

原 著

〔 東女医大誌 第 84 巻 臨時増刊号 〕  
〔 頁 E135～E140 平成 26 年 1 月 〕

# 終末糖化産物受容体 (soluble receptor for advanced glycation endproducts : sRAGE) のメタボリック症候群におけるバイオマーカーとしての意義 —アディポネクチンとの比較

<sup>1</sup>東京女子医科大学医学部神経内科学<sup>2</sup>戸田中央総合病院総合健康管理センター

モリヤ	サオリ	ヤマザキ	マサコ	ムラカミ	ヒロヒコ
守屋	里織 <sup>1</sup>	山崎	昌子 <sup>1</sup>	村上	博彦 <sup>2</sup>
マルヤマ	ケンジ	テラシ	ヒロミ	ウチヤマシンイチロウ	
丸山	健二 <sup>1</sup>	赫	洋美 <sup>1</sup>	内山真一郎 <sup>1</sup>	

(受理 平成 25 年 11 月 18 日)

## Soluble Receptor for Advanced Glycation Endproducts (sRAGE) as a Biomarker for Metabolic Syndrome: Comparison with Adiponectin

Saori MORIYA<sup>1</sup>, Masako YAMAZAKI<sup>1</sup>, Hirohiko MURAKAMI<sup>2</sup>,  
Kenji MARUYAMA<sup>1</sup>, Hiromi TERASHI<sup>1</sup> and Shinichiro UCHIYAMA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine<sup>2</sup>General Health Care Center, Todachuo General Hospital

Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE), exists on the surface of a variety of cells, and is known to promote arterial sclerosis by binding to advanced glycation endproducts (AGEs). The soluble form of RAGE, known as soluble RAGE (sRAGE), exists in blood, and may work as a decoy receptor; it has become the focus of attention for its potential as a biomarker for arterial sclerosis. For this reason, the authors carried out a comparative study of the effectiveness of sRAGE as a biomarker in patients with metabolic syndrome, who are considered at high risk of arterial sclerosis conditions, looking at normal cases in whom arterial sclerosis had not yet occurred, and cases with initial arterial sclerosis, and comparing the results with the use of high molecular weight adiponectin ratio (HMWR), which is the ratio of high molecular weight adiponectin to overall adiponectin, in regard to which much evidence has already been collected to demonstrate its use as a biomarker for metabolic syndrome.

HMWR has a negative correlation to body mass index (BMI), waist circumference, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, uric acid, neutral fat, white blood cell count and high-sensitivity CRP, and a positive correlation to HDL cholesterol. sRAGE has a negative correlation to BMI, waist circumference, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, uric acid, neutral fat, white blood cells, high-sensitivity CRP, age and hemoglobin A1c, but a positive correlation was noted with HDL cholesterol. Furthermore, HMWR was significantly lower in the group with metabolic syndrome than those without metabolic syndrome. As with HMWR, sRAGE was also significantly lower in the group with metabolic syndrome than those without metabolic syndrome.

In conclusion, the blood serum sRAGE value was noted as having a correlation to markers that relate to metabolic components and vascular inflammation, and was indicated to fall in cases of metabolic syndrome. This indicates that sRAGE may have potential as a biomarker for metabolic syndrome, similar to adiponectin HMWR.

**Key Words:** sRAGE, adiponectin, metabolic syndrome, atherosclerosis, biomarker

## 緒 言

終末糖化産物 (AGE) の受容体であり様々な細胞の膜上に存在する RAGE (receptor for AGE) は, AGE が結合することにより細胞内に酸化ストレスを誘導し動脈硬化を惹起することが知られている<sup>1)</sup>. RAGE には sheddase により細胞膜上から切断されたものと, mRNA の選択的スプライシングにより産生される endogenous secretory RAGE (esRAGE) の 2 種を含めた可溶型 (soluble RAGE: sRAGE) が血中に遊離して存在することが知られている<sup>2)</sup>. sRAGE も esRAGE も動脈硬化性疾患やその初期段階において変動することが報告されているほか<sup>3)~5)</sup>, 血液検体を用いて比較的容易に測定できるため, 近年, 動脈硬化性疾患のハイリスク段階であるメタボリック症候群のバイオマーカーとしての意義も検討されている. 一方アディポネクチンは脂肪細胞より分泌されるホルモン様物質で, インスリン感受性や内臓脂肪蓄積の程度を反映して変動することが知られており<sup>6)</sup>, 特にメタボリック症候群を反映するバイオマーカーとしてすでに多くのエビデンスが確立されている<sup>7)~9)</sup>. そこで本研究では初期動脈硬化例を主対象とし sRAGE のメタボリック症候群におけるバイオマーカーとしての意義をアディポネクチンと比較検討した.

