

平成 21 年 5 月 17 日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2008

課題番号：19300254

研究課題名（和文）生活習慣病における飲食料品中終末糖化産物の寄与の解明

研究課題名（英文）Involvement of dietary AGEs in the life style-related disease

研究代表者

竹内 正義（TAKEUCHI MASAYOSHI）

北陸大学・薬学部・教授

研究者番号：20154982

研究成果の概要：

体内や飲食品中では糖質と蛋白質が反応した糖化産物が常に形成されている。本助成研究により、研究代表者が見出した悪玉物質が食後の高血糖によって形成されること、飲食品中には悪玉物質のもとになる単純糖質と糖化産物が多量に含まれること、飲食品中糖化産物が生体内悪玉物質の作用を増強することが明らかになった。

飲食品中の糖化産物や単純糖質の摂取制限と言う概念が、生活習慣病の予防を考える上で、重要な理論の一つになることが示された。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	5,400,000	1,620,000	7,020,000
2008年度	3,200,000	960,000	4,160,000
年度			
年度			
年度			
総計	8,600,000	2,580,000	11,180,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：生活科学・食生活学（健康と食生活）

キーワード：AGEs、Toxic AGEs (TAGE)、終末糖化産物、生活習慣病、糖尿病、メイラード反応、清涼飲料水、健康食品

## 1. 研究開始当初の背景

医学/薬学分野では、終末糖化産物（advanced glycation end-products、以下 AGEs と略す）は生体内で形成されて生活習慣病の発症・進展に關与するものと考えられてきた。一方、食品化学の分野では、古くから、糖と蛋白質との反応産物をメラノイジンと呼び、その構造や作用について研究されてきた。近年では、飲食品中にも体内で形成され

る AGEs と同じ構造物が確認されている。

そこで、本研究では、両分野でこれまで独立して研究されてきたメイラード反応最終産物（生体内 AGEs と飲食品中 AGEs）の生活習慣病におけるクロストークの解明を試みた。

## 2. 研究の目的

本研究では、医学/食品化学分野で独立して研究されてきたメイラード反応最終産物の生活習慣病への融合を目指し、飲食品中に存在する各種 AGEs の生体内毒性 AGEs (toxic AGEs, TAGE と略す) の増強作用や食材の飲食品中 AGEs 除去効果などについて詳細に検討し、“国民の食生活の向上及び安全性に関する情報”を広く提供することを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) 研究代表者が既に作製済みのブドウ糖及び果糖由来 AGEs (AGE-1 及び Fru-AGE と略す) 抗体、TAGE 抗体などを用いた競合 ELISA 系により飲食品に含まれる各種 AGEs 量を比較検討した。

さらに、糖度計を用いた糖含有量、ならびにブドウ糖測定キットを用いたブドウ糖含有量を比較検討した。

(2) 飲食品中に多く含まれる AGEs 及び該当飲食品を正常ラットに経口投与し、体内での AGEs の蓄積 (AGEs 抗体を用いた免疫組織染色法) や動脈硬化関連遺伝子群の変化 (RT-PCR 法) により検討した。

(3) 2 型糖尿病モデルラットを用いた給餌制限系により、食後高血糖に付随する各種マーカー (HbA1c, AGE-1, TAGE 量) の挙動を検討した。

(4) 飲食品中に多く含まれる AGEs の吸着除去を目的に広く食材の AGEs 吸着活性を探索した。AGEs の吸着活性は、各種 AGEs 抗体を用いた競合 ELISA 法により測定した。

## 4. 研究成果

(1) 市販飲食品約千種類について各種 AGEs (ブドウ糖由来 AGEs (AGE-1)、果糖由来 AGEs、悪玉 AGEs (TAGE) など) 含有量を比較検討した結果、市販飲食品には多量の AGE-1 や Fru-AGE を含むものが多数市販されていることを明らかにした。

特に、飲料においては乳酸菌飲料、炭酸飲料水、果実飲料及び果樹入り飲料に、食品では健康食品やレトルト食品に高濃度の AGE-1 が含まれていた。

(2) 高 AGE-1 含有飲料を正常ラットに経口投与し生活習慣病への影響を検討した結果、ラット肝臓における AGEs 受容体 (receptor for AGEs) や血管内皮増殖因子遺伝子の発現が増大した他、肝細胞内での TAGE の蓄積が認め

られ、飲食品中 AGEs が生体内 TAGE の作用を増強することが示された。

(3) 2 型糖尿病モデル GK ラットを用いた制限給餌系において、ヘモグロビン A1c (HbA1c) や AGE-1 の変動はみられないが、TAGE は食後の高血糖の繰り返しに伴って形成されることを見出した。

