



Japan Maillard Reaction Society News Letter

もくじ

- | | |
|---------------|---------|
| 1. 第27回大会だより | ・・・1頁 |
| 2. 若手奨励賞 | ・・・1-2頁 |
| 3. ポスター賞 | ・・・2-3頁 |
| 4. 新会長の挨拶 | ・・・3-4頁 |
| 5. 戦略的活動の提案 | ・・・4-5頁 |
| 6. 最近の文献紹介 | ・・・5-7頁 |
| 7. 第28回年会お知らせ | ・・・7頁 |
| 8. おわりに | ・・・7頁 |
| 9. 学会事務局だより | ・・・7-8頁 |

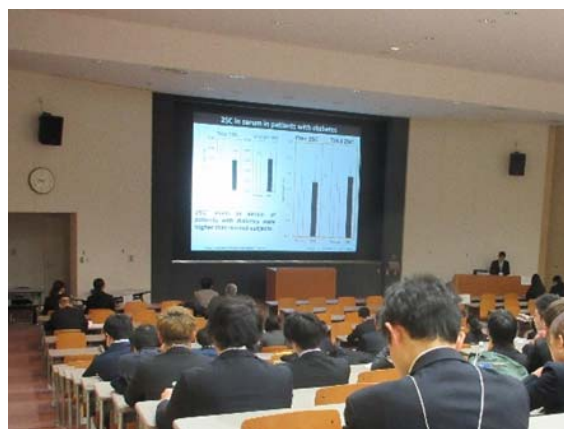
1. 第27回日本メイラード学会を終えて

臼井照幸（女子栄養大学栄養学部）

第27回日本メイラード学会を2017年11月18日（土）に女子栄養大学坂戸キャンパスにて開催しました。産官学の研究者の方をはじめ、多くの方にご参加頂きました。メイラード反応はアミノ基とカルボニル基の反応を起点とする化学反応ですが、医学、薬学、農学、理学など、諸分野にまたがる学際的な研究が実施されています。日本メイラード学会は、分野の異なる研究者間の交流が活発であることも特徴です。前身である日本メイラード研究会から数えますと、27回目の学術集会を迎えることができました。コンパクトな学術集会を目指し、一日内での開催でしたが、メイラード反応に関する最新の研究動向を学ぶとともに、研究交流の良い機会となりました。

口頭発表ではシンポジウムを企画し、6人の先生にご講演を賜りました。また、一般演題としての講演の他に、若手奨励賞候補演題としてご応募頂き、その講演の中から、市丸健太さん（糖尿病ラット水晶体におけるフルクトース修飾アミノ酸について-単離、構造決定、LC-MS/MSによる検出-、東海大学農学部）が若手奨励賞を受賞されました。さらに、ポスター発表としての演題から、村上庸人さん（3-Hydroxypyridinium 誘導体による RAGE を介した細胞毒性、明治大学農学部）が優秀ポスター賞を受賞されました。先生方の研究のご発展を祈念しております。ご参加されたすべての先生の大変興味深いご講演と、活発なご討議を経た後、第27回日本メイラード学会が閉幕しました。

第28回日本メイラード学会は、札幌医科大学の高橋素子先生のご尽力により、札幌で開催される予定です。引き続き、日本メイラード学会をよろしくお願い申し上げます。末筆ながら、第27回日本メイラード学会を開催するにあたり、多くの皆様のご協力を賜りましたことに感謝申し上げます。



