基礎老化研究　32(4);7－13,2008

【総　　説】

加齢におけるブドウ糖代謝の意義

橋爪　潔志
信州大学大学院医学研究科加齢病態制御学

要約

ブドウ糖代謝は中枢神経系維持に必須である。このブドウ糖代謝は加齢とともに低下する。この低下に対し適応機能として内分泌機構や交感神経系を介した血糖値上昇が展開される。抗酸化ストレスにもブドウ糖代謝は要求されるため、加齢に伴う血糖値の上昇は抗加齢現象の一つであると考えても差し支えない。

キーワード：ブドウ糖代謝、酸化ストレス、メタボリック症候群、内分泌による加齢適応、高次中枢

はじめに：ヒトの老化と病気

ヒトに見られる老化は、他の生命には見られない。ヒト老化モデル動物は限られている。その為、老化研究は遅れがちとなり、老化の意味や定義も曖昧である。一般に用いられる老化の定義は、人為的ニュアンスが色濃く反映され、科学的根拠に乏しい。

前世紀中葉以降、酸化ストレスが老化促進因子として注目を浴びた[1]。いわゆる老化現象進展に関する酸化ストレス説である。細胞の老化研究という意味では重要であった。しかし、個体老化と細胞老化との関連、個体老化への酸化ストレスの関与は不明であった。酸化ストレス説にはむしろ、仮定が先行する傾向があった。老化モデルが手に入らない状況からは致し方ないことであった。

最近、個体の老化に関する優れた研究が多数報告されている。それらは、非科学的要素を排除し、老化をヒトの持つ特性から素直に眺めるところから出発している。

ヒトは加齢に伴い不都合な状態を経験する。たとえば糖尿病や高脂血症など、放置すれば死に至るとされている状態である。厚生労働省の報告では近い将来、高齢者の半数以上が糖尿病に罹患するという。50%以上が病人であるという断定には疑問を抱かざるを得ないが、加齢に伴って増加する病態があるとすれば、それがヒトの老化を示す状態の一つであると判断してもよい。加齢に伴って生じる病態の解析はヒトの老化を解明する糸口を示しているかもしれない。病的状態を扱う医療の面から、老化に関する最近の話題をまとめてみたい。

連絡先：〒390-8621
長野県松本市旭3-1-1
信州大学大学院医学研究科加齢病態制御学
Tel: 0263-37-2684
Fax: 0263-37-2710
E-mail: hshzmk@hsp.md.shinshu-u.ac.jp

加齢とメタボリック症候群

血管系急性疾患を生じやすい状態として社会的に取り上げられている概念がメタボリック症候群である。内臓脂肪肥満、低HDL血症、高中性脂肪血症、高血糖、高血圧などがその基準を決定する。原因は過食と運動不足であるとされ、人では50歳前後、早ければ40歳前後からはじまるとされている。この考え方によると、人は40-50才以降になると、食事摂取量が増し、これが直接、間接を問わず、血管系の病態発症に強く関与するという判断が可能である。様々なエビデンスに基づき、この論理は正しいと思われる。しかし解決されなければならない問題が横たわっている。一つは血管系に障害をもたらすにも拘わらず、何故、そのような状態に陥るのか、という疑問である。寿命を保持しているならば、その寿命の期間、生命は可能な限りそのようなリスクから遠ざかる情報を発信し続けるはずだからである。もう一つは、加齢に伴って多くなるという仮定から推測すると、このような病態（？）は加齢に伴って要求されているのではないか、という極めてシンプルな疑問である。確かにメタボリック症候群の程度と血管系イベント発症は相関する。しかし、その相関を穿って考えれば、血管系イベント発症抑制のためのメタボリック症候群発症ではないか、あるいは血管系を犠牲にしてもさらに重大な機能の維持のためにこの病態発症が要求されたのではないか、そのような極論の提示も可能である。

メタボリック症候群は現象として捉えられる状態であり、原因、あるいはその発症の意義についての議論は置き去りにされている。その点に関する新たな議論の余地はないと言われるかもしれない。しかし、加齢という概念をこの病態に取り込むと、意外な事実が発見される。メタボリック症候群を構成する一つの現象、高血糖値を、加齢をベースにして解析してみたい。

血糖値、食事、体重と加齢

日常、最も容易に得られる基礎的データは体重、食事摂取量、血糖値などである。われわれが調べたところ、摂食量は年令とともに低下し、40-50才を過ぎると直線的に低下する（図1-2)。それに伴い、体重の減少が平行する（図1-1)。この事実は一般の教科書にも提示されている[2]。

