

## 果糖の過剰摂取は老化につながる？

高尾明日香 横山祥子

Excessive Consumption of Fructose induces Aging?

Asuka TAKAO, Shoko YOKOYAMA

### Abstract

Fructose-advanced glycation end-product (Fru-AGE), produced from Fructose by the Maillard reaction, causes intracellular stress and several age-related diseases. Excessive consumption of fruit for the purpose of beauty culture may cause aging.

**Key words** : fructose, maillard reaction, aging, excessive consumption

**キーワード** : フルクトース, メイラード反応, 老化, 過剰摂取

### はじめに

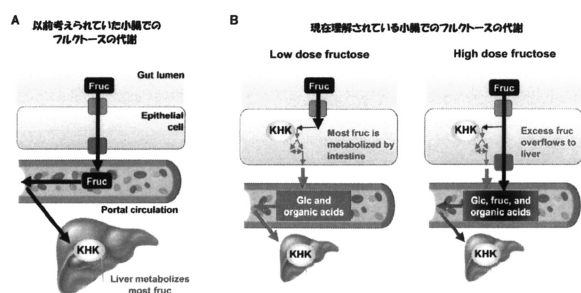
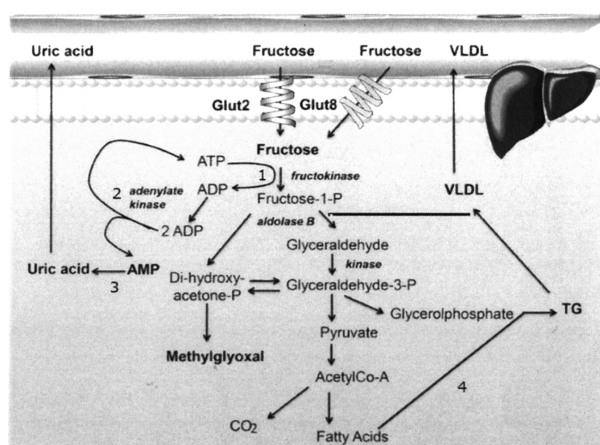
近年、美容や健康のために一日の食事内容を果物だけにするダイエット法や健康法が見受けられる。果物中にはフルクトースが含まれており、フルクトースは最も一般的に摂取されている炭水化物の一つである。また、果物だけでなく加工食品や清涼飲料水など、普段摂る食事の中にショ糖や異性化糖として多く含まれており、食事によるフルクトースの摂取は過去30年で著しく上昇している。フルクトースの過剰な摂取は細胞の老化に関係している可能性がある。<sup>1)</sup>また、肥満や非アルコール性脂肪性肝疾患、2型糖尿病、腎機能障害、心血管疾患の発症にも関わっていることが研究により明らかにされている。<sup>2,3)</sup>

そこで、フルクトースやフルクトース糖化最終産物(Fru-AGE)の代謝、形成過程そして細胞の老化や健康への影響を調べ、また各食品に含まれているフルクトース・ショ糖の量をまとめた。調査方法は、PubMed等により検索した資料を基に行った。

れた最新の論文では、小腸でもフルクトースの代謝が行われていることが示された。<sup>4)</sup>低用量のフルクトースならばそのほとんどを小腸で代謝することができる。(図1,A) 高容量のフルクトースでは小腸でのクリアランスが飽和することにより、クリアランスを超えた分のフルクトースが肝臓に移行して代謝される。(図1,B) 肝臓に移行したフルクトースはグルコース輸送体Glut2とGlut8を介して幹細胞に取り込まれ、フルクトキナーゼによってフルクトース1-リン酸に変換される。(図2,反応1) このとき、ATPが消費されATPの枯渇が起きる。ATP枯渇緩和のためアデニル酸キナーゼによりATP生成が亢進し、同時にAMPも生成され、AMPは尿酸に変換される。(図2,反応2,3) また、フルクトース1-リン酸はグリセルアルデヒドを経てグリセルアルデヒド3-リン酸になる。これらの物質はトリグリセリドのバックボーンになり、脂質生成を高めることが分かっている。(図2,反応4) これらのメカニズムにより、フルクトースの過剰摂取が高尿酸血症や脂質異常症の発症に関わっていると考えられる。<sup>5)</sup>

