

大会講演

糖化とアンチエイジング

米井 嘉一¹⁾ 八木 雅之¹⁾

抄 録

抗加齢（アンチエイジング）医学の観点から、加齢に伴う疾患や退行性変化に関わる糖化ストレスの概念を紹介する。抗加齢医療実践機関では、老化度を筋年齢・血管年齢・神経年齢・ホルモン年齢・骨年齢といった機能年齢として、老化を促進する危険因子を免疫ストレス・酸化ストレス・心身ストレス・糖化ストレス・生活習慣として評価している。糖化ストレスは酸化ストレスと並び重要な老化危険因子として位置づけられる。

果糖やブドウ糖などの還元糖と蛋白を構成するリジンやアルギニンが非制御的、非酵素的に結合して中間体を生成、さらに反応が進むと糖化最終産物（advanced glycation end products；AGEs）を形成する。AGEsは組織に沈着するほか、AGEs受容体（Receptor for AGEs；RAGE）と呼ばれる受容体に結合し、炎症を惹起する。また過剰のブドウ糖はTCAサイクルの障害を起こし、生じたフマル酸によって蛋白を構成するシステインと反応し、蛋白変性を生じる。脂質やアルコール由来のアルデヒドも同様の蛋白翻訳後修飾を起こす。糖化ストレスとはこれらを総合的に捉えた概念である。

たとえばアテローム動脈硬化は、酸化や糖化ストレスによってLDLコレステロールから生じた修飾物をマクロファージが貪食した結果、泡沫細胞となって血管内腔に集積して形成される。皮膚ではコラーゲン線維が糖化により架橋形成を起こし、線維間が固定される結果、皮膚弾力性の低下や硬化が生じる。

若くて健康な状態を保つためにはこれらの危険因子の管理が重要である。糖化ストレスを減らす方法として、①食後高血糖や急激なインスリン分泌を避ける食生活、②果糖ブドウ糖液糖など異性化糖を避ける、③加齢に伴って衰える筋肉量や内分泌機能を維持、④AGEs生成抑制物質など抗糖化物質の利用が挙げられる。本領域の研究が発展することで、抗加齢療法の新たな展開が期待できる。

(総合健診. 2012；39：596-601.)

キーワード 糖化ストレス、アテローム動脈硬化、コラーゲン、老化、予防医学

▶▶▶ はじめに —アンチエイジング医学とは—

抗加齢（アンチエイジング）医学は生活の質（quality of life；QOL）の改善と健康長寿を目指す学問であり、予防医学の範疇に属する¹⁾。

老化の表現型は、血管の老化（動脈硬化）、神経の老化（認知症・アルツハイマー病）、骨の老化（骨粗鬆症）というように個人差があり、また個々が抱える老化の危険因子はそれぞれ異なる。

抗加齢医療を実践する医療機関では、老化度を筋年齢・血管年齢・神経年齢・ホルモン年齢・骨年齢として評価する²⁾。老化危険因子として免疫機能・

酸化ストレス・心身ストレス・糖化ストレス・生活習慣について評価する。老化度と老化危険因子の代表的測定方法およびバイオマーカーについて表1に示した。

抗加齢医療を行う際は、老化度のうち最も機能年齢が高い項目と最も大きな危険因子を重点的に是正する。老化度のうち突出して老化している項目をなくし、全体のバランスをとることが重要である。一語で表わせば、アンチエイジングとは機能年齢の若返りであり、老化予防である。

1. 老化の仮説

抗加齢医学の中で老化の仮説として、重要な項目に酸化ストレス説とカロリーオーバー説がある。前者は分子レベルにおける酸化反応により生体内の

1) 同志社大学大学院生命医科学研究科
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

機能性蛋白や脂質、遺伝子が損傷され、疾病や老化による障害を惹起するという概念である。後者はカロリーオーバーによって寿命が縮むことが種々の動物実験で示されている。カロリーオーバーが引き起こす一連の変化については、酸化ストレスと対比されると理解しやすいこと、糖化反応が糖、脂質および蛋白代謝に関わることから、概念を幅広くとらえて糖化ストレスと呼んでいる^{3,4)}。糖化ストレスは老化を促進する危険因子の一つである。

