

「糖化」を防いで老化を防ぐ! —老化促進物質AGESから身を守るには—

話し手：永井 竜児（東海大学農学部バイオサイエンス学科 食品生体調節学研究室 准教授）

最近メディアで取り上げられることも多いAGES(advanced glycation end products)とは、タンパク質と糖が結びつき、さらに変性が進んだものの総称です。AGESは加齢に伴い増加するため、当初は「カラダのコゲ」のように抽象的なとらえ方をされました。しかし生活習慣病にかかると増加のペースが速まり、加齢関連疾患のリスクが増すなど、研究の進展につれその重要性が認知されてきました。今では骨折リスクの指標や化粧品開発ターゲット、創薬の標的分子としても注目されています。

エイジングの裏にAGESあり。今回は、AGESが健康に与える影響や、その抑制物質についてお話を伺います。

からだが「糖化」するって どういうこと？

糖は、私たちが生きるためのエネルギー源として不可欠な栄養素です。ところが糖の代謝に異常が起きて体内にあふれ出すと、今度は私たちのからだを構成している様々なタンパク質と結合し、変性させる反応を起こします。この反応を「糖化」といいます。AGESとは、この糖化反応が不可逆的に進んだ末に生成される物質です。



何か特別な、恐ろしいもののように聞こえるかもしれません、ごく身近なものにもAGESを見つけることができます。ビールや焙煎したコーヒー、チキンの照り焼きのおいしそうな色もこの反応を受けていると聞いたら、驚かれるでしょうか。こうした加熱による褐変反応は「メイラード反応」と呼ばれ、タンパク質のアミノ基(-NH₂)と糖のカルボニル基(>C=O)の結合によるものであることを、20世紀の初めに食品化学の研究者(メイラード)が初めて見つけました。魅力的な色や香りの源であり、私たちが古来より親しんでいる味噌や醤油にも豊富に含まれています。

老化とビタミンの関係

れるとすれば、食品中のAGEsは悪いものばかりとは限らないのかもしれません。しかし、これが体内で生じてしまうのはあまり歓迎されることではないのです。

メイラード反応には2段階あります(図1)。前期反応では、タンパク質に糖が結合して中間産物(アマドリ転位物)ができます。この中間産物の代表的なものとして、糖尿病の指標としてよく知られているHbA1cがあります。これは血糖値の高い状態にさらされ、赤血球中のタンパク質に糖が結合したものなので、実は私たちの周りにものすごく浸透している反応であることがわかります。ここまで反応ならまだ後戻りが利くのですが、さらに後期まで反応が進行すると、もはや後戻りの利かないAGEsとなります。糖を体内でエネルギー源として利用している以上、メイラード反応は誰のからだでも確実に起こり、健康な方でもある程度のAGEsは加齢に伴って体内に蓄積することがわかっています(図2)。問題なのは、メタボリックシンドロームなどの加齢関連疾患があるとその蓄積が加速することです。これらの特徴から私は、AGEsが加齢関連疾患の体内時計といえるのではと考えています。

骨・血管・肌・眼… AGEsの困った性質

では、タンパク質がAGEs化すると実際にどんなことが起こるのでしょうか。

例えば骨はカルシウムだけではなく、体積の半分がタンパク質の一種であるコラーゲンからできています。骨を鉄筋コンクリートに例えれば、カルシウムがコンクリート、線維状になったコラーゲンが鉄筋の役割を担い、骨の強度を支えています。コラーゲンにAGEsが蓄積すると、タンパク質同士を結びつける架橋(かきよう)という作用を起こして硬くなってしまうのですが、これが骨のコラーゲンに起こると、鉄筋のさびた建物が倒れやすくなるのと同じように、骨は本来のしなやかさを失って、力がかかると折れやすくなってしまいます。

AGEsが血管に蓄積すると、やはりコラーゲンを架橋

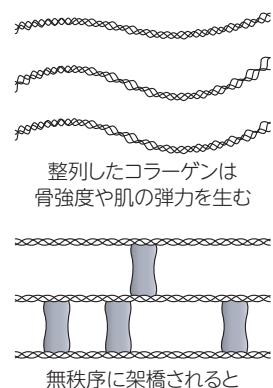


図1 メイラード反応(糖化反応)