### 1. 外因性フルクトースの代謝

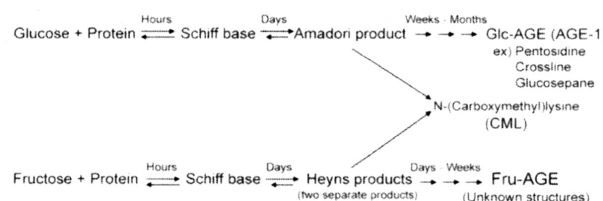
これまでの研究で食事から摂取するフルクトースは、小腸で吸収後すぐに肝臓に送られそこで90%以上が代謝されると考えられてきたが、Cell Metabolismに発表さ

図1 フルクトースの吸収<sup>4)</sup>図2 肝臓でのフルクトースの代謝<sup>5)</sup>

## 2. Fru-AGEの作用

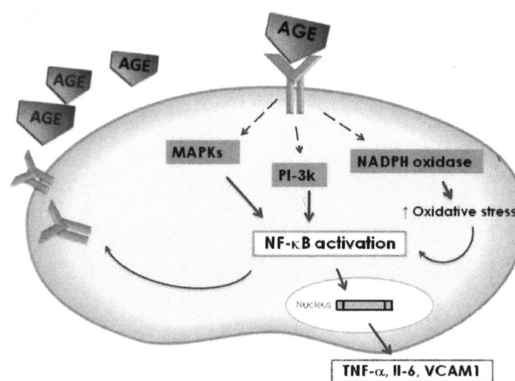
Fru-AGEはフルクトースのメイラード反応により生成される。<sup>6)</sup> (図3) まず、D-グルコースまたはD-フルクトースとタンパク質のN末端アミノ酸またはε-アミノ基、もしくはその両方との反応により、シッフ塩基が形成される。この反応はグルコース濃度に依存し、数時間以内に行われる。またグルコース濃度が低下すると、可逆的な反応になる。生成されたシッフ塩基はグルコース由来の場合はアマドリ転移生成物を、フルクトースの場合はハインズ転移生成物を形成する。これらの初期の糖化産物は、さらに転移、脱水、および縮合反応を起こして、不可逆的に架橋した蛍光性を有する褐色物質、AGEを形成する。その他の生成経路としてポリオール経路がある。ポリオール経路は正常な血糖値では不活性だが、高血糖状態では活性化される。ポリオール経路が活性化されることでグルコースがアルドース還元酵素によりソルビトールに、ソルビトールがソルビトールデヒドロゲナーゼの作用を受け、フルクトースに変換されることでFru-AGEの形成につながる。グルコースからもAGEは生成されるが、フルクトースの方がよりAGE形成に寄

与すると考えられている。フルクトースは開環構造での存在が大きく、グルコースよりも迅速にメイラード反応の初反応が起こるのでグルコースの8~10倍のAGEsを生成すると推定されている。<sup>7)</sup>

図3 メイラード反応<sup>6)</sup>

## 3. Fru-AGEの作用

Fru-AGEの形成は糖化最終産物受容体 (RAGE) と結合することにより酸化促進作用や炎症反応を起こす。<sup>8)</sup> (図4) AGEとRAGEとの相互作用により、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) およびホスファチジルイノシトール3-キナーゼ (PI3-K) 経路が活性化され、転写因子NF-κBが活性化される。その後、NF-κBは核に移行し、そこで腫瘍壊死因子α (TNFα)、インターロイキン6 (IL-6)、炎症性サイトカイン、血管細胞接着分子1 (VCAM1) などのサイトカイン、成長因子、接着分子の遺伝子の転写を活性化する。また、NF-κBの活性化はRAGEの発現を増加させ、炎症性サイトカインの産生を促進する正のフィードバックサイクルを作り出す。その他のAGE-RAGE相互作用としてNADPHオキシダーゼの活性化による細胞内酸化ストレスの増加もある。これらの作用により、AGEsは様々な組織に有害な影響を与える。

