

連載 糖化ストレスと 戦う時代3

～血糖スパイクがアルデヒドスパークを惹起！～



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

2018年5月にiFfi a/HFE JAPAN2018共催で開催された第15回糖化ストレス研究会の報告を4回の連載として報告する。産学連携は本会の大 きな特色であり、今回は「産」チームとして三和製粉工業、三生医薬、吉野家ホールディングス、「学」チームとして愛媛大学(伊賀瀬道也)、琉球大学(益崎裕章)、同志社大学(米井嘉一)が発表した。

我々は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』として5年間のプロジェクトに参画、与えられたテーマは「抗糖化機能を有する次世代機能性食品の研究開発」、今年には最終年度である。SIP活動のおかげもあり、糖化ストレスの概念とその対策の重要性が周知され、糖化ストレスから組織障害に至る過程についても徐々に説明は進んできた。もともとは食品中のメイラード反応と同様の機序で糖化最終生成物(AGEs)が生成されると考えられていたが、37℃程度の温度条件にもかかわらず、体内での反応速度は予想より早いこと、還元糖、脂質、酒由来アルコールに起因する複数経路が存在することがわかった。これらの経路に共通するのはアルデヒド官能基(-CHO)で、非常に強い反応性を有する物質である。前回の研究会では「敵はアルデヒド(醛)！糖化ちゃうねん、醛化やねん！」をテーマとして掲げた。

顕著な食後高血糖は血糖スパイクと呼ばれ、血管内皮障害をはじめとする組織障害を起しやすい。グルコースの一部が開環してアルデヒド官能基が露出するため、連鎖反応により同時多発的に多種の中間体アルデヒドが生じることが明らかとなり、我々はこの現象をアルデヒドスパークと名付けた。グリオキサール、メチルグリオキサール(MGO)、3-デオキシグルコンは中間体アルデヒドの代表である。アルデヒドは生体内蛋白との反応性に富み、血管内皮細胞障害を始めとする組織細胞障害を引き起こす。しかもとても大きな脅威は、アルデヒドが血中及び組織液中の糖類(グルコース、ペントース、フルクトースなど)や蛋白及び細胞表面上の糖鎖と反応、解裂を惹起し、連鎖反応的に別のアルデヒド(グリセルアルデヒドなど)を生じることにある。

はアルデヒドスパークの予防につながる。最近では社会実の意義はこれまで以上に重要である。アルデヒドスパーク制御を目的とした新規

SIP 「抗糖化機能を有する次世代機能性食品の研究開発」

第1回

機能性物質(MGOトラップ剤など)の開発、知財管理は今後益々活発化するであろう。公的研究費の特色とし

て、単に論文を書けば良いのではなく、最近では社会実装に重きを置いている。特許出願は当然、研究成果を生かした製品を市場に登場させること、企業との緻密な連携(我々の場合は養命酒製造)が要求される。この風潮の良し悪しについての議論は脇に置くとして、とにかく期限内に2種の成果物を世に出すことに成功した。

第1弾はAGEs生成抑制作用を有するマンゴスチン抽出物、マクロファーシンのAGEs/RAGEシグナル応答を抑えて炎症性サイトカイン産生(TNFαなど)を減らす甜茶、食後血糖上昇を緩和する黒酢を成分とする糖化ストレス対策飲料「養命酒の黒酢」である。試験品群(「養命酒の黒酢」12週間摂取)と対照群(プラセボ摂取)の2群(各12名)で行った二重盲検試験においては、皮膚AGEs蛍光強度および皮膚弾力性の改善(群間有意差あり)を認めた。本製品は調剤薬局を中心に販売されている。

第2弾の主成分はクロモジ抽出物である。日本固有樹木のクロモジは香りの高い精油成分を幹と枝に含み、生薬「烏樟(うしゅう)」として養命酒の原料に用いられている。我々は、クロモジ抽出物が強いAGEs生成抑制活性、AGEs分解促進活性、抗酸化活性を有すること、ストレプトゾチン誘導糖尿病ラットを用いた試験では、白内障および腎症の進展を遅らせることを確認した。ヒト安全性試験においてもクロモジの安全性が確認された。クロモジ抽出物は抗ウィルス活性を有するため、一足先に「クロモジ抽出物配合錠」のインフルエンザ感染予防効果を確認した。ヒトにおけるクロモジの糖化ストレス軽減効果の検証試験については鋭意準備中である。

糖化ストレス研究は世界と比べても現在のごとく日本がもっとも進んでいる。我々がSIPに参加したことにより、糖化ストレスに関する基礎研究が進み、糖化ストレス軽減という新規機能性食品を生むに至り、基礎研究から臨床への橋渡しに貢献できたと考えている。