

【トピックス】

糖化ストレスを抑制して血管を若く保つ

城 愛理、南学 正臣、稲城 玲子
 東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科

キーワード：aging, glycation, endothelial dysfunction, cardiovascular diseases, oxidative stress

1. はじめに

第36回日本基礎老化学会にて、「糖化抑制は加齢による内皮機能障害を軽減する」という内容で発表する機会をいただいた。そこで、我々が研究対象として注目している、糖化を抑制する酵素 glyoxalase I (GLO1) とそれによる老化抑制について、簡単に述べたい。

老化は長年にわたって様々な要因が積み重なって生じる現象である。老化のメカニズムについては諸説あるが(表1)、各説を支持するデータもある一方否定的な報告もあり、明確に証明された異論のない定説というものはない[1]。筆者らは、その中でも、老化やそれに伴う疾患への関与が多く報告されている酸化ストレスや、酸化ストレスと密接に関連してタンパクの機能低下を起こす「糖化ストレス」に着目し、老化を引き起こすメカニズムを明らかにするために研究を進めている。

2. 糖化は老化を促進する

糖化反応とは、糖が非酵素的(非特異的)にタンパク質や脂質と反応して、複雑な反応を経て不可逆な最終糖化産物(advanced glycation endproducts: AGEs)を形成する反応であり、発見者である Louis Camille Maillard にちなんでメイラード反応とも呼ばれる(図1)[2]。生体外における糖化反応は、たとえばパンを焼いた時の香ばしい色や香りの生成などといった、食品に色や風味を添えることから、食品分野では非常に重要な反応である。一方、生体内での糖化反応に関しては、老化や糖尿病などにおいて糖化の亢進や病態生理への関与が報告されている糖化修飾はタンパクが本来持つ機能を低下させ、酵素の失活、機能障害を引き起こす要因となる。このように、糖化の亢進や糖化産物の蓄積がタンパクや細胞、組織にダメージを蓄積させ、加齢に伴う表現型を生み出す。

表1. 老化のメカニズム諸説

傷害蓄積説 (確率的要因)	DNA 修復や細胞再生の過程で起こるエラーの積み重ねにより老化が起こる
	体細胞突然変異説・DNA 修復
	エラー破綻説
	タンパク質架橋説
	活性酸素(酸化ストレス)説
	ミトコンドリア機能異常(DNA 障害)説
	神経内分泌説(ホメオスタシス説)
	免疫機能説
プログラム説 (発生的要因)	寿命や老化のプログラムが予め遺伝子に組み込まれている
	テロメア説
	長寿遺伝子・老化遺伝子

連絡先：〒113-8655
 東京都文京区本郷7-3-1
 TEL：03-3815-5411(内線33128)
 FAX：03-5800-8806
 E-mail：awatanabe-ky@umin.ac.jp
 mnangaku-ky@umin.ac.jp
 inagi-npr@umin.ac.jp

3. 老化抑制因子 glyoxalase I

Glyoxalase I (GLO1) は、生体内の主な糖化前駆体であるメチルグリオキサールの解毒経路 glyoxalase system の律速酵素である(図2)[3]。線虫では GLO1 がメチルグリオキサール修飾を抑制して寿命延長効果をもたらすことが報告されており[4]、GLO1 は糖化による老化促進を抑制する老化抑制因子であると言える。GLO1 は原始的な生物からヒトまで広く保存されており、生体内のあらゆる組織で発現していることから、

