

マエストロに聞く

糖化と皮膚の老化

山岸昌一 YAMAGISHI Sho-ichi

昭和大学医学部内科学講座

糖尿病・代謝・内分泌内科学部門主任教授



はじめに

加齢に伴い、生体内蛋白は一樣に糖化を受け、臓器障害性の強い終末糖化産物(advanced glycation end-products; AGEs)と呼ばれる老化蛋白を形成するに至る。AGEsの生成、蓄積は、加齢や炎症、虚血、高血糖下でも亢進することが知られており、老化のプロセスに深くかわるものが明らかにされてきている。事実、AGEs化した蛋白はその機能が劣化するだけでなく、細胞表面に存在するAGEs受容体(receptor for AGEs; RAGE)によって認識され、酸化ストレスや炎症反応を惹起させることで、心血管合併症や骨粗鬆症、アルツハイマー病、癌など、加齢に伴ってリスクが上がるさまざまな疾病を引き起こす¹⁻⁸⁾。さらに、タバコや食品に由来する外因性のAGEsの過剰摂取が、多岐にわたる老年疾患の発症リスクを高めることが報告されている⁹⁾。また、AGEsの蓄積は、体内老化を押し進めるだけでなく、見た目の老化、つまり、シワ、シミ、たるみ、薄毛などの美

容的な問題を引き起こすことも明らかにされてきている¹⁰⁾。

本稿では、AGEsと皮膚の老化との関連性について解説する。

1. 糖尿病の臓器合併症からみえてくる老年疾患の分子機序

生活習慣病のなかでも、糖尿病は高血圧と並んで罹患人口の多い疾病であり、2017年の最新の糖尿病アトラスによれば、世界の糖尿病有病者数は4億2,500万人とされている。糖尿病では、さまざまな老年疾患の発症リスクが高まり、健康で若々しく自立して余生を過ごせる寿命、「健康寿命」が男女とも約15年短く、2017年の糖尿病学会の調査では、平均寿命が男性で8歳、女性で11歳短くなることも報告されている。そして、今までの血糖コントロールが悪く、罹病期間が長い糖尿病患者ほど、心血管疾患や癌による死亡リスクが上昇することが知られている¹¹⁾。このことは、高血糖に曝される時間が長いほど、糖尿病の臓器合併症のリスクは高まり、患者

の生命予後が不良となることを示唆している。

一方、糖尿病患者の臓器合併症には、「高血糖の記憶」という現象が深くかかわっている^{8,12,13)}。つまり糖尿病患者では、1型、2型のタイプを問わず、ある程度の期間高血糖に曝露されてしまうと、生体がそれを「高血糖の記憶」として記憶してしまい、その後血糖コントロールの改善が図られても、必ずしも血管合併症や死亡のリスクを十分には抑えられないことが明らかにされている。以上の事実は、高血糖だけでは、糖尿病の臓器合併症の発症、進展リスクを十分に説明できないことを意味している。高血糖の過程で生成され、ツケとして残る特徴を有する物質が、糖尿病の臓器合併症の発症、進展にかかわっているのであろう。

2. AGEs

グルコース、フルクトース、グリセルアルデヒドなどの単糖は、蛋白質や脂質、核酸のアミノ基と非酵素的に反応してシッフ塩基、アマドリ