2. 第27回日本メイラード学会 若手奨励賞

糖尿病ラット水晶体におけるフルクトース修飾アミノ酸について-単離、構造決定、LC-MS/MSによる検出-

市丸健太（受賞者）¹、佐藤ひかり¹、白河潤一²、山口芳樹³、谷口直之³、永井竜児^{1,2}

¹東海大学大学院農学研究科、²東海大学農学部、

³理化学研究所・グローバル研究クラスター

この度は第27回日本メイラード学会において、若手奨励賞を頂きまして大変光栄に存じます。また、関係の先生方、共同研究者の皆様にご心より御礼申し上げます。近年、生体内で起こるメイラード反応は糖尿病合併症や動脈硬化症のみならずアルツハイマー病などの様々な疾患と関わる事が明らかとなっており、反応生成物である AGEs は病態のバイオマーカーとしての利用が期待されています。今回私は生体内で起こるフルクトースによるメイラード反応に着目し研究を行いました。生体においてメイラード反応の主要な原因物質は血液中に多量に存在するグルコースであると考えられていますが、同じ還元糖であるフルクトースはグルコースに比べて開環率が高く糖化反応を起こしやすいという特徴を有しています。さらに、網膜や腎臓、末梢神経などの組織にはグルコースをフルクトースに変換するポリオール経路が存在するため、これらの組織においてフルクトースによる糖化反応が進行すると考えられており、実際にフルクトース修飾タンパクを認識する抗体により糖尿病ラットの水晶体が強く認識されることが報告されています。しかしながら、抗体が認識しているエピトープ構造は未だに不明であるため、今回私は糖尿病ラット水晶体におけるフルクトース修飾アミノ酸の構造解析を目的として実験を行いました。

本研究を遂行するにあたり理化学研究所の谷口直之先生よりフルクトース修飾タンパクに対する抗体を供与して頂きました。本抗体と反応する画分をHPLCで大量に分取しTOF-MSおよびNMRを用いて解析したところ Glucoselysine という構造が同定されました。また、本構造を LC-MS/MS にて測定したところ、健常ラットに比較し糖尿病ラットの水晶体にて高い Area 値が得られました。抗体の反応性も同様の傾向を示すため、糖尿病ラット水晶体に著しく蓄積する物質の正体は Glucoselysine であることが明らかとなりました。今回の研究でラット水晶体中の Glucoselysine は糖尿病と健常で差が認められましたが、ヒトでも糖尿病で変動を示すかは更なる検討が必要です。しかしながら、ラット同様に他の AGEs よりも糖尿病との差が多ければ糖尿病合併症のマーカーとして利用が可能となるほか、Glucoselysine の生成を抑制する成分を探索することで、糖尿病合併症を予防できるのではないかと考えています。

今回実験を遂行するにあたり一番重要であったのは反応性、特異性に優れた抗体でした。私は学部生の頃フルクトース修飾タンパクに対するモノクローナル抗体の作製を主に実験を行ってきたのですがここでは抗体力価の高い細胞株は得られませんでした。今回ポリクローナル抗体を供与して頂いて研究が一気に進み、その結果今回の賞に結びついたと思っています。抗体を供与して頂いた理化学研究所の谷口直之先生にはこの場を借りて厚く御礼申し上げます。今後も Glucoselysine だけでなく生体内で起こるメイラード反応と病態との関連性を追求していきたいと思います。



3. 第 27 回日本メイラード学会 ポスター賞

3-Hydroxypyridinium 誘導体による RAGE を介した細胞毒性

村上庸人 (受賞者)¹, 藤野峻行¹, 倉知遼太郎¹, 白井照幸², 早瀬文孝¹, 渡辺寛人¹

¹ 明治大学農学部, ² 女子栄養大学

この度は第 27 回日本メイラード学会学術集会において優秀ポスター賞を賜りまして、誠にありがとうございました。学会の先生方に心より御礼申し上げます。

生体内に蓄積する AGEs の構造は非常に複雑で、多種多様なものが報告されています。そのなかでもグリセルアルデヒドやグリコールアルデヒドのような α -ヒドロキシアルデヒドから生成する AGEs は受容体 RAGE に結合して合併症を引き起こすことが示されています。一方で、RAGE に結合するためのエピトープとなり、実際に病態にかかわる特定の AGE 構造については不明の点が多い状況です。以上のような背景のもと、私たちはグリセルアルデヒドやグリコールアルデヒドにより生成する個々の AGE 構造に着目し、これらの毒性および RAGE への結合性について研究を行っております。本研究においては、RAGE 結合エピトープとなる AGE を同定し、同時に RAGE に結合するために必要な最小構造を明らかにすることを目的として解析を行いました。