飲料中の糖質及びブドウ糖含有量を比較検討した結果、上記高 AGE-1 含有飲料中には高濃度の糖質も含まれていることが明らかとなり、単純糖質及び AGEs の過剰摂取が生活習慣病の発症・進展に強く関与していることが示唆された。

(4) 飲食品中 AGEs の除去効果を検討するため保存期腎不全患者に経口吸着剤・クレメジン を 3 カ月間投与した結果、血中 TAGE 量が低下するだけでなく、RAGE などの動脈硬化関連遺伝子の発現も抑えられることが明らかになった。

そこで、日常食している食材を用いて飲食品中に多量に含まれる AGE-1 の除去効果を検討した結果、動物性及び植物性食物繊維に AGE-1 吸着能をもつものがあることが見出された。

< 結論 > 飲食品中 AGEs の摂取制限や吸着除去と言う概念が、生活習慣病の発症・進展予防を考える上で、重要な理論の一つであることを裏付けている。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[ 雑誌論文 ] (計 10 件)

Takeuchi M & Yamagishi S: Involvement of toxic AGEs (TAGE) in the pathogenesis of diabetic vascular complications and Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* **16**: 845-858 (2009), 査読有り

Sato T, Takino J, Takeuchi M et al (3): Effects of high-AGE beverage on RAGE and VEGF expression in the liver and kidneys. *Eur. J. Nutr.* **48**: 6-11 (2009), 査読有り

Kitahara Y, Takeuchi M et al (4): Glyceraldehyde-derived advanced glycation end products (AGEs): A novel biomarker of postprandial hyperglycemia in diabetic rats. *Clin. Exp. Med.* **8**: 175-177 (2008), 査読有り

**Takeuchi M** & Yamagishi S: Possible involvement of advanced glycation end products (AGEs) in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Curr. Pharm. Des.* **14**: 973-978 (2008), 査読有り

Iwamoto K, Kanno K, **Takeuchi M et al** (4): Advanced glycation end products enhance the proliferation and activation of hepatic stellate cells. *J. Gastroenterol.* **43**: 298-304 (2008), 査読有り

Nakamura K, Yamagishi S, **Takeuchi M et al** (5): Circulating advanced glycation end products (AGEs) and soluble form of receptor for AGEs (sRAGE) are independent determinants of serum monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **24**: 109-114 (2008), 査読有り

**Takeuchi M, Sato T, Takino J et al** (4): Diagnostic utility of serum or cerebrospinal fluid levels of toxic advanced glycation end-products (TAGE) in early detection of Alzheimer's disease. *Med. Hypotheses* **69**: 1358-1366 (2007), 査読有り

Nakamura K, Yamagishi S, **Takeuchi M et al** (3): Serum levels of soluble form of receptor for advanced glycation end products (sRAGE) are correlated with AGEs in both diabetic and non-diabetic subjects. *Clin. Exp. Med.* **7**: 188-190 (2007), 査読有り

Yamagishi S, Adachi H, **Takeuchi M et al** (5): Serum level of advanced glycation end-products (AGEs) is an independent determinant of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in nondiabetic general population. *Horm. Metab. Res.* **39**: 845-848 (2007), 査読有り

Yamamoto Y, Yonekura H, **Takeuchi M** (8): Short-chain aldehyde-derived ligands for RAGE and their actions on endothelial cells. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **77** Suppl 1: S30-S40 (2007), 査読有り

[学会発表](計15件)

**竹内正義**、生体内毒性 AGEs (TAGE) 形成と食事性 AGEs のクロストークから食事指導を考える、第 54 回日本透析医学会、2009 年 6 月 6 日、横浜

**竹内正義**、Toxic AGEs (TAGE) の細胞障

害性は食後高血糖と食事性 AGEs によってコントロールされる、第 52 回日本糖尿病学会、2009 年 5 月 22 日、大阪

**竹内正義**、内因性及び外因性 AGEs からみた生活習慣病発症・進展予防の新たな考え方、日本薬学会第 129 年会、2009 年 3 月 28 日、京都

白井ひかり、飲料中 AGEs 及び糖含有量から生活習慣病の発症・進展予防を考える、日本薬学会第 129 年会、2009 年 3 月 28 日、京都

河上美穂子、生活習慣病の発症・進展に及ぼす食品中 AGEs 含有量の比較検討、日本薬学会第 129 年会、2009 年 3 月 28 日、京都  
**瀧野純一**、細胞内グリセルアルデヒド由来 AGEs の肝細胞毒性、日本薬学会第 129 年会、2009 年 3 月 28 日、京都

