

Review article

Glycative stress and anti-aging: 15. Regulation of Glycative stress. 3. Reduction of AGEs intake from food.

Masayuki Yagi, Yoshikazu Yonei

Anti-Aging Medical Research Center and Glycative Stress Research Center,
Faculty of Life and Medical Sciences, Doshisha University, Kyoto, Japan

Glycative Stress Research 2020; 7 (1): 70-74
(c) Society for Glycative Stress Research

(総説論文：日本語翻訳版)

糖化ストレスとアンチエイジング :15. 糖化ストレス対策 3. 食品中 AGEs の摂取低減

八木雅之、米井嘉一

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

抄録

糖化ストレスの抑制を目的とした生活習慣や食習慣は抗糖化と呼ばれる。抗糖化の具体的な対策には食後高血糖の抑制、糖化反応の抑制、生成した糖化最終生成物 (advanced glycation end products; AGEs) の分解排泄、食品中 AGEs の摂取低減などがある。食品には蛋白質、脂質、炭水化物などの栄養成分が含まれるため、調理、加工、保存中に糖化反応が進行する。食品中の褐色物質であるメラノイジンは、食品への焼き色の付与、抗酸化作用などの生理機能を有する物質 (いわゆる良い AGEs) である。一方、食品中のヘテロサイクリックアミン、アクリルアミドなどは、変異原性や発癌性に関与する物質 (いわゆる悪い AGEs) である。食品から摂取した AGEs 大部分は尿中に排泄される。しかし腎機能が低下した慢性腎不全患者では、摂取した食品に含まれる AGEs が体内に貯留する可能性が報告されている。食品中の AGEs は健常者において、摂取した食品中の約 7% が体内に残留する可能性がある。食品中 AGEs の体への影響を抑えるには、AGEs 生成の少ない調理法の選択、AGEs の体内吸収を抑制することが考えられる。一方、食品中 AGEs の測定には、様々な分析法が報告されているが、試料の前処理方法を詳細に検討した例が少ない。食品中 AGEs の影響は AGEs 測定の正確性、摂取する人の健康状態や食生活などを考慮して検証する必要がある。

KEY WORDS: 糖化最終生成物 (advanced glycation end products: AGEs)、食品、メラノイジン、吸収、排泄

1. はじめに：糖化ストレス対策

糖化ストレスの抑制を目的とした生活習慣や食習慣は抗糖化と呼ばれ¹⁾、食後高血糖の抑制、糖化反応の抑制、生成した糖化最終生成物 (advanced glycation end products: AGEs) の分解排泄、食品中 AGEs の摂取低減などがある。本稿では食品中の AGEs とその吸収・排泄メカニズム及び AGEs の摂取低減の可能性について述べる。

2. 食品中の AGEs

食品には蛋白質、脂質、炭水化物などの栄養成分が含まれる。また食品に含まれる物質には還元糖、カルボニル化合物、アミノ酸、蛋白などがあり、量的に多く含まれる。

このため食品では調理、加工、保存中に糖化反応が進行する。食品の糖化は一般に褐変化反応として知られている。食品の褐変化反応については、様々なモデル反応系や食品を用いた反応機構の解明、褐色物質の分離・同定などが行われている²⁾。

食品の糖化は原材料や調味料として使用されたグルコース、フルクトースなどの単糖類、ショ糖などの二糖類、オリゴ糖及び糖質の分解によって生成した還元糖がアミノ酸や蛋白と非酵素的に反応し N-glucoside を生成することから始まる (Fig. 1)³⁾。その後アマドリ転移によって N-fructoside を生成し、さらに脱水、脱アミノ化反応によってオゾンやフルフラールなどのカルボニル化合物となる。生成したカルボニル化合物は糖化反応の中間体として再びアミノ化合物と反応し、縮合・重合によって高分子の褐色物質であるメラノイジンを生成する。メラノイジンは単一