私たちの研究グループはこれまでにグリセルアルデヒド由来 AGE の構造解析を行い、主要な生成物として MG-H1、GLAP、Argpyrimidine を同定しており、さらにグリコールアルデヒド由来の主要な AGE としては GA-pyridine が報告されています。まずこれら各 AGE を合成・精製してラット神経細胞モデル PC12 に対する細胞毒性を評価したところ、GLAP と GA-pyridine により有意に細胞生存率が減少しました。続いて GLAP の構造を部分的に改変したアナログ化合物を 3 種類合成して同様に PC12 に添加したところ、3-hydroxypyridinium (3-HP) 構造を有する化合物のみが毒性をもたらすことが明らかとなりました。一方、これら細胞毒性は抗 RAGE 抗体や RAGE 阻害剤 (可溶性 RAGE) の共存により抑制されたことから、3-HP 誘導体により誘発される毒性は RAGE を介したものであることが推測されました。表面プラズモン共鳴解析においては 3-HP 誘導体が RAGE に対し直接的に結合することが実証されました。これらをまとめると、GLAP と GA-pyridine は RAGE による認識および毒性のエピトープであり、さらにこれらに共通した 3-HP 構造が RAGE への結合に重要であることが示唆されました。

AGEs-RAGE 系がかかわる疾患は数多く報告されていますが、このような経路を標的とした治療法を

確立するにはまず RAGE が認識する構造を具体的に特定することが不可欠であると考えられます。本成果は糖尿病合併症をはじめとする疾患の発症メカニズム解明につながるだけでなく、RAGE 阻害薬剤の開発にも寄与しうると考えております。今後も AGE の構造-機能相関や RAGE の詳細な機能について、さらに解析をすすめてまいります。



4. 新会長就任の挨拶と学会の趣旨

日本メイラード学会会長
村田容常(お茶の水女子大学)

この度 鈴木敬一郎先生の後を受けて日本メイラード学会の会長に就任いたしました。谷口直之先生、宮澤陽夫先生、鈴木敬一郎先生の歴代会長が幹事そして会員の皆様とともに築いて来られた本学会の意義、活動を踏まえて、さらに充実発展できますよう会員の皆様のご支援を賜わりたくお願い申し上げます。

本学会は、メイラード反応という人名化学反応を学会の名称に持つ極めてユニークな学会です。略称は JMARS (Japanese Maillard Reaction Society) といひ、関連国際学会として国際メイラード学会 IMARS (International Maillard Reaction Society) があります。メイラード反応のユニークさは本反応の発見者 Louis Camille Maillard (1878-1936) の慧眼によるところ大です。1912年に Maillard は、アミノ酸とグリセロールを加熱してペプチドが形成されるかを調べていましたが、この時グリセロールに変えグルコースをポリオールとして使ったところ全く違った反応が起こったということを偶然見出したわけです。つまりアミノ酸と糖を加熱すると茶色く変色(褐変)すると同時に二酸化炭素が発生することを初めて観察しました。一連のこの褐変反応は 1950年ごろにメイラード反応と呼ばれだしたようです。メイラード反応はアミノカルボニル反応とも呼ばれ、現在ではアミノ基とカルボニル基の間で起こる求核付加反応に始まる一連の反応を総括的に表したものと理解されています。

アミノ酸やタンパク質はアミノ基の供給源にな

り、また糖やその分解物はカルボニル基の供給源になります。タンパク質、アミノ酸と糖を水に溶かし加熱すると、メイラード反応が起こります。つまりタンパク質、アミノ酸と糖が共存するものを加熱すれば普遍的に起こることになります。これが食品の褐変、加熱香気成分の形成です。トーストの焼き色、香ばしい香りはメイラード反応の生成物ですし、ビールの琥珀色、醤油やコーヒーの茶色も代表的なメイラード色素つまりメラノイジンです。加藤博道先生が醤油や味噌中から 3-デオキシグルコソンを同定されて、褐変の主要中間体であることを報告されたのが、1961年になります。熟成させた食品の色はメイラード反応により形成されます。その後これらカルボニル化合物からピラジン類、フラノン類など様々な香気成分が形成されることが解明されてきました。また、メイラード反応生成物が味に影響するという研究も近年ではなされています。機器分析の進歩もあり、香気成分だけでなく低分子色素、味関連物質、変異原性物質などメイラード反応で生成する微量物質の化学は現在でも大きな研究テーマとなっています。