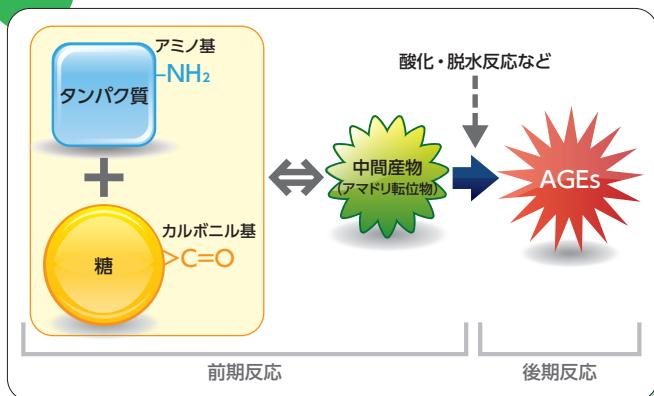
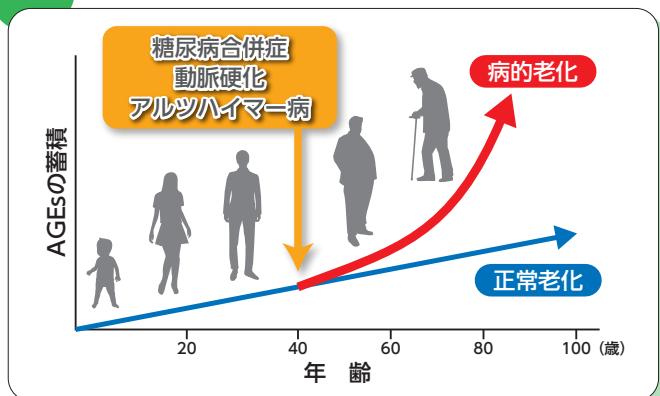


図2 AGEsが蓄積すると老化が進む



させて硬くしてしまうほか、血管のつまりを早め、動脈硬化を進めてしまいます。今から約100年も昔から「人は血管とともに老いる」と言われるようになり、血管の老化は全身の老化の大きな要因と考えられています。

肌の老化も多くの方が気になるところではないでしょうか。真皮にあるコラーゲンはあたかもテントの骨組みのように、ピンと張った肌、指を押し返すような弾力ある肌を裏打ちしています。このコラーゲンがAGEsの蓄積によって架橋すると、肌は弾力を失いシワのもとになります。またAGEsは、コラーゲンを作り出したり、コラーゲン線維を引っ張って肌のハリを保つ役割を持つ線維芽細胞を、死なせてしまうことが最近わかつてきました。線維芽細胞が減れば、コラーゲンが減って肌はしづみ、若々しいハリも失われるというわけです。また、肌のくずみも、AGEsの褐変反応によるものです。

眼のレンズである水晶体も、AGEsの影響が出やすい部位です。代謝のほとんどないタンパク質なのでAGEsが蓄積しやすく、白内障の原因になることもわかつてきました(図3、右)。

AGEs化 そのアクセルは誰が踏む?

このように様々な悪影響をもたらすAGEs化ですが、特に注目が集まっているのはその加速がなぜ起こるのかということです。正常な老化ではゆっくりと起こるAGEs化が、急速に進んでしまうのはどのような時なのでしょうか。

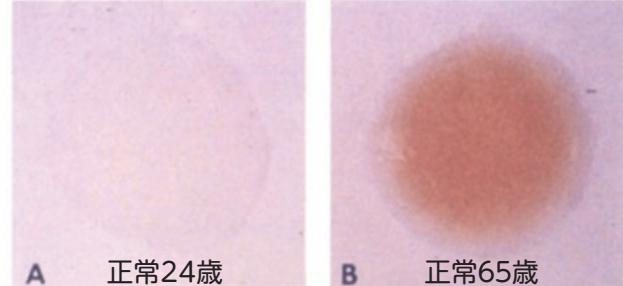
高血糖状態が続くとAGEsの蓄積は促進されます。メイラード反応の原料となる糖が過剰に存在することになるので、その産物であるAGEsが増加することは容易に想像できます。この反応は酵素の力を必要としないので、糖があればあるだけどんどん進みます。しかし、実は私たちが主に栄養素として摂っている糖(グルコース)からAGEsが生成される反応速度はかなり遅いのです。エネルギー源として使う反応のほうが優先されるようにできているからです。これだけではAGEs化の病的な加速を説明することができません。

