

The little-known metabolic process linked to ageing

Similar to minimizing oxidative stress, minimizing glycative stress throughout life has the potential to promote healthy ageing, Japanese scientists say.

Produced by

nature
custom media



【Nature 記事の補足解説】 [青字部分は補足解説した箇所です](#)

老化に関連するあまり知られていない代謝プロセス
酸化ストレスを最小限に抑えるのと同様に、生涯を通じて糖化ストレスを最小限に抑えることは、健康的な老化を促進する可能性があるとする日本の科学者は述べています。

一般社団法人 糖化ストレス研究会（Society for Glycative Stress Research）の科学者たちは、糖化ストレスが老化とどのように関連しているかを調査しています。

糖化は糖分子がタンパク質または脂質に結合すること、一方で、過剰な活性酸素種が細胞や組織に損傷を与える酸化は、どちらも老化に関連する代謝プロセスであり、それぞれ糖化ストレスと酸化ストレスにつながります。

「しかし、糖化ストレスの重要性は見過ごされ、酸化ストレス反応への注目の影に覆われてきました」と、同志社大学（京都）のアンチエイジング医学の専門家である米井嘉一氏は述べています。米井氏は、東京に拠点を置く糖化ストレス研究会のメンバーとともに、糖化ストレスが老化にどのように影響するかについての研究を行い、その影響について一般の人々を教育すること※で、この状況を変えようとしています。[※GS ケア認定講座を示しています](#)

糖化ストレス要因

酸化ストレスと糖化ストレスはどちらも有害なタンパク質修飾をもたらしますが、酸化ストレスは、不安定で細胞内の他の分子と容易に反応する活性酸素種の過剰産生によるものです。糖化ストレスは、血流中のアルデヒド（炭素-酸素二重結合と炭素-水素単結合 (-CHO) を含む有機化合物）が過剰に存在することによるものです。

酸化ストレスは、汚染、紫外線、有害物質などの環境要因に大きく影響されま
す。しかし、「糖化ストレスはライフスタイル、特に食事と密接に関連していま
す」と米井氏は言います。

彼は、過去 70 年から 80 年の日本のライフスタイルの変化、特に脂肪や炭水化
物からの消費カロリー数の増加、運動の減少などによって糖化ストレスが強ま
り、2 型糖尿病をはじめ、メタボリックシンドローム、脂質異常症、肥満、その
他さまざまな変性変化などの老化に関連する疾患の発症率の増加の重要な要因に
なっていると主張しています¹⁾。

糖化ストレスの反応過程では、炭水化物または脂肪酸に由来するアルデヒド
は、体内のタンパク質、核酸、または脂質と相互作用します。アルデヒドがタン
パク質に結合すると、終末糖化産物(AGEs)が生まれます。このような修飾タン
パク質は機能が低下し、プロテアーゼ（タンパク質を分解する酵素）に対し難分
解性になる、と米井氏は言う。

例えば、糖化インスリンはインスリン受容体に結合しなくなることから、糖化
ストレスは 2 型糖尿病の発症においても深く関わっています。AGEs は、炎症
を誘発する特異的受容体（RAGE）にも結合します。炎症とタンパク質機能の喪
失の両方が老化を促進すると考えられていると、京都大学で代謝を研究する食品
科学者の佐藤健司氏は言います。

糖化ストレスに対する体の防御には、酵素（ALDH, GAPDH）が重要な役割を
果たします。例えば、アルデヒドの酵素的分解に必須の分子であるニコチンアミ
ドアデニンジヌクレオチド(NAD⁺)は、その過程で補因子として消費されます。

その結果、NAD⁺が減少して、ミトコンドリアの呼吸機能（TCA 回路）が乱れ
ると、東海大学（熊本）のメタボリックシンドロームの専門家である永井竜児氏
は説明します。これにより、代謝中間体であるフマル酸が蓄積し、サクシニル修
飾として知られる反応により、タンパク質中のアミノ酸システイン上のチオール
基（硫黄と水素で構成される-SH 基）と反応して、2SC としても知られる S-(2-

サクシニル)システインが形成されます。チオール基は、機能的なタンパク質3次元構造や酵素の活性部位に不可欠なジスルフィド結合の形成に重要です。したがって、アルデヒドの分解に関与する酵素が機能不全になり、糖化ストレスは負のスパイラル（悪循環）に陥り、問題はますます悪化することになります。

NMN（ニコチンアミドモノヌクレオチド）補充はNAD+不足に対して効果的な治療法の一つです²⁾。

肥満との関係

永井氏と彼のチームは、この負のスパイラルが老化とどのように関連しているかを理解したいと考えていました。永井教授らのグループは、マウスモデルにおいて、AGEsと同様に脳内の2SC蓄積が加齢とともに有意に増加することを示し、マウスの加齢に伴う脳機能低下に2SCが関与している可能性を示唆しています³⁾。

