

AGEs と MG

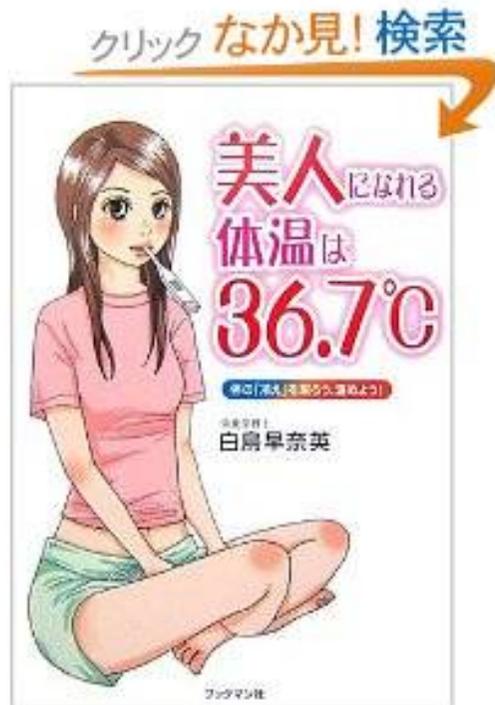
なんだそいゃ？

(？、？)

その前に・・・

冷えと活性酸素と酸素不足

タイトルをみんなで読んでください



これが原因だ！！

- シミ
- しわ
- たるみ
- 胸のたるみ
- 腰の曲がり
- いろいろ...
- 活性酸素
- 冷え
- 毒素蓄積
(AGEsやMG、化学物質...)
- 酸素不足
- 血行不良
- 栄養アンバランス
- ホルモン低下

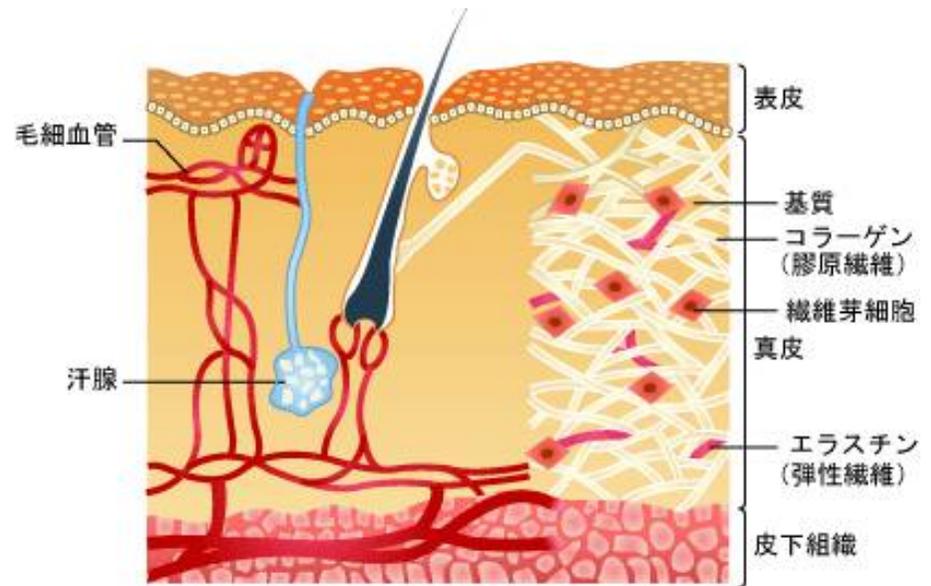


※AGEs...糖化最終産物...タンパク+ブドウ糖+活性酸素でできる毒素

AGEsは肌もたるませる



健康な皮膚は、コラーゲンを産生する細胞である**繊維芽細胞**(fibroblast)が、
周囲のコラーゲンを引き寄せることで**肌ハリ**をもたらせています。
しかし、**コラーゲンに老化物質であるAGEs**
が蓄積すると、
繊維芽細胞の働きが悪くなり、
周囲のコラーゲンを引き寄せられず、
肌の弾力は低下してしまいます。



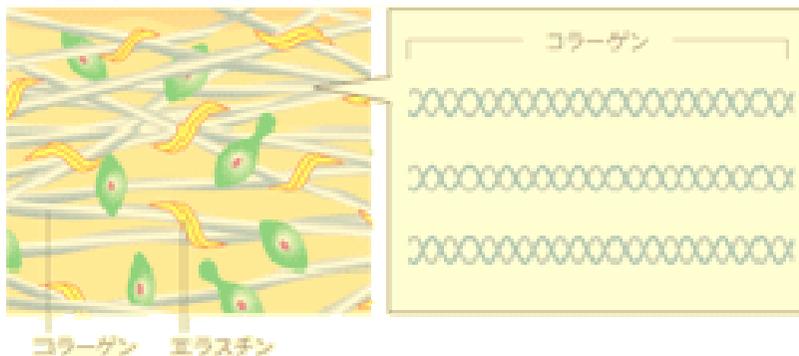
<イメージ図>

肌の老化と「糖化コラーゲン」

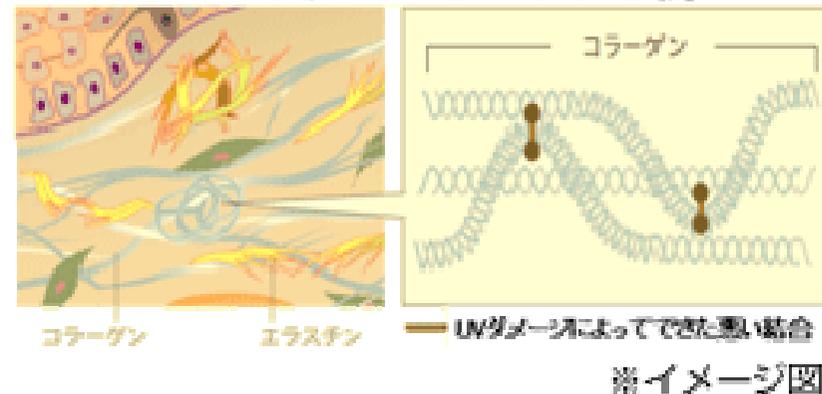
実は肌の老化は光老化が70～80%ですが、紫外線による肌内部で起きている反応としては「酸化反応」と「糖化反応」があり、最近では肌の糖化に関する研究も進んできています。

「糖化コラーゲン」が蓄積すると、肌は硬くなり、老化が進む要因になると判明しています。

<正常なコラーゲン>



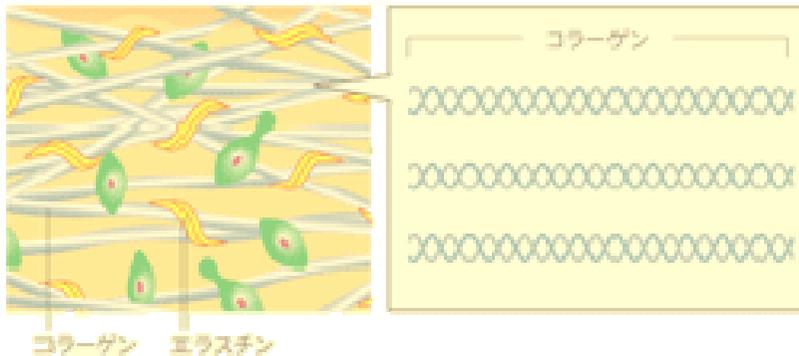
<ダメージを受けたコラーゲンの例>



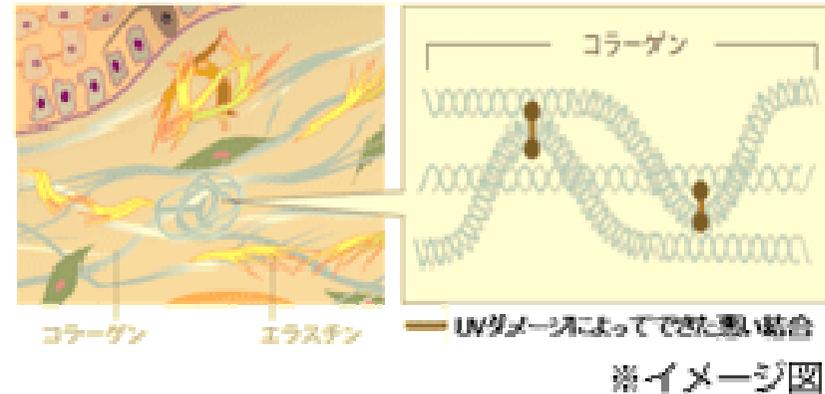
ちなみに・・・

脳や内臓にも同じことが 進行中・・・

<正常なコラーゲン>



<ダメージを受けたコラーゲンの例>



どうしたら防げるの？

- シミ
- しわ
- たるみ
- 胸のたるみ
- 腰の曲がり
- いろいろ・・・
- 抗酸化
- 温め
- 毒素を溜めない
- 酸素をすみずみに
- 血行よくする
- 栄養を補正する
- ホルモンを落とさない



ストレスと冷えと血糖値と
糖化と酸化と酸素不足

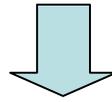
ストレスが続くと・・・

- カラダは筋肉や脳に血液を送ろうとして
- 血圧を上げ、心拍数を上げ、
- 血糖値を上げます (ガソリンを送るのと同じ)



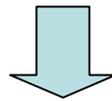
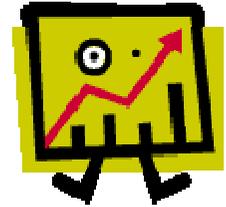
実はこういうことが起こっている

ストレス、緊張状態の持続、冷え、酸素不足、不眠



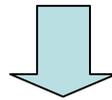
各種抗ストレスホルモン上昇

(副腎皮質ホルモン、アドレナリンほか多数)



体は**血糖値上昇**でなんとかしようとする

(同時に筋肉や骨が溶け、海馬が萎縮する方向へ)