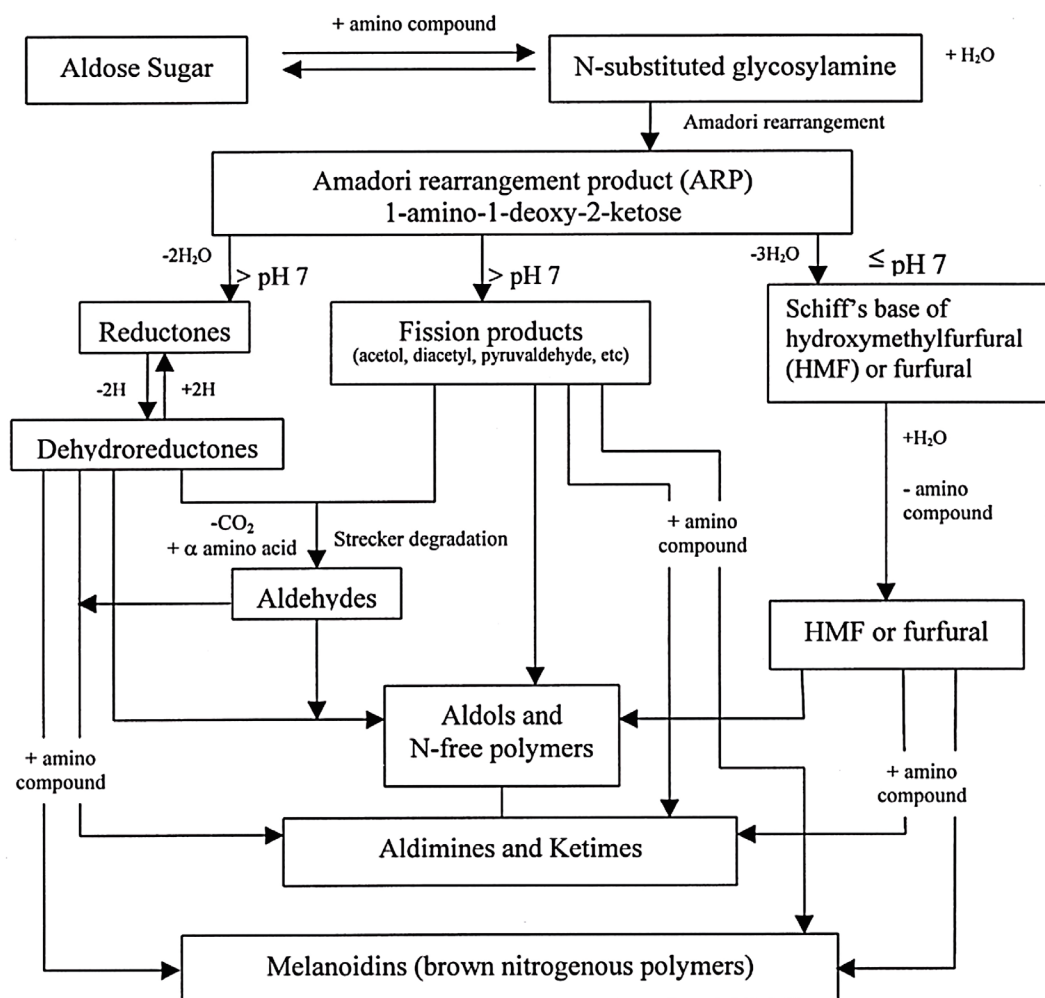


Fig. 1. General scheme of the Maillard reaction (glycation) occurring in food.

The figure is adapted from Reference 3).

化合物でなく、起源となるアミノ化合物や反応条件によって構造や重合度が異なるため正確な定量が困難な物質である⁴⁾。メラノイジンは食品への焼き色の付与⁵⁾のみならず、抗酸化作用⁶⁾、コレステロール抑制作用⁷⁾、 α グルコシダーゼ阻害作用⁸⁾など、様々な生理機能を有する物質である。

加熱調理や加工した食品中にはメラノイジン以外に、カルボキシメチルリジン (N^{ϵ} -carboxymethyl-lysine; CML)、ピラリン、ペントシジン、糖化反応中間体など、様々な物質が含まれる⁹⁻¹¹⁾。これらの多くは食品調理の過程で生成する。このため我々は食品を通して日常的にAGEsを摂取していることになる。実際にAGEsを多く含む市販の飲料や食品は多数ある¹²⁾。食品に含まれるAGEsは生体にとって活性酸素の生成、糖尿病合併症などの慢性疾患の進展に関与する可能性をもったものも存在する¹³⁾。このためAGEsを多く含む食品を日常的に大量摂取する食習慣は疾病の発症に関与する可能性がある。

マウス用いた実験では高AGEs食の摂取が寿命の短縮に関与したとの報告がある¹⁴⁾。さらに食品の高温加熱調理はAGEsの類縁体であるヘテロサイクリックアミン¹⁵⁾やアクリルアミド¹⁶⁾などが変異原性や発癌性に関与することが知られている。このように食品に含まれるカルボニル化合物やAGEsは各種疾患との関連性が想定され、「グリコトキシン」と呼ばれている¹⁷⁾。