加熱、熟成ということを申し上げましたが、室温でもゆっくりこの反応は起こります。これが生体内で起こるということが、1960年代後半から1970年代にかけて発見され、糖尿病合併症や老化の原因の一つと考えられるようになってきました。糖尿病では通常の人より反応基質となる糖濃度が高いため生体内でメイラード反応がより強く起こっています。それを検出しているのが HbA1c で、糖尿病の診断では必ず測定されるものです。このように生体内中で非酵素的につまりメイラード反応により糖がタンパク質などに付加することが普遍的に起こることがわかってきて、酵素によるグリコシル化 (glycosylation) と区別するため糖化 (glycation) という言葉が生まれてきました。食品化学ではメイラード反応により形成される構造不詳の高分子褐変色素をメラノイジンと呼びますが、この糖化反応の最終産物を Advanced Glycation End Products (AGE) と呼びます。現在までに pyrroline, carboxymethyllysine (CML), pentosidine をはじめ低分子 AGE は数多く報告されています。

このような歴史的経緯から、メイラード反応は 1980 年ごろまでは食品化学としての位置付けからの研究が多くなされてきましたが、現在では生体内での反応系という認識・意義付けが強まり、AGE 研究を始め新たな研究が展開されてきています。そのため本学会は、その前身となるメイラード反応研究会から、医学系(基礎生化学、病理学、臨床医学、薬学)と農学系(食品学、分析化学、応用生化学)がジョイントし、領域横断的な

学術学会としてのユニークな展開を見せています。メイラード反応の初期反応は分かりやすいのですが、その後の中期反応、後期反応は極めて複雑、多種多様で、統一的理解はある意味困難かもしれません。しかし、その重要性は100年前に発見された時以上のものです。ある場合は本反応の進行が食品の品質に必須なものになり、またある時は病理学的に避けなければならないこととなります。メイラード反応の解明、制御、利用のためには、一層の反応生成物の同定と性状解析、反応機構や経路のより詳細な解明、より高感度で信頼性の高い反応物や反応経過の検出法の開発、嗜好性や食品の品質ならびに安全性に関する評価、病理学的ならびに臨床医学的な診断法の開発ならびに病因論的解析、そして本反応の制御法の確立などが重要な観点です。このような背景のもと本学会は設立・運営されています。医学、薬学、農学、化学の研究者が一堂に会する機会は少なく、メイラード反応という切り口から、これらの異分野研究者が一堂に集い、活発な討論を行っているのが本会の特徴です。日本国内でのメイラード反応研究の中核的な役割を担うとともに、国際的なメイラード反応研究にも大きく貢献してきました。このような研究をより一層充実したものにすため、会員の皆様には学術研究会にご参加いただくとともに、新たな会員の発掘にはお力添えをお願いいたたく存じます。いつでも新たな会員を喜んで受け入れますので、奮ってご参加ください。

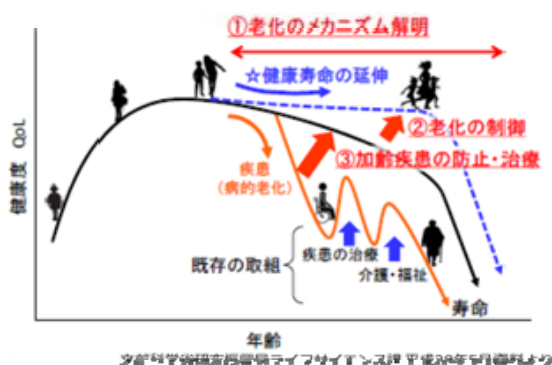


5. 戦略的活動の提案

日本メイラード学会から「戦略的活動」の提案

山本靖彦（金沢大学医薬保健研究域医学系）

現代の日本において、老化の制御機構を明らかにし、健康寿命を延伸し、より健康に長生きできる社会の実現は、高齢者のQOL向上のためのみならず、労働力人口の確保、医療や介護等の社会保障に要する費用の削減等の社会経済上も極めて重要な課題となっています。文部科学省研究推進局ライフサイエンス課の公表資料（下図）にもあるように、特に①老化のメカニズムの解明 ②老化の制御 ③加齢疾患の防止・治療が重要課題と考えられます。