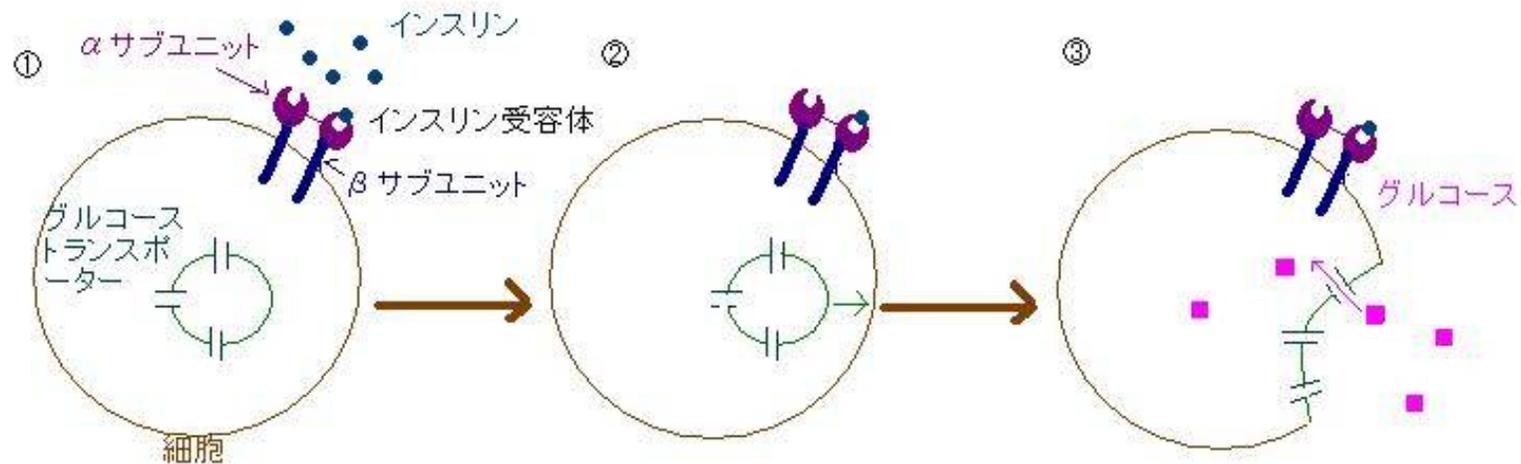


いつも血糖値が高い状態へ

血糖（血液の中の糖分）が細胞の中に移動するから血糖値は下がる

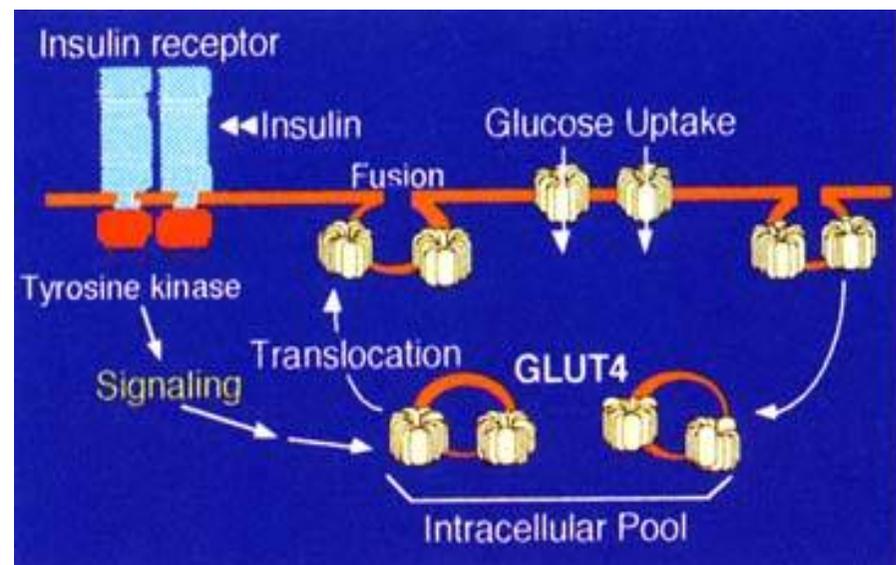
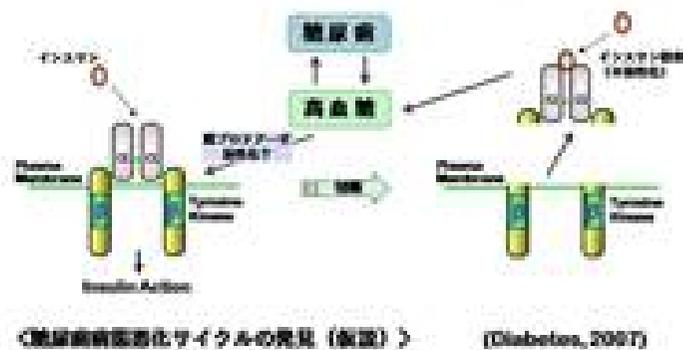
- 血糖値は、ふつうは膵臓からインシュリンが出て、細胞の中へ血糖（ブドウ糖）を入れて血糖値が下がります。
- ふつう、血糖値はこのように血糖値を下げるインシュリンのほか、血糖値をあげる**グルカゴン、アドレナリン、コルチゾール、成長ホルモン**といったホルモンにより、非常に狭い範囲の正常値に保たれている。

インスリンでブドウ糖を細胞内へ



グルコーストランスポーター(GRUT4)で細胞内配達

糖尿病になるとインスリン受容体が切断されることの見解

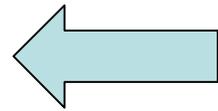
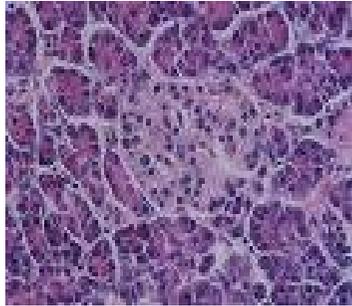


Ⅱ型糖尿病

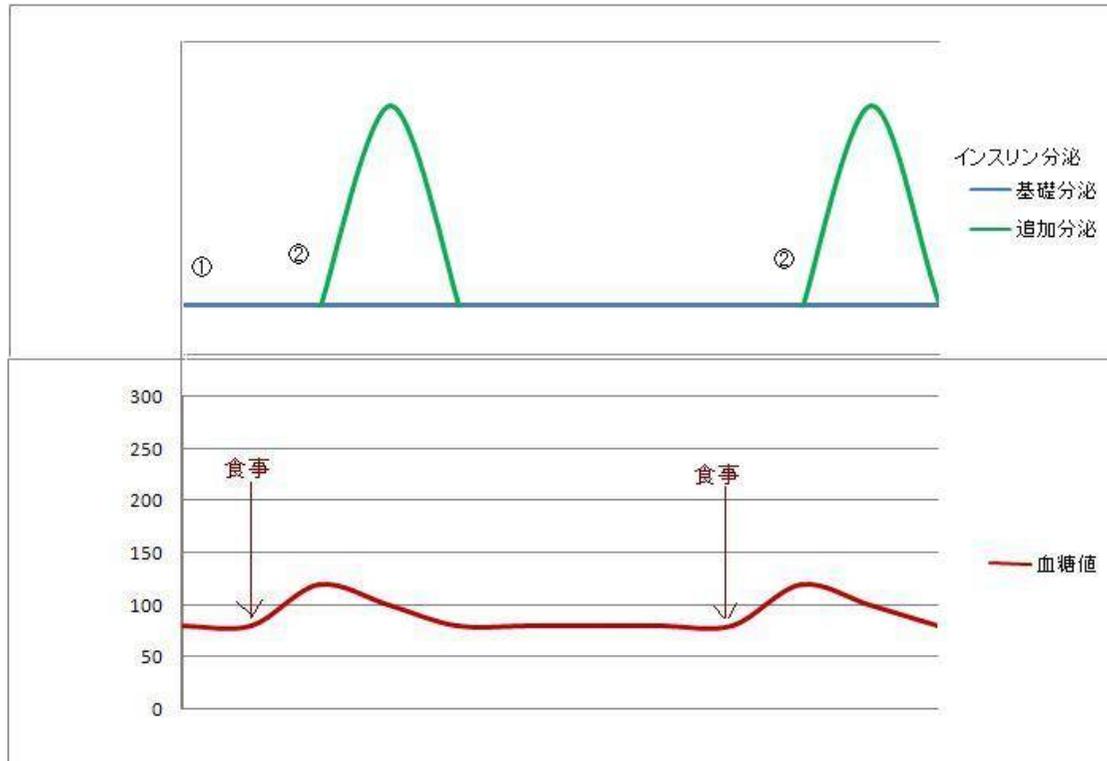


- ふつうの糖尿病
- インスリンは出ているが、血糖が細胞に入っていない
- インスリンは出ているので、肝臓は糖がまだ足りないかな？と勘違いしてブドウ糖放出

インスリンは膵臓の β 細胞から 炭水化物や砂糖ばかり摂ると忙しくなる...



膵臓の「ランゲルハンス島」にある
 β 細胞(ベータ細胞)

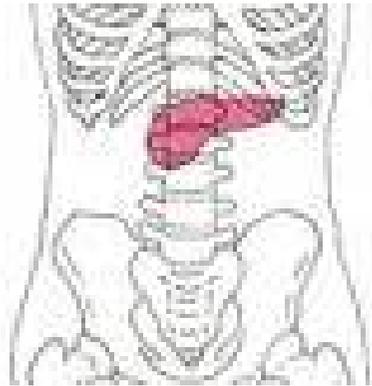


基礎分泌と追加分泌

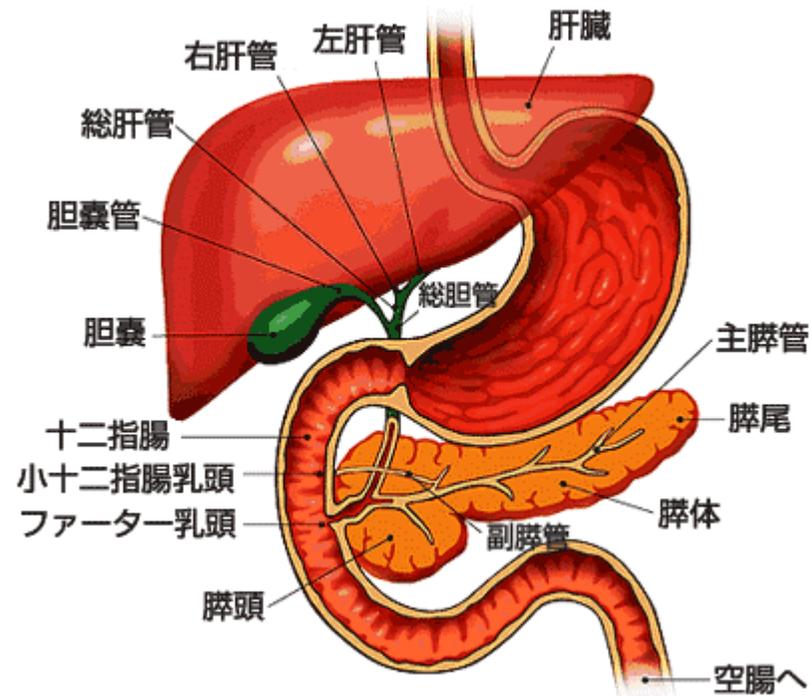
①健康な動物では、空腹時でも β 細胞からインスリンが常に分泌されており、血糖値が正常範囲に保たれている。これを基礎分泌という。

