

連載 糖化ストレスと戦う時代



同志社大学生命医科学部
アンチエイジングリサーチセンター
糖化ストレス研究センター 教授
米井 嘉一

り、日本の糖化ストレス研究が世界をリードしているのは氏の功績に由るところが大きい。

糖化ストレス研究という

新しい学問が生まれ進化してゆくためには幾多の段階を経る。生化学的分析はその第一段階で、蛋白翻訳後修飾の一つである蛋白糖化最終生成物(AGEs)を

連載第3回目として、東

海大学大学院生物科学研究科 永井竜児准教授による第10回糖化ストレス研究会での講演について紹介する。演題名は「AGEsの絶対定量で見えてくる生体

蛋白の変性メカニズム」であった。1カ月前に熊本大地震により東海大学阿蘇キャンパスが甚大な被害を受け、復興のために日夜奔走中の状況であるにもかかわらず、講演会にお越し頂き、貴重な講演をしてくださった永井氏には改めて感謝の意を表したい。

永井氏は日本メイラード

学会、国際メイラード学会において重責を担っており、文字通り糖化ストレス研究における第一人者であ

米井 嘉一

の臨床家を魅了した。眼科領域では白内障、網膜症、加齢黄斑変性との観点から加治優一先生(筑波大学)、整形外科領域では骨コラーゲン糖化による骨質の劣化の観点から藤原充生(慈恵会医科大学)、皮膚科領域では市橋正光先生(同志社大学)、脳神経領域では杉本八郎先生(同志社大学)、産婦人科領域では神野正雄先生(ウィメンズクリニック神野)をはじめ多岐にわたる専門領域に広がりつつある。糖尿病専門医の参画はまだまだ少数であるのは、糖尿病患者数の増大に伴い日常診療に追われ合併症まで手に回らないからであろうか。

2型糖尿病患者ではインスリンの約9%が糖化インスリンに変化し機能を失い、インスリン抵抗性増大の原因となる。またAGEsを膀胱ゲルハンス島細胞に添加するとインスリン分泌が低下し、AGEs負荷量を増やすとアポトーシスを惹起する。すなわち、

AGEsは糖尿病合併症や加齢関連疾患の成因として大きな役割を果たすため、これらの研究成果は多

糖化ストレスは糖尿病合併症の成因になるばかりか、初期の段階から糖尿病の発症と進展にかかわるのであ



永井 竜児

東海大学大学院
生物科学研究科准教授

糖化ストレス研究の基礎

第3回

を合成し、様々な生命活動に利用しているが、カルボニル基を有するグルコース、リボース、フルクトースなどの還元糖は蛋白と非酵素的に反応し、構造蛋白の変性および酵素の活性低下へとつながる。以前より糖尿病指標のヘモグロビンA1c(HbA1c)は、ヘモグロビン蛋白にグルコースが付加したアマドリ転位物である。その後、酸化・脱水・縮合反応によってAGEsが生成する。HbA1cが過去1~2カ月の血糖値を反映する指標であるが、同じようにHbA1c 7.2%あっても合併症を起こす人と起こさない人に分かれる。このことは単に血中グルコース管理だけ行うのではなく、糖化ストレス反応全体を見据えた健康管理が重要であることを示している。

糖代謝、脂質代謝、炎症反応などからヌチルグリオキサル、グリセルアルデヒド、グリコールアルデヒドなど反応性の高いカルボニル化合物が生成され、生体蛋白を迅速にAGEs化される。また、厳密に言えばAGEsではないが、ミトコンドリア内のTCA回路に異常が起こり、フマル

酸の細胞内濃度が上昇することによって2-succinyl)-cysteine(2SC)が生成され、アディポネクチンなど重要な機能性蛋白の翻訳後修飾による構造変化が生じる。アディポネクチンのシステイン残基のサクシニル化は内臓脂肪細胞からの分泌低下を惹起し、その結果、インスリン抵抗性増大、抗動脈硬化作用の低下が生じることになる。この反応を食い止めるためにはクエン酸が有用であることが示された。

今回の発表の中では、各種AGEs構造体や2SCを個別に測定し、どのような構造を有するか、どのような経路で生成させるのか、どのような病態で蓄積するかについて、最新の技法を用いた手法を用いて行われた成績が紹介された。新たなAGEs生成阻害化合物やAGEs分解促進物質が今後見いだされてゆくことであろう。

ただ残念なことは、貴重な成果を日夜生み出す「日本の宝」の如き研究室が熊本震災により被害を受けたことである。いち早く復興していただき、今後も糖化ストレス研究の王道を進んでほしい。

る。

永井氏の講演は糖化ストレス反応の根幹を担うものである。人類は炭水化物をエネルギー源としてATP