老化とは、生物の機能が時間依存的に障害されることであり、広範囲にわたる細胞の構造・機能・生化学反応と代謝の変化の結果と捉えられています。老化自体は疾患ではないのですが、健康的な老化という考え方においても、最終的には疾患にかかり易くなり、そして、死に結び付くということになります。そのような老化を引き起こす説の一つに化学説というものがあり、その考え方では、老化は生体分子における損傷の蓄積とそれ由来する個体の生体応答と捉えられています。そして、遺伝情報の複製・修復・転写および翻訳機構にエラーが蓄積した結果であるとも考えられています。極めて重要な酵素群におけるエラーが、正確な遺伝情報発現に徐々に影響を及ぼし、さらに変性したタンパク質の蓄積を許すことに繋がります。つまり、老化は慢性的に蓄積する非酵素的な化学修飾反応であり、生体分子すべてに傷害や損傷を与える「錆びや腐食」のようなものと考えられます。グリケーションは、そのような老化に至る反応を説明できるものであり、生命活動を行う限り避けては通れない現象ということになります。

そこで、グリケーションに着目した老化研究を、日本メイラード学会(JMARS)のアクティブメンバーを中心に、国際メイラード学会(IMARS)と連携し力を合わせ、今後、さらに推進していきましょうという提案になります。JMARSは既に、医学・

薬学、食品化学・農芸化学・栄養学などとの有機的な連携により研究を広く展開していますし、産学の連携も確立されています（下図）。健康寿命の延伸に向けた分野融合のアプローチを取り入れ、これまでの相互連携をさらに強化し、実績を積み上げ、発展していけば、社会貢献という観点からも極めて重要であると考えられます。



グリケーションを基軸とした老化研究を活性化する取り組みは、今後ますます医学・薬学・食品化学・農芸化学・栄養学と幅広い領域で、診断法・治療薬開発や食品業界などの産業界も巻き込みながら発展していくと考えられます。

例えば、日本学術振興会「新学術領域研究（研究領域提案型）」における新たな研究領域を JMARS として提案したりするなど、異分野連携や共同研究、人材育成等を図るグループ研究も大変重要ではないかと感じています。そのような考え方の中で、既に 2017 年 8 月 7 日、埼玉県和光市の理化学研究所システム糖鎖生物学研究グループ・グループディレクター・谷口直之博士（大阪大学名誉教授・JMARS 名誉会長）研究室で、第 1 回ミーティングを行い今後の活動方針を一部のメンバーで確認をしました。また、第 1 回ミーティングでの提案とともに第 2 回ミーティングを、平成 29 年 11 月 18 日第 27 回 JMARS 年会（女子栄養大学）で行い、JMARS を挙げてのグリケーション研究プロジェクトを、人的交流・次世代若手研究者の育成・研究力のさらなる強化も含めて展開することを確認しました。また、日本医療研究開発機構（AMED）、科学技術振興機構（JST）、農林水産省・食品産業科学技術推進事業、農業・食品産業技術総合研究機構（農研機構）、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）などへの大型プロジェクト申請も積極的に行っていくなどの「戦略的活動」の提案もさせていただきます。JMARS 事務局（金沢大学・山本研究室）としましても積極的に関与し、お手伝いをさせていただきたいと考えております。是非、先生方の力強いご協力をお願いいたします。存じます。

また、平成 30 年 9 月 10-13 日に、第 13 回国際メイラード学会シンポジウム（会長 Varoujan Yaylayan 教授・マックギル大学）がカナダのモント

リオールにて開催されます。JMARS では、若手研究者の国際学会での活躍を後押しすべく、若手トラベルグラントを準備しております。どうぞ、皆様方個人のグラント獲得に向けた積極的「戦略的活動」も是非よろしくご願ひ申し上げます。

6. 最近の文献紹介

山口広子（東海大学大学院生物科学研究科）

AGEs や糖化といったワードをよくメディアで見かけるようになってから久しい。さらに健康雑誌には RAGE といったワードも頻繁に見かけるようになったことからわかるように、盛んに研究が行われている。そこで今回は、様々な文献の中から 1) AGEs-RAGE シグナル伝達経路に関する文献、2) AGE のオートファジーに関する文献、そして私が今注目している 3) プロテオミクスの手法を用いた文献の 3 報を紹介する。

1) Deng R., Mo F., Chang B., Zhang Q., Ran H., Yang S., Zhu Z., Hu L., Su Q., Glucose-derived AGEs enhance human gastric cancer metastasis through RAGE/ERK/Sp1/MMP2 cascade. *Oncotarget*, 8(61):104216-104226, 2017