一方では、人類の進化の過程の中で50万年～80万年前の「火の使用」に伴いAGEs摂取量が増加した時期と脳容積が飛躍的に増大した時期との一致が偶然ではない、との指摘もある。近年、山本らは、AGEsが脳の毛細血管内皮のRAGE (receptor for AGEs)を増やすこと、RAGEはオキシトシンと結合することでオキシトシンの血液脳関門 (blood brain barrier: BBB) 通過を助けることを見出した¹⁸⁾。オキ

シトシンは脳の情動に作用するホルモンで、脳内で欠乏すると育児放棄により子の生存率が低下することが動物実験で示されており、“愛情ホルモン”とも呼ばれている。極端な低AGEs食がBBBにおけるRAGE発現にどのような影響を及ぼすかは、興味深い課題である。

3. 食品中AGEsの吸収と排泄

食事から摂取した食品中のAGEsとその排泄の関係についてはいくつかの報告がある。7名の健康な男女に3日間、AGEsを多く含む食品として、焼いた食品、パン類、ビール、コーヒーなどの摂取を制限したとき、高AGEs食品の摂取を制限した期間中は、制限しなかった期間と比べて尿中ピラリン量が低下した。この結果、摂取した食品中のAGEsは尿中へ排泄されることがわかった¹⁹⁾。また末期腎不全患者 (end-stage renal disease : ESRD) のAGEs摂取を調査した結果、摂取した食品中のAGEs量と血清CML量、さらに血清中のCML、メチルグリオキサール量とBUN (blood urea nitrogen : 血中尿素窒素) に相関性が認められた。腎機能が低下している人は、摂取した食品に含まれるAGEsが体内に貯留する可能性があった²⁰⁾。このため腎不全患者では食品に含まれるAGEsを低減することが病態管理に重要であるとされた。

試験食として卵白にフルクトースを添加して加熱調理した高AGEs食と、卵白のみを加熱調理した低AGEs食を準備して、糖尿病患者と健常者が各試験食品を摂取した後の血中と尿中AGEs量を測定した研究では、試験食摂取48時間後に、血中に移行するAGEs量が腎症を有する糖尿病患者で30%、健常者で10%と推定された (Fig.2)¹⁷⁾。また

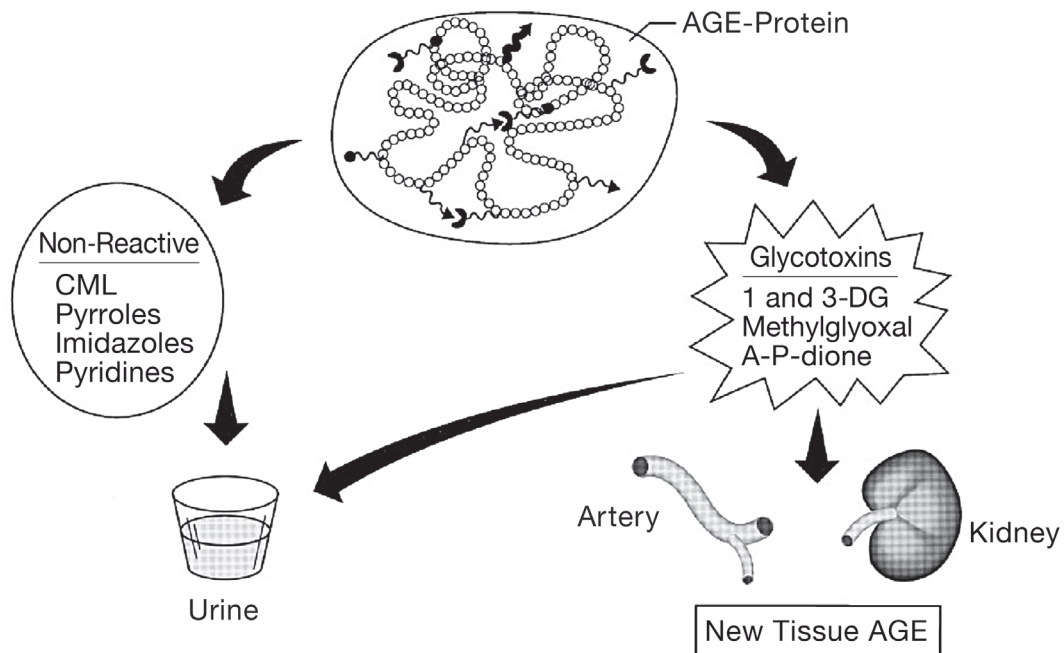


Fig.2. Schematic representation of the fate of diet-derived AGEs.

