# 「超高齢化社会における抗糖化の最新の調査研究と食品開発」

## 食品ニューテクノロジー研究会定例セミナー

## 老化危険因子としての糖化の意義とメカニズム

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（医学博士）米井 嘉一氏

最終生成物（AGEs）が蓄積すると、老化に伴う退行性変化が生じる。

さらにAGEsは特異的受容体RAGE（Receptor for AGE）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。

白内障ではクリスタリンの糖化、アルツハイマー型認知症ではβアミロイドの糖化、骨粗しょう症では骨コラーゲンの糖化、皮膚では現代はまさに糖化ストレスと戦う時代だ。

チンの糖化に加えAGEs蓄積による黄ばみ形成という具合に糖化の影響は多岐にわたる。

一方で百寿者研究によれば、糖尿病の既往を有する百寿者は6%と極めて少ない。糖化ストレスが強いと百歳の壁を越えるのが困難であることを示している。糖尿病や脂質異常症など糖化ストレスの強い疾病が増えつつある。その対策は急務だ。

生体内の糖化反応も食品のメイラード反応と同様の機序で進行すると当初は考えられていた。しかし37度C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く、還元糖、脂質、アルコールに起因して複数経路が存在することが分かった。

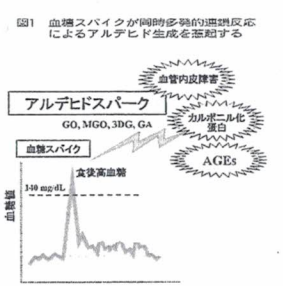



図1　血糖スパイクが同時多発的連鎖反応によるアルデヒド生成を惹起する

共通するのはアルデヒド基で、非常に強い反応性を有する。近年、顕著な食後高血糖は血糖スパイクと呼ばれ、血管内皮障害を引き起こしやすく、心臓脳血管イベントのリスク上昇の要因となることが示されている。

グルコースは一部が開環してアルデヒド基が露出し、連鎖反応で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った。

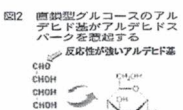



図2

われわれの研究室のアルデヒド測定法の検証のために行った添加回収試験で、グリオキサール（GO）、メチルグリオキサール（MGO）、3デオキシグルコソン（3DG）の個々について行うのではなく、混合カクテルを血清に添加することで実験を1回でまそうとしたところ、計算値の50倍以上のアルデヒドが生成されたことに端を発する。

われわれはこの現象を「アルデヒドスパーク」と名付けた（図1）。

グルコースは99%以上が環状型を呈するが、一部は開環してアルデヒド基が露出した鎖状型として存在することから、その意義はこれまで考えられてきた以上に重要だ。

アルデヒドスパーク制御を目的とした新規機能性物質（アルデヒドトラップ剤など）の研究開発は今後ますます活発化するものと期待している。

おそらく秒単位で、開裂・分解で多種のアルデヒド（GO・MGO・3DG・グリセルアルデヒド「GAなど」）を生成する連鎖反応が惹起されると予測される。

アルデヒドは反応性に富むため、血管内皮障害をはじめとする細胞組織障害を引き起こし、アルデヒド濃度は短時間で平衡状態に収束する。

糖化ストレスの観点からみると、食後高血糖の予防はアルデヒドスパークの予防につながることから、その意義はこれまで考えられてきた以上に重要だ。

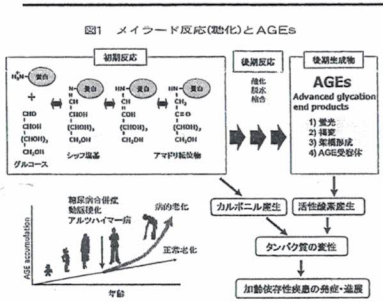
アルデヒドスパーク制御を目的とした新規機能性物質（アルデヒドトラップ剤など）の研究開発は今後ますます活発化するものと期待している。

