

14

特集 美容とサプリメント

抗糖化サプリメントと美容

米井嘉一

同志社大学 生命医科学部 教授

糖化ストレスとは、糖尿病や脂質異常症などによりアルデヒド過剰産生を起こしやすい状態を意味する。食後高血糖（血糖スパイク）が生じると、アルデヒド基が露出した開環型グルコースが契機になり、同時多発的に多種アルデヒド生成が生じ（アルデヒドスパーク）、周囲の物質や細胞と反応し、カルボニル化タンパクや終末糖化産物（AGEs）が生成される。皮膚では、AGEs蓄積による黄ばみ、コラーゲンの糖化架橋形成による皮膚弾力性低下、AGEs刺激を受けた色素細胞のメラニン産生亢進によるシミ形成、ケラチンの糖化による水分蒸散量増加、フィラグリンの糖化による保湿能の低下が生じ、さらに皮膚細菌叢ディスビオシスを惹起する。抗糖化ケアは、皮膚の若さと健康を保つだけでなく、全身の健康増進にも有用である。本稿では、血糖スパイク予防、AGEs生成抑制、AGEs分解促進作用を有する抗糖化機能成分を紹介する。

糖化ストレスとは

糖化ストレスとは、糖尿病や脂質異常症などによりアルデヒドの過剰産生を起こしやすい状態を意味し、終末糖化産物（advanced glycation end products；AGEs）産生やAGEs受容体（RAGE）との結合、その後の生体反応を含む総合的概念である。

糖化ストレスが強い代表疾患は糖尿病であり「万病のもと」といわれている。その他、食後高血糖（血糖スパイク）を起こすメタボリックシンドローム、リポタンパクコレステロールやトリグリセリド由来のアルデヒドを産生する脂質異常症、アセトアルデヒドが問題となるアルコール摂取過剰、AGEs

排出低下を伴う慢性腎臓病（chronic kidney disease；CKD）も糖化ストレスが強い状態である（図1）^{1,2)}。

グルコースの99%以上は環状構造の糖型であるが、0.002%は開環してアルデヒド基（-CHO）が露出したアルデヒド型となる。アルデヒドは反応性が高く、手あたり次第に周囲の物質と反応する。血液中の糖類（グルコース、フルクトース、ペントースなど）、血清タンパクや細胞表面の糖鎖が攻撃を受け、開裂し、その結果、連鎖反動的、同時多発的に多種類のアルデヒドが一過性に生成される（筆者らはこの現象を「アルデヒドスパーク」と名付けた）。経口糖負荷試験の際にも、glyceraldehyde（GA）、3-deoxyglucosone（3DG）、glyoxal（GO）、methylglyoxal（MGO）の一過性上昇が確認されている²⁾。