2. 糖化ストレスとは

果糖やブドウ糖などの還元糖は塩基性溶液中でアルデヒド基とケトン基を形成する³⁾。また脂質の β 酸化や過酸化によっても同様にアルデヒド基とケトン基を生じる。アルデヒドとケトンはカルボニル基をもつことが特徴で、カルボニル基は電気陰性度の高い酸素原子に電子が引き寄せられて分極し、炭素原子は求核攻撃を受けやすくなる。これら反応基が蛋白を構成するリジンやアルギニンと非制御的に反応すると、機能性蛋白の機能障害が生じる。蛋白変性（翻訳後修飾）、老廃物の蓄積、TCAサイクルの障害、細胞内シグナル活性化や組織障害を惹起し、加齢に伴う退行性変化の大きな要因になる。糖化ストレスとはこれらの反応を総合的にとらえた概念である⁴⁾。

狭義のメイラード反応は、還元糖と蛋白質の非酵素的、非可逆的な反応により、シフ（Schiff）塩基の形成、アマドリ転移、さまざまな中間体形成を経て、糖化最終産物（advanced glycation end products；AGEs）の生成に至るまでの過程である。この反応は前期反応、中間体生成、後期反応の3つのパートに分けられる（図1）⁴⁾。

別の反応系として、細胞内の過剰なブドウ糖がTCA回路の反応不良を惹起し、フマル酸の増加が生じる過程がある。蛋白を構成するシステインと反応してS-(2-succinyl) cysteine (2SC) を形成する。蛋白質の修飾は生体内で機能障害を惹起する³⁾。細胞骨格蛋白、熱ショック蛋白、アディポネクチンなど、さまざまな蛋白が2SC化を受ける。

AGEs蓄積による組織・細胞障害に加えてRAGEと結合し、細胞シグナルを活性化し、炎症性サイトカイン生成を惹起する。RAGEは、細胞内シグナル伝達から細胞応答を生じAGE受容体として病態形成に機能的に働いている³⁾。

AGEs/RAGEシグナル伝達経路の代表は、細胞内酸化ストレスの増強とそれに引き続くras/MAPキナーゼ経路を介した転写因子NF κ Bの活性化である。これにより炎症性サイトカインが生成され、組織の炎症が惹起される。

糖化ストレスが顕著な病態は糖尿病に合併する神経症、腎症、網膜症である。これらの疾患では組織中に大量のAGEsが蓄積する。一般的に160mg/mlの高血糖状態になると糖化ストレスが強まる。また、アルコール摂取過剰や高中性脂肪血症・高LDLコレステロール（LDL-C）血症によるアルデヒド生成量が多い場合も糖化ストレスが強い。

糖化ストレスマーカーとして、中間体である3デオキシグルコソン（3DG）、グリオキサール（GO）、メチルグリオキサールなどがある³⁾。3DGはアマドリ化合物から生成される・ジカルボニル化合物で、ブドウ糖より10,000倍高い反応性を有する。血中3DG濃度が上昇すると糖尿病性網膜症、腎症のリスクが約2倍になる。

後期反応マーカーの一つであるカルボキシメチルリジン（CML）は、GOを中間体として生成する非蛍光性・非架橋性AGEsで、糖尿病や酸化ストレス亢進時にも生成する。CML化コラーゲンをヒト皮膚線維芽細胞に添加すると、アポトーシスが誘導される。皮膚では比較的代謝回転の速い表皮層にも存在する。

次に、一般的なAGEsはペントシジンである。本物質はリボース、アルギニン、リジンから生成する架橋性、蛍光性AGEsで、腎症の早期臨床マーカーの1つとして利用されている。近年、骨粗鬆症（骨質の老化）を反映するマーカーとして注目されている。

3. 糖化ストレスの身体への影響

糖化ストレスによって心血管系、脳神経系、骨、皮膚、眼球にさまざまな障害を引き起こす³⁾。また卵巣機能にも障害を惹起し生理不順や不妊の原因となる⁵⁾。ここではアテローム動脈硬化と皮膚老化について述べる。