図4 最終糖化産物受容体 RAGE<sup>8)</sup>

#### 4. フルクトースによる細胞の老化

細胞外マトリックスの中心的存在であるコラーゲン繊維は老化と深い関わりを持っている。若い時期のコラーゲン繊維には、分子と分子の間に酵素反応に基づいて形成される善玉架橋が存在する。これは分子間の特定の場所にのみ存在しており、繊維の安定化に寄与している。善玉架橋とは別に、加齢と共に分子間に非生理的かつランダムに形成される悪玉架橋がある。これによりコラーゲン繊維は固くなり、伸展性、柔軟性を失っていき、この変化が皮膚のしわ、関節の硬直、心肺機能の低下、血圧の上昇などにつながる。フルクトースの摂取により起こるメイラード反応やその反応によって生じたFru-AGEはコラーゲンのさらなる悪玉架橋形成を引き起こすことが分かっている。Boaz Levi and Moshe J. Wermanらは、グルコースまたはスクロースと比較したフルクトースの老化への影響を調査するために離乳期の雄のラットを用いた実験を行っている。<sup>9)</sup>対照群には水道水を、三つの実験群にはそれぞれ250g/Lの濃度のグルコース、スクロース、またはフルクトースのいずれかの糖溶液を与え、1年間飼育し、採取した皮膚片から年齢パラメーターとしてコラーゲンの溶解度、架橋と蛍光を測定した結果からは、対照群と比較してフルクトースの消費により、皮膚コラーゲンの架橋、皮質骨のコラーゲン結合蛍光の増加、皮膚コラーゲンの溶解度の減少に有意な差が見られている。またグルコース、スクロースと比較しても、フルクトースがより老化を加速させるという結果が得られている。これらのデータは、フルクトースの長期摂取が老化に悪影響を及ぼすことを示唆している。

#### 5. フルクトースの過剰摂取による加齢関連疾患の発症

フルクトースの過剰摂取は、腹部肥満、インスリン抵抗性、高血圧、脂質異常症、またはこれらの症状が組み合わさったメタボリックシンドロームの発症と疫学的に関連している。人へのフルクトース投与がこれらの症状を誘発することが研究により明らかにされている。<sup>9)</sup>42歳から70歳の32人の過体重または肥満の人を対象にグルコースまたはフルクトースを含む甘味飲料を10週間摂取させた試験では、フルクトースを摂取している被験者で血漿脂質及びリポたんぱく質濃度が著しく増加したが、グルコースを摂取している被験者では変化がなかった。さらに、フルクトースを摂取している患者では空腹時血漿グルコースと血中インスリン濃度の増加、インスリン

感受性の低下が見られたのに対し、グルコースを摂取している被験者ではインスリン感受性の低下が見られなかった。ある前向きコホート研究では、1日1杯以上の清涼飲料を摂取すると、1日に1杯未満の清涼飲料を摂取する場合と比較して、高トリグリセリド血症の発症確率が4年間で25%増加したと報告されている。<sup>10)</sup>さらに、2つの前向きコホート研究では、毎日の甘味飲料(SSB)消費が、非消費者と比較して、男性と女性の両方で冠状動脈性心臓病を発症するリスクが25%高いことが示された。<sup>11,12)</sup>SSBの消費は、別の主要な心血管リスク因子である高血圧とも関連している。最近のメタ分析では、SSBの消費が最も高い消費者と最も低い消費者を比較して、高血圧のリスクが12%増加していることが分かっている。<sup>13)</sup>これらのデータにより、SSB摂取は高血圧の一因になる可能性がある。