この結果は、メタボリック症候群発症の背景とされる仮説、すなわち加齢とともに摂食量が増加し、運動量は減少して体重は増加するという前提とはあい反する。尤もメタボリック症候群は、体重ではなく腹囲で基準を決定するから、体重の指標化は病態の決定には繋がらないかも知れない。メタボリック症候群は、高齢者よりもむしろ働き盛りを対象とし、加えて時間経緯を無視して基準を設定するから、体重変化の指標化は困難かもしれない。しかし本症候群発症に纏わる論理を基礎にして考察すると不可解としか言えない矛盾が見えてくる。摂食量が低下し、体重が低下するにも拘わらず、腹囲だけが増加するという矛盾である。加齢に伴う過食傾向と腹囲の増加が加齢現象であるとすれば、我々のデータは正しくないことになる。メタボリック症候群は加齢を背景にすると矛盾を抱え込むことになる[3]。

一方、血糖値を測定すると、摂食量や体重が減少し始めるころから次第に上昇する（図1-3, 1-4)。血糖値は年令と相関して上昇する。糖尿病学会の定めた診断基準は、年令に依存した生理的変化を無視しているため、加齢に伴いヒトはすべて糖尿病になると断言しているようである。年令相応の血糖値上昇を糖尿病と判断するわけである。老化を考える時、データの素直な読みと、これに対する人為的介入のジレンマからの脱却が要求される。

メタボリック症候群や糖尿病という概念を払拭して考えなければならない。加齢とともに食事摂取量は低下し、体重は減少する。これが老化に伴って生じる正常な現象である。同時に摂取量の低下にも拘わらず血糖値は上昇する。これも正常な現象である。これらの変化に対し、加齢に関連付けた客観的な考察が要求されている。

