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

アンチエイジングの目標は、老化の危険因子を減らして、日々の健康増進と健康長寿を達成することにある。我々は老化危険因子の中で糖化ストレスに焦点を当てた研究を行っている。還元糖やアルデヒドと生体内蛋白との反応により生成される糖化最終生成物（AGEs）が蓄積すると、糖尿病合併症をはじめ生活習慣病や老化に伴う退行性変化が発症しやすくなる。さらにAGEsは特異的受容体RAGE（Receptor for AGEs）と結合し、炎症性サイトカイン産生を介し、組織や細胞障害を引き起こす。一方で近年の百寿者研究は、糖尿病の既往を有する百寿者は6%と極めて少ないことを明らかにした。これは糖化ストレスが強いと百歳の壁が越えるのが困難であることを示唆している。

糖化ストレスが新しい概念であるにもかかわらず、内閣府主導のSIP 次世代農林水産業創造技術『次世代機能性農林水産物・食品の開発』プロジェクトにおいて『抗糖化機能性食品の確立』の課題で平成26年より5年間で約5千万円の研究費を獲得できた。抗糖化機能を有する次世代型機能性食品ができれば我が国の農林水産品の付加価値が高まり、糖化ストレス対策の実践により国民の健康増進が期待できる点を研究助成申請書に強調した。社会には糖化ストレスがあふれており、それを制することの意義は大きいことが理解された結果であろう。現代はまさに糖化ストレスと戦う時代なのである。

平成28年5月22日、食品化学新聞社と共催でifia会場にて第10回糖化ストレス研究会を開催、国内の研究者と企業関係者が一堂に会した。その活発な討議の内容を6回にわたる連載で紹介する。

次世代機能性農林水産物における新規機能として、我々は抗糖化作用が重要と考え、昨年に続きSIPプロジェクトの成果について報告した。糖化ストレスを減らす方法としては①アルデヒド生成の元になる還元糖・脂質の急激な上昇を遅らせる、②AGEs生成を抑える、③AGEsの分解・排泄を助ける、④AGEs／RAGE系シグナルの活性化と連鎖反応を抑える、がある。①については様々な条件で食後血糖試験を行い、野菜を先に食べることの重要性、主食と副食の組合せ、食酢や酢酸・クエン酸、難消化性デキストリンなど食物繊維の影響や効能について検証してきた。③についてはザクロに含まれるオイカルバニン・シアニジン・ポメグラリグナン、ヒシのエラジタンニン、ローズマリーのロズマリン酸、ノニ・サンシュユ・オリーブのイリドイドのAGEs架橋切断作用が知られている。

②については、これまでに500種以上の食品素材から実験的にAGEs生成を抑制する素材のスクリーニングを行い、機能性成分の生成・同定に努めてきた。ifiaにおいても様々なAGEs生成抑制食品素材が紹介されている。糖化反応は非酵素的化学反応であるので、AGEs生成は反応器質の量、温度、反応時間に依存する。従って*in vitro*での反応は生体内でも同様に生じる。我々は、運動器の障害（ロコモーティブシンドローム・ロコモ）の要因の一つである変形性関節症についてはエラスチンやII型コラーゲンの糖化が発症と進展に関与するとの仮説をたてた。糖化抑制のターゲットをアルブミン、I型コラーゲンからロコモ関連蛋白に拡大し、ロコモ対策に有効な機能性素材の開発を目指している。

SIPプロジェクトは成果目標として、産学連携研究や特許出願、論文発表に加えて、社会への実装など出口戦略を重視している。その一環として、抗糖化作用の検証方法を標準化する目的で、ロコモ関連蛋白に対する抗糖化活性評価キット（コスモバイオ）の製品化に協力した。昔から経験的に糖代謝改善作用が知られている食品素材は、よく調べてみると、血糖上昇を遅延させ食後高血糖を改善させる作用、AGEs生成抑制作用、AGEs分解促進作用という具合に、糖化ストレスをどこかの段階で減らす作用が明らかになる場合が少なくない。既知の素材でも新規機能が見つかることがあり、糖化ストレス研究に期待がかかる。また、AGEs生成抑制活性が強い野菜、果実、茶、ハーブ、発酵食品が明らかにされたことから、今後は管理栄養士の方々を巻き込んで、糖化ストレス対策として「何をどの程度食べれば良いか」についても、一般消費者向けに提示してゆきたい。このように糖化ストレス研究会では様々な出口戦略活動を行っている。終わりに学術誌「Glycative Stress Research」を紹介しよう。本誌の特徴は査読有りオープンアクセス方式で、英文原著に加え日本語翻訳版を同時掲載できること、希望者には邦文原稿を先に投稿してもらい、後に査読・修正・英文原稿作成といった手順が可能なことなど、極めてユニークなジャーナルである。多くの研究機関や企業に糖化ストレス研究にご参画して頂き、その成果を迅速に国内外に発信してもらいたいと願っている。

第1回 糖化ストレスとは

AGEsの影響と育成抑制

米井 嘉一