②炭水化物をたくさん摂ったりストレスがあると、血糖値が上昇し、 β 細胞は多量のインスリンを追加で分泌して血糖値の上昇を抑制する。これを追加分泌という。

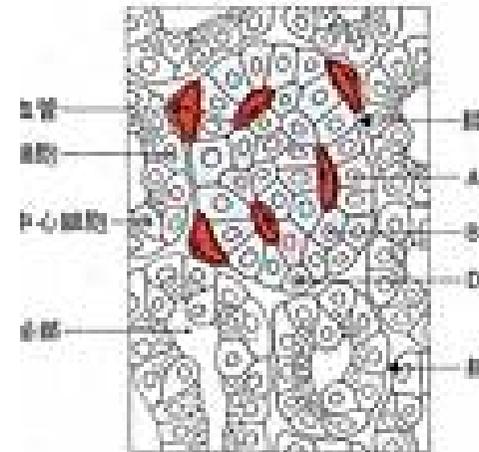
膵臓のランゲルハンス島のβ細胞



膵臓のつくり・総胆管と膵管の開口部

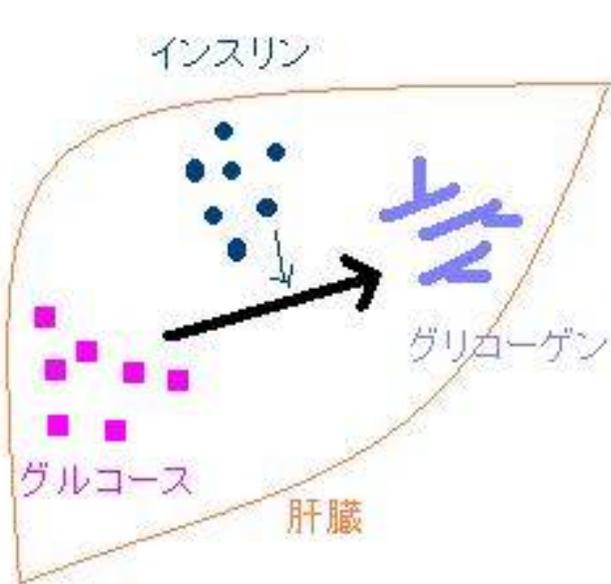


Copyright:(C) HOUKEN CORP. All Rights Reserved.

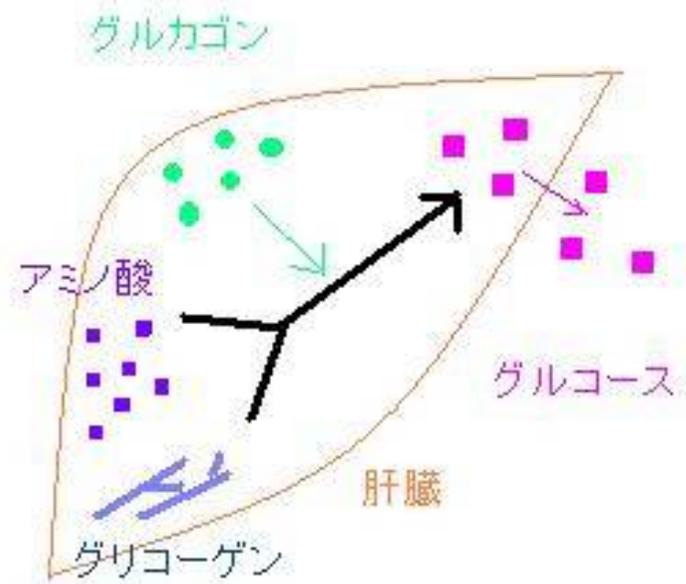


インスリンは肝臓に働いてブドウ糖（グルコース） をグリコーゲンに変えて貯蔵

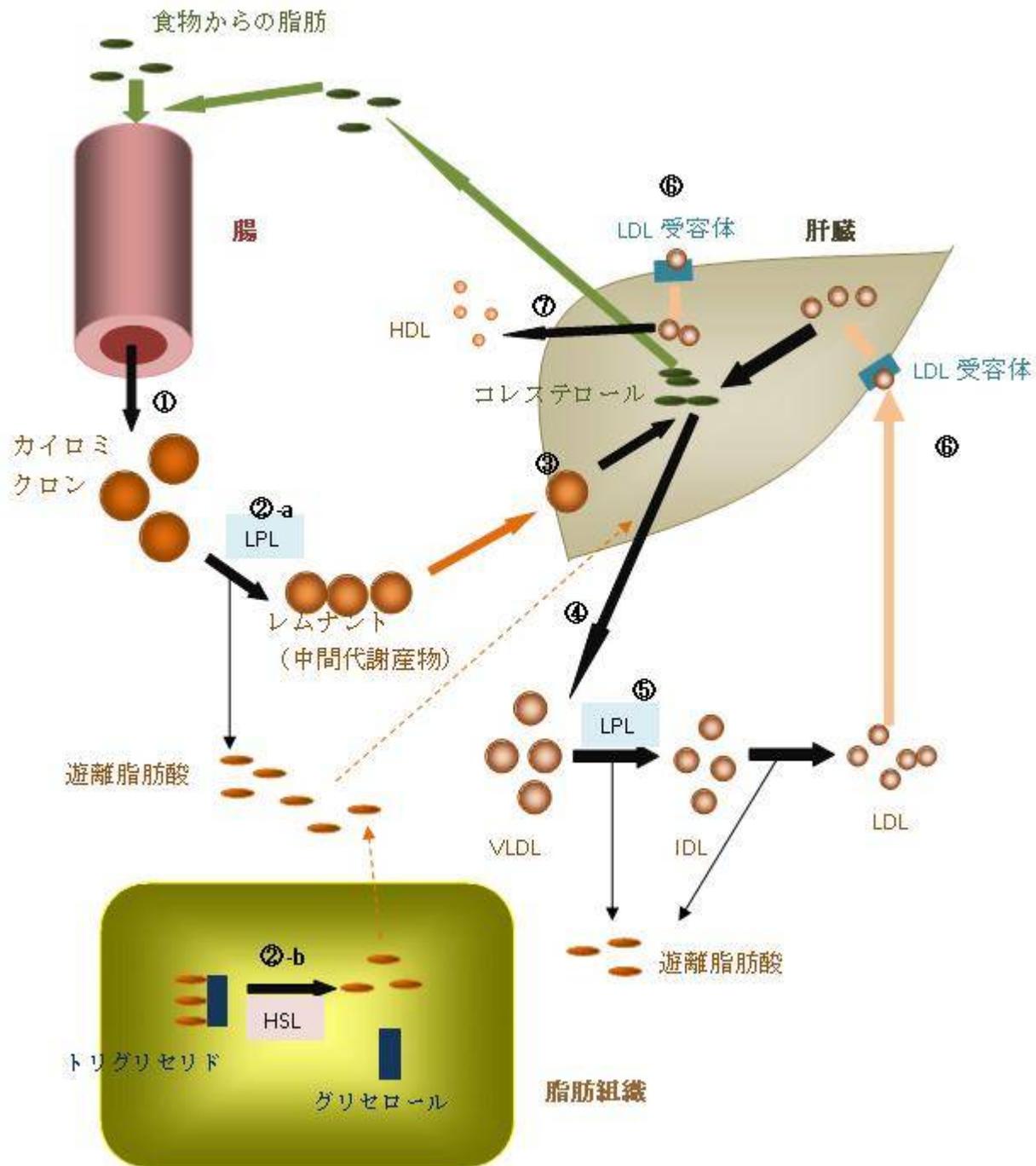
人類はずっと飢えていたため、貯める癖がついている



貯蔵



放出



サラダや野菜を先に食べる食事法 や、和食の会席料理の
ような順序で食事をするのが

抗糖化につながると言われています



日本糖尿病学会誌「糖尿病」の2010年2
月号に、食事順序を変えることによる
食後血糖の上昇抑制効果に関する研究
論文が、同時に2件掲載されました。

AGEs (糖化最終産物)

- 糖化→酸化→酸化→酸化→AGEs
- 糖化ヘモグロビンA1Cは糖化した赤血球のこと

「糖化最終産物 (AGEs)」は、炎症、糖尿病とインスリン抵抗性、動脈や腎臓の病気、アルツハイマー病などの発症と関係していると研究者は注意しています。

骨のコラーゲンが「糖化」すると骨の病気がおこります。(骨のAGEs: ペントシジン)

血管の内側が「糖化」すると動脈硬化がおこります。

AGEsは肌をたるませる

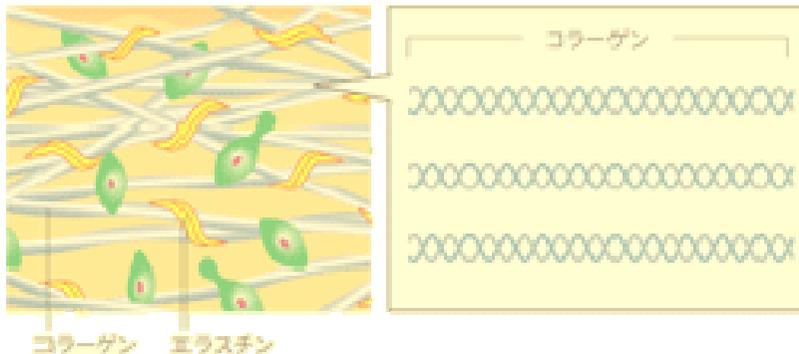
- 健康な皮膚は、コラーゲンを産生する細胞である繊維芽細胞(fibroblast)が、周囲のコラーゲンを引き寄せることで肌にハリをもたせています。
- しかし、コラーゲンに老化物質であるAGEsが蓄積すると、繊維芽細胞の働きが悪くなり、周囲のコラーゲンを引き寄せられず、肌の弾力は低下してしまいます。