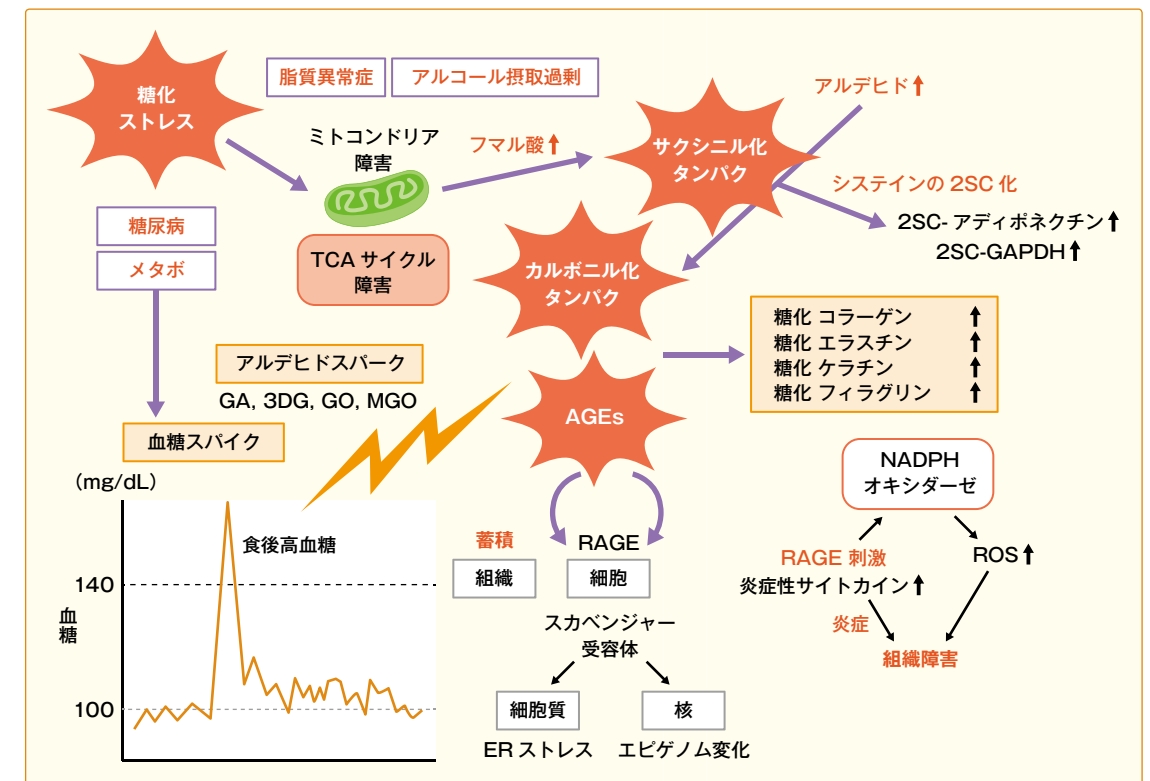


図1 糖化ストレスの概念

これらのアルデヒドはタンパクのカルボニル化を惹起、さらに反応が進行してAGEsが生成される。皮膚老化の主要因の「光老化」と糖化ストレスは相乗効果があるため、皮膚のAGEs生成は紫外線曝露によって促進する。

皮膚の機能を保つ重要なタンパクとして、コラーゲン、エラスチン、ケラチン、フィラグリンが挙げられるが、これらは例外なく糖化して、その機能が低下する。

アルデヒドスパークによる直接傷害を受けやすい細胞は、血管内皮細胞である。そのため、糖化ストレスが強い者では、血管内皮の障害部位が増え、血栓形成を起こやすく、COVID-19感染が重症化しやすい³⁾。

AGEsの多くは組織に蓄積するが、一部はスカベンジャー受容体を介して、細胞内に取り込まれる。AGEsはライソザイムやプロテアソームで分解されにくいいため、小胞体（ER）に負荷が効かり、細胞内のERストレスが亢進する。そのため細胞機能は低下する。一方、アルデヒドが細胞膜を通過すると、細胞内タンパクや核内に糖化タンパクを生成する。

ヒストンタンパクの糖化により非生理的なエピゲノム変化が生じる。

免疫応答細胞表面のRAGEにAGEsが結合すると、転写因子（NFκB）が活性化して炎症性サイトカイン産生（IL-6やTNFα）が亢進する。また、RAGEとのクロストーク（情報伝達系の間の相互作用）によってNADPHオキシダーゼ活性が増強するため、活性酸素種（ROS）が増え、酸化ストレスが亢進する。炎症と酸化の双方の作用が加わり組織障害や細胞障害が進行する。

糖化ストレスはミトコンドリアに対しても障害を起こす。TCAサイクルがうまく回らなくなりフマル酸が増加、タンパクのシステイン残基のサクシニル化（2SC化）が惹起される¹⁾。2SC化したアディポネクチンは分泌低下を起こし、グリセラルデヒド3リン酸脱水素酵素（GAPDH）の機能は低下する。