#### 6. 食品中のフルクトースの含量

果糖は果物だけではなく、単糖や二糖類の形で一般食品や飲料にも多く含まれている。各食品の果糖・ショ糖含量を文部科学省発表の日本食品標準成分表2015年版(七訂)、炭水化物成分表より抜粋し、表にまとめた。<sup>14)15)</sup>(表1)各値は可食部100g当たりの含有量(g)である。

はちみつや貴腐ワインに果糖が多く含まれていることはよく知られているが、ぶどう、リンゴ、サクランボは他のフルーツと比べて果糖の含有量が多い。一方、ショ糖の含有量は、練り羊羹、もなか、ドーナツ、ミルクチョコレートなどで多く、フルーツでもバナナとパイナップルで含有量が多くなっている。コーラ、乳酸菌飲料、ジュースなどにも果糖とショ糖が含まれ、日々の食生活で糖質の摂り過ぎが懸念される。

表1 各食品に含まれている果糖・ショ糖の量

食品名	果糖(g)	ショ糖(g)	食品名	果糖(g)	ショ糖(g)
食パン	2.3	0	りんご	6.3	5.0
ベーグル	1.2	0.3	メロン	1.3	6.7
うるち米	0	0.2	もも	0.7	6.8
さつまいも	0.5	3.0	バナナ	2.4	10.5
じゃがいも	0.1	0.3	さくらんぼ	5.7	0.2
かぼちゃ	1.4	1.9	いちご	1.8	2.5
にんじん	1.6	2.4	パイナップル	1.8	7.7
練りようかん	0.3	55.5	レモン	0.7	0.4
もなか	0.3	42.9	ぶどう	7.1	0
ケーキドーナツ	0.1	23.2	ビール	Tr	0
ミルクチョコレート	0	43.3	日本酒	0	0
はちみつ	38.6	0.2	ワイン・赤	0.1	Tr
オレンジジュース	2.4	4.0	-白	0.6	0
乳酸菌飲料	4.8	3.9	-ロゼ	1.7	0
コーラ	3.8	4.3	-貴腐ワイン	8.2	0.9

最小表示の位：小数第1位、数値の丸め方：小数第2位を四捨五入  
Tr(微量、トレース)：最小記載量の1/10以上含まれているが、5/10未満であるもの。

## おわりに

食事からの摂取したフルクトースやポリオール経路で変換されたフルクトースによるメイラード反応、また反応により生じたFru-AGEの作用により、コラーゲン繊維の分子間に悪玉架橋が形成され細胞の老化につながる。さらに、フルクトースの摂取により尿酸やトリグリセリド、炎症性サイトカインの生成、細胞内酸化ストレスの増加を引き起こすことで様々な加齢関連疾患の発症に関連している。表1に示されるように、果物だけでなく野菜や食品にもフルクトースは含まれており、近年は品種改良により糖度の高い果物や野菜も作られている。フルクトースにはこれらの身体への有害な作用が明らかにされているなか、美容や健康のための過剰な果物の摂取や食品中の人工甘味料の摂取は注意が必要である。世界保健機構(WHO)はガイドライン「成人及び児童の糖類摂取量」で成人及び児童の1日当たり遊離糖類摂取量を、エネルギー総摂取量の10%未満に減らすように勧めている。また5%まで減らして、1日25g(ティースプーン6杯分)程度に抑えるなら、さらに健康効果は増大するであろうと述べている。<sup>16)</sup>

以上のことから、果糖、ショ糖の過剰摂取は健康に悪影響を与える可能性があるが、適量の摂取は健康増進に効果があるので、国民皆が賢い消費者になって、健康に過ごしたいものである。