肌の老化と「糖化コラーゲン」

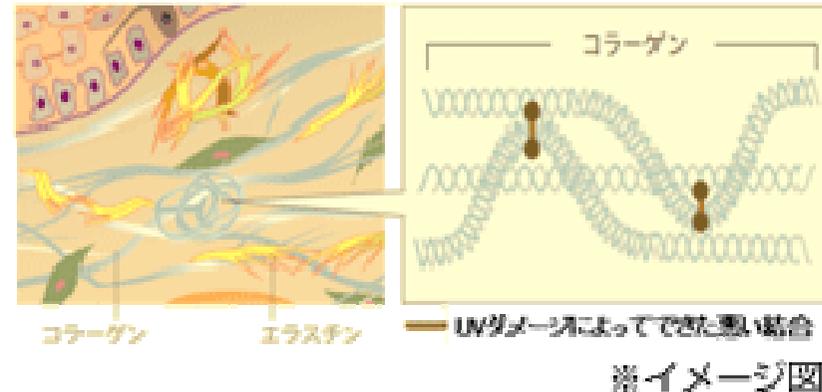
肌の老化は加齢による「自然老化」と紫外線による「光老化」に分けられ、そのうち光老化が80%とされています。

紫外線による肌内部で起きている反応としては「酸化反応」と「糖化反応」があり、最近では肌の糖化に関する研究も進んできています。「糖化」とは人の体を構成するたんぱく質が糖により変性する現象で、この糖化反応により生成される物質「AGEs」は加齢と共に増加することが分かっています。また、肌の主要なタンパク質であるコラーゲンも糖化することによって分かってきました。「糖化コラーゲン」が蓄積すると、肌は硬くなり、老化が進む要因になるとされています。

＜正常なコラーゲン＞



＜ダメージを受けたコラーゲンの例＞



ストレス・酸素不足・糖尿で・・・

ブドウ糖(グルコース)が血中にあふれるのが続くと・・・



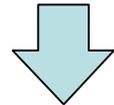
糖化、酸化



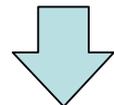
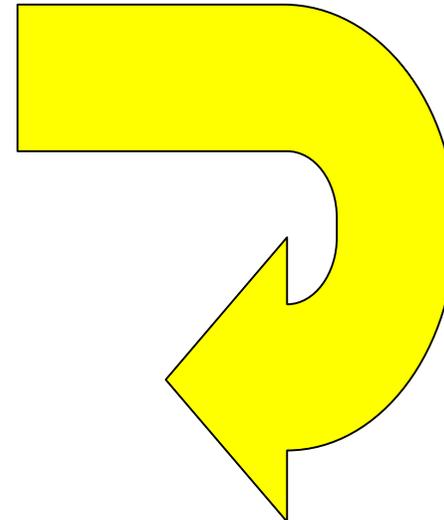
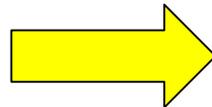
SODも糖化で働けない



MG(メチルグリオキサール)



活性酸素

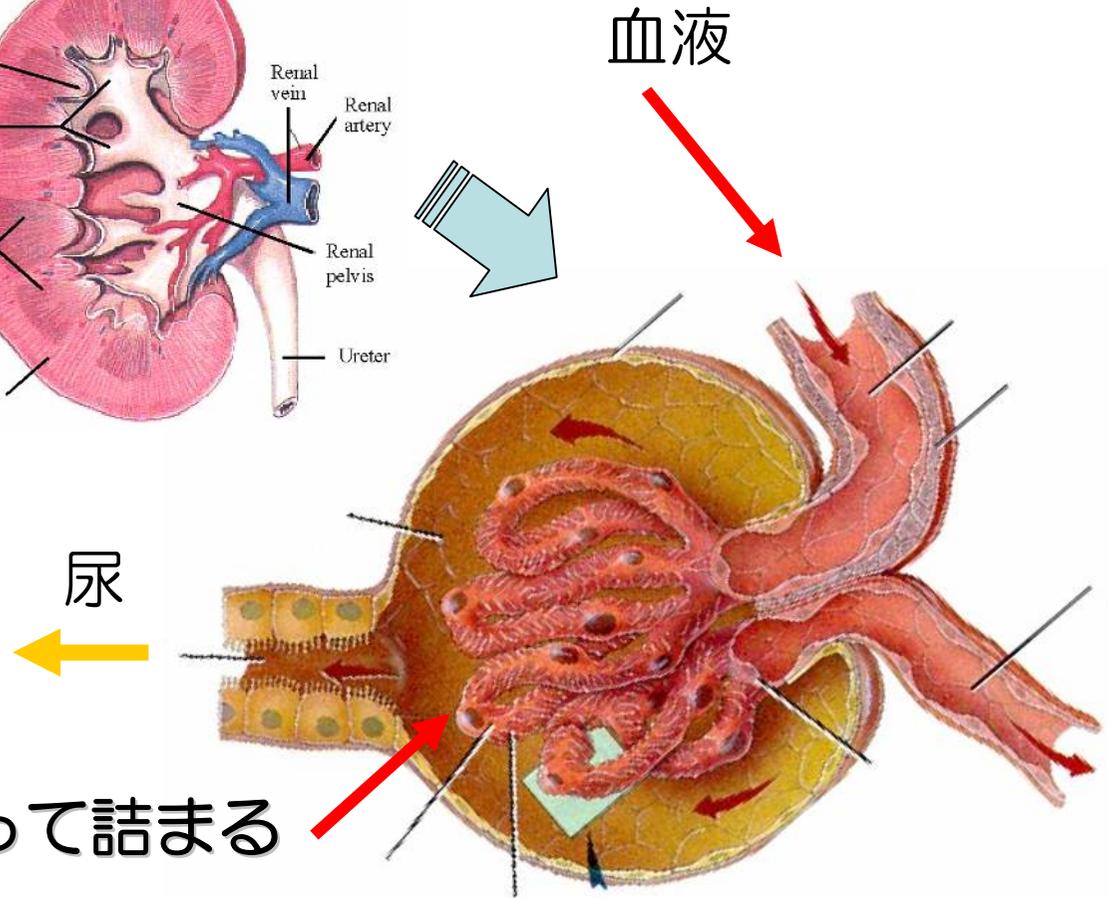
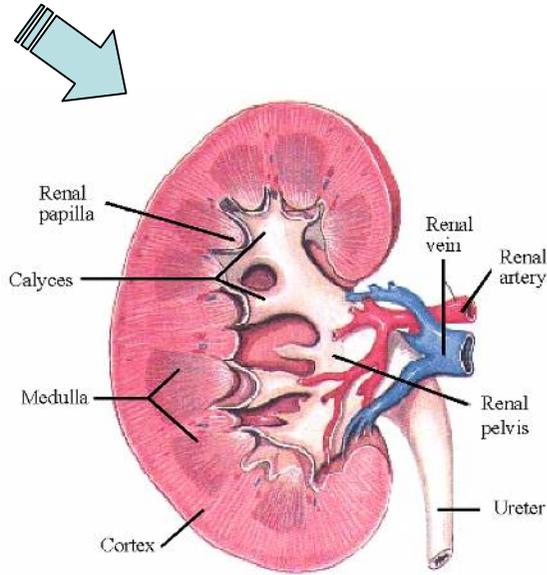
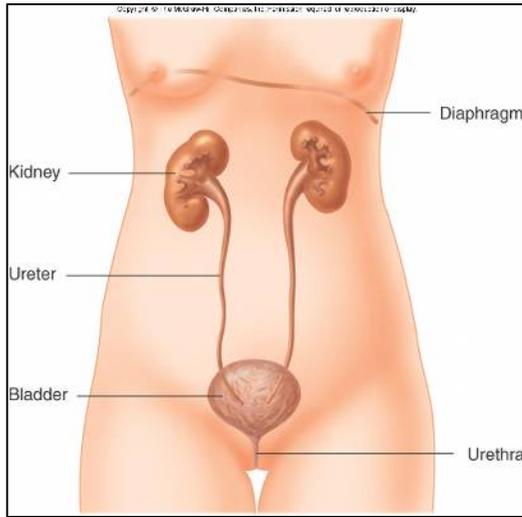


AGEs(糖化最終産物=毒素)