（1）アテローム動脈硬化

アテロームは血管内腔に付着した粥状構造物であり、動脈硬化における一形態である。血管内腔が狭くなるため、血流減少や血栓形成の原因となる。アテローム形成にはLDL-C、酸化ストレス、糖化ストレス、マクロファージが関与する。LDL-Cは酸化

表1 老化度と老化危険因子の検査方法

老化度	
血管年齢	指尖加速度脈波、脈波伝播速度 (PWV)
神経年齢	高次脳機能検査 (Wisconsin card sorting test) 抗加齢 QOL 共通問診票 (日本抗加齢医学会ホームページより入手可)
ホルモン年齢	IGF-I、DHEA-s、メラトニン代謝産物、性ホルモン
骨年齢	骨密度 (DEXA 法・超音波法)
筋年齢	除脂肪筋肉量 (体組成検査)
老化危険因子	
免疫ストレス	リンパ球数、NK 細胞活性、DHEA-s
酸化ストレス	8-OHdG、イソプラスタン、過酸化脂質
心身ストレス	DHEA-s/ コルチゾル比
糖化ストレス	インスリン抵抗性 (HOMA 指数)、アディポネクチン AGEs および中間体
生活習慣	睡眠時間、飲酒量、喫煙量、運動量、水分摂取量