## 対象および方法

戸田中央総合病院総合検診センターにおける脳ドック施行例のうち, 悪性腫瘍・慢性関節リウマチなどの慢性炎症性疾患・eGFR 40ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満の慢性腎不全例・虚血性心疾患・脳卒中の罹患歴のある例を除外した 250 例を対象とした. 男性 140 例/女性 110 例, 平均年齢は 56.5 歳 (22~86 歳) であった. 対象の背景を Table 1 に示す.

対象全例において身長・体重・ウエスト周囲径を測定し, body mass index (BMI) を算出し, 安静座位にて収縮期血圧および拡張期血圧を測定した. また, 問診票を用い対象本人が記入する形で既往歴・合併症・現在の内服薬に関する情報を得た. 次に, 脳ドックの基本項目として早朝空腹時に採血を施行し, 血算および総コレステロール, LDL コレステロール, HDL コレステロール, 中性脂肪, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, 高感度 CRP, ヘモグロビン A1c を採取後直ちに測定し, その残血清を -20℃ で凍結保存し後日 sRAGE・総アディポネクチン・高分子量アディポネクチンを測定した. sRAGE は Human RAGE Quantikine ELISA Kit (R&D systems, Min-

Table 1 Characteristics of subjects

	Characteristics of subjects
Age	56.5 ± 10.3 (22-86)
Sex (male)	140 (56.0%)
BMI	22.9 ± 3.2 (15.9-35.8)
Hypertension	85 (34.0%)
on ARB/ACEI	38 (15.2%)
Dyslipidemia	132 (52.8%)
on statin	32 (12.8%)
Diabetes mellitus	19 (7.6%)
Use of antithrombotic agents	13 (5.2%)
Current/past smoking	117 (46.8%)

BMI: body mass index, ARB: angiotensin II receptor blocker, ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor.

neapolis, MN, USA) を, 総アディポネクチンおよび高分子量アディポネクチンはヒト多量体アディポネクチン分別測定キット (積水メディカル株式会社, 東京) を用いてそれぞれ添付のプロトコールに従い測定した. 総アディポネクチンと高分子量アディポネクチンの測定結果から, 高分子量アディポネクチン/総アディポネクチンを算出し, high molecular weight adiponectin ratio (HMWR) としてアディポネクチンのパラメータとした.

血圧およびウエスト周囲径, および血液検査結果に加えて問診票における既往歴・合併症と服薬状況に関する情報を用いてメタボリック症候群における各コンポーネントの該当状況を判定した. メタボリック症候群の診断基準である National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel-III (NCEP-ATP III) の判定基準<sup>10)</sup>に含まれる 5 つのコンポーネント (血圧/HDL コレステロール/中性脂肪/血糖/ウエスト周囲径) の保有数を各登録例で評価した. 血圧は収縮期血圧 130mmHg 以上または拡張期血圧 80mmHg 以上もしくは降圧薬服用中, 低 HDL コレステロールは男性 40mg/dl 未満, 女性 50 mg/dl 未満もしくはフィブラート/ニコチン酸などによる治療中, 高中性脂肪は 150mg/dl 以上もしくはフィブラート/ニコチン酸などによる治療中と定義した. 血糖に関しては糖尿病治療中のほか人間ドック健診成績判定および事後指導に関するガイドライン作成委員会報告<sup>11)</sup>に基づき, ヘモグロビン A1c (NGSP 値) 5.6% 以上を空腹時血糖値 100mg/dl 以上に代用とした. またウエスト周囲径は 2004 年に発表されたアジア人基準を適用し, 男性 90cm 以上, 女性 80cm 以上と定義した<sup>12)</sup>. これらの 5 つのメタ