遺伝子傷つけ

腎臓？ 糸球体？

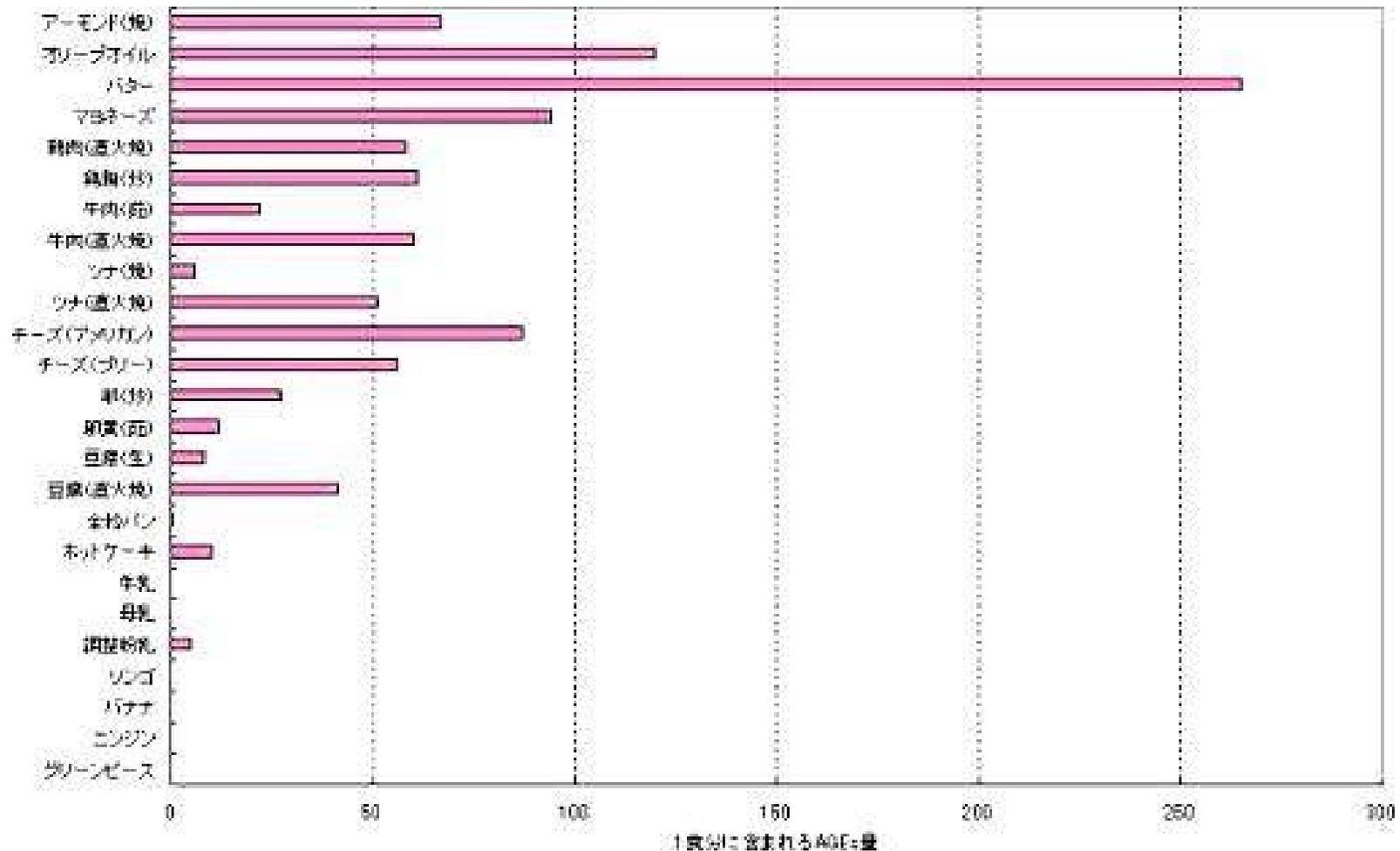


ここにAGEsが溜まって詰まる

- AGEsは食品にも入っているので、日常の食事でAGEsを多く摂取しない低AGEsダイエットを実行しましょう。
- 簡単に言うと、揚げ物、フライ、天ぷら、グリル焼きをやめ、肉類、乳製品を控え、蒸したものの、炊いたもの、生のものを増やすということです。

食品中のAGEs

バター、マヨネーズなど脂質の多い食品や肉類を加熱処理したもの、チーズなどタンパク質の多い食品にAGEsが多く含まれている。



- ◎血液中の一般的な AGEs である、カルボキシメチルリジン (CML) とメチルグリオキサール (MG) を測定しました。

◎全体的に、AGEs が多く含まれる食べ物を食べる人々ほど、血液中の AGEs のレベルと C 反応タンパク質や他の炎症マーカーのレベルが高くなりました。

◎健康で若い人々も、糖尿病の人々と同レベルの、高いレベルの AGEs をもっていることを発見して研究者は驚きました。

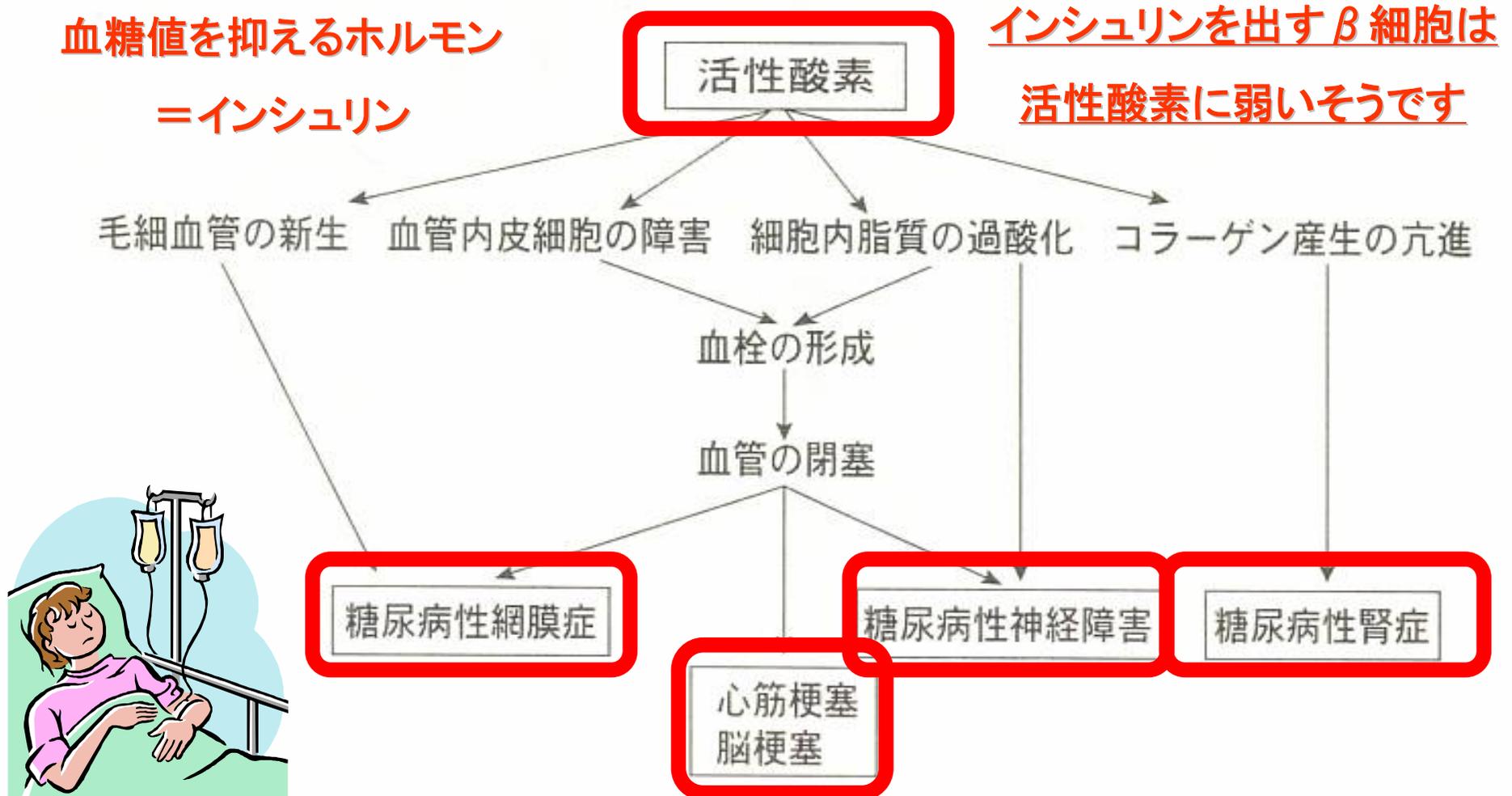
◎研究チームは、以前の研究で糖尿病の人々は AGEs レベルが高いことを発見しています。

糖尿病の合併症は糖化と酸化

糖尿病の患者はAGEsがたくさん蓄積していて、網膜の細胞が「糖化」すると**網膜症**、腎臓で「糖化」が進むと**腎症**、末梢神経で起こると、**末梢神経障害**が起こるとということが研究されています。