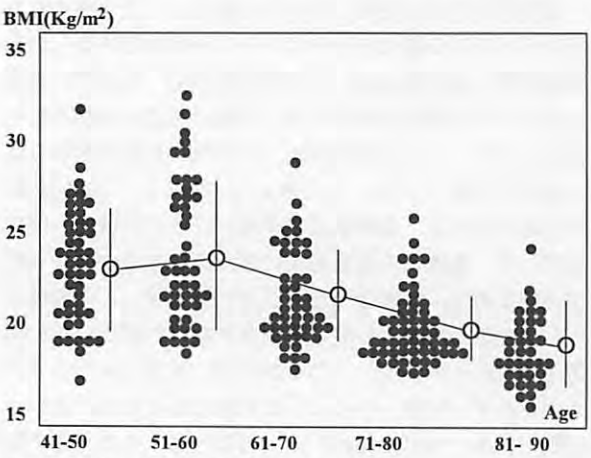

図1-1：加齢に伴う体重(BMI)の変化

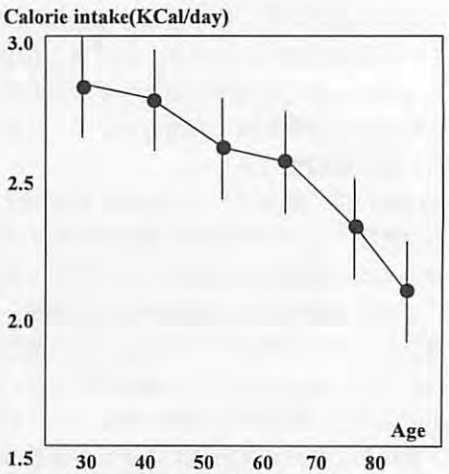

図1-2：加齢に伴うエネルギー摂取量の変化

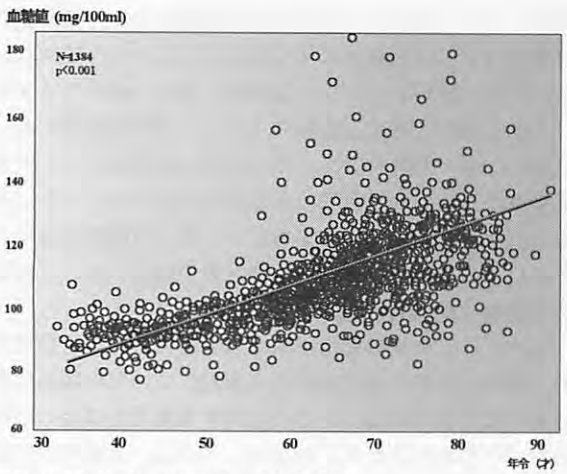

図1-3：加齢に伴う空腹時血糖値の変化

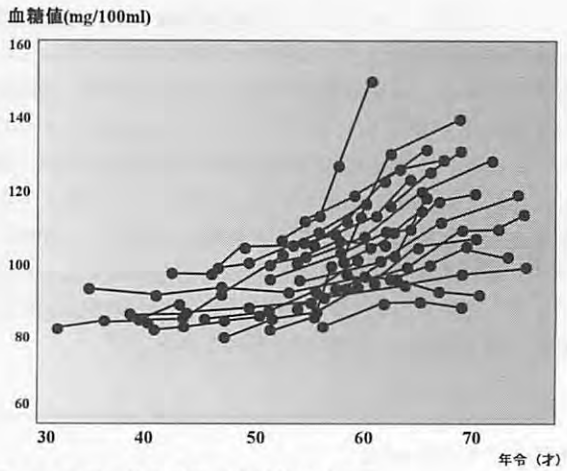

図1-4：加齢に伴う空腹時血糖値の変化

図1-3に示された空腹時血糖値は糖尿病を指摘されていない外来受診者の一般化学検査データを示す。図1-4は、空腹時血糖値がいわゆる糖尿病の診断基準を満たさない36名の20年以上経過観察が可能であったそれぞれの個体での空腹時血糖値を示している。いずれにしても血糖値の上昇は加齢に伴い（特に50-60才以上)、上昇する。空腹時血糖値は、多くはいわゆる糖尿病の診断基準を満たしていないが、有意差を以て年令に相関する（図1-4)。

血糖値と高次中枢機能

未だ断定できる結論は提示されていないが、最近、糖尿病患者を含めメタボリック症候群での高次中枢機能低下が報告されている[4]。ブドウ糖は高次中枢機能に必須なエネルギー源である。エネルギー源の多い状態が糖尿病である、と言ってもよい。矛盾である。エネルギー源が多いにも拘わらず、何故、高次中枢機能が低下するのか。血糖値を低下させる治療を導入すると、認知機能の低下を始め、高次中枢機能は著しく低下する[5]。この事実は、加齢に伴う血糖値の上昇は、加齢に伴う高次中枢荒廃に対する防御反応である可能性を示唆している[6]。高次中枢に限らず、ブドウ糖を直接利用する標的では、同様な高血糖が要求されていると考えることも可能である[7]。糖尿病患者で高次中枢機能が劣化するという報告は、血糖値の上昇にも拘わらず、未だブドウ糖濃度が防御的濃度に至らなかった、という現象の観察であった可能性が高い。しかし、これは想像であって、事実であるかどうかは不明である。

未だ空腹時血糖値が正常で、糖負荷テストで高反応を示す症例では、ストレス負荷により著明な高血糖値を示す。ストレスホルモン濃度は高値を示す[8]。ストレスホルモンは、極めて低濃度でインスリン分泌を抑制し、血糖値上昇に貢献する[9]。一方ストレスは、高次中枢を刺激し、その刺激は交感神経系を興奮させ、高血糖値を惹起する。空腹時血糖値の正常な多くの高齢者では、ストレスによりこのような反応を示す。このような高血糖値は正常な応答の結果であり、病態ではない（図- 2）。因みに本邦での糖尿病患者ではインスリン分泌低下が早期に始まると言われているが、その多くは不安によるストレスが原因であり、これを除去することによってインスリン分泌は正常化する（私見）。