**Table 2** Correlation between sRAGE/HMWR and other clinical variables

	sRAGE		HMWR	
	$\rho$	p value	$\rho$	p value
Age	-0.222	<0.001	0.060	n.s.
BMI	-0.335	<0.001	-0.304	<0.001
Waist circumference	-0.256	<0.001	-0.288	<0.001
SBP	-0.198	0.002	-0.211	<0.001
DBP	-0.139	0.028	-0.228	<0.001
eGFR	-0.071	n.s.	0.091	n.s.
UA	-0.159	0.012	-0.366	<0.001
TC	0.071	n.s.	0.039	n.s.
LDL-C	0.024	n.s.	-0.018	n.s.
HDL-C	0.214	<0.001	0.309	<0.001
TG	-0.188	0.003	-0.327	<0.001
HbA1c	-0.161	0.011	-0.118	0.063
WBC	-0.210	<0.001	-0.259	<0.001
hsCRP	-0.186	0.004	-0.161	0.014

BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, eGFR: estimated glomerular filtration rate, UA: uric acid, TC: total cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein, HDL-C: high density lipoprotein, TG: triglyceride, HbA1c: hemoglobin A1c, WBC: white blood cell, hsCRP: high sensitivity C reactive protein. \* $\rho$ : Spearman's correlation coefficient.

ボリックコンポーネントのうち、3つ以上該当する例をメタボリック症候群該当例と判定した。

統計解析には JMP 9.0.2 を使用した。sRAGE および HMWR と各パラメータの相関に関しては、Spearman の相関係数を、またメタボリック症候群の有無による 2 群比較に関しては Mann-Whitney U test を用い解析を行った。

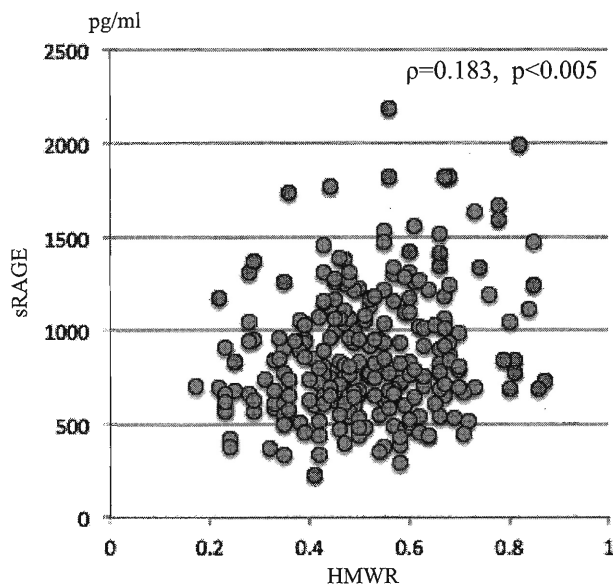
なお本研究は研究参加施設の各倫理委員会にて承認され、全例本人より書面での同意を得た。

## 結 果

### 1. アディポネクチン(HMWR), sRAGE と各因子の相関 (Table 2)

高分子量アディポネクチン/総アディポネクチンである HMWR は 0.171~0.870 に分布し、中央値は 0.502 であった。HMWR は BMI, ウエスト周囲径, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 尿酸, 中性脂肪, 白血球数, 高感度 CRP と有意な弱い負の相関がみられ、HDL コレステロールとは弱い正の相関がみられた。

一方, sRAGE は 225~2,189pg/ml に分布し、中央値は 811pg/ml であった。sRAGE と HMWR との間には、ごく弱いながら有意な正の相関がみられた ( $\rho=0.1829$ ,  $p=0.004$ ) (Fig. 1)。sRAGE は HMWR と同様に BMI, ウエスト周囲径, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 尿酸, 中性脂肪, 白血球, 高感度 CRP と有



**Fig. 1** Correlation between HMWR and sRAGE  
\* $\rho$ : Spearman's correlation coefficient. A positive correlation was observed between sRAGE and HMWR ( $\rho=0.183$ ,  $p<0.005$ ).