図3 加齢に伴うAGEsの蓄積による骨や眼の変化(ヒト)

加齢に伴う肋軟骨の変化



加齢に伴う水晶体の変化



調理した食品と同じ褐変反応は体内でも起こっている。加齢に伴って骨や眼の水晶体にAGEsがたまり、色が濃くなっている

<出典> 左:Dyer DG et al, Z Ernahrungswiss, 1991 右:Nagaraj RH et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991

老化とビタミンの関係

本当の黒幕は、もっと反応性の高い「リアクティブアルデヒド」と呼ばれる物質群であることが最近わかつてきました(図4)。これらは、メイラード反応に必要なカルボニル基(>C=O)を糖と同じように持っており、タンパク質と結合して一気にAGEs化を進めてしまうのです。リアクティブアルデヒドには、糖代謝の過程で生じる「メチルグリオキサール」、炎症反応からできる「グリコールアルデヒド」といった物質があります。メチルグリオキサールは、なんと糖(グルコース)の1000倍もの速度でAGEs化を進めるといわれています。

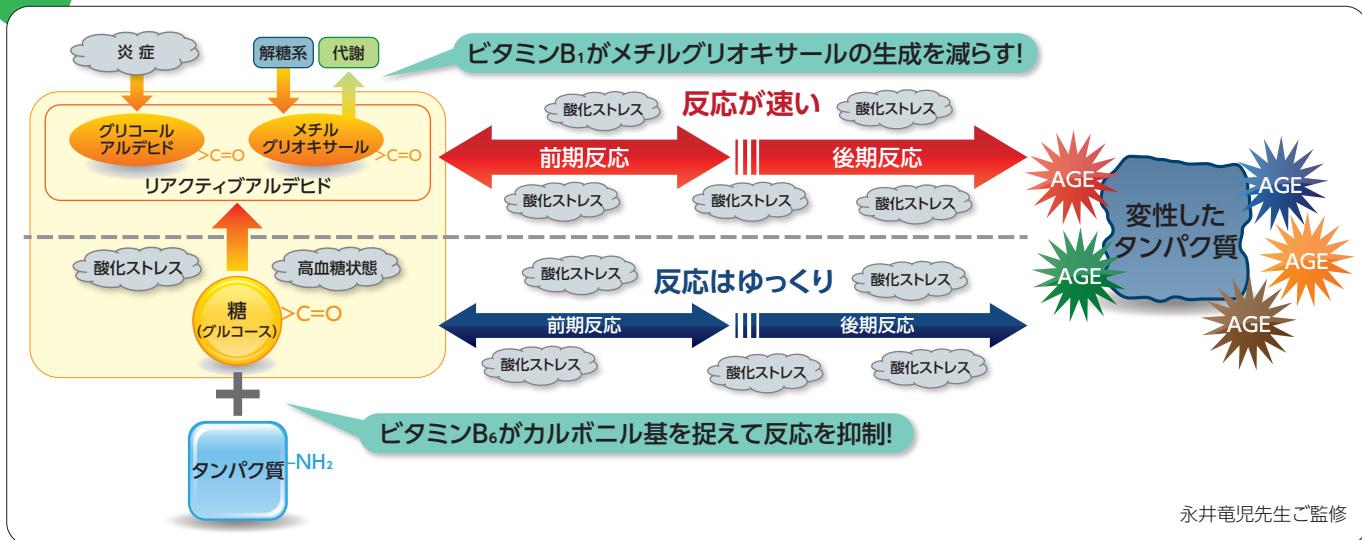
もう一つの重要な要因は、酸化ストレスです。紫外線に当たった、炎症が起きた、高血圧になった、ミネラルを過剰に摂取した、このような時に活性酸素が発生すると中間産物からAGEsへの反応が加速します。