## 参考文献

- 1) Boaz Levi and Moshe J. Werman: Long-Term Fructose Consumption Accelerates Glycation and Several Age-Related Variables in Male Rats. *J Nutr.* 128:1442-1449, 1998.
- 2) George A Bray, Samara Joy Nielsen, Barry M Popkin: Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr.* 79:537-543, 2004.
- 3) Luc Tappy, Kim-Anne Lê: Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev.* 90:23-46, 2010.
- 4) Cholsoon Jang, Sheng Hui, Wenyun Lu, Alexis J Cowan, Raphael J Morscher, Gina Lee, Wei Liu, Gregory J Tesz, Morris J Birnbaum, Joshua D Rabinowitz: The Small Intestine Converts Dietary Fructose into Glucose and Organic Acids. *Cell Metab.* 27:351-361, 2018.
- 5) Alejandro Gugliucci: Formation of Fructose-Mediated Advanced Glycation End Products and Their Roles in Metabolic and Inflammatory Diseases. *Adv Nutr.* 2017;17: 54-62, 2017.
- 6) Masayoshi Takeuchi, Mina Iwaki, Jun-ichi Takino, Hikari Shirail, Mihoko Kawakami, Richard Bucala, Sho-ichi Yamagishi: Immunological Detection of Fructose-Derived Advanced Glycation End-Products. *Laboratory Investigation.* 90:1117-1127, 2010.
- 7) Suarez G, Rajaram R, Oronsky AL: Nonenzymatic glycation of bovine serum albumin by fructose (fructation). Comparison with the Maillard reaction initiated by glucose. *J Biol Chem.* 264:3674-3679, 1989.
- 8) Claudia Luevano-Contreras, Karen Chapman-Novakofski, Dietary Advanced Glycation End Products and Aging. *Nutrients.* 2:1247-1265, 2010.
- 9) Massimo Collino: High Dietary Fructose Intake Sweet or Bitter Life? *World J Diabetes.* 2:77-81, 2011.
- 10) Ravi Dhingra, Lisa Sullivan, Paul F Jacques, Thomas J Wang, Caroline S Fox, James B Meigs, Ralph B D'Agostino, J Michael Gaziano, Ramachandran S Vasan: Soft Drink Consumption and Risk of Developing Cardiometabolic Risk Factors and the Metabolic Syndrome in Middle-Aged Adults in the Community. *Circulation.* 116:480-488, 2007.
- 11) de Koning L, Malik VS, Kellogg MD, Rimm EB, Willett WC, Hu FB: Sweetened beverage consumption, incident coronary heart disease, and biomarkers of risk in men. *Circulation.* 125:1735-1741, 2012.
- 12) Fung TT, Malik V, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Hu FB: Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr.* 89:1037-1042, 2009.
- 13) Viranda H Jayalath, Russell J de Souza, Vanessa Ha, Arash Mirrahimi, Sonia Blanco-Mejia, Marco Di Buono, Alexandra L Jenkins, Lawrence A Leiter, Thomas Ms Wolever, Joseph Beyene, Cyril Wc Kendall, David Ja Jenkins, John L Sievenpiper: Sugar-sweetened beverage consumption and incident hypertension: a systematic review and



- meta-analysis of prospective cohorts. *Am J Clin Nutr.* 102:914–921, 2015.
- 14) 文部科学省, 炭水化物成分表編 本表 PDF, [https://www.mext.go.jp/a\\_menu/syokuhinseibun/1365527.htm](https://www.mext.go.jp/a_menu/syokuhinseibun/1365527.htm) 2019.
- 15) Chikao Otoguro, Satoshi Ogino, Masahira Watanabe: The Ratio of Glucose to Fructose of Wine: Effect of Yeast Strains and Sugaring. *J Brew Soc Japan.* 78:287-292, 1983.
- 16) World Health Organization, WHO calls on countries to reduce sugars intake among adults and children, <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/sugar-guideline/en/> 2015.