医学の専門書にも！

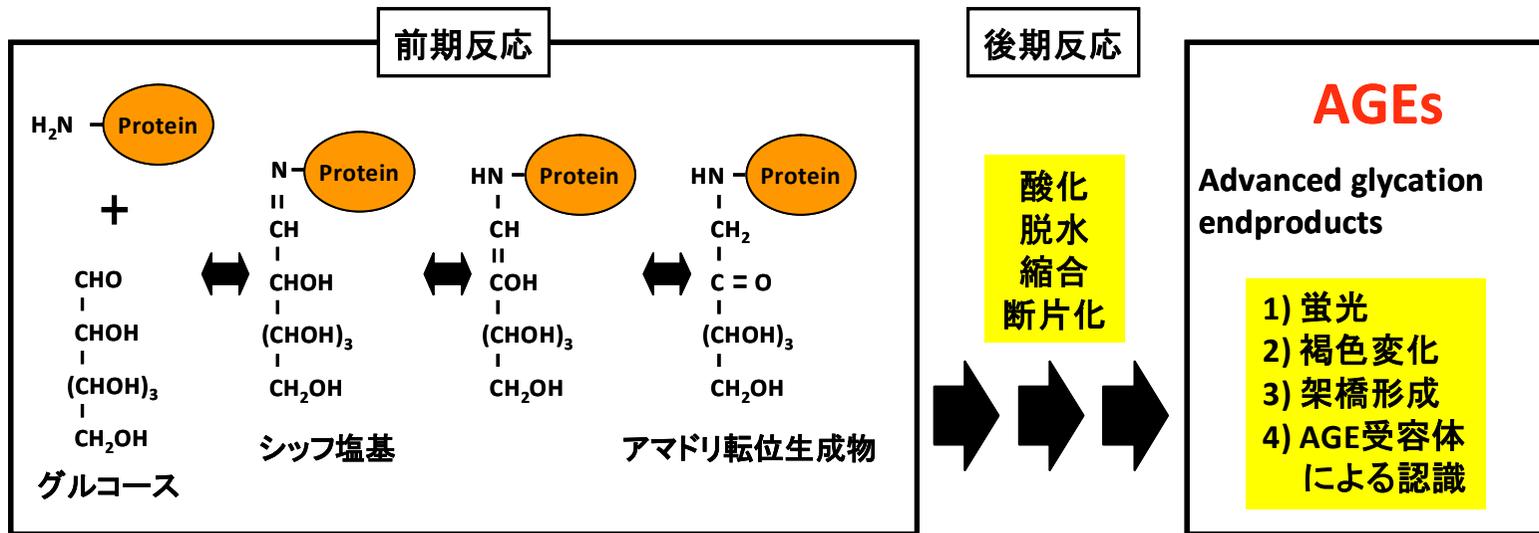
図7 糖尿病合併症が発症する過程



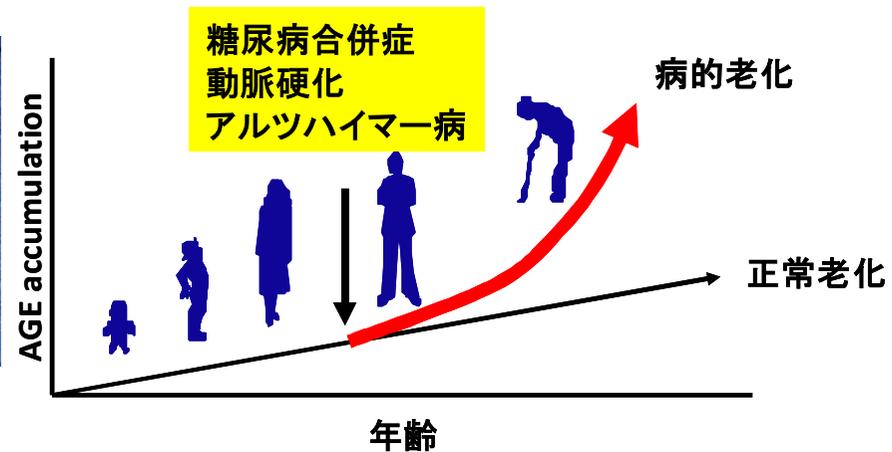
『生活習慣病—肥満・糖尿・高血圧』田上幹樹著、筑摩書房刊より

糖分が酸化を繰り返してAGESになる・・・

図1.メイラード反応



加齢に伴う肋軟骨の変化



骨のコラーゲンにペントシジン (AGESのひとつ) が溜まってもろくなる・・・

骨粗鬆症じゃなくても骨折・・・ そして骨粗鬆症も進む・・・

骨のコラーゲンにペントシジン (AGEsのひとつ) が溜まって
もろくなる・・・

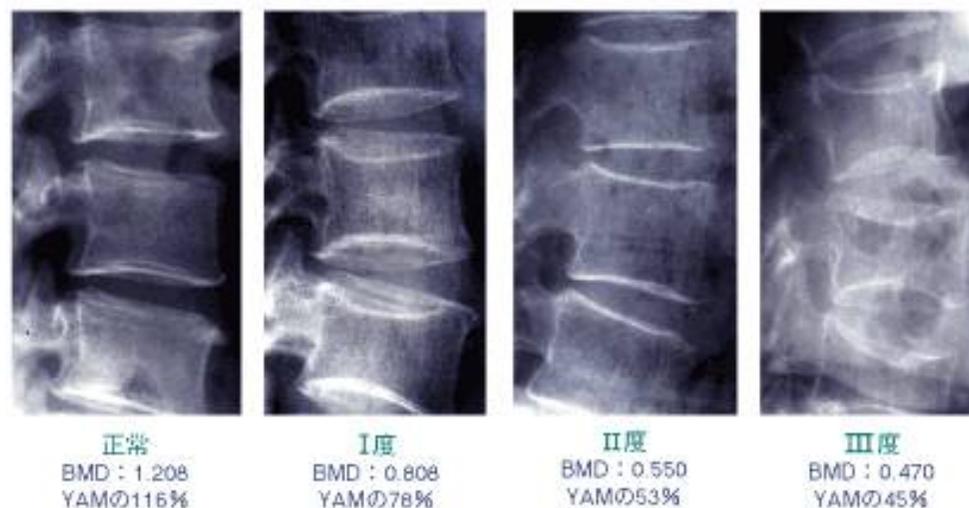
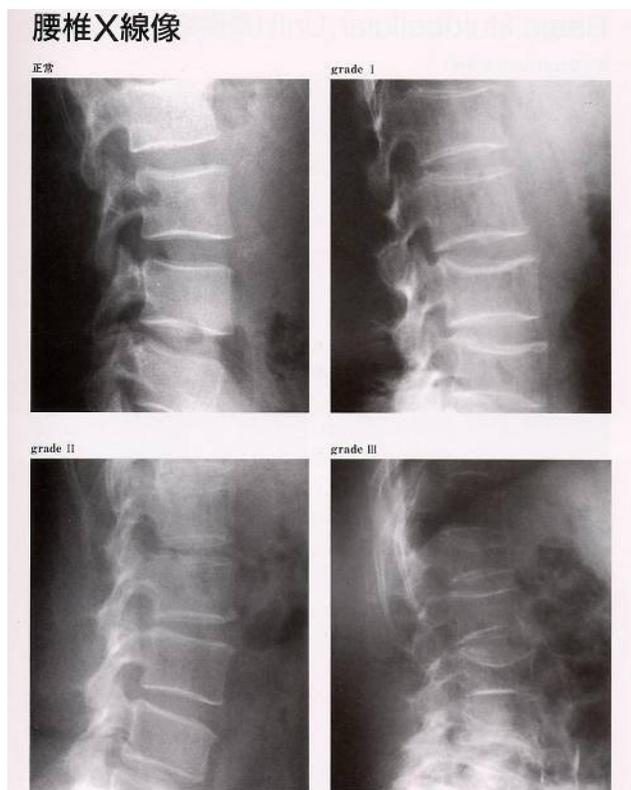
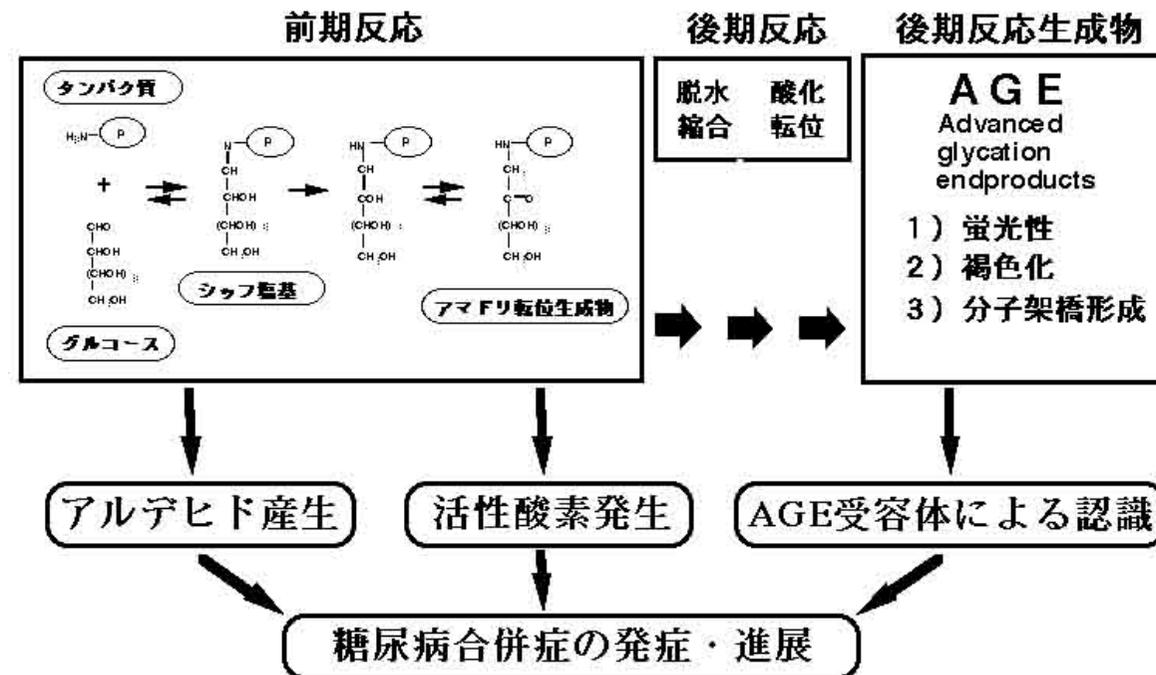


図1 ▶ 脊椎単純X線像での骨萎縮度判定基準
(岸本英彰, 骨粗鬆症治療5 : 195, 2006)

専門書から・・・

メイラード反応



「糖尿病などの病理学的状況や酸化ストレス条件のもとでは、メチルグリオキサール(MG)は蓄積してDNAまたはタンパク質のアルギニン、リジン、システイン残基と反応する場合がある。」

・・・つまり内臓や血管、遺伝子もMGで酸化されてしまうということ・・・

MG・・・(??)?

メチルグリオキサール(**MG**)もAGESの仲間です

酸素不足でMGができます！

- 酸素不足
↓
- 解糖系
↓
- MG増加
↓
- AGEs増加
↓
- 遺伝子破壊
↓
- 老化・病気

酸素不足はガンをつくり
転移させ
MGも増加させ
脳卒中や心臓病、動脈硬化
や老化の元になる

MGは活性酸素を発生させる

Free Radical Research (フリーラジカルリサーチ)

2010 Jan;44(1):101-7.論文概要 2010年1月掲載

メチルグリオキサール(MG)は、解糖系における非酵素的代謝物であり、その濃度は糖尿病や腎不全患者において血液や組織中で上昇している。

MGはROS(活性酸素種)を介して組織傷害を誘導しているとされているがメカニズムは不明である。この研究においてMGの傷害活性を調べた。ヒト大動脈内皮細胞を連続灌流リアルタイム蛍光顕微鏡で調べ、細胞内ROSの上昇を測定してみた。

MGの添加により濃度依存的に且つ急速にROSが上昇した。その増大は、スーパーオキシドアニオン消去剤と膜透過性カタラーゼの前処理により完全に消去されたことから、MGはスーパーオキシド(活性酸素)を誘導していることを示している。

これらのデータにより、MGはヒト内皮細胞中のミトコンドリアからのスーパーオキシドの産生を刺激し、また一酸化窒素合成酵素を部分的に刺激することが示唆された。

MGは腎臓病をつくる

Vascular Medicine (バスキュラー メディシン)

2008 vol.4 no.4 345-351 掲載論文概要 2008年10月掲載

慢性腎臓病が心血管の危険因子であることが明らかにされてきた。一方、末期腎不全患者激増の背景には生活習慣病が大きくかかわっていることが示されている。したがって、患者の心腎連関の根本には、生活習慣病と共通する要因がかかわっている可能性が想定される。