**竹内正義**、生活習慣病における外因性 AGEs の関与と吸着除去剤の有用性、第 20 回日本糖尿病性腎症研究会、2008 年 12 月 6 日、東京

**竹内正義**、生活習慣病の発症・進展における飲食品中 AGEs の関与とクレメジンによる AGEs 除去効果、第 23 回日本糖尿病合併症学会、2008 年 10 月 4 日、東京

**竹内正義**、高 AGEs 含有飲食品は透析患者の病態に影響を及ぼすか?、第 53 回日本透析医学会、2008 年 6 月 22 日、神戸

**竹内正義**、高 AGEs 含有飲食品は腎不全患者の病態に影響を及ぼすか?、第 51 回日本腎臓学会、2008 年 5 月 31 日、福岡

**竹内正義**、飲料品中に含まれている AGEs は生活習慣病の発症・進展に関連している、第 51 回日本糖尿病学会、2008 年 5 月 23 日、東京

古野理美、生活習慣病予防における外因性 AGEs 吸着素材の探索、日本薬学会第 128 年会、2008 年 3 月 28 日、横浜

**竹内正義**、飲料品中 AGEs は生活習慣病の発症・進展にどの程度関連しているか?、日本薬学会第 128 年会、2008 年 3 月 28 日、横浜

**竹内正義**、食品由来 advanced glycation end-products (AGEs) : 生活習慣病における新たな治療戦略、第 17 回日本メイラード学会学術集会、2007 年 11 月 30 日、神戸

**竹内正義**、生活習慣病における終末糖化産物 (AGEs) の関与とその阻止、生体機能と創薬シンポジウム 2007 金沢、2007 年 9 月 13 日、金沢

〔図書〕(計3件)

**竹内正義**ほか(4): 食事性 AGEs と未病.  
未病と抗老化 17: 32-39 (2008)

**竹内正義**、**瀧野純一**、**佐藤隆**ほか (3):  
AGEs (終末糖化産物) にはどんなものがある  
か - 毒性終末糖化産物仮説. 生体の科学  
58: 502-511 (2007)

**竹内正義**、**佐藤隆**、**山岸昌一**: 生活習慣  
病における終末糖化産物 (AGEs) の関与とそ  
の阻止. YAKUGAKU ZASSHI 127 Suppl. 3:  
36-39 (2007)

〔その他〕

2009年1月22日、北国新聞及び富山新聞  
朝刊

北国健康生きがい支援事業「長寿県いしか  
わを目指して」～21世紀の健康と医療～第  
3回フォーラムに関する特集記事

2008年12月21日、北国新聞朝刊

北国健康生きがい支援事業「長寿県いしか  
わを目指して」～21世紀の健康と医療～パ  
ネルディスカッション(金沢市文化ホール)  
に関する記事

2008年11月26日、北国新聞及び富山新  
聞朝刊

北国健康生きがい支援事業「長寿県いしか  
わを目指して」～21世紀の健康と医療～  
“食の常識に潜むワナ～知らないと怖い!  
身近にある飲食物～”第1回フォーラムに  
関する特集記事

2008年11月13日、東北大学 GCOE 特別セ  
ミナー(ニュートリノセンター)

“生活習慣病における終末糖化産物(AGEs)  
の関与とその予防”

[http://www.scienceweb.tohoku.ac.jp/html/003/004/004\\_081104.html](http://www.scienceweb.tohoku.ac.jp/html/003/004/004_081104.html)

2008年11月2日、北国新聞朝刊

市民講演会(金沢市文化ホール): 北国健  
康生きがい支援事業「長寿県いしかわを目指  
して」～21世紀の健康と医療～

“食の常識に潜むワナ～知らないと怖い!  
身近にある飲食物～”に関する記事

<http://www.kenko-ikigai.com/college09/hokudai20081101.html>

2008年6月13日、北国新聞及び富山新聞  
朝刊(特集もの忘れクリニック～丈夫がいい  
ね): 「食後の高血糖にご注意」に関する特集  
記事

[http://www.scienceweb.tohoku.ac.jp/html/003/004/004\\_081104/004\\_081104.pdf](http://www.scienceweb.tohoku.ac.jp/html/003/004/004_081104/004_081104.pdf)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹内 正義 (TAKEUCHI MASAYOSHI)  
北陸大学・薬学部・教授  
研究者番号: 20154982

(2) 研究分担者

佐藤 隆 (SATO TAKASHI)  
北陸大学・薬学部・講師  
研究者番号: 30325451  
瀧野 純一 (TAKINO JUN-ICHI)  
北陸大学・薬学部・助手  
研究者番号: 00440529