血清 AGEs 値 ($\beta = -0.15$, $P = 0.11$)、sRAGE 値 ($\beta = 0.14$, $P = 0.13$) は FMD と関連を認めなかったが、AGEs/sRAGE ($\beta = -0.23$, $P = 0.02$) は FMD の独立した規定因子であった。

結語：血清 sRAGE 値は AGEs-RAGE 系を介した血管障害を抑制する役割を有することが示唆された。AGEs/sRAGE は血管内皮機能の予測マーカーとして有用である。