PWV : pulse wave velocity

QOL : quality of life

IGF-I : insulin-like growth factor-I

DHEA-s : dehydroepiandrosterone-sulfate

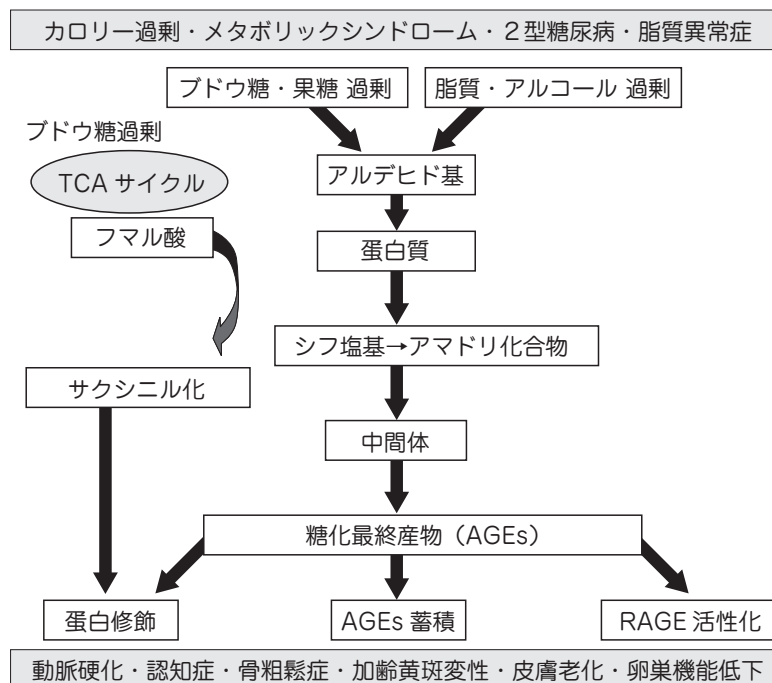
DEXA : dual energy X-ray absorptiometry

NK : natural killer

8-OHdG : 8-hydroxy-deoxyguanosine

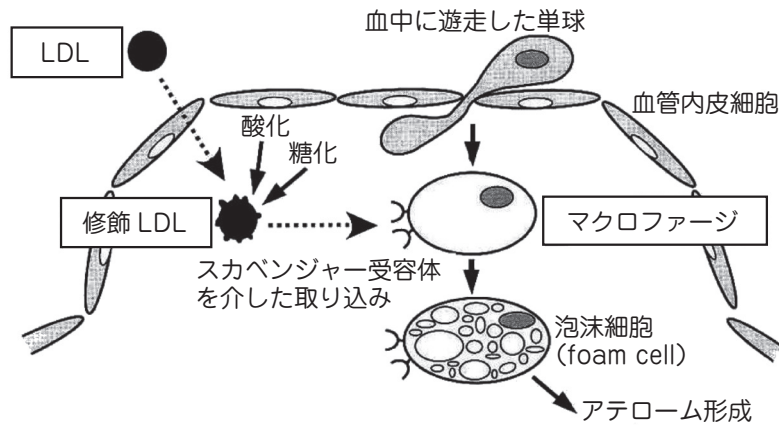
HOMA : homeostasis model assessment

AGEs : advanced glycation end products



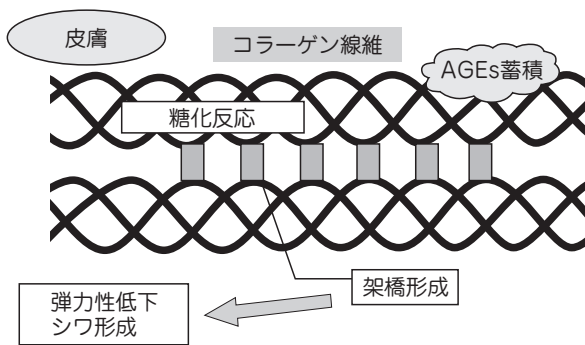
文献4) より引用.

図1 糖化ストレスの概念



永井竜児、堀内正公、糖尿病による酸化ストレス COMPLICATION 2000; 5: 166-175 より引用。

図2 アテローム形成における糖化ストレス、酸化ストレスの関与



文献4) より引用。

図3 糖化ストレスとコラーゲン蛋白

や糖化反応によって酸化LDLや糖化（AGEs化）LDLに変化する（図2）³⁾。これらは修飾LDLと呼ばれ、マクロファージにより貪食される。脂肪滴を大量に含むマクロファージは泡沫細胞（foam cell）と呼ばれ、病変部に集積しアテロームとなる。したがって、脂質異常症（LDL-C高値）、喫煙（酸化ストレス）、糖尿病（糖化ストレス）がアテローム動脈硬化の危険因子となる。

（2）皮膚老化（コラーゲン蛋白の糖化）

皮膚のコラーゲン線維は三重らせん構造を有し、これにより皮膚の強度、可動性、弾力性が保たれている⁴⁾。すなわち若くて健康的な肌を保つために必要な蛋白である。コラーゲン蛋白は糖化ストレスにより糖化反応を起こし、AGEsによる線維間架橋を形成する（図3）。その結果、線維と線維が固定され、可動性が失われる。肌の弾力性が低下し、皮膚

表2 糖化ストレス対策

適正カロリー摂取	カロリー過剰を避ける
適正栄養バランス	炭水化物過剰摂取を避ける
朝食を抜かない	グルカゴンなどインスリン拮抗ホルモン分泌が亢進し、血糖管理が不良になりやすい
よく噛む	血糖上昇・インスリン分泌が緩徐となる
ゆっくり食べる	
食べる順番	野菜・海草 → 肉・魚・卵 → ご飯・麺・パンの順
果糖を避ける	異性化糖（果糖ブドウ糖液糖）を含む菓子・飲料果実は線維を多く含み、果糖は多くないので可
低GI食品を選ぶ	低GI・低GL食は血糖上昇が緩徐
AGEs生成抑制物質	ドクダミ、セイヨウサンザシ、カモミール、紫菊花、クマザサは抗糖化物質を多く含む

GI：glycemic index

GL：glycemic load

硬化やシワといった皮膚老化の原因となる。またAGEsが黄褐色を呈することから、AGEs蓄積は黄ばみの原因となる。

4. 糖化ストレス対策

糖化ストレスを軽減するポイントとして、食事開始直後の急激な血糖上昇を避けること、インスリンの過剰分泌を避けること、食後高血糖を避けること、

インスリン抵抗性を上げないことが重要である⁴⁾。そのための指導項目を表2に掲げた。近年さまざまなAGEs生成抑制物質が開発されている⁶⁻⁸⁾。

▶▶▶ おわりに

抗加齢医学において糖化ストレスは、加齢に伴うさまざまな退行性変化を促進する老化危険因子として位置づけられる。糖化ストレスの概念を理解し、軽減する生活指導は、若さと健康を保つために極めて重要である。