意な弱い負の相関が、HDL コレステロールとの間には有意な弱い正の相関がみられたほか、年齢、ヘモグロビン A1c とともに弱い負の相関がみられた。

### 2. メタボリック症候群およびコンポーネント保有数との関連

対象のうち 50 例 (20.0%) が前述の改変 NCEP-ATP III 基準におけるメタボリック症候群に該当した。メタボリック症候群の該当/非該当例の 2 群に分けて検討すると、アディポネクチン HMWR はメタボリック症候群該当例でメタボリック症候群非該当例に比べ有意に低かった (メタボリック症候群 (+): メタボリック症候群 (-) = 0.46 : 0.52 ;  $p=0.029$ ) (Fig. 2)。同様に, sRAGE も、メタボリック症候群該当例でメタボリック症候群非該当例に比較し有意に低値であった (メタボリック症候群 (+): メタボリック症候群 (-) = 711.5pg/ml : 833pg/ml ;  $p<0.005$ ) (Fig. 3)。

## 考 察

正常~初期動脈硬化例を主対象にした今回の研究にて, sRAGE はメタボリックコンポーネントである血圧, HDL コレステロール, 中性脂肪, 血糖, ウエスト周囲径と相関が認められ, メタボリック症候群該当例において, 非該当例と比べ有意に低値となることが示された。これまでに sRAGE とメタボリック症候群の関連を示した研究は少なく, 今回の検討により, sRAGE もアディポネクチン HMWR

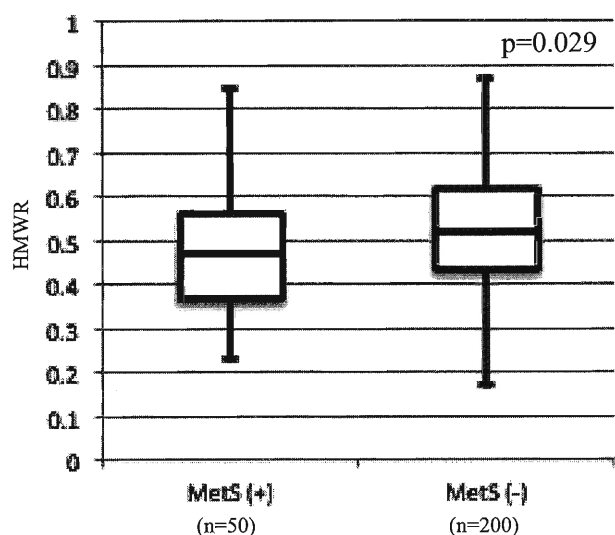


Fig. 2 HMWR and metabolic syndrome

The boxes show the 25th percentile, median, and 75th percentile. HMWR was compared between the metabolic syndrome and non-metabolic syndrome groups, and was significantly lower in the metabolic syndrome group.

MetS (+): metabolic syndrome group, MetS (-): non-metabolic syndrome group.

と同様、動脈硬化初期段階においてはメタボリック症候群の新たなバイオマーカーとなりうる可能性が示唆された。

アディポネクチンに関しては既報においてもBMI、中性脂肪、収縮期血圧、拡張期血圧、空腹時血糖、HDL コレステロールと有意な相関がみられ<sup>13)</sup>、なかでも HMWR は総アディポネクチン値または高分子量アディポネクチン値に比較してインスリン抵抗性を最も鋭敏に反映していることを示されている<sup>7)14)</sup>。われわれの研究でも、HMWR はBMI、ウエスト周囲径、収縮期血圧、拡張期血圧、中性脂肪、尿酸と相関が認められ、メタボリック症候群該当例で非該当例に比較して有意に低値であり、既報の如くメタボリック症候群の有用なバイオマーカーであることが示された。

一方、RAGE も動脈硬化のあらゆるステージに関与し、細胞表面における AGE-RAGE 系が動脈硬化を促進することが知られている。AGE が RAGE と結合することにより、nitric oxide 活性が低下し炎症性ケモカインおよび接着分子の発現を誘導し血管内皮機能障害を惹起するほか、さらに進行すると、内皮下の細胞外マトリックスへの酸化 LDL の取り込みや foam cell の形成を促進し、動脈プラークが形成され、最終的には各種動脈硬化性疾患を発症する。