## AGEs（終末糖化産物）測定技術と抗糖化食品の開発

### ～メイラード反応：古くて新しい反応が生体及び食品に及ぼす影響～

東海大学農学部バイオサイエンス学科
食品生体調節研究室
教授（医学博士）永井 竜児氏

図1　メイラード反応（糖化）とAGEs




年以上前に報告された現象であり、発見者の名前に由来して「メイラード反応」、あるいは、より簡便に「糖化」とも呼ばれている。

本反応の名前は普段あまり耳にしないが、実は味噌や醤油などわが国の伝統食品からはじまり、コーヒーやビール、など芳香の高い褐色の嗜好（しこう）品、食品の保存、加熱調理に伴う褐変化、栄養価の低下に関する反応で現象であり、発見者の名前に由来して「メイラード反応」、あるいは、より簡便に「糖化」とも呼ばれている。

グルコースなどの還元糖とタンパク質のアミノ基が非酵素的に反応し、終末糖化産物であるAGEs（advanced glycation end-products）が生成する（図1）。同反応は食品の褐変反応として100

医療分野では糖尿病患者の血糖コントロールマーカーとして世界的に測定されているヘモグロビンA1c（HbA1c）も本反応の前期生成物であるアマドリ転位物に相当する。

さらに、糖質および脂質代謝異常、炎症反応などで反応性の高いジカルボニル化合物が生成し、生体タンパク質をAGEs化することで、酵素の活性を低下、骨格タンパク質の構造を変化させるなどを引き起こし、病態進展に関与することが報告されている（図1）。

野ざらしにされ管理状態の悪い自転車が早く錆びてしまうように、体にストレスを与える生活習慣が継続すると、生体タンパク質へのAGEs蓄積が高進する。その後、タンパク質の代謝に伴ってAGEsも徐々に排泄されると考えられているが、生体にはAGEsを認識する受容体であるRAGE（Receptor for AGE）も存在し、AGEs蓄積がきっかけとなり炎症反応がさらに進行する原因にもなることが報告されている。

つまり、生活習慣病などで蓄積が促進したAGEsが血管内皮細胞などに発現するRAGEに認識され、炎症反応を引き起こす。その結果、酸化・炎症反応でAGEsの生成はさらに促進されるという悪循環が起こると考えられる。

糖尿病を発症すると5年ないし10年ほどで糖尿病合併症の発症リスクが上昇するが、いまだにその病態の予測マーカーは存在しない。

近年、糖尿病合併症の発症でAGEsの生体蓄積が上昇していることから、AGEsの生成を抑制して合併症の進展を抑制、あるいは生体AGEsの測定から合併症の発症リスクを評価する試みが行われている。特に、糖尿病合併症の一つである大血管および細小血管障害は、一度進行すると治療で完治することが困難である場合が多く、その予防が重要と考えられている。

そこで、症状がでる前から摂取可能な食品成分からAGEsの生成を抑制する化合物を見いだす試みが世界的に行われている。

これまでにわれわれは、糖質代謝、脂質代謝、ミトコンドリア異常などから生成するAGEsをトリプル四重極型質量分析装置（LC-MS/MS）で測定し、生体のいかなる組織にどのようなAGEsが生成するか、また病態で変動するかを検討してきた。

同時に、被験者の血液などの採取は医療従事者の関与が必要となるため、われわれはAGEsが有する蛍光特性を利用して、非侵襲的に経皮蛍光を測定し、生体AGEsを評価することを検討している（図2）。

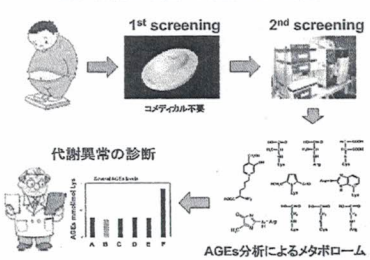



図2　AGEsの簡易分析と精密分析の必要性

また、生体AGEsを正確に、かつ迅速に測定できることで、AGEs生成阻害材の評価も可能となり、今後、生活習慣病予防を目的とする機能性食品の開発にも貢献できると考えられる。

### 食品ニューテクノロジー研究会入会案内

食品ニューテクノロジー研究会は、食品企業の製品開発担当者、研究者を対象とした勉強会です。活動、入会などについての問い合わせは、食品ニューテクノロジー研究会事務局、電話03・3537・1310（担当＝中山）まで連絡ください。詳しい資料を送ります。

http://bit.ly/2Kd3f3

次回＝12月20日「フロウイルス対策と有効塩素測定のためのニューテクノロジー」／座長・堀田国元機能水研究振興財団理事長

「新技術開発」欄は中山清美が担当しました。