

生体機能物質学研究室

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 明治大学農学部 公開日: 2015-12-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 渡辺, 寛人 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10291/17702

〔研究室紹介〕

生体機能物質学研究室 Laboratory of Biofunctional Chemistry

渡 辺 寛 人
Hirohito WATANABE

はじめに—生体内のメイラード反応と糖尿病合併症

厚生労働省の平成25年の調査によると、「糖尿病が強く疑われる者」の割合は、成人男性の16.2%、成人女性の9.2%に上っており、腎症や網膜症など、患者のQOLを著しく低下させる糖尿病合併症への対策が急務となっている。合併症の予防・治療法開発には発症機構の解明が不可欠である。

糖尿病患者の体内においては、「メイラード反応」が亢進している。メイラード反応とは、グルコースなどのカルボニル基と、タンパク質などに存在するアミノ基との非酵素的な反応であり、複雑な過程を経てAGE (advanced glycation end products) と呼ばれる構造が生成する。AGEはタンパク質のリシン残基やアルギニン残基に形成される修飾構造の総称であり、AGE構造により修飾されたタンパク質は「糖化タンパク質 (glycated protein)」と呼ばれる。これまでにさまざまなAGE構造が明らかとなっているが、その代表的なものを図1に示した。

慢性的高血糖状態にある糖尿病患者においてはメイラード反応が亢進するためにAGEが蓄積することが証明されている。近年このAGEがその受容体を介して細胞の機能を変化させ、合併症をひきおこすことが明らかとなってきた。したがって、AGEの構造や生成機構、作用の詳細を明らかにすることは、合併症の発症機構解明のための重要な課題となっている。

メイラード反応はもともと食品の褐色化をひきおこすものとして見出されたものである。そのため、その研究は農学とくに食品化学分野で進められてきた。食

品などに由来する成分と生体との相互作用を研究対象とする当研究室においては、農芸化学科食品機能化学研究室と共同でAGEの構造と作用などに関するいくつかの研究テーマに取り組んでいる。

1) AGE構造と作用の関連性の解析

これまでに多くのAGE構造が化学的に解明され、それらが体内においても生成、存在することが証明されているが、どの構造が実際に受容体と結合して細胞機能障害をひきおこすのかは明らかになっていない。

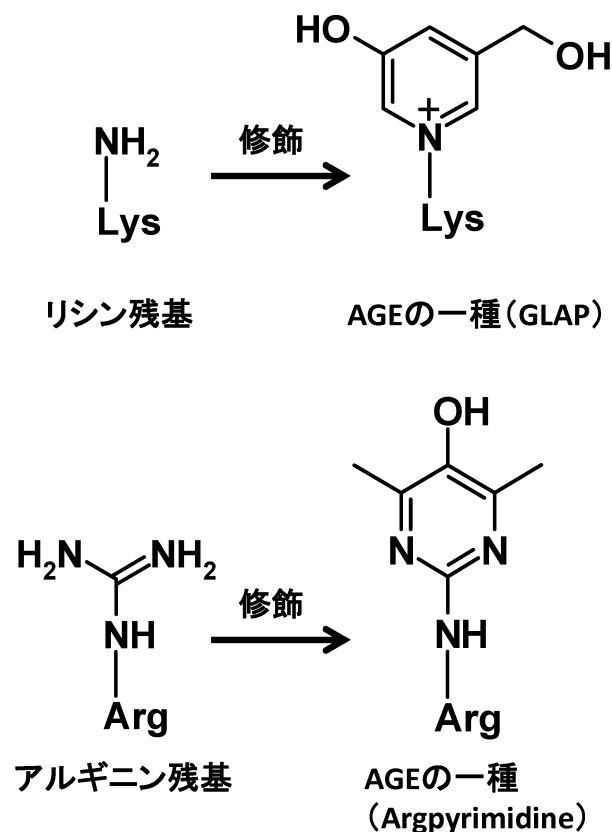


図1 リシン残基およびアルギニン残基に形成されるAGE構造

このような「悪玉」構造の実体を明らかにすること、またその生成機構を明らかにすることは、合併症予防・治療法の開発に貢献すると考えられる。現在までに、リシン残基に形成される特定の化学構造が強い生理作用をもつことが明らかとなりつつあるが、今後さらにこのような特定の AGE 構造の存在量と病態との関連性を明らかにすることにより、合併症診断マーカーの開発にも寄与できると期待される。

2) AGE 受容体「RAGE」

さまざまな細胞の表面には AGE の受容体である RAGE が発現しており、糖尿病病態において蓄積した AGE を感知して細胞内へシグナルを伝達し、結果として炎症を誘導する。この慢性的・持続的炎症反応がさまざまな合併症をひきおこすと考えられている。したがって AGE の構造・作用の解明と同様、RAGE の機能を明らかにすることも合併症発症機構の理解に寄与すると考えられる。

一方、RAGE は合併症発症に関わる点で生体に不利益をもたらす受容体であるが、本来は細胞・組織の損傷を感知し、感染を防御する役割をもつことが近年明らかになってきた。もともと AGE の受容体として見出された RAGE は、HMGB1, S100/calgranulin などのタンパク質のほか、アミロイド β , リポ多糖なども結合することが示されている。このうち HMGB1, S100/calgranulin, アミロイド β は細胞・組織の損傷により放出される分子である。このような因子は DAMPs (damage-associated molecular patterns) と呼ばれ、損傷の目印として機能する。組織の損傷は病原体による感染のリスクとなるため、生体は DAMPs という目印によって損傷を感知し、感染防御のための炎症反応を誘導する。

本来の RAGE の機能は DAMPs, あるいはリポ多糖など病原体特有の分子 (pathogen-associated molecular patterns; PAMPs) を認識し、炎症を誘導

することにより感染を防ぐものであると考えられる。しかしながらこれまでの研究によると、よく知られた DAMPs や PAMPs と AGE との間の構造的な類似性は大きくないと考えられる。したがって、なぜ RAGE がメイラード反応により形成される AGE 構造を認識し、炎症ひいては合併症をひきおこすのかは大きな謎となっている。

これに対するわれわれの仮説は「これまでに報告されていない未知の DAMPs 構造が存在し、これがあたる種の AGE 構造ときわめて類似している。RAGE はこの DAMPs を強く認識して生体を防御する分子であるが、栄養過多などにより糖尿病が増えた現代においては AGE を認識することにより、炎症を過剰にかつ慢性的にひきおこす。これにより細胞・組織が傷害を受けることが合併症発症機構の一部である。」というものである。現在は RAGE 機能の細胞工学的・タンパク質化学的解析を行うと同時に、上述した「悪玉 AGE」の構造の特定を行い、RAGE が AGE を認識する生理学的意義を解明することを目指している。

3) AGE 形成抑制因子の探索

メイラード反応を抑制し、AGE 形成量を低下させることは、合併症の発症・進行を抑えうると考えられる。このため、国内外で抑制因子の探索が行われているが、既知の抑制因子には副作用の強いものが多い。そこでわれわれは食品由来の抑制因子の探索を行い、いくつかの候補分子を見出している。現在はこれら因子の効果を多面的に検証することにより、安全なメイラード反応抑制因子の開発を目指している。

当研究室においては、このほか「感染症や炎症を制御する腸管上皮細胞由来の抗菌性レクチン」についても解析を行っている。疾患の発症機構の解析を通して、生体機能に関する基礎的な知見を得るべくテーマに取り組んでいる。