重要なのは、高血糖や高血圧、酸化ストレスやそれを生み出すような生活習慣がAGEs化を加速するという意識を持ち、一般的に考えられる「からだに良くないこと」を控えることではないでしょうか。

AGEsを減らせる食品がわかつてきました

最近特にAGEsへの注目が高まっている理由の一つとして、正確な測定が可能になってきたことが挙げられます。AGEsには星の数ほどの種類があると考えられていますが、どのような構造のAGEsがどのような生成経路を経て作られるのかがわかれれば、その抑制に効果的な物質を探すことができます。現在私たちは、AGEsの構造を特定することのできるタンパク質(特異抗体)を作り、主に身近な食品由来のAGEs生成抑制物質を探索する研究を進めています。これまでにわかつてき AGEsとその抑制物質の例をご紹介します。

図4 AGEs化を加速するリアクティブアルデヒド、酸化ストレス



1. 酸化ストレスがあると生じやすいAGEs

酸化ストレスがあると生じやすいAGEsに「CML（カルボキシメチルリジン）」があります。これらの抑制には、抗酸化作用のあるポリフェノールやカテキンなどのフラボノイドが効果的でしょう。ただしフラボノイドは摂りすぎると逆に酸化を促進するので注意してください。普通にお茶やワインを飲む程度でしたら心配はありません。

2. コラーゲンにのみ生成するAGEs

「CMA（カルボキシメチルアルギニン）」はコラーゲンにのみ生成するAGEsです。コラーゲンは全身で最も多いタンパク質なので老化の指標として有用だと考えられます。CMA生成に対して抑制的に働く物質を調べたところ、セロリやピーマン、青じそなどに含まれるフラボノイド「ルテオリン」が効果を示しました。

3. ケトン体からできるAGEs

少し変わり種で、ケトン体からできる「CEL（カルボキシエチルリジン）」というAGEsがあります。ケトン体とは、細胞がエネルギー源となる糖を欲しがっている時に代替エネルギーとして血中に生じる物質で、1型糖尿病で糖が細胞に取り込まれない方、急激なダイエットや過度な運動をした時、妊娠初期でつわりが起こる時などに増加します。私たちは、クエン酸の摂取によりエネルギー産生を助けることでケトン体の増加を抑え、CELの生成を抑制し、その結果として白内障の発症や腎機能の低下を抑えられることを実験で確認しています。クエン酸はグレープフルーツや梅干しに含まれているので気軽に摂取できます。特に運動前に摂ると効果的です。考えてみると、つわりの時に酸っぱいものが欲しくなるのは、このためなのかもしれませんね。

こまめなビタミンB群補給にAGEsを抑える効果が

最近の研究で、ビタミンB₁もAGEsの生成を抑制できることがわかつてきました。ビタミンB₁やその誘導体は、AGEs化を加速させるリアクティブアルデヒドである「メチルグリオキサール」の生成を抑えます。メチルグリオキサールは、糖が代謝される時に常に生成される物質なので、これを抑えるためには、ビタミンB₁をこまめに摂ることが効果的だと思います。

ビタミンB₆の1つであるピリドキサミンは、メイラード反応の最初の反応を抑制します。ピリドキサミンを用いて、腎障害や網膜症の進展を抑える研究や、統合失調症で増加するAGEsを抑制する研究が、今進んでいます。

AGEsは加齢とともに増えています。そして高血糖や酸化ストレスなどによりその増加が加速し、結果として老化や加齢関連疾患につながることがわかつてきました。しかし、それに対抗する手立てが私たちにはあります。

いつまでも若々しく健康のために、適度な運動や節度を守った食生活が重要なのはいうまでもありません。この気遣いにエッセンスを加え、AGEsを抑える成分を意識的に摂ることはきっとプラスになるはずです。おいしく、元気に。エイジングに負けないからだ作りを目指してみませんか？

AGEs抑制が期待される食材など