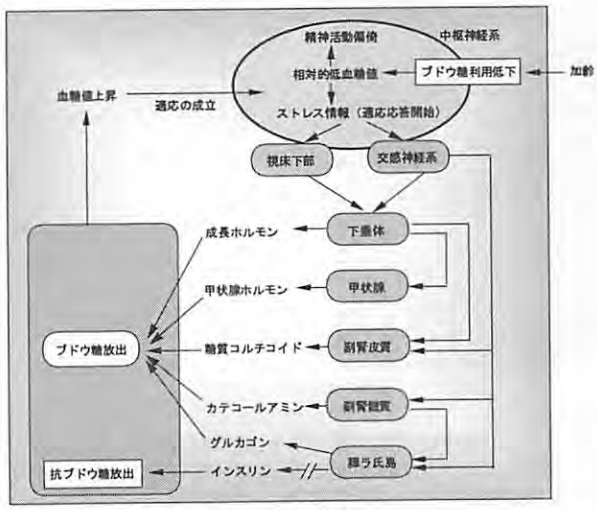

図-2：高次中枢で決定される血糖値

加齢に伴い、末梢細胞でのブドウ糖利用効率は低下する。中枢神経系でも同様である。低下は精神活動の低下を惹起するが、同時にストレス情報となって、活動低下回避の適応プログラムを展開させる。交感神経系と視床下部にその情報は伝達され、内分泌臓器からのホルモン分泌を刺激する。分泌されるホルモンの全ては肝など糖蓄積臓器からのブドウ糖放出に貢献する。一方、インスリン分泌はブドウ糖放出を抑制するが、これの分泌は抑制される。結果として血糖値は上昇し、中枢神経系での相対的低血糖は回避され、適応が完成される。なお、血糖値の過度の上昇は、インスリン分泌を刺激するが、これは糖蓄積に貢献する。

摂食量低下と高次中枢機能

加齢に伴い、食事摂取量は低下する。これは血糖値を低下させる要因である。しかし、実測すると血糖値は上昇している。おそらく、摂取量低下を補うために高次中枢のエネルギー不足に基づくストレスの下、肝・骨・筋などからのブドウ糖放出が加速されているものと思われる。ブドウ糖だけではない、様々な栄養素の摂取低下も加齢に伴い生じており、それに応答した自己の組織からの栄養素の放出が惹起される。カルシウム摂取の不足は続発生副甲状腺機能亢進症の発症とそれに伴う骨量低下に貢献する[10]。

稲垣らは、摂食量低下によって何が生じるか、動物を用いて検索した。摂食量低下を極端なまでに押し進めると、絶食という条件設定が要求された。絶食という刺激は極めて大きなストレスである。生命の危険の境界にまで動物を至らしめるからである。しかしそこに備えられた状況は、少なくとも絶命への方向ではなく、蘇りの方向にスイッチが入れられた状態であった。絶食から重要な発見がもたらされた。絶食は、PPARαの遺伝子発現を亢進させ、それに伴ってFGF21の発現を上昇させる。FGF21の発現亢進は動物の冬眠状態（高次中枢機能停止の状態）を惹起する。一方でFGF21は、脂肪酸酸化を促進し、ケトン体産生を高める。PPARαもケトン体生成に貢献する[11]。ケトン体はブドウ糖以外では唯一の高次中枢のエネルギー源である。この結果から絶食は、「高次中枢機能停止」と、「高次中枢機能維持」という二つの矛盾した命令を同時に発信する事実が明白になった[12]。もちろんケトン体の過剰産生は、生体には不都合である（一般にケトアシドーシスと言われ、昏睡から死を誘導する）。摂取量低下は、死を覚悟した生命の応答を惹起する可能性をこの研究結果が提示している（図-3）。

加齢に伴う食事摂取量の低下がこのような状態にまで個体を陥れるかどうかは今後、臨床的に把握されなければならない。しかし少なくとも、寿命に達しようとしている生命は別にして、高齢に生きるヒトでの血糖値の上昇は、その危険な状態からの回避に必須であったと考えてよい[13]。このような状態での血糖値の上昇、また上昇したブドウ糖の末梢での利用促進は、高次中枢機能の回復、すなわち冬眠状態からの回避を可能にするはずである。我々はその事実を臨床的に観察した[14]。この結果は、加齢に伴う血糖値の上昇は、高次中枢機能維持に重要であるが、同時に、末梢でのブドウ糖利用低下からの回復が血糖値上昇の原因になっていた可能性を暗示した。

