

糖化タンパクを指標とした老化&未病の予防法の可能性

— 西洋と東洋の医学を融合する AGEs —

上馬場 和夫

帝京平成大学 東洋医学研究所未病研究部門 教授

医療法人ホスピター 統合医療研究所 所長

HbA1c が、糖尿病や非糖尿病においてさえも、寿命に影響する要因であることが報告されている。糖化タンパクの病理的作用機序の研究が進歩し、最終糖化タンパク質の AGEs や TAGE(Toxic AGE) が RAGE と結合することで起こる内皮細胞機能障害などの病態が、老化や未病の進展に関与することが知られてきた。さらに AGEs は、RAGE に結合する以外に、マトリックスのタンパク質（コラーゲン、ミエリン、クリスタリンなど）を異常凝集させたり、細胞質内のタンパク質を異常凝集させて、細胞の機能を阻害するなど、細胞内外で毒性を示すことが知られている。

我々は、紀元前 7 世紀に編纂されたインド伝統医学の古典に「蜂蜜を加熱すると有毒になる」という記述にもとづいて蜂蜜を加熱したところ、100℃30 分間で、加熱前の 8 倍の AGEs (CML) が生成されることを発見した。蜂蜜は、自然界に存在する糖類の中では特異な存在で、蜂の胃の中で一度消化をうけたブドウ糖と果糖など単糖類が純粋な形で含まれ、加えて花粉のタンパク質も混在しており、糖尿病患者の血液と類似した状態になっている。AGEs だけが疾病の要因ではないが、東洋医学と西洋医学における未病の病因が類似している可能性を示唆するものであろう。

未病の伝統医学的な特徴的所見（冷え症：山田らの問診票；王&朱らの中医学体質問診票）や、42℃ 30 分間の足浴による足背部皮膚の血流速度の変化と、血漿糖化タンパク濃度（カルボニルペプチド：ELISA 法・日研ザイル）との相関性を、健常成人 97 名を対象にして調査した結果、それぞれに有意な相関を認めたことから、AGEs が末梢循環の反応性の低下を惹起することで、冷え症や中国医学の陽虚などを起こす可能性が推定された。また、血中 AGEs は、女性 II 型糖尿病や非糖尿病症例の心血管イベント死を予測できる独立した因子であることが知られている。

このように AGEs が老化や未病の指標とみなされることから、老化&未病の予防法の開発を目的とした研究を我々を行っている。その結果、抗酸化作用を有するアスタキサンチンと、腎組織中 AGEs 濃度を低下させる山茱萸エキスを複合した製剤を、STZ 誘発糖尿病ラットに 20 日間毎日経口投与したところ、肝腎組織中 AGEs 濃度は、両者を複合させた群が一番低いものであった。

体内の AGEs 蓄積を、簡便かつ安全に評価する方法として、皮膚の蛍光性 AGEs の測定法が知られている。そこで我々は、皮膚内蛍光吸収により AGEs を推定する機器や、未病指標と推定できる安静時脈拍数（死亡率と相関するという疫学的研究がある）を記録する時計を開発した。携帯電話などの IT 技術を活用すれば、AGEs の濃度や心拍数を簡便かつ頻回にモニターしながら、老化や未病を予防する「オーダーメイド遠隔予防医療システム」を構築できる可能性があるであろう。