

糖化ストレスの評価法と抗糖化食品の開発

同志社大学大学院 生命医科学研究科 糖化ストレス研究センター 八木 雅之、米井 嘉一

1. 糖化と糖化ストレス

2009年秋頃から化粧品・美容・健康食品・アンチエイジングの分野において「抗糖化 (anti-glycation)」をキーワードとした素材、製品、生活習慣などが注目を集めている。「糖化」は「メイラード反応」とも呼ばれ、1912年にフランスの科学者L.C.Maillardによって発見されたアミノ酸・蛋白質と還元糖の非酵素的な化学反応である¹⁾。

生体における糖化は血中のグルコースと生体を構成する蛋白質が非酵素的に反応し、シッフ塩基 (schiff base) の形成を経てアマドリ転移により不可逆的な物質である糖化蛋白質となり、その後3-デオキシグルコソン (3-deoxyglucosone : 3DG)²⁾、グリオキサール (glyoxal:GO)³⁾、メチルグリオキサール (methylglyoxal:MGO)⁴⁾、グリセルアルデヒド (glyceraldehyde)、

グルタルアルデヒド (glutaraldehyde) などのカルボニル化合物を中心とする中間体生成を経て、蛋白質糖化最終生成物 (advanced glycation endproducts : AGEs) の生成に至る反応である。狭義の糖化反応はこれら一連の反応過程を意味する⁵⁾。

しかし生体の糖化を幅広くとらえれば、アルコール等の分解によって生成するアルデヒドと蛋白質との間に生じるカルボニル化生成物、高血糖状態に伴うTCAサイクル中のフマル酸の増加によって起こるサクシニル化生成物なども含まれる。また、生体中のAGEs蓄積やAGEsの生成に伴う蛋白質架橋の形成は様々な組織や細胞に生理的あるいは物理的障害を与える。さらにAGEsは受容体であるRAGE (receptor for AGEs) と結合し、細胞内シグナルの活性化により炎症性サイトカインの生成を惹起する。RAGE以外にもAGEs

をリガンドとして認識する細胞表面受容体は多数報告されている。一方、酸化・糖化により生成した老化蛋白質はプロテアソーム (proteasome) や酸化蛋白質分解酵素 (oxidized protein hydrolase : OPH) によって分解される機構も存在する。これらは生体内AGEsの排泄経路である。高血糖に伴う還元糖やアルデヒド負荷による生体ストレスと、その後の反応を総合的に捉えた概念は、糖化ストレス (glycation stress) と呼ばれている (図1)⁶⁾。

糖化ストレスが最も顕著に現れた病態の一つには糖尿病がある。糖尿病の三大合併症である神経障害、網膜症、腎症では組織中にAGEsが大量に蓄積する。一般的に160mg/mL以上の高血糖状態では糖化ストレスが強い。またアルコールの過剰摂取や高中性脂肪血症・高LDLコレステロール血症によって体内にアルデヒドが高濃度に生成している状態も糖化ストレスが強い。皮膚の糖化やAGEsの蓄積は肌のくすみや弾力性低下の要因となり皮膚老化を進展させる。糖尿病患者の皮膚弾力は非糖尿病患者と比べて低下している (図2)⁷⁾。

糖化ストレスは高血糖、カルボニル化合物、アルデヒドの生成・蓄積により亢進する。これら一連の反応は紫外線や酸化によって加速する。抗糖化は狭義の糖化反応だけでなく、広い概念である糖化ストレスへの対策としてとらえる必要がある。

2. 糖化ストレスマーカー

糖化ストレスの評価には生体中のグルコースと蛋白質の非酵素的反応の過程で生じる様々な物質がマーカーとなる。血糖 (グルコース) は食後の高血糖状態を評価する観点から糖化ストレスマーカーと

図1 糖化ストレスの概念図