酸化ストレスとブドウ糖代謝

細胞老化の研究で、重要な発見が相次いでいる。古典的酸化ストレス説を支持しながら、酸化ストレスに応答する抗老化作用の存在を明らかにしている。

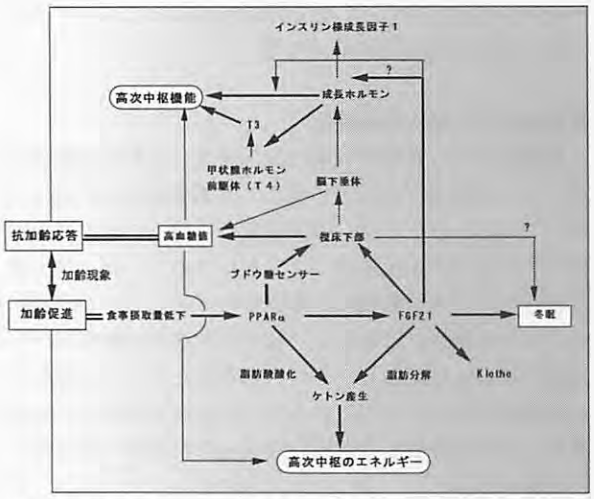

図-3：加齢と栄養摂取偏倚がもたらす適応機構展開とその機構による血糖値の決定

加齢を促進する因子の一つは摂食量の低下である。この情報は直ちにPPARαやFGF21の遺伝子発現に貢献する。これらの発現は冬眠状態を惹起し死の用意を開始する。一方、これらの発現はケトン体産生を促し、高次中枢のエネルギー源確保の情報を提供する。摂食量の低下は死の用意と高次中枢の生き残りという矛盾した生命現象を同時に発信している。

冬眠状態からの覚醒が要求されるが、それはケトン体によるエネルギー確保ではなく、本来のエネルギー源であるブドウ糖の維持へスイッチが入れられる。おそらくPPARαなど核受容体を介したホルモン作用はブドウ糖センサーとして作動し、解糖系を刺激する（図- 4）。同時に、細胞外ブドウ糖濃度維持の機構を展開させる（図- 2）。このことによって血糖値は上昇するが、これは摂食量が低下した個体での冬眠からの回避に繋がる。この冬眠誘導に対する防御的適応機構が作動するため、高齢個体は容易には冬眠状態に陥ることはない。

酸化ストレスは、ブドウ糖代謝の中でも解糖系に依存したプロセスで抑制される、というものである[15]。

酸化ストレスは細胞老化を促す。その蓄積は個体の老化促進に繋がる。これに対する適応として解糖系が活性化される。解糖系の促進は、その材料となるブドウ糖濃度の維持を要求する。一方、末梢細胞での解糖系活性が低下すれば、血糖値の上昇が要求されることになる（図-4）。言い換えれば、抗老化という意味でも高血糖値の必要が示唆されたのである。

解糖系による抗酸化ストレス機能は、テロメア機能の低下を補填する可能性も指摘されている。テロメア機能の低下は酸化ストレスの増大に繋がると考えられる[16]。このことから考えると、人の寿命はテロメアのみにかぎらず、解糖系にも依存している可能性が考えられる[17]。ヒト老化モデルが得られない理由は、多くの動物はテロメアに依存した寿命で生存するが[18]、人はその限界を超えて生存する可能性を示唆している。血糖値の上昇開始がテロメア機能の減弱する年令に一致するのは、単なる偶然ではないように思われる。

内分泌機能と加齢

内分泌機能の多くは高次中枢機能に直接関与する。直接的にも間接的にも標的細胞で解糖系を促進する。これらの内分泌機能は加齢に伴って低下する（図- 5）。たとえば、甲状腺刺激ホルモン-甲状腺ホルモン系[19]、成長ホルモン-インスリン様成長因子系[20]、下垂体-副腎皮質系[21]などは加齢に伴い減弱する。加齢に伴う減弱化