細胞研究では、2SC修飾が肥満やメタボリックシンドロームに大きな役割を果たしているように見えることも発見しました。脂肪組織の主要な細胞である脂肪細胞を高グルコース条件で培養したところ、約60種類の2SC修飾タンパク質が検出されました⁴⁾。

最も重要なことは、この研究により、グルコースと脂肪酸のレベルを調節するのに助けるホルモンであるアディポネクチンの2SC修飾が明らかになったことです。この修飾により、脂肪細胞からのホルモンの重合と分泌が阻害されました。「この機序によって、肥満の人に観察されるアディポネクチン分泌の減少が説明できるだろう」と永井氏は言います。

糖化ストレスは、食事や生活習慣と密接に関連しています。

アルデヒドは、糖代謝だけでなく、脂肪酸の過酸化にも由来することは、酸化ストレスと糖化ストレスの相互作用があることを示しています。糖分と脂肪分を多く含む食事は、「ダブルパンチで私たちの体を攻撃します」と米井氏は言います。

米井氏らは、糖化ストレスが認知症と関連しているかどうかを調べることに興味を持っていました。ラットの脳から摘出したミクログリアを用いた細胞培養事件では、脳の「ハウスキーピング」細胞であるミクログリアが、アミロイドβ

(プラークとしての蓄積が認知症の特徴である) が糖化されることによって、アミロイドβを貪食する能力が低下することが示しました⁵⁾。米井らの研究では、脂肪細胞由来間葉系幹細胞の培養上清(セクレトーム)がミクログリアのアミロイドβ貪食能が活性化することが示されています⁶⁾。同じ実験モデルで大腸菌(*E. coli*)や枯草菌(*Bacillus coagulans*)由来の細胞外小胞(EVs)によってもアミロイドβ貪食能が活性化しました⁷⁾。前者ではリポポリサッカライド(LPS)の寄与が大きいと想定しています。

永井氏は、AGEsと2SCの精密な定量法の進歩により、糖化ストレスマーカーと加齢性疾患を関連付ける研究が増えていると述べています。アルデヒド、特に脂肪酸の過酸化に由来するマロンジアルデヒドを定量するための感度がますます高くなる方法の開発を含む佐藤氏の研究は、糖化ストレスと老化との関連について、さらに多くの研究を促進するのに役立つでしょう⁸⁾。

知見の集積

これらの多くの研究を行っている研究者は全員、2011年5月に設立された糖化ストレス研究会のメンバーであり、糖化ストレスの理解と教育の重要性が高まっていることを認識しています。

この学会は、*Glycative Stress Research* というジャーナルを発行しており、200人以上の会員がおり、その多くが予防医学、公衆衛生、睡眠、腸内細菌叢、内分泌学、運動に関連する分野で働いている科学者です。本学会の研究テーマは、糖化ストレスのメカニズム、その体への影響、防御メカニズム、酸化ストレスとの違い、可能な対策などです。

「私たちの生涯を通じて細胞分裂や増殖に関与する幹細胞や前駆細胞を糖化ストレスから保護することは非常に重要です」と米井氏は付け加えます。何故なら、幹細胞や前駆細胞は「脱メチル化反応に伴うホルムアルデヒド生成」という糖化ストレスと闘っているからです。細胞分裂の過程で生じる遺伝子のキズはDNA修復酵素によって修復されますが、この時に脱メチル化が起こります。組織や臓器の分化の過程では、分化に合わせて必要なDNAと不必要な遺伝子が取捨択一され、メチル化と脱メチル化によって制御されます。メチル化に比べて脱メチル化反応は少ないと言われていますが、脱メチル化後にはホルムアルデヒドが生じます。この状態に糖や脂肪由来アルデヒドが加わると、胎児の成長に重篤な悪影響を及ぼすのです。飲酒や喫煙が加わればさらにアルデヒド負荷が増します(糖化ストレスの亢進)。これらが新しい仮説です。この分野の基礎研究と臨床研究は、東京に拠点を置くナチュラルハーモニッククリニック表参道の共同研究チーム

によっても支援を受けています。基礎研究として幹細胞の糖化ストレス対策（GS ケア）があります。培養細胞は継代培養や培養液交換の度にアルデヒドが発生し、細胞内に AGEs が蓄積し、徐々に細胞老化を起こします。幹細胞は通常細胞の培養に比べて高濃度グルコースが必要であるため、糖化ストレスによる障害が強く表れます。幹細胞の GS ケアによって質の高い培養幹細胞ならびに培養上清（セクレトーム）が得られるのです。臨床試験（パイロット試験）では、高齢認知症患者に対しセクレトームを点鼻投与した結果、軽症から中等度の症例で認知症スコアが改善することを森田祐二氏らが報告しています⁹⁾。