Cooked foods contain sugar-derived protein or lipid glycation intermediates that may include either non-reactive products or glycotoxins. The “non-reactive products” are presumably readily excreted in the urine, while the “glycotoxins” may reattach onto serum or tissue components to form new AGEs with eventual pathological consequences. The figure is adapted from Reference 17).

健常者は血中に移行した10%のAGEsのうちの1/3が48時間以内に尿中へ排泄され、2/3(約7%)が体内に残留していることが推定された。食品に含まれるAGEsの影響は腎機能が低下した状態では大きくなる可能性がある。

4. 食品中AGEsの生成と吸収の抑制

食品中AGEsの体への影響を抑えるには、AGEs生成の少ない調理法の選択、AGEsの体内吸収を抑制することが考えられる。

様々な調理食品に含まれるAGEs量は、炭水化物を多く含む食品よりも、脂肪(脂質)や肉(蛋白)を多く含む食品が高値であった²¹⁾。加熱調理では同じ食材でもボイルがフライ、ローストよりもAGEsを生成しにくかった²²⁾。さらに肉をローストする前に、レモン果汁や酢に浸漬する調理法は、加熱によって生成するAGEsを1/2に抑制することができた。食品中に含まれる植物ポリフェノール、ビタミン、フェノール酸化合物は、調理中に生成するAGEsの生成を抑制する可能性も示されている^{23, 24)}

一方、食事由来AGEsの体内への吸収を抑制する医薬品としてはクレメジンが知られている。クレメジンは石油系炭化水素由来の球形微粒多孔質炭素を高温で酸化及び還元処理して得られた球形吸着炭で、慢性腎不全における尿毒症毒素を消化管内で吸着して便とともに排泄することにより、症状の改善及び透析導入の遅延を目的に使用される経口薬である。クレメジンを6g/日で糖尿病性腎症患者が3ヶ月間摂取した試験では、血中CMLの低下が認められている²⁵⁾。クレメジンと同様の吸着能を有する活性炭はAGEs吸着排泄素材として機能する可能性がある。

5. 食品中AGEsにおける課題

食品中の糖化物には生理機能を有するメラノイジンなどの物質(いわゆる良いAGEs)、細胞や組織にダメージを与える可能性のあるAGEs、アクロレインなどの物質(いわゆる悪いAGEs)がある。食品の加熱調理は保存性の向上、栄養成分の吸収性向上、食品の焼き色や風味の付与など、食品の安全性や美味しさに関わるメリットがある。このため食品中AGEsの体への影響は総合的に評価する必要がある。食品中のAGEsは健常者において、摂取した食品中の約7%が体内に残留する可能性がある。しかしAGEsの残留には同時に摂取する副菜などに含まれる食物繊維による吸着排泄の作用も考慮する必要がある。食品中AGEsの測定には、様々な分析法が報告されている²⁶⁾。食品に含まれる蛋白は多種類あり、調理によって変性し、抽出されにくく、共存する脂質も様々な測定法の妨害物質となる。このため栄養学において蛋白量測定には食品中の窒素量を定量して蛋白量に換算するケルダール法(Kjeldahl method)が使用される²⁷⁾。しかし食品中AGEsの前処理方法を詳細に検討された報告は少ない。食品中に生成するAGEs量は素材や調理法の選択によって低減させることも可能である。食品中AGEsの影響は摂取する人の健康状態や食生活全体で考える必要がある。