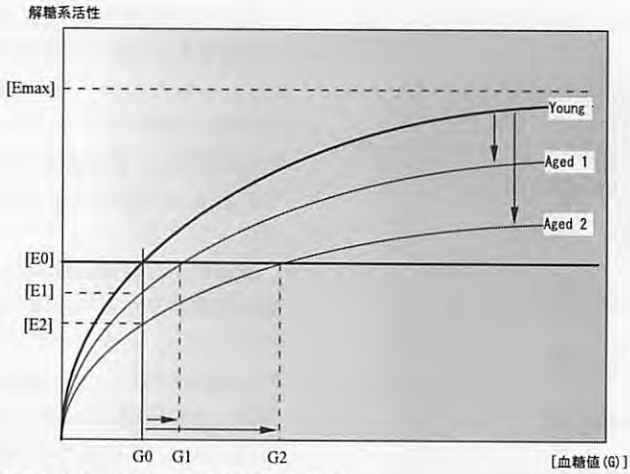

図-4：加齢に伴う解糖系活性低下とそれに適応する高血糖値への変化

若年者に比べ、50才以降（しばしば40才前後でも見られる）では、末梢でのブドウ糖利用が低下する。その大きな原因は解糖系活性の低下である。解糖系の最大活性を[Emax]とすると、その値に到達するまで、ブドウ糖濃度に依存した解糖系活性の上昇が見られる。生体では[Emax]の活性は要求されていない。[E0]が必要充分な解糖活性とすると、若年者では、[E0]を得るために[G0]の血糖値が要求される。これに対し、加齢に伴って解糖系活性が低下すると、ブドウ糖濃度に依存する解糖系活性はAged 1あるいはAged 2のように解糖系活性曲線の下方への偏倚として表現される。それぞれの[E0]に交わる血糖値はG1あるいはG2へそれぞれ上昇する。高齢者で血糖値が上昇する主な原因はこの機構に基づく。なお、加齢に伴って末梢での[E0]は低下する可能性があるが、高次中枢で要求される[E0]は年令に伴う低下がない。

高齢者血糖値(G1, G2)の若年者のそれ(G0)への是正を試みると、得られるエネルギーはそれぞれ[E0]から[E1]，[E2]へ低下する。これは個体存続に不適切である。適応機能によって[E0]まで復帰させようとする機構が作動するが、加齢に伴って低下した解糖系活性（Aged 1あるいはAged 2）の回復は困難である。[E0]のエネルギー確保のために、致し方なく、血糖値をG0からG1，G2にまで上昇させることになる。図-1で示された応答によって血糖値上昇機構が作動する。2型糖尿病患者の治療において血糖値の低下(G0への強制的低下）に失敗するのは、この機構が作動しているからである。強引な血糖値低下に成功する症例では、既に適応応答機構（特に高次中枢での血糖値維持機構）が治療により破壊され、血糖値上昇が不可能になっていることを証明する。多くの神経障害は強引な血糖値低下の継続によって生じることもこの図から理解できる。

の機構は未だ判っていない。解糖系の低下（glucose phosphate isomerase, phosphoglycerate mutaseの低下）と、糖利用システムを維持する内分泌機能低下は、解糖系の材料となるブドウ糖濃度の上昇を必然的に惹起するものと推測できる[22]。

一方、酸化ストレス応答を上昇させる副甲状腺ホルモン作用は加齢に伴い上昇するが[10]、これに対し、酸化ストレス亢進を直接的に抑制する副腎皮質ステロイド（特にアルドステロン）や甲状腺ホルモン[23-25]、さらに甲状腺ホルモンの活性型への変換を促進する成長ホルモンは加齢に伴い減弱する。

われわれは、これらの内分泌系を補充するという意味で臨床的介入を試みた。高次中枢機能維持と血糖値低下の同時進行を観察した(未発表)。血糖値の低下はむしろ予想外であったが、おそらく内分泌機能の末梢での改善に伴うブドウ糖利用の回復によるものと推測される[26]。いわゆる適応機能への補充療法であると考えてもよい。このような補充は抗加齢という意味では興味ある臨床応用である。

補充療法は正常の加齢には逆行するものである。しかし、適応機能の補充により抗加齢結果が得られたことは、少なからず、加齢に伴ってブドウ糖利用低下が生じていることを暗示する [27]。

加齢に伴う適応機能の低下に結びつくか否かは明確ではないが、高次中枢でのインスリン作用およびそのシグナル伝達機構の存在が明確になっている[28、29]。インスリンシグナルは解糖系促進に重要である。加齢に伴う高次中枢での様々な内分泌機能の偏倚は、直接、間接を問わず、インスリンシグナルの加齢に伴う偏倚を余儀なくしていると想定できる。高血糖値に対するインスリン治療は、このような意味から新しい局面を開拓するものと考えられる[30]。すなわち、血糖値の低下を目的とするのではなく、ブドウ糖利用低下の回復という意味で選択されるであろうと考えられるのである。このインスリン治療も適応機能への補充療法の一つである。

終わりに：加齢適応としてのメタボリック症候群

メタボリック症候群は加齢に伴い全ての正常者に発症する。これを病態とするか否かの是非は、専門家に任せられるものであろう。しかしながら、適応という生理的現象から把握すると、診断基準は適応現象の人為的な検査値の分断でしかない。既存の基準に基づく血糖値の正常化が血管系疾患からの解放であるという概念は、最近では反省されつつある[7]。社会的に強烈なストレスとなっているメタボリック症候群の概念は再考を迫られている[31]。しかし、血糖値の是正が不必用という理論には結びつかない。それぞれの年令に相応しい適切な適応機能が維持された結果としての血糖値が存在すると考えられるのである。メタボリック症候群の概念は人為的で自然科学から遠のいているが、ヒトそれぞれの老化の原理を模索するには、都合のよい研究材料であると考えられる。

