

連載 糖化ストレスと 戦う時代2



一般社団法人 糖化ストレス研究会 理事長
同志社大学生命医科学部糖化ストレス研究センター 教授
米井 嘉一

連載最終回として糖化ストレス研究の今後に展開について述べたい。糖化に関する認識は広まりつつあるものの、どうしても糖尿病をからめた議論が多くなり、血糖値が主眼となりがちで、本質的な部分が変わりにくい。糖化ストレスの概念を明確に表わすためにはどうしたらよいか、色々考えてきた。

現在、私たち研究室ではグルコース、フルクトースなどの還元糖や3-デオキシキシグルコンン(3D G)、グリセルアルデヒド(GA)、グリコロール

デヒド、アセトアルデヒド、グリオキサール(GO)、メチルグリオキサール(MGO)などのアルデヒド基を有する化合物と蛋白を反応させて糖化最終生成物(AGEs)を作成し、これらのAGEsの作用の違いについて検証を進めている。生体にとって最も危険なのはGA由来AGEs、金沢医科大学竹内正義教授はToxic AGEs(TAGE)と呼んでいる。化学式を眺めてみると、グルコースは99%以上が環状体として存在するが、一部は開環してアルデヒド基が露出している。同じくフルクトースは環状構造から開環するとケトン基が露出し、これは分子内置換によりアルデヒド基に容易に変化する。フルクトースからは代謝の過程でGA、3DG、MGOが形成される。結局はこれらのアルデヒドが蛋

白を修飾するのである。話を単純化すれば「悪者はアルデヒド」、漢字表記は「醛」である。糖化ストレスとは、過剰に生成された醛が生体内の蛋白や脂質を変性させ、炎症や組織障害を惹起する一連の反応。その実態は糖化ストレスなのである。この字は実に便利である。中国人が見れば「CHOを意味し、醛と書けばグリオキサール(GO)が容易に連想される。敵の姿が露わになれば、新たに色々なことが見えてくる。進化の過程で生体は敵がいかに危険かを知っており、敵に対する備えを周到に準備していることがある。

第一はアルデヒド脱水素酵素、アセトアルデヒドのみならず他の危険なアルデヒドをより安全なカルボン酸に変える。この酵素活性がヘテロで弱い者は飲酒後

にアセトアルデヒドが血中に残り、顔面紅潮(フラッシュング)や心悸亢進を起しやすい。ビール一杯で顔

敵はアルデヒド(醛) 糖化ちゃうねん、醛化やねん

第4回

が赤くなるタイプの人は飲み過ぎに要注意である。

第二はグリオキサール

ス、グルタチオンの力を借

りてMGOを乳酸に変える。MGOも蛋白との反応性が強いアルデヒドである。アルツハイマー型認知症の病態形成においてβアミロイドの糖化が近年注目されているが、この現象にはMGOやMGOがリジンと結合して生成されたMOLD(メチルグリオキサール-リジン-ダイマー)と呼ばれるAGEsが深く関わる。

そして最大の守護神はなんとといってもGAPDH(グリセルアルデヒド 3リン酸脱水素酵素)である。GAPDHは細胞質内蛋白の15~20%を占めるほど大量に存在し、moonlighting蛋白として多機能を有し、最も危険なAGEsを生成するGAを代謝する酵素である。細胞は自分たちの生存を脅かす物質を知っており、それに対し万全の備えを整えているのである。多種多様なAGEsができる前にアルデヒド(醛)の段階で敵を絶つという実に見事な戦略と言える。

糖尿病の治療は確かに高

グルコース血症を改善し、糖化ストレスを大きく減少させるが、問題はそれだけではない。同じくHbA1c 7.5%であっても合併症を起す者、起さない者に別れるのは醛の量的質的な違いが原因であり、生成されるAGEsの違いに因る。還元糖だけでなく、中性脂肪、非HDLコレステロールやアルコール由来の醛についても念頭に置き、あるゆる側面から総合的に糖化ストレスを減らすことを目指すべきである。ifia JAPAN 2018会期中に開かれる第15回糖化ストレス研究会の標語は「敵はアルデヒド(醛)：糖化ちゃうねん、醛化やねん」に決めた。アルデヒド(醛)を悪者にするという広報戦略は、糖質・炭水化物ばかりを悪者扱いしないという点で、より多くの人たちから共感、賛同が得られるに違いない。皆の力を結集して、次世代型抗糖化機能性食品の研究開発が飛躍的発展をとげるよう期待している。