筆者らは、この条件を満たす因子の一つとして、生体内の糖代謝・分解過程で生成される**毒性物質であるメチルグリオキサール(MG)**に注目している。

患者の血中MG濃度は上昇しているが、**このMGは内因性の過酸化水素との相互作用により血管内皮細胞などで酸化傷害を惹起することが報告されている**。一方、腎臓病に特有の尿毒症性心筋症の基本的病態として冠動脈**微小血管の拡張障害**が存在することが示されているが、この機序には細動脈の拡張反応因子である**内因性過酸化水素の作用障害**が関与している可能性がある。

以上より、慢性腎臓病患者ではMGにより冠動脈の微小循環調節が阻害され、これが、心筋の虚血や線維化を促進する一因となる可能性が想定される。

血管障害：糖尿病合併症を予測する物質を同定

東北大

2010年08月03日

メチルグリオキサール(MG)という物質が、**糖尿病患者の心筋梗塞や脳卒中などの心血管障害を予測するために有用**であることが、東北大学の研究グループの調査であきらかになった。

メチルグリオキサール(MG)が**高値であると血管障害の進展が強い**という。効果的な予防・治療法の開発につながる研究成果とみられている。

東北大学保健管理センターの 小川晋准教授らの研究グループ

血管障害の起こりやすさを予測する方法を開発するために、メチルグリオキサール(MG)という物質に着目した。

体に必要なエネルギーをつくるために解糖系という生化学反応経路が起こる。その解糖系からMGという物質が副産物としてつくられる。

血液中の糖は体内のさまざまな蛋白質と結びつき糖化最終産物(AGEs)をつくりだす。

メチルグリオキサール(MG)はその前駆物質となり、血管内に蓄積すると酸化ストレスが引き起こされる。

血管の細胞を破壊し、血管障害の原因になる物質と考えられている。

炭水化物ばかり食べると(解糖系ばかり使っていると)病気や老化のもとになる・・・

MGは解糖系から生成するにもかかわらず、あらゆる細胞の生育を阻害してしまいます。

(つまり毒なんです)

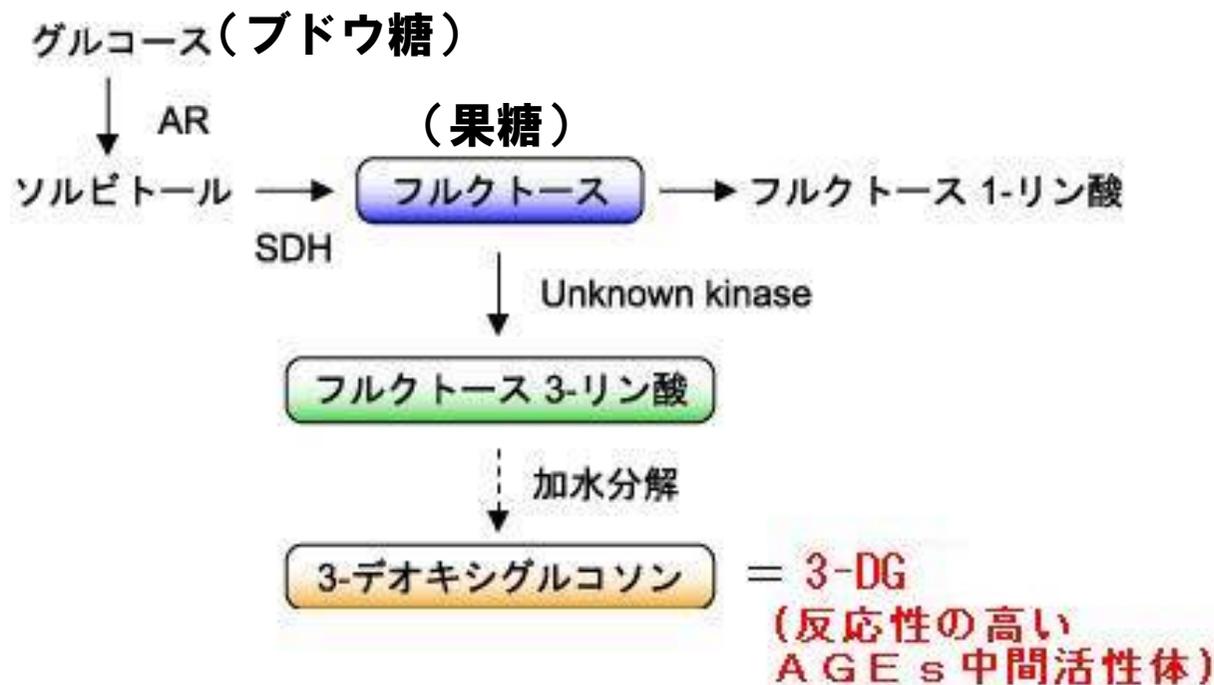
なぜそのような物質が、しかも解糖系から生成するのかについては長年の謎となっています。

とにかく果糖・果糖ブドウ糖液糖の 摂りすぎに注意

- 東京大学の門脇教授が、
フルクトースには要注意！
脂肪蓄積性であるため、その摂取にはよくよく注意せよ！
- フルクトースには、
 1. グルコースよりも数倍強いタンパク質**糖化反応**を示すこと。
 2. その組織内濃度上昇が、タンパク質**糖化反応**を促進させること。

が知られている

- 以下の図は、フルクトースの代謝を示しています。(アークレイ株式会社HPより引用・改編)
- 最後の3-DGはAGEs生成反応における中間体でもあるため、
フルクトースの増加は、組織内のAGEs生成を増大させることとなります。



AR: アルドース還元酵素, SDH: ソルビトール脱水素酵素

糖化をふせぐ栄養素

- 抗糖化素材
 1. アルギニン
 2. アミノグアニジン
 3. α -リポ酸
 4. ビタミン
 5. サポニン
 6. 天然物質

中から「飲む化粧品」が物を言う！

抗糖化素材だけでも…

1. アルギニン
 2. アミノグアニジン
 3. α -リポ酸
 4. 各種ビタミン
 5. サポニン
 6. 各種天然ポリフェノール
 7. イノシトール
 8. フィチン酸
 9. ルチン
 10. クエルシトリン
 11. 成長ホルモン
 12. 成長因子(GF)
 13. DHEA-s
 14. メラトニン
- etc…



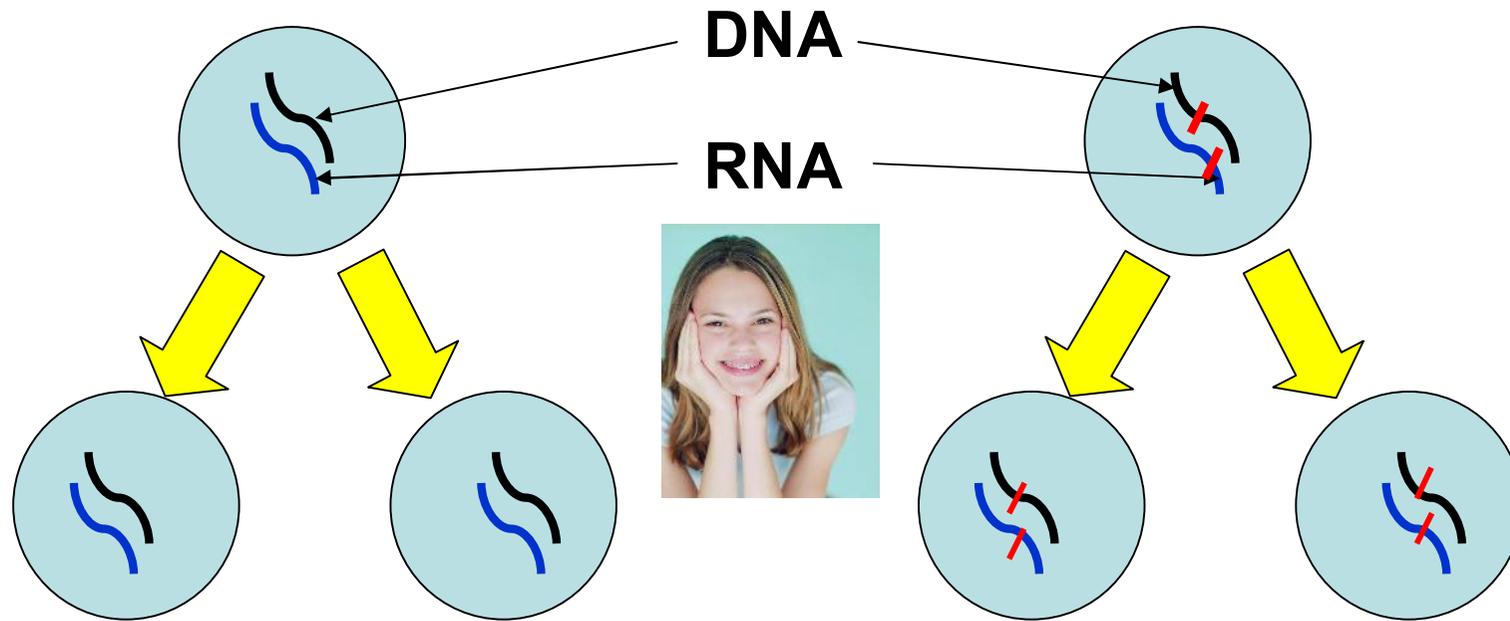
そのまんま、もしくはその元が
これらにみ～んな入っている

酸素不足対策の意味は・・・

- ガンを抑制したい
 - 解糖系よりミトコンドリア系を優先する
 - 解糖系が活発化するとMG過剰に
 - MG(メチルグリオキサール)を作らない
-
- ガン・老化・腎臓病予防のため

