

FOCAL POINT

AGEING IN JAPAN



*The content in this
reprint was originally
published in Nature,
Vol. 639 No. 8054,
13 March 2025.*

ほとんど認識されていないが 加齢に関連している代謝過程

酸化ストレスを最小限に抑えることと同様、糖化ストレスを生涯にわたって最小限に抑えることが健康的な加齢につながるかもしれないと、日本の科学者らは述べる。

糖化とは、糖分子がタンパク質や脂質と結合する過程であり、酸化とは、過剰な活性酸素が細胞や組織に損傷を与える過程である。いずれも加齢に関連する代謝過程で、それぞれ糖化ストレスと酸化ストレスを引き起こす。

「しかし、糖化ストレスの重要性は見逃されてきました。酸化ストレス反応への関心に埋もれてしまっているのです」と、アンチエイジング医学を専門とする同志社大学（京都府）の米井嘉一は言う。米井は、東京都に拠点を置く糖化ストレス研究会の他のメンバーらと共に、糖化ストレスが加齢に与える影響を調べ、その影響の一般の人々への啓蒙活動を行うことで、この状況を変えようとしている。

糖化ストレスの基礎知識

酸化ストレスと糖化ストレスはどちらも、タンパク質の変性を引き起こして悪影響を生じるが、酸化ストレスは、活性酸素の過剰生成によるものである。活性酸素は不安定で、細胞内の他の分子と容易に反応する。一方、糖化ストレスは、血液中のアルデヒド（炭素-酸素二重結合と炭素-水素単結合を含む有機化合物）の過剰生成によるものである。

酸化ストレスは、大気汚染、紫外線、有害物質といった環境中の要因に大きく左右される。しかし、「糖化ストレスは、特に食生活などのライフスタイルと密接な関係があります」と米井は言う。

米井は、過去70〜80年にわたる日本のライフスタイルの変化、特に脂肪や炭水化物からのカロリー摂取量の増加と運動量の

減少が、糖化ストレスの主要な要因となり、加齢関連疾患（2型糖尿病、メタボリックシンドローム、脂質異常症、肥満、その他のさまざまな退行性変化¹⁾）の増加につながったと主張する。

糖化ストレス下では、炭水化物や脂肪酸由来のアルデヒドが、体内のタンパク質、核酸、脂質と相互作用する。こうしたアルデヒドがタンパク質と結合すると、いわゆる終末糖化産物（AGE）が生成される。このような修飾タンパク質は機能を失って、タンパク質分解酵素であるプロテアーゼによる除去に抵抗性を示すようになると米井は説明する。

例えば、糖化インスリンはインスリン受容体に結合しなくなる。この事象は、2型糖尿病の発症において糖化ストレスが重要であることを浮き彫りにしている。AGEはまた、特定の細胞受容体（RAGE）と結合して炎症を引き起こす。炎症とタンパク質の機能低下はどちらも加齢を促進すると考えられていると、京都大学で代謝研究を行っている食品科学者の佐藤健司は言う。

糖化ストレスに対する体内の防御には酵素が関与している。例えば、アルデヒドの



▲糖化ストレス研究会の科学者らは、糖化ストレスが加齢に関連している仕組みを調べている。

酵素的分解に不可欠な分子であるニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NAD⁺）は、その過程で補因子として消費される。

東海大学（熊本県）のメタボリックシンドロームの専門家である永井竜児は、この過程でNAD⁺が減少すると、ミトコンドリアにおける細胞呼吸が乱されると説明する。その結果、代謝中間体であるフマル酸が蓄積し、さらにサクシネーションと呼ばれる反応を介して、タンパク質中のシステインのチオール基（硫黄と水素からなる）と反応し、S-(2-サクシニル)システイン（2SC）が生成される。チオール基は、タンパク質の機能的な3次元構造および酵素の活性部位に不可欠な、ジスルフィド結合の形成に極めて重要である。糖化ストレスはこのように、アルデヒドの分解を担う酵素が機能不全に陥り、問題がさらに悪化するという悪循環を招く。

肥満との関連

永井らの研究チームは、この悪循環が加齢とどのように関連しているのかを解明するために研究を行った。永井らは、マウスモデルを用いた研究で、脳内の2SC蓄積量が加齢に伴って大幅に増加し、AGEも同様に増加していることを明らかにした。この結果は、マウスの加齢に伴う脳機能低下に、2SCが関与している可能性を示唆している²⁾。

永井はまた、細胞を用いた研究で、サクシネーションが、肥満やメタボリックシンドロームにおいて重要な役割を果たしている可能性があることも見いだした。脂肪組織の主な細胞である脂肪細胞を高グルコー