グルコース由来 AGEs は RAGE/ERK/Sp1/MMP2 経路を介して胃癌転移を促進する

胃癌は他の癌と比べて患者数や死亡率が世界中で高く、術後の予後も難しいとされている。胃癌の進行は年齢、喫煙、炎症、ピロリ菌などが原因とされているが、その分子機構は未だ解明されていない。終末糖化産物（AGEs）は糖尿病や老化関連疾患のみならず、癌の浸潤や転移といった様々なプロセスにも関与することが報告されている。

本文献では、胃癌の浸潤および転移に及ぼすグルコース由来 AGEs の影響を調査している。その結果、胃癌患者の血液中および腫瘍組織にグルコース由来 AGEs が蓄積していることが免疫学的手法で確認された。また、AGEs の受容体として知られる RAGE は胃癌組織において発現が高く、浸潤、リンパ節転移および TNM 分類（病期の分類法であり、癌の大きさと浸潤（T 因子）、リンパ節転移（N 因子）、遠隔転移（M 因子）の 3 つの因子について評価される）と相関性があった。AGEs-BSA を生後 4 週の子鼠の BALB/c マウスへ腹腔内投与またはヒト胃癌細胞株の SGC7901 細胞へ添加して AGEs 刺激を行うと、癌の浸潤および転移を促進した。また胃癌患者の胃癌組織の結果と同様に、RAGE の高発現だけでなく、転写因子 Sp1、癌の浸潤・転移に関与するプロテアーゼ MMP2 の高発現と MMP2 の活性増加が観察された。抗 RAGE 抗体を用いた RAGE 機能の阻害および

Sp1 ノックダウンは AGEs による癌の浸潤・転移を部分的に抑制した。Sp1 はこれまで多くのがんで高発現されていることが知られていたが、その分子機構は明らかではなかった。本文献の結果は、RAGE を介した情報伝達が Sp1 発現を調節している可能性を示唆した。さらに AGEs 化ウシ血清アルブミン (AGEs-BSA) の添加は MAP キナーゼの ERK のリン酸化を増加させ、ERK をリン酸化する MAPK キナーゼの MEK1/2 の阻害は Sp1 の発現を阻害した。

これらの結果より、グルコース由来 AGEs の蓄積が胃癌の進行の潜在的な危険因子の 1 つとして作用し、RAGE / ERK / Sp1 / MMP2 経路の活性化を介して部分的に胃癌の浸潤および転移を促進することが示された。本文献では、グルコース由来 AGEs の同定はなされておらず、具体的にどの AGEs が影響を及ぼしているのかまでは確認出来ていなかった。今後は、胃癌の進行および予後を改善するのに役立つ新たなマーカーとして、グルコース由来 AGEs を明らかにすることが必須である。

2) Verma N., Manna SK., Advanced glycation end products (AGE) potentiates cell death in p53 negative cells via upregulation of NF-kappa B and impairment of autophagy. *Journal of Cellular Physiology*, 232(12):3598–3610, 2017

終末糖化産物 (AGE) は、NF- κ B の発現上昇およびオートファジーの障害を介して p53 陰性細胞の細胞死を増強する

終末糖化産物 (AGEs) はメチルグリオキサール (MGO) などの反応性カルボニル代謝産物を還元して、生体タンパク質の非酵素的な糖化によって形成される。AGEs の蓄積は、アテローム性動脈硬化症、癌、糖尿病、神経障害、アルツハイマー病、糖尿病性腎症、呼吸器および肝臓障害など様々な合併症に繋がる慢性炎症を引き起こすことが報告されている。AGEs は、AGEs 受容体 (RAGE) を介して組織修復または慢性炎症性損傷の炎症性シグナル伝達を活性化し、NF- κ B の発現を増加させる。RAGE および NF- κ B は、関連遺伝子の活性化を介した生存および細胞死 (アポトーシス) プロセスの両方において役割を果たす。また NF- κ B は、MAPK の活性化を含む幅広いシグナル伝達を誘発し、急性および慢性の炎症および免疫学的シグナル伝達の活性化を引き起こす。そのため、これらの健康障害へアプローチするには、AGEs を介したシグナル伝達経路のメカニズム解明が必要となる。