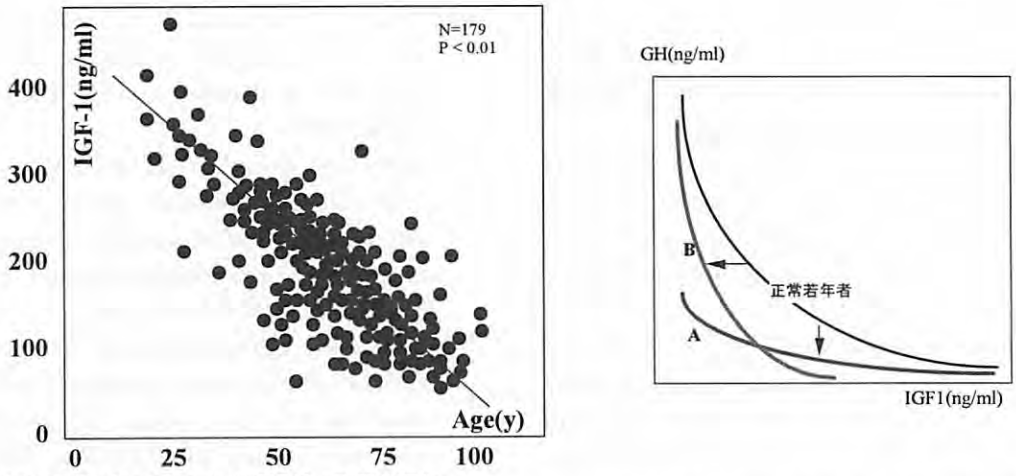

図-5：加齢に伴う血漿インスリン様成長因子-1濃度の変化

加齢とともにインスリン様成長因子-1 (insulin-like growth factor-1(IGF-1)濃度は低下する（左図)。IGF-1による成長ホルモン分泌制御(negative feedback)を観察するとIGF-1低下に伴って成長ホルモン(GH)分泌量が低下する場合(A)とGH分泌感受性の低下(B)の両者が高齢者で認められる。栄養摂取低下が著しくなると、両者の複合した低下が認められる。