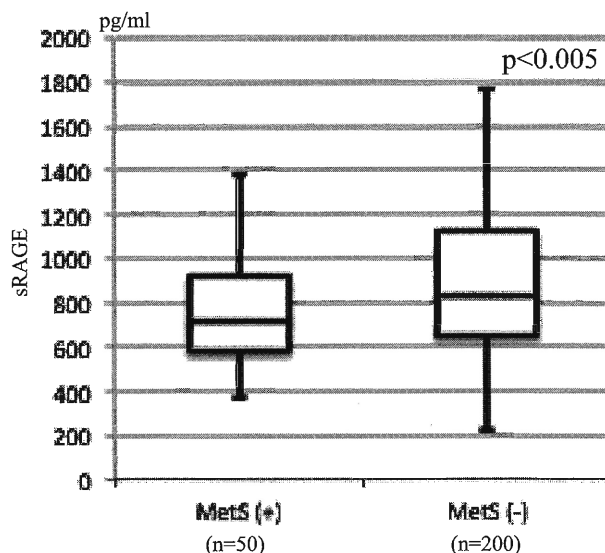


Fig. 3 sRAGE and metabolic syndrome

sRAGE was compared between the metabolic syndrome and non-metabolic syndrome groups, and was significantly lower in the metabolic syndrome group.

MetS (+): metabolic syndrome group, MetS (-): non-metabolic syndrome group.

sRAGE はこの各段階において、デコイ受容体として作用し、AGE-RAGE 結合を阻害して動脈硬化に保護的に作用する可能性が報告されているほか、動脈硬化性疾患急性期には HMGB1 などリガンドの放出に伴い一過性に上昇する可能性も示唆されている。

sRAGE のなかで RAGE-mRNA の splicing variant である esRAGE は、初期動脈硬化例を対象とした研究でメタボリック症候群のコンポーネント保有数の増加に伴い低値となることが報告されている<sup>15)</sup>ほか、頸動脈内中膜複合体厚の増大に伴って低値となることなどが報告されるなど<sup>16)</sup>、メタボリック症候群との関連が確立されつつある。esRAGE のほか sheddase により切断されたタイプを含む sRAGE に関しては、初期動脈硬化例を中心に危険因子の重畳により低下するとする報告<sup>17)~19)</sup>が多くみられるものの、メタボリック症候群との有意な関連を示した報告は少なく、一方で冠動脈疾患や脳卒中等の高度動脈硬化例をはじめとするいくつかの研究では、コントロール群に比較して有意に上昇しているとするものもあり<sup>5)20)</sup>、動脈硬化性疾患におけるバイオマーカーとしての動態は一定の見解が得られていない。

上述のように RAGE は動脈硬化の様々な段階に関与して変動することが予測されるため、今回われわれは動脈硬化進行期である疾患発症例を除外し、

正常～初期動脈硬化のみを対象として sRAGE の意義を検討したところ、sRAGE はメタボリックコンポーネントや炎症マーカーと相関し、メタボリック症候群該当例では非該当例に比べ有意に低値を示した。結果には示していないが、今回診断基準として用いた NCEP-ATP III の基準の代わりに日本内科学会の診断基準を用いても、sRAGE も HMWR もメタボリック症候群該当例で低値であり、sRAGE がメタボリック症候群のバイオマーカーとなりうることを示唆された。

本研究において、sRAGE と HMWR は、メタボリックコンポーネントとの相関やメタボリック症候群該当と非該当の間の比較において類似の結果を示した。sRAGE および HMWR をそれぞれの中央値で 2 群に分け、sRAGE 高値/HMWR 高値群、sRAGE 高値/HMWR 低値群、sRAGE 低値/HMWR 高値群、sRAGE 低値/HMWR 低値群の 4 象限に分割して背景因子の差異も検討したが、有意な差はみられなかった。炎症や動脈硬化の進展に關与する sRAGE と、動脈硬化危険因子やインスリン抵抗性をより純粋に反映するアディポネクチンではバイオマーカーとしての意義が異なる可能性が考えられるが、今回の対象では相違が認められなかった。sRAGE と HMWR の相違に関する検討は今後の課題である。