本文献では、MGO 修飾した生理学的濃度のヒト血清アルブミン (HSA) を用いている。HSA は不活性分子であるが、AGEs 化によって AGEs 受容体である RAGE に結合し、オートファジーを起こすいくつかのシグナル伝達が起きる。この MGO-HSA によ

る AGEs 刺激により、意外にも細胞周期調節やアポトーシスなどの遺伝子を調節する重要な転写因子である p53 の陽性細胞 (HepG2 および HCT116) よりも陰性細胞 (Saos-2) やノックアウト細胞 (HCT116 [p53 -/-]) においてアポトーシスを増加させた。そのため、AGEs 刺激、特に p53 陰性細胞におけるオートファジーとアポトーシスとの間のクロストークを同定した。その結果、AGEs 刺激により p53 陽性細胞では既知のオートファジーマーカータンパク質である Beclin1、LC3B、および p62 の発現は標準の範囲内であり適切に分解されたが、p53 陰性細胞では LC3B および p62 は分解されずに過剰に蓄積し Beclin1 の切断が起こっていた。また、p53 陰性細胞では LC3B、p62、および LAMP2B が蓄積したことから、AGEs 誘導性のオートファジーは p53 陰性細胞において低下した。つまり AGEs 誘導性オートファジーは、p53 陰性細胞においてオートファゴソームの蓄積を増加させることで高いオートファジー指標を示したが、適切なオートファゴソーム分解排除機構を減弱することでオートファジーの障害を引き起こした。そして、このオートファジーの障害は、p53 陰性細胞における NF- κ B の発現上昇および過剰発現によって引き起こされていた。オートファジーの障害は、NF- κ B およびそれに依存する遺伝子の調節を介してアポトーシスを開始するスイッチとして作用していた。Beclin1 を切断の標的とする NF- κ B 依存性 NEDD4、E3 ユビキチンリガーゼの発現の増加もまた明らかであった。Beclin1 は、抗アポトーシスタンパク質である Bcl-2 と相互作用し、それにより AGEs 刺激時にアポトーシスを促進した。

これらの結果より、NF- κ B をターゲットとした細胞シグナル伝達が、p53 陰性/ヌル細胞における AGEs を介したオートファジーの障害に関与していることが明らかとなった。これにより、AGEs 刺激時にオートファジーからアポトーシスへとスイッチが切り替わる際、p53 が中心的な役割を担っていることが示された。本文献でも、MGO-HSA 中のどのような AGEs 構造がこれらの障害を引き起こす因子となっているのか調査されていなかった。鍵となる AGEs 構造を同定することが出来れば、加齢やリソソーム蓄積障害に関連する AGE 介在性有害作用の制御が可能になり、オートファジー障害に対抗しうる治療薬の開発へと前進することが考えられる。

3) Golizeh M., Lee K., Ilchenko S., Ösme A., Bena J., Sadygov RG, Kashyap SR., Kasumov T., Increased serotransferrin and ceruloplasmin turnover in diet-controlled patients with type 2 diabetes. *Free Radical Biology and Medicine*, 113:461–469, 2017

2 型糖尿病の食事コントロール患者におけるセロトランスフェリンおよびセルロプラスミンのターンオーバーの増加

質量分析 (MS) は優れた頑健性と信頼性のため、タンパク質の翻訳後修飾の分析において最も広く使用される手法のひとつである。中でも高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法 (LC-MS/MS) による AGEs 化タンパク質の測定は、ELISA に代表されるような免疫学的手法に取って代わりゴールドスタンダードとなりつつある。近年の科学技術のめざましい発展により、夾雑物の多い混合物中からでも低濃度の AGEs 化タンパク質の効率的な検出が可能になったことがその理由のひとつであると考えられる(※)。しかしながら、LC-MS/MS は様々な AGEs 化タンパク質の測定には非常に優れた手法であり、AGEs 化タンパク質の機能性の変化を理解するためには必須であるが、AGEs 化タンパク質の正確な修飾部位についてはあまり得意だとは言えない。そこで、個々の糖化部位の同定および定量化に直接アクセスできるプロテオミクスは強力な分析手法となり得る。

