

## アンチエイジングにおける TAGE-RAGE 系の関与

竹内 正義

金沢医科大学総合医学研究所先端医療研究領域糖化制御研究分野 教授

軽症糖尿病や耐糖能異常では食後の血糖値の異常がしばしば観察され、食事による急峻な食後血糖の上昇が過剰な酸化ストレスの産生を促すことが明らかにされている。我々は、食後高血糖由来の酸化ストレスの発生源として、終末糖化産物 (advanced glycation end-products, AGEs) に注目して研究を進めている。おそらく、食事に伴う血糖の急激な増加がさまざまなタンパク質を糖化、変性させ、毒性の強い AGEs を生成するに至ると考えられる。

特に糖代謝中間体のグリセルアルデヒドに由来する AGEs (toxic AGEs, TAGE と命名) が AGEs 受容体 (receptor for AGEs, RAGE) を介して血管内皮細胞障害を招き、糖尿病血管合併症に強く関わっていることを明らかにしている。最近では、認知症、悪性腫瘍、高血圧、非アルコール性脂肪性肝炎などの疾患にも関与することが示されており、TAGE-RAGE 系の影響を抑えることが生活習慣病の発症・進展の予防及び治療戦略上、必要なことがわかってきた。一方、AGEs は高血糖や酸化ストレス下で内因性に産生されるだけでなく、外因性に飲食品中からも摂取されることが報告されている。

最近、2型糖尿病モデル GK ラットを用いた制限給餌系において、HbA1c やグルコース由来 AGEs (Glc-AGEs) の変動はみられないが、TAGE は食後の血糖変動に伴って生成することを見出した。2型糖尿病患者に  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬のアカルボースを投与すると、治療前に比べて血中 TAGE レベルが有意に低下することも見出した。一方、飲食品中には加熱調理により生成する Glc-AGEs が多量に含まれていることも明らかになってきている。高 Glc-AGEs 含有飲料を正常ラットに経口投与し TAGE-RAGE 系への影響を検討した結果、肝臓における RAGE 遺伝子の発現が増大したほか、肝臓での Glc-AGEs と TAGE の蓄積が認められ、食事性 AGEs が TAGE-RAGE 相互作用を増強することが示唆された。また、非糖尿病の保存期腎不全患者に経口吸着剤のクレメジン投与した結果、血中 Glc-AGEs 及び TAGE 量が低下するだけでなく、RAGE などの動脈硬化関連遺伝子の発現も抑えられることが明らかになった。

単純糖質及び食事性 AGEs の過剰摂取という身近な食生活習慣が、TAGE-RAGE-酸化ストレス系を活性化して種々の生活習慣病の発症・進展に強く関わっていることから、単純糖質の摂取制限や食事性 AGEs の摂取制限/吸着除去と言う概念が、未病も含めたアンチエイジングの重要な理論の一つになり得ることを裏付けているものと思われる。