ス下で培養したところ、約60種類の2SC修飾タンパク質が検出されたのである³。

特筆すべきは、この研究において、グルコースと脂肪酸のレベルを調整するホルモンであるアディポネクチンの2SC修飾が明らかになったことだ。この修飾は、アディポネクチンの重合と脂肪細胞からのアディポネクチンの分泌を阻害した。「肥満者で観察されるアディポネクチンのレベル低下の一因が、2SC修飾によって説明される可能性があります」と永井は言う。

アルデヒドは糖代謝だけでなく脂肪酸の過酸化によっても生じるため、酸化ストレスと糖化ストレスの相互に影響を及ぼしていることが示唆される。糖分と脂肪分の多い食事は「ダブルパンチで私たちの体を攻撃するのです」と米井は言う。

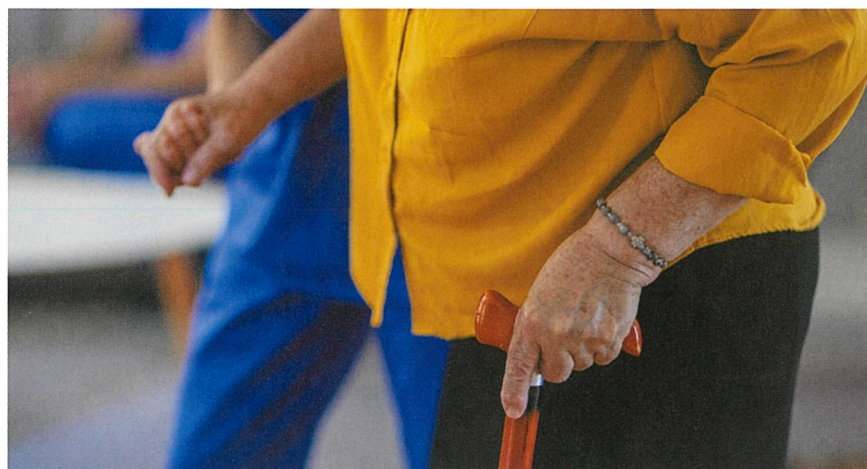
米井らの研究チームは、糖化ストレスが認知症と関連しているかどうかを明らかにすることに関心を抱いていた。米井らは、ラットの脳由来のミクログリア細胞を用いた細胞培養研究で、アミロイドβが糖化している場合には、ミクログリア細胞(脳の「ハウスキーピング」細胞)がアミロイドβを貪食する能力が低下することを示した。アミロイドβによるブラーク形成は、認知症の特徴である。

永井は、AGEと2SCの精密な定量法に進展が見られるため、糖化ストレスマーカーと加齢性疾患との関連性を示す研究が増加していると指摘する。佐藤は、脂肪酸の過酸化によって生じるアルデヒド、特にマロンジアルデヒドの定量法の感度を高める手法の開発にも取り組んでおり、今後、糖化ストレスと加齢の関連性を解明する研究がさらに進むことが期待される。

結集

本稿で紹介した研究者は皆、糖化ストレスの理解とその啓蒙の重要性が高まっていることを認識しており、2011年5月に発足した「糖化ストレス研究会」のメンバーである。

同研究会は *Glycative Stress Research* という学術誌を発行しており、会員数は



miodrag ignjatovic/Er/Getty

▲糖化ストレスは、食事やライフスタイルと密接に関連している。

200名を超える。その多くは、予防医学、公衆衛生、睡眠、腸内細菌叢、内分泌学、運動などの分野で活躍する科学者である。同学会の研究対象は、糖化ストレスの機構、体への影響、防御機構、酸化ストレスとの相違点、可能な対策など多岐にわたる。

「生涯を通じて細胞の分裂と増殖を担う幹細胞と前駆細胞を、糖化ストレスから守ることは極めて重要です」と米井は述べる。この分野の基礎研究および臨床研究は、ナチュラルハーモニッククリニック表参道(東京都)の共同研究チームにも支えられている。米井は、日本食のグローバル化が日本国内の糖化ストレスの増加につながっていると主張し、その証拠として低出生体重児の増加を挙げる。

「次世代エイド」と呼ばれるプロジェクトは、同研究会研究チーム、(公財)医食同源生薬研究財団、地方自治体との産官学の叡智を結集した協働事業であり、幹細胞や前駆細胞が最も活発な胎児期から糖化ストレス対策(GSケア)を行い、生涯にわたって糖化ストレスを最小限に抑えることを目的としている。「私たちの目標は、生涯を通して糖化ストレスが少ない子ども世代を育て、彼らが年を取ったときに健康でいられるようにすることです」と米井は言う。

これを実現するため、妊婦に消化の良い加工玄米を提供し、また学校給食にも取り入れる目的で、6つの自治体との合意が交わされた。米井は、玄米に含まれる栄養素

が食後の血糖値の急上昇を抑え、AGEの生成を阻害するとともに、高脂肪食への依存を低減する可能性があるため、結果として糖化ストレスが軽減されると述べる。

研究者らは、こうした取り組みによって糖化ストレスの問題に対する理解と認識が深まり、その対策の推進につながると期待している。「糖化ストレスの機構を解明し、その予防に努めることは、非常に大きな社会的意義があると確信しています」と米井は話す。■

参考文献

1. Yonei, Y. et al. *Glycative Stress Res.* **11**, 79 (2024).
2. Katsuta, N et al. *Amino Acids* **54**, 653-661 (2022).
3. Nagai, R et al. *J Biol Chem* **282**, 34219-34228 (2007).
4. Yonei, Y. et al. *Glycative Stress Res.* **9**, 135-145 (2022).
5. Sato, K. et al., *Glycative Stress Res.* **9**, 129-134 (2022).