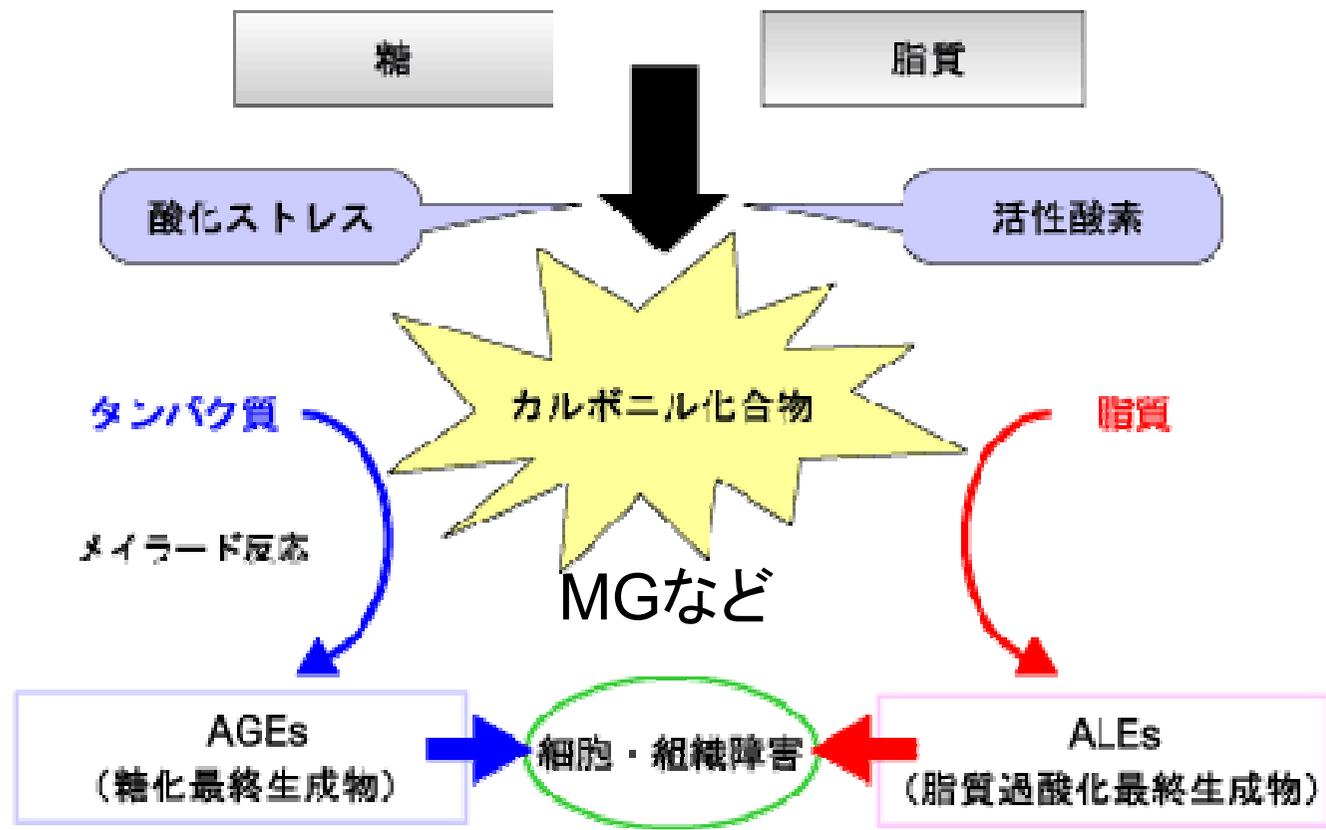
遺伝子損傷の予防と修復

しみ、シワ、たるみ・・・遺伝子の傷がシワの数・・・



どちらの道を生きますか？

付 録

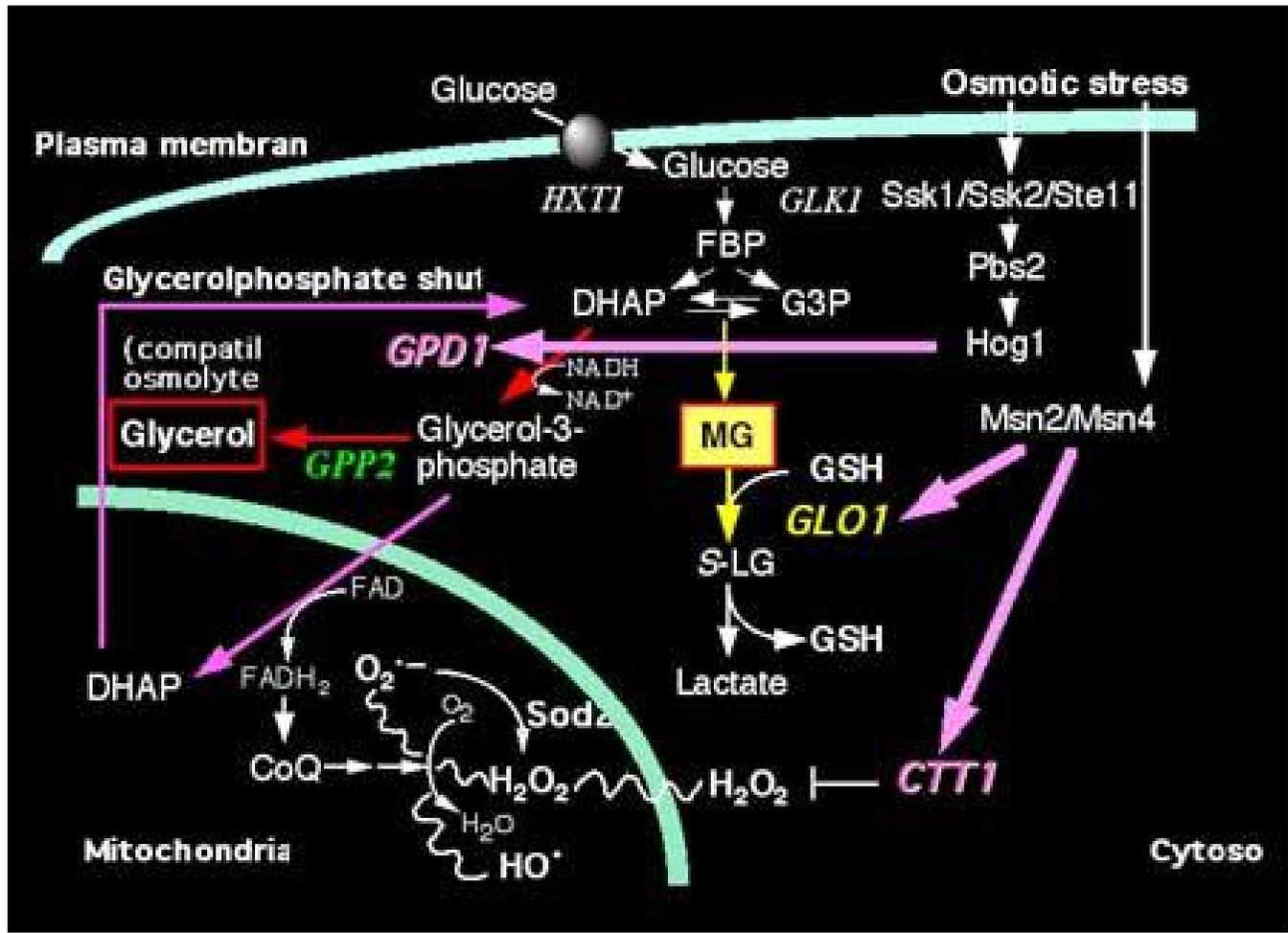


糖尿病では高血糖や活性酸素種によって生成したグリオキサル、メチルグリオキサル、グリコルアルデヒドなどのカルボニル化合物が、タンパク質を修飾してAGEs (advanced glycation end products: 糖化最終産物) を生成します。

また脂質過酸化が進行するとマロンジアルデヒドやヒドロキシノネナルなど脂質由来の中間生成物質により、脂質が修飾を受けALEs (advanced lipoxidation end products: 脂質過酸化最終産物) を生成することも知られています。

糖尿病ではカルボニルストレスが糖・脂質による非酵素的反応の広範な異常を示し、

糖尿病性腎症などの合併症を発症・進展させると考えられています。



歴史的臨床＝実証済み

- 例えば製薬会社が新薬を開発し安全性を確かめる為、長期にわたり膨大な資金を投入して開発から臨床テストに至るまで安全性が確認されたものだけが薬剤として認可されます。
- 一方、民間薬は古来からその優れた効果と安全性をもったものだけが残り伝えられて来ています。
- それは民間薬として非常に長い年月にわたり多くの経験から判断されたもののみが親から子に伝えられます。
- 何百年もの間、広い地域で民間薬として使われてきたものは、その効能や安全性がたくさんの人によって確かめられてきた帰結として存在します。
- 極論ですが人体実験はとうの昔に実証済ということになります。

表1:食品中の抗酸化成分と抗酸化能力

分類	成分名	細胞内での抗酸化能力	細胞外での抗酸化能力	食品
カテキン類	エピガロカテキンガレート	+	+	緑茶
フラボノール類	ケルセチン	+	+	たまねぎ
	ケンフェロール	+	+	レモン
フラボノイド類	アピゲニン	-	+	パセリ、セロリー
	ルテオリン	+	+	セロリ、ピーマン、ししとう
	フィセチン	+	+	緑茶、ワイン、野菜
フラバノン類	ヘスベレチン	-	+	かかんきつ類
	イソハンネチン	+	+	パセリー、赤たまねぎ
イソフラボン類	ゲニステイン	-	-	大豆
	ダイゼイン	-	-	大豆
カロテン類	アスタキサンチン	-	△	鮭、ます
	β-カロテン	-	-	カボチャ、ほうれん草
	ルテイン	-	-	緑黄色野菜
アントシアニン類	シアニン	-	+	ブルーベリー、赤ワイン、なす
	ペオニン	-	+	さつまいも(皮)
	デルフィニン	-	+	赤ワイン、ブルーベリー
スチルベン	レスベラトロール	+	+	赤ワイン
ビタミンE	トコフェロール	+	-	魚、野菜、カボチャ、他
ビタミンC	アスコルビン酸	+	+	菜の花、赤ピーマン、ブロッコリー

表2.抗酸化ビタミン、ミネラルの免疫細胞に及ぼす影響

	免疫系細胞	主な役割
ビタミンC	食細胞	抗酸化作用
ビタミンA	好中球、食細胞、NK細胞、Tリンパ球	機能調節
ビタミンE	食細胞	抗酸化作用
Ca	食細胞、T、Bリンパ球	脱顆粒、食作用、活性化
Fe	食細胞、Tリンパ球	殺菌活性
Cu	食細胞、Tリンパ球	活性酸素消去
Se	食細胞、Tリンパ球	活性酸素消去
Zn	食細胞、T、Bリンパ球	活性酸素消去、増殖、分化