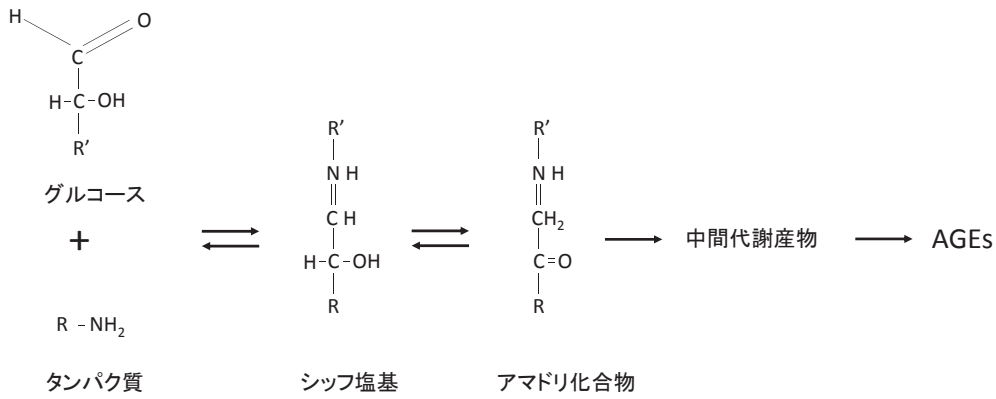


図1. メイラード反応

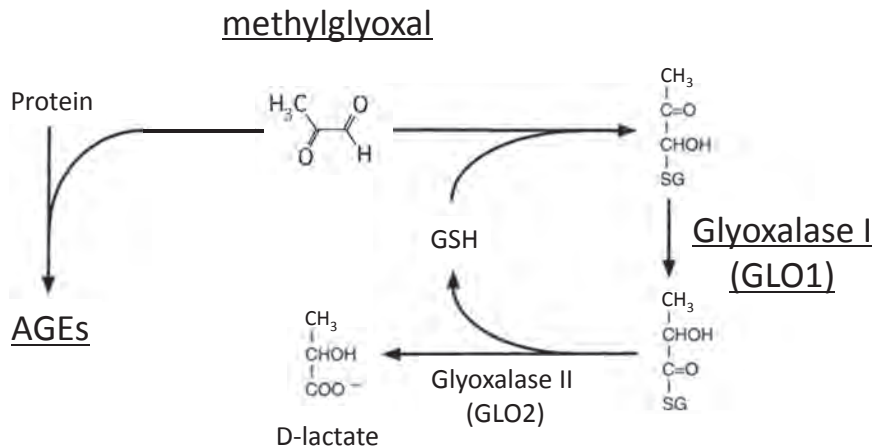


図2. Glyoxalase system

生物にとって非常に重要な働きをしていることがわかる。我々は、このGLO1に着目し、その作用を増強させることで糖化を抑制した動物を用い、老化や酸化ストレス下における糖化の役割を明らかにしてきた [5,6]。

4. 早期加齢現象としての血管機能低下

「人は血管から老いる」という言葉があるように、全身を巡っている血管の障害は、様々な疾患や病態形成に関与している。また、高齢者の増加とともに動脈硬化などの心血管病やそれに関連した死亡が増加しており、大きな課題となっている。心血管病の予防および治療は、現代社会における重要課題の一つである。血管内皮は物理的あるいは薬理的刺激に対する弛緩作用、抗血栓作用、抗炎症作用など様々な機能を持つ。これら血管内皮機能が障害されると、血管は収縮し、血栓傾向や炎症が惹起され、心血管病のリスクが増大する [7]。この内皮機能障害は心血管病が顕在化するよりも遥かに早期から徐々に進行し、心血管病の促進要因となることがわかっている [8]。したがって加齢に伴う内皮機能障害(内皮の老化)を抑制することが、心血管病の抑制、ひいては寿命の延長につながることを期待される [9]。

内皮機能障害を引き起こすものとして既に複数の病態が知られており、糖尿病・高血圧・脂質異常症などでは内皮依存性血管弛緩能の低下と心血管病のリスクの増大

が報告されている [10]。しかし、これらの要素がない場合も、内皮機能障害は加齢とともに進行する。

そこで我々は、糖化が血管老化に及ぼす影響について、加齢に伴って亢進する糖化ストレスが加齢に伴う内皮機能障害に関与しており、糖化を抑制することで内皮機能障害が軽減されるのではないかと考え、研究を進めている (図3)。我々はこれまでに、GLO1を高発現させると、血管内皮の加齢に伴う糖化が抑制され、内皮の機能的老化(内皮機能障害)が軽減されることを見出している (Airi Watanabe Jo, *et al.* manuscript in submission)。



図3. 仮説

5. おわりに

血管の役割は血液を全身に運ぶ管であるのみならず、一臓器として糖尿病や高血圧などの生活習慣病や心血管病をはじめとした多くの重要疾患に関与している。特に、血管内皮は血管の収縮弛緩反応、血栓線溶、炎症や免疫など生体内の重要な機能に多面的に関わるダイナミックな組織である。血管内皮の加齢に伴う機能障害は老化の重要な促進因子になっている可能性があり、今後、糖化が血管老化に及ぼす影響について、メカニズムを追及してさらに研究を深めていきたい。

第36回日本基礎老化学会では多くの貴重な発表や講演を拝聴し、大変勉強になった。また、当学会で学術奨励賞を頂いたことが大きな励みになった。ぜひ、今回の学会で勉強させていただいた知識や経験をもとに、今後の研究の発展につなげていきたいと思う。最後になりましたが、このような機会を与えてくださった森望大会長、質問をいただいた先生方、大会運営スタッフの方々に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) Troen BR. The biology of aging. *Mt Sinai J Med.* 70:3-22, 2003.
- 2) Wautier JL, Schmidt AM. Protein glycation: a firm link to endothelial cell dysfunction. *Circ Res.* 95:233-238, 2004.
- 3) Thornalley PJ. Glyoxalase I-structure, function and a critical role in the enzymatic defence against glycation. *Biochem Soc Trans.* 31 (Pt 6) :1343-1348, 2003.
- 4) Morcos M, Du X, Pfisterer F, Hutter H, Sayed AA, Thornalley P, Ahmed N, Baynes J, Thorpe S, Kukudov G, Schlotterer A, Bozorgmehr F, El Baki RA, Stern D, Moehrlen F, Ibrahim Y, Oikonomou D, Hamann A, Becker C, Zeier M, Schwenger V, Miftari N, Humpert P, Hammes HP, Buechler M, Bierhaus A, Brownlee M, Nawroth PP. Glyoxalase-1 prevents mitochondrial protein modification and enhances lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Aging Cell.* 7:260-269, 2008.
- 5) Kumagai T, Nangaku M, Kojima I, Nagai R, Ingelfinger JR, Miyata T, Fujita T, Inagi R. Glyoxalase I overexpression ameliorates renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 296:F912-921, 2009.
- 6) Ikeda Y, Inagi R, Miyata T, Nagai R, Arai M, Miyashita M, Itokawa M, Fujita T, Nangaku M. Glyoxalase I retards renal senescence. *Am J Pathol.* 179:2810-21, 2011.
- 7) Seals DR, Jablonski KL, Donato AJ. Aging and vascular endothelial function in humans. *Clinical Science* 120: 357-375, 2011.
- 8) Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation.* 107:139-146, 2003.
- 9) Brandes RP, Fleming I, Busse R. Endothelial aging. *Cardiovascular research.* 66: 286-294, 2005.
- 10) Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 121: e46-e215, 2010.