米井氏は、日本の食生活のグローバル化が日本における糖化ストレスの増加につながったと主張し、その証拠として低出生体重児の増加を挙げています。

低出生体重児の原因は妊婦の飲酒と喫煙が原因、両者ともアルデヒド過剰（糖化ストレス）が関与しています。これらの所見も米井の仮説を支持しています。胎生期の糖化ストレスは中枢神経系の発育にも悪影響があるので、幼くして認知症リスクが生じる可能性があるのです。

糖化ストレス研究会の研究チームと公益財団法人 医食同源生薬研究財団と国内自治体が産官学の叡智を結集して進めている「次世代エイド(Next Generation Aid)」というプロジェクトは、幹細胞や前駆細胞が最も活発な子宮内胎児の段階から糖化ストレス対策（GS ケア）を始めて、生涯を通じて、糖化ストレスを最小限に抑えることを目指しています。目標は、糖化ストレスが少ない状態で次世代の子供たちを生み出し、彼らが年をとったときに健康を保つことです」と米井氏は言います。平均寿命の定義は 0 歳児の平均余命です。妊娠中の環境を適切に保たないと、生まれた赤ちゃんが平均寿命を全うできない可能性があります。だからこそ妊娠中からの GS ケアが大切なのです。

そのために、6つの自治体（大阪府和泉大津市・田尻町、島根県安来市、長野県南箕輪村、沖縄県宮古島市、熊本県人吉市）と協定を締結し、妊婦に消化しやすい玄米加工米を提供し、学校給食に取り入れることになりました。米井氏によると、玄米に含まれる栄養素は、食後の血糖値の急上昇を抑制し、AGE の形成を抑制し、高脂肪食への依存を減らすのに役立つ可能性があり、それによって糖化ストレスを軽減する可能性があると言います。今回の介入によって、低出生体重児の数と割合が減ることが示されています。糖化ストレスは中枢神経の発育にも悪影響を及ぼす可能性があります¹⁰⁾。私たちは、生まれた赤ちゃんが小学生になった時まで経過を見守る予定です。発達障害などの発症数と割合が減り、健康な子供たちが増えるのではないかと期待しています。

研究者たちは、これらの活動が糖化ストレスの問題の理解と認識の向上につな

がり、それに対処するための解決策を推進することを望んでいます。「糖化ストレスのメカニズムを理解し、その予防に取り組むことは、社会的に大きな意義があると考えています」と米井氏は語ります。

参考文献 青字は追加文献

- 1) Yonei Y, et al. Glycative Stress Res. 11, 79-93 (2024). [doi:10.24659/gsr.11.2_79](https://doi.org/10.24659/gsr.11.2_79)
- 2) [Morita Y, et al. Glycative Stress Res. 9, 33-41 \(2022\). doi:10.24659/gsr.9.2_33](https://doi.org/10.24659/gsr.9.2_33)
- 3) Katsuta N, et al. Amino Acids 54, 653-661 (2022). [doi:10.1007/s00726-022-03130-y](https://doi.org/10.1007/s00726-022-03130-y)
- 4) Nagai R, et al. J Biol Chem 282, 34219-34228 (2007). [doi:10.1074/jbc.M703551200](https://doi.org/10.1074/jbc.M703551200)
- 5) Yonei Y, et al. Glycative Stress Res. 9, 135-145 (2022). [doi:10.24659/gsr.9.3_135](https://doi.org/10.24659/gsr.9.3_135)
- 6) Yonei Y, et al. Glycative Stress Res. 11, 192-203 (2024). [doi:10.24659/gsr.11.4_192](https://doi.org/10.24659/gsr.11.4_192)
- 7) [Haasbroek K, et al. Glycative Stress Res. 12, 25-38 \(2025\). doi:10.24659/gsr.12.1_25](https://doi.org/10.24659/gsr.12.1_25)
- 8) Sato K, et al. Glycative Stress Res. 9, 129-134 (2022). [doi:10.24659/gsr.9.3_129](https://doi.org/10.24659/gsr.9.3_129)
- 9) [Morita Y, et al. Glycative Stress Res. 11, 103-110 \(2024\). doi:10.24659/gsr.11.3_103](https://doi.org/10.24659/gsr.11.3_103)
- 10) [Ukezono M, et al. Glycative Stress Res. 11, 204-211 \(2024\). doi:10.24659/gsr.11.4_204](https://doi.org/10.24659/gsr.11.4_204)