文献

1) Ishii N, Fujii M, Hartman PS, et al.: A mutation in succinate dehydrogenase cytochrome b causes oxidative stress and ageing in nematodes. Nature 394: 694-697, 1998.
2) Lipschitz DA: Nutrition and ageing. In: Oxford Textbook of Geriatric Medicine(2nd edition), edited by Evans JG et al, Oxford, Oxford University Press, 2000, p.139-150.
3) Urayama A and Banks WA: Starvation and triglycerides reverse the obesity-induced impairment of insulin transport at the blood-brain barrier. Endocrinology 149: 3592-3597, 2008.
4) Farr SA, Yamaa KA, Butterfield DA, et al.: Obesity and hypertriglyceirdemia produce cognitive impairment. Endocrinology 149: 2628-2636, 2008.
5) 橋爪 潔志: 加齢と内分泌代謝. 内分泌・糖尿病科 23: 323-327, 2006.
6) Boyle PJ, Nagy RJ, O'Conner et al.: Adaptation in brain glucose uptake following recurrent hypoglycemia. Proc Natl Acad Sci USA 91: 9352-9356, 1994.
7) Ryden L: A cardiologists's view of the heart in diabetes. In: Diabetes at the limits III, edited by Opie LH et al. Cape Town, Stanford Writers, 2007, p.1-18.
8) 橋爪潔志、平松邦英、片倉正文ほか：一過性高グルカゴン血症とそれに伴うインスリン抵抗性高血糖を示した2例。内科57: 769-772, 1986.
9) Yajima H, Komatsu M, Hashizume K et al.: Norepinephrine inhibits glucose-stimulated, calcium-independent insulin release independently from its action on adenylyl cyclase. Endocrine J 48: 647-654, 2001.
10) Hashizume K, Ichikawa K, Suzuki S et al.: Calorie restriction increases serum parathyroid hormone and decreases serum calcitonin levels in patients with maturity onset diabetres mellitus. Bone Mineral Metab. 10: 173-183. 1992.
11) Inagaki T, Dutihak P, Xhao G, et al.: Endocrine relation of the fasting response by PPAR・-mediated induction of fibroblast growth factor 21. Cell Metab 5: 415-425, 2007.
12) Reitmen ML: A missing limk in the biology of fasting. Cell Metab. 5: 405-407, 2007.
13) Herzog RI, Chan O, Yu S et al.: Effect of acute and recurrent hypoglycemia on changes in brain glycogen concentration. Endocrinology 149: 1499-1504 2008.
14) Hashizume K, Suzuki S, Komatsu A et al.: Administration of recombinant human growth hormone normalizes GH-IGF1 axis and improves malnutrition-related disorders in patients with anorexia nervosa. Endocrine J 54: 319-327, 2007.
15) Kondoh H, Leonart MF, Gil J et al. Glycolytic enzymes can modulate cellular life span. Cancer Res 65: 177-185, 2006.
16) Chin L, Artandi SE, Shen Q, et al.: p53 deficiency rescues the adverse effects of telomere loss and cooperates with telomere dysfunction to accelerate carcinogenesis. Cell 97: 527-538, 1999.
17) 橋爪潔志、鈴木悟、稲垣毅ほか：内分泌環境と抗加齢医学。日老医誌 45: 145-148, 2008.
18) Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, et al.: Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. Science 5349: 349-352, 1998.
19) 市川和夫、鈴木悟、橋爪潔志他：高齢者における橋本病の特徴. 日老医誌 35: 771-776, 1998.
20) Blackman MR: Aging. In Endocrinology (2nd edition), edited by DeGroot LJ et al. Philadelphia, Saunders, 1989, p.2348-2366.
21) 山内恵史、橋爪潔志：副腎皮質機能低下症：EBMに基づく臨床データブック。臨床医 27: 1798-1799, 2001.
22) Takeda T, Ichikawa K, Hashizume K et al.: Response of hepatic protein to 3,5,3'-triiodo-L-thyronine in diabetic rats. J Endocrinol 143: 55-63, 1994.
23) Suzuki S, Kobayashi H, Hashizume K et al.: 3,5,3'-triiodo-L-thyronine potentiates all-trans-retinoic acid-induced apoptosis during differentiation of the promyeloleukemic cell HL-60. Endocrinology 132: 805-809, 1997.
24) Lamirand A, Pallud-Monthre S, Ramauge M, et al. Oxidative stress regulates type 3 deiodinase and type 2 deiodinase in cultured rat astrocytes. Endocrinology 149: 3713-3721, 2008.
25) Sakuma T, Miyamoto T, Hashizume K et al.: Inhibition of peroxisome proliferator・signalling by vitamin D receptor. Biochem Biophys Res Commun 312: 513-519, 2003.
26) Garcia-Fernandez M, Delgado G, Puche JE, et al.: Low dose of insulin-like growth factor I improves insulin resistance, lipid metabolism, and oxidative damage in aging rats. Endocrinology 149: 2433-2442, 2008.
27) Hashizume K, Suzuki S, Takeda T et al.: Endocrinoogical aspects of aging: Adaptation to and accelerationof aging by the endocrine system. Geriatr Gerontol Int 6: 1-6, 2006.

28) Baura GD, Foster DM, Porte Jr D, et al.: Saturable transport of insulin from plasma into the central nervous system of dogs in vivo. J Clin Invest 92: 1824-1830, 1993.
29) Davis S N, Colburn C, Dobbins R, Evidence that the brain of the conscious dog is insulin sensitive. J Clin Invest 95: 593-602, 1995.
30) Prodi E, and Obici S: The brain as a molecular target for diabetic therapy. Endocrinology 147: 2664-2669, 2006.
31) Sattar N, McConnachie, Shaper AG et al.: Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcoe data from two pospective studies. Lancet Com 371: 1927-1935, 2008

Glucose metabolism in aging

Kiyoshi Hashizume

Department of Aging Medicine and Geriatrics, Graduate School of Medicine, Institute on Aging and Adaptation, Shinshu University

Glucose metabolism is important in maintaining the activity of central nervous system(CNS). During aging process, glucose utilization is diminished in CNS. In order to maintain the activity, plasma glucose level is increased through adaptive activation of endocrine and sympathetic nervous systems. Not only maintaining CNS activity but also preventing the oxidative stress, glucose metabolism is required. Thus the aging-dependent increase in plasma glucose level is considered as one of the anti-aging mechanisms.

Keywords: Glucose metabolism, Oxidative stress, Metabolic syndrome, Endocrinological adaptation to aging, Central nervous system