▶▶▶ 参考文献

- 1) 米井嘉一：抗加齢医学入門．改訂第2版，慶應義塾大学出版会，東京，2011.
- 2) 吉川敏一 編集：アンチエイジングドック．診断と治療社，東京，2007.
- 3) Nagai R, Mori T, Yamamoto Y, Kaji Y, Yonei Y: Significance of advanced glycation end products in aging-related disease. *Anti-Aging Medicine* 2010; 7: 112-119.
- 4) Ichihashi M, Yagi M, Nomoto K, Yonei Y: Glycation stress and Photo-Aging in Skin. *Anti-Aging Medicine* 2011; 8: 23-29.
- 5) 米井嘉一：アンチエイジング医学への期待～卵巣のアンチエイジングを考える～．日本受精着床学会雑誌2011; 28: 1-8.
- 6) Yonei Y, Miyazaki R, Takahashi Y, et al: Anti-glycation effect of mixed herbal extract in individuals with pre- diabetes mellitus: A double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *Anti-Aging Medicine* 2010; 7: 26-35.
- 7) 堀 未央，八木雅之，埜本慶太郎，北野貴大，宮崎 亮，米井嘉一：クマイザサ (*Sasa senanensis* Rehder) の蛋白糖化最終生成物 (AGEs) 生成抑制作用の研究. 同志社大学理工学研究報告 2011; 52: 223-229.
- 8) Yagi M, Nomoto K, Hori M, et al: The effect of edible purple chrysanthemum extract on advanced glycation end products generation in skin: a randomized controlled clinical trial and in vitro study. *Anti-Aging Medicine* 2012; 9: 61-74.

Glycation stress and anti-aging medicine

Yoshikazu Yonei¹⁾, Masayuki Yagi¹⁾

*1) Anti-Aging Medical Research Center and Glycation Stress Research Center,
Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University*

Anti-aging medicine is a field of preventive medicine focusing on health promotion and the achievement of long and healthy life. The main objectives of anti-aging medical treatments are to prevent aging and promote rejuvenation in terms of functional age including the muscle age, blood vessel age, neurological age, hormone age, and bone age, which can be evaluated by anti-aging medical checkup.

Functional change is influenced by physical, mental, oxidative, and glycation stresses associated with lifestyles. Glycation stress is as a factor linked with age related diseases and functional and structural alterations of the body. Glycation stress is a representative risk factor of aging as well as oxidative stress.

Glycation occurs when reducing sugars, such as glucose and fructose, combine with lysine or arginine residues of protein in a non-enzymatic reaction forming a glycated protein. Further reactions form advanced glycation end products (AGEs), which may accumulate in tissue, and bind to specific receptors, called RAGE (receptor for AGEs), thus inducing inflammatory changes in various parts of the body. In adipocytes, another pathway for post-translational modification is generated by reaction of fumaric acid, a Krebs cycle intermediate, with cysteine residues of various proteins.

For example, collagen modified by AGEs, forming cross-linkage between fibers, is less elastic leading to skin sclerosis. Low-density lipoprotein cholesterol modified by AGEs, engulfed by macrophages, causes atherome formation in the blood vessels.

To maintain youth and health, it is important to manage these risk factors. Glycation stress may be reduced (1) by appropriate management of plasma glucose and insulin secretion, (2) by avoiding high fructose ingredients, (3) by maintaining muscle mass and endocrinological function which may reduce with aging and (4) by intake of anti-glycation materials such as AGEs generation inhibitors. We hope this scientific field will develop further treatments in anti-aging medicine.

(HEP. 2012;39:596-601.)

KEY WORDS

Glycation stress, Atherosclerosis, Collagen, Aging, Preventive medicine