### 結 論

血清 sRAGE 値はアディポネクチン HMWR と同様に BMI、ウエスト周囲径、収縮期血圧、拡張期血圧、尿酸、中性脂肪といったメタボリックコンポーネント、および白血球数、高感度 CRP といった炎症に關連するマーカーとの相関が認められた他、年齢/ヘモグロビン A1c とともに弱い負の相関がみられた。メタボリック症候群例においてもアディポネクチン HMWR と同様に低下することが示された。

開示すべき利益相反状態はない。

### 文 献

- 1) Vazzana N, Santilli F, Cuccurullo C et al: Soluble forms of RAGE in internal medicine. *Intern Emerg Med* 4: 389-401, 2009
- 2) Neeper M, Schmidt AM, Brett J et al: Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem* 267: 14998-15004, 1992
- 3) Katakami N, Matsuhisa M, Kaneto H et al: Endogenous secretory RAGE but not soluble RAGE is associated with carotid atherosclerosis in type 1 diabetes patients. *Diab Vasc Dis Res* 5: 190-197, 2008
- 4) Koyama H, Yamamoto H, Nishizawa Y: Endogenous secretory RAGE as a novel biomarker for metabolic syndrome and cardiovascular diseases. *Biomark Insights* 2: 331-339, 2007
- 5) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington P et al: Total soluble and endogenous secretory receptor for advanced glycation end products as predictive biomarkers of coronary heart disease risk in patients with type 2 diabetes: an analysis from the CARDS trial. *Diabetes* 60: 2379-2385, 2011
- 6) Yamauchi T, Kamon J, Waki H et al: The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 7: 941-946, 2001
- 7) Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T et al: Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Care* 29: 1357-1362, 2006
- 8) Hirose H, Yamamoto Y, Seino-Yoshihara Y et al: Serum high-molecular-weight adiponectin as a marker for the evaluation and care of subjects with metabolic syndrome and related disorders. *J Atheroscler Thromb* 17: 1201-1211, 2010
- 9) Hulthe J, Hultén LM, Fagerberg B: Low adipocyte-derived plasma protein adiponectin concentrations are associated with the metabolic syndrome and small dense low-density lipoprotein particles: atherosclerosis and insulin resistance study. *Metabolism* 52: 1612-1614, 2003
- 10) Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112: 2735-2752, 2005
- 11) 伊藤千賀子: 人間ドック健診成績判定及び事後指導に関するガイドライン作成委員会報告 3. 空腹時血糖値と HbA1c の判定区分. *人間ドック* 22: 874-877, 2008
- 12) Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement - Executive summary. *Circulation* 112: E285-E290, 2005
- 13) Ryo M, Nakamura T, Kihara S et al: Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 68: 975-981, 2004
- 14) 堀越桃子: 高分子量アディポネクチンとメタボリックシンドローム. *日本臨床検査自動化学会会誌* 33: 162-167, 2008
- 15) Koyama H, Shoji T, Yokoyama H et al: Plasma level of endogenous secretory RAGE is associated with components of the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 25: 2587-2593, 2005
- 16) Katakami N, Matsuhisa M, Kaneto H et al: Serum endogenous secretory RAGE level is an independent risk factor for the progression of carotid atherosclerosis in type 1 diabetes. *Atherosclerosis* 204: 288-292, 2009
- 17) Park HY, Yun KH, Park DS: Levels of soluble re-

- ceptor for advanced glycation end products in acute ischemic stroke without a source of cardioembolism. *J Clin Neurol* **5**: 126–132, 2009
- 18) **Geroldi D, Falcone C, Emanuele E et al**: Decreased plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end-products in patients with essential hypertension. *J Hyperten* **23**: 1725–1729, 2005
- 19) **Norata GD, Garlaschelli K, Grigore L et al**: Circulating soluble receptor for advanced glycation end products is inversely associated with body mass index and waist/hip ratio in the general population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **19**: 129–134, 2009
- 20) **Basta G, Castagnini M, Del Turco S et al**: High plasma levels of the soluble receptor for advanced glycation endproducts in patients with symptomatic carotid atherosclerosis. *Eur J Clin Invest* **39**: 1065–1072, 2009
-