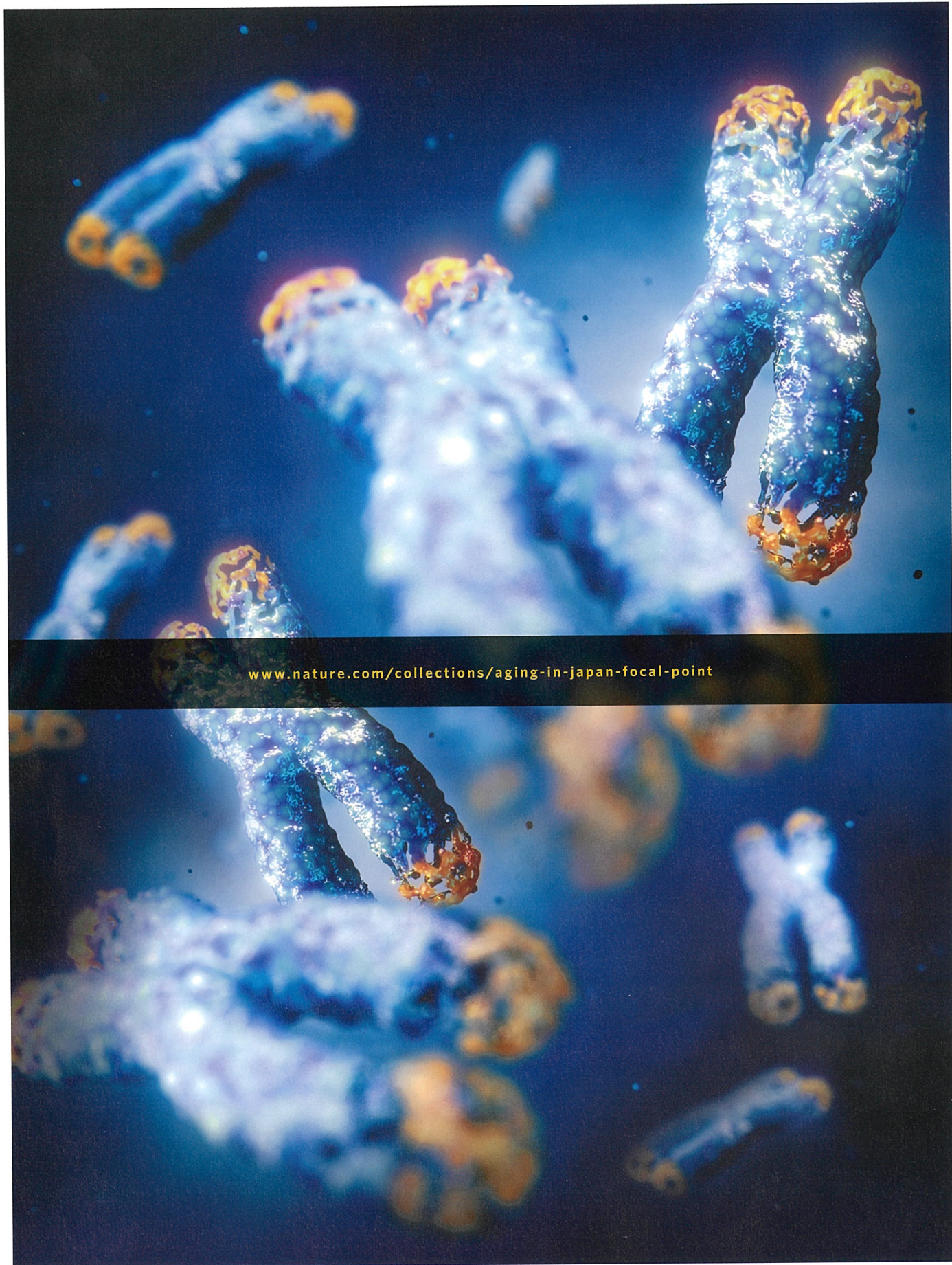


**Society for
Glycative
Stress Research**

www.toukastress.jp

NATURAL
HARMONY
CLINIC
OMOTESANDO

natucli.com



www.nature.com/collections/aging-in-japan-focal-point

Nobeastsofierce/Shutterstock

nature
custom media