利益相反申告

本研究を遂行するにあたり利益相反に該当する事項はない。

参考文献

- 1) Yagi M, Yonei Y. Glycative stress and anti-aging: 13. Regulation of glycative stress. 1. Postprandial blood glucose regulation. *Glycative Stress Res.* 2019; 6: 175-180.
- 2) Fay LB, Brevard H. Contribution of mass spectrometry to the study of the Maillard reaction in food. *Mass Spectrom Rev.* 2005; 24: 487-507.
- 3) Martins SIFS, Jongen WMF, van Boekel MAJS. A review of Maillard reaction in food and implications to kinetic modelling. *Trends in Food Science & Technology.* 2001; 11: 364-373.
- 4) Wang HY, Qian H, Yao WR. Melanoidins produced by the Maillard reaction: Structure and biological activity. *Food Chemistry.* 2011; 128: 573-584.
- 5) Hirano M, Miura M, Gomyo T. A tentative measurement of brown pigments in various processed foods. *Biosci Biotechnol Biochem.* 1996; 60: 877-879.
- 6) Echavarría AP, Pagán J, Ibarz A. Antioxidant activity of the melanoidin fractions formed from D-glucose and D-fructose with L-asparagine in the Maillard reaction. *Scientia Agropecuaria.* 2013; 4: 45-54.
- 7) Takeuchi H, Fujishiro M, Watanabe Y. et al. Effect of melanoidin on the plasma cholesterol level in rats fed with diets containing cholesterol and sodium cholate. *Agric Biol Chem.* 1988; 52: 71-76.
- 8) Jiang C, Ci Z, Kojima M. α -Glucosidase inhibitory activity in rice miso supplementary with black soybean. *Am J Food Sci and Tech.* 2019; 7: 27-30.
- 9) Luevano-Contreras C, Chapman-Novakofski K. Dietary advanced glycation end products and aging. *Nutrients.* 2010; 2: 1247-1265.
- 10) Assar SH, Moloney C, Lima M, et al. Determination of N^{ϵ} -(carboxymethyl) lysine in food systems by ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry. *Amino Acids.* 2009; 36: 317-326.
- 11) Henle T, Schwarzenbolz U, Klostermeyer H. Detection and quantification of pentosidine in foods. *Z Lebensm Unters Forsch A.* 1997; 204: 95-98.
- 12) Takeuchi M, Takino J, Furuno S, et al. Assessment of the concentrations of various advanced glycation end-products in beverages and foods that are commonly consumed in Japan. *PLoS One.* 2015; 10(3): e0118652.

- 13) Sato T, Wu X, Shimogaito N, et al. Effects of high-AGE beverage on RAGE and VEGF expressions in the liver and kidneys. *Eur J Nutr.* 2009; 48: 6-11.
- 14) Cai W, He JC, Zhu L, et al. Oral glycotoxins determine the effects of calorie restriction on oxidant stress, age-related diseases, and lifespan. *Am J Pathol.* 2008; 173: 327-336.
- 15) Barzegar F, Kamankesh M, Mohammadi A. Heterocyclic aromatic amines in cooked food: A review on formation, health risk-toxicology and their analytical techniques. *Food Chem.* 2019; 280: 240-254.
- 16) Semla M, Goc Z, Martiniaková M, et al. Acrylamide: A common food toxin related to physiological functions and health. *Physiol Res.* 2017; 66: 205-217.
- 17) Koschinsky T, He CJ, Mitsuhashi T, et al. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): An environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94: 6474-6479.
- 18) Yamamoto Y, Liang M, Munesue S, et al. Vascular RAGE transports oxytocin into the brain to elicit its maternal bonding behaviour in mice. *Commun Biol.* 2019; 2: 76.
- 19) Foerster A, Henle T. Glycation in food and metabolic transit of dietary AGEs (advanced glycation end-products): Studies on the urinary excretion of pyrraline. *Biochem Soc Trans.* 2003; 31: 1383-1385.
- 20) Uribarri J, Peppia M, Cai W, et al. Dietary glycotoxins correlate with circulating advanced glycation end product levels in renal failure patients. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 532-538.
- 21) Uribarri J, Cai W, Sandu O, et al. Diet-derived advanced glycation end products are major contributors to the body's AGE pool and induce inflammation in healthy subjects. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1043: 461-466.
- 22) Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, et al. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J Am Diet Assoc.* 2010; 110: 911-916.
- 23) Lund MN, Ray CA. Control of Maillard reactions in foods: Strategies and chemical mechanisms. *J Agric Food Chem.* 2017; 65: 4537-4552.
- 24) Chen H, Virk MS, Chen F. Phenolic acids inhibit the formation of advanced glycation end products in food simulation systems depending on their reducing powers and structures. *Int J Food Sci Nutr.* 2016; 67: 400-411.
- 25) Ueda S, Yamagishi S, Takeuchi M, et al. Oral adsorbent AST-120 decreases serum levels of AGEs in patients with chronic renal failure. *Mol Med.* 2006; 12: 180-184.
- 26) Poulsen MW, Hedegaard RV, Andersen JM, et al. Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. *Food Chem Toxicol.* 2013; 60: 10-37.
- 27) Mæhre HK, Dalheim L, Edvinsen GK, et al. Protein determination: Method matters *Foods.* 2018; 7(1): 5.