本文献ではショットガンプロテオミクスを用いて、2 型糖尿病患者の血中に含まれる修飾タンパク質の糖化部位の同定だけでなく、糖尿病やその合併症に関与する可能性のある生体タンパク質の量および動態を評価している。2 型糖尿病患者の血中に含まれる修飾タンパク質の糖化部位を同定した結果、鉄代謝と抗酸化防御に関与する 2 つの重要なタンパク質として知られているセロトランスフェリン (Trf) とセルロプラスミン (Cp) が関与していることが明らかとなった。2 型糖尿病患者は初期段階であっても健康者と比べて 1.5-2 倍も速く Trf と Cp が分解されており、これは HbA1c 値と相関していた。また、糖化された Trf はさらに速く分解されていることから、2 型糖尿病において翻訳後修飾が Trf の安定性の低下に寄与していることが明らかになった。しかしながら、Trf および Cp は産生増加へと調節されたため、鉄のレベルは安定に保たれていた。つまり、高血糖状態では Trf と Cp が分解されるためにその産生が増加されて鉄のレベルは安定に保たれるが、重度の 2 型糖尿病患者では潜在的な Cp の欠損を伴っていることで、酸化的ストレスの発生時に Fe³⁺ / Fe²⁺ のホメオスタシスを損ない、様々な合併症を引き起こす要因となる可能性があることが示唆された。

本文献では AGEs 化タンパク質そのものの測定はしていないが、修飾タンパク質の配列のどの部位が糖化されているのかを同定し、そこから起こり得る代謝への影響を評価することでメカニズム解明へと広がりや深みを持たせている。今後の研究では、本文献のようにプロテオミクスにも焦点を当てる

価値は非常に高いと考えられる。

※日本メイラード学会年会でのシンポジウムにおいても、LC-MS/MS による分析が多く用いられていた。

7. 第 28 回年会お知らせ

高橋素子 (札幌医科大学医学部)

第 28 回日本メイラード学会年会は、平成 30 年 10 月 6-7 日に札幌医科大学記念ホールで開催されます。シンポジウムの内容や、演題募集要項など詳細につきましては、決定次第お知らせいたします。日本メイラード学会ホームページ (<http://www.maillard.umin.jp/>) にも掲載予定です。

多くの研究者の方々にお集まりいただき、有意義な議論や情報交換がなされることを期待しておりますので、どうぞよろしくご願ひ申し上げます。

8. おわりに

去る 2017 年 11 月 18 日に開催されました第 27 回日本メイラード学会の報告の他、盛りだくさんの内容となりました。お忙しい中、ご執筆頂いた皆様に深く感謝申し上げます。ありがとうございました。

担当編集者

仲川清隆 (東北大学大学院農学研究科)

9. 学会事務局日より

新規入会について：日本メイラード学会では入会を随時受け付けております。本学会は、医学・薬学・食品・農学分野等に従事する日本メイラード学会の世話人が毎年交代で当番幹事を担当し、当番幹事によって毎年のトピックスが選定されております。本方式を採用することによって、日本メイラード学会が一つの分野に偏らないように工夫がなされております。入会希望者は①会費をお振り込み頂いた後、②下記ウェブサイトより入会申し込み用紙 (MS ワード) をダウンロードして必要項目をご記入の上、e-mail あるいは FAX で事務局へお送り下さい。

*会費：正会員 5,000 円、賛助会員 50,000 円

*振込先銀行・支店名：北陸銀行

小立野支店 (309) 口座番号：6041176

口座名：日本メイラード学会 代表者 村田容常 (ムラタマサツネ)

*日本メイラード学会ホームページ

<http://www.maillard.umin.jp/>

JMARS News Letter Vol. 17, April 18, 2018

*送付先：日本メイラード学会事務局
金沢大学大学院医薬保健学総合研究科・山本靖彦
E-mail:
maillard@med.kanazawa-u.ac.jp
電話：076-265-2182、FAX：076-234-4217

*日本メイラード学会会報編集
東海大学農学部バイオサイエンス学科
永井竜児
東北大学大学院農学研究科

仲川清隆
札幌医科大学医学部医化学講座
高橋素子
日本大生物資源科学部食品生命学科
大畑素子
東京都医学総合研究所統合失調症プロジェクト
新井誠

E-mail: nagai-883@umin.ac.jp

