

総 説

糖尿病とメイラード反応；その基礎と反応機構

須 山 享 三

The maillard reaction on the etiology of diabetic complications

SUYAMA Kyozo

はじめに

タンパク質が非酵素的に糖（主としてグルコース）によって修飾される反応は、1912年に Louis Camil Maillard によって、アミノ酸と還元糖を加熱すると褐色の色素成分が生成することを発見したことから、メイラード (Maillard) 反応と呼ばれるようになった。反応の性質から、褐変反応、アミノカルボニル反応、あるいはグリケーションと総称することもある。

当初は、食品の色、味および風味の生成、さらにタンパク質の消化性の低下、必須アミノ酸の減少に関わることから、食品化学の領域で研究されてきた。しかしながら、その後メイラード反応が生体内で起こることが明らかになったことを契機に、医学や生理学の分野の研究として加わるようになった。とくに、糖尿病疾患においては、血中グルコース濃度が高いことにより、反応が高進し、有害な生理作用を示す生成物が生成することに伴って、様々な糖尿病合併症の原因になることが明らかになっている。生活習慣病である糖尿病患者数は、今なお増加の一途にあり、世界中の糖尿病患者総数は 2010 年までに 2 億 2 千万人に上るとの試算もある。我が国においても糖尿病実態調査(平成 9 年)によれば、日本の糖尿病患者数は 690 万人で、成人の 10 人に 1 人が糖尿病にかかっていること

になる。加えて、糖尿病予備軍（糖尿病と健康との境界線にある）を含めると 1370 万人に及ぶという。さらに、糖尿病の患者数は増え続けているともいわれている。

生体内においてメイラード反応の起こる事実は、1968 年にヘモグロビン β 鎖の N 末端バリリンが糖修飾を受けて生成する成分である、いわゆる“HbA_{1c}”の発見により、証明された。HbA_{1c} はよく知られているように、臨床検査において、糖尿病の指標として測定されている。その後、糖尿病合併症と生体内メイラード反応との関連に興味を持たれるようになり、研究が活発に行われるようになり、現在に至っている。すなわち、糖尿病そのものはそれほどの脅威を与えないが、じわじわと発症する合併症が脅威であり、この合併症発症が血中のグルコースと生体機能性タンパク質間のメイラード反応に大きく関わっていると考えられるようになってきたことが、重要な契機となった。具体的な合併症として糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経症、動脈硬化症、骨疾患、透析血管症、透析アミロイドーシス、アルツハイマー病などの疾患がある。

メイラード反応による生体が受けるダメージは、大きく二つの原因に分類できる。一つはメイラード反応そのものによるもの、他の一つは、合目的的な生体内反応が、メイラード反応に

よって干渉されることによるものである。とくに後者については、生体は同じシッフ塩基生成反応を合目的的に利用して生体維持を行っており、この反応がメイラード反応によって干渉されることを意味している。生理的生体反応には、ピリドキサルリン酸を補酵素とする炭素-炭素結合を生成してアミノ酸などを合成するリアーゼ (600 種類ほど知られている生命の根幹に関わる酵素群) の反応、細胞外マトリックスであるコラーゲンやエラスチンを合成し、臓器や器官を構築する反応、光を感じる網膜のロドプシンの生成などが知られている。

この小文では、糖尿病合併症の発症に関わるメイラード反応について総説することを目的としているが、反応は化学反応であり、化学反応に詳しくない読者も想定して、基本的な反応からひも解く様にした。複雑きわまりないことを特徴とした反応の基本からの理解を得たいと考えた。まず、メイラード反応の反応機構と共に、同じ反応機構による生体内における合理的反応の理解のためには、アミノ基とカルボニル基における基本反応を理解することが必要である。そこで、この総説文では、基本反応から述べている。

反応の第一段階は、グルコースと機能性タンパク質を中心とする生体成分アミノ基との縮合が起こり、その結果生成するシッフ塩基が引き金になる一連の可逆的の反応である。タンパク質は、アミド結合に関わらない遊離のアミノ基が存在する。これは、一部 N-末端アミノ酸のアミノ基も存在するが、ほとんどがリジン残基における ϵ -アミノ基である。一方、生体成分にはタンパク質以外にも、たとえばリン脂質のような、様々なアミノ基含有成分が存在し、これらのアミノ基は同じような縮合反応を起こして、褐色の色素を生成するなどの、多様な反応生成物を与える。食品化学の分野で先駆的な研究が行われた理由は、食品のもつ栄養価の低下、風味の変化や物性の変化、場合によっては食品の安全性にも関わるためである¹⁻⁴⁾。生体内メイ

ラード反応については、(1) カルボニル化合物の構造と基本的な反応、(2) アルドースの関わる反応、(3) 一級アミンとカルボニル化合物の基本的な反応、最後に (4) 糖尿病合併症とメイラード反応と順を追って解説した。

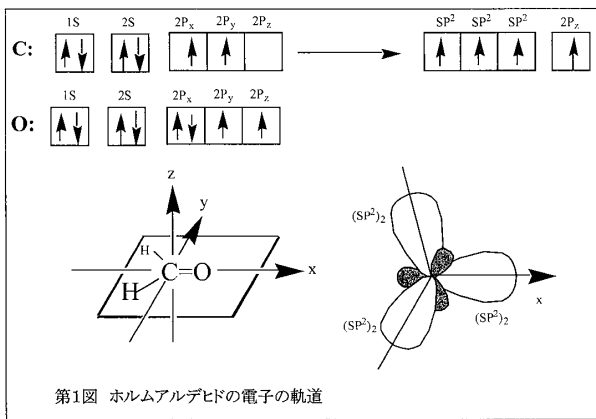
1) カルボニル基の構造と基本反応

(1) カルボニル基の構造

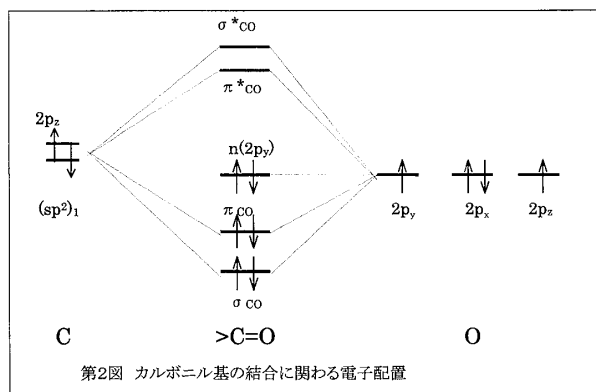
カルボニル化合物の反応は、本小文の主題であるメイラード反応を含めて、全てが求核付加反応である。その理由は次のように説明されている。

カルボニル化合物は最もエネルギー順位が低く、安定ないわゆる“基底状態”では平面構造を取っており、中心炭素から平面上に 3 方向に結合が延びている (第 1 図)。最も簡単な構造のホルムアルデヒドを例に取れば、炭素原子は s 軌道 1 個と p 軌道 2 個から 3 本の sp^2 混成軌道を作り、残った 2p の電子 (図では $2p_z$) は混成軌道に加わっていない。3 本の sp^2 混成軌道の中で 2 本は、水素原子の 1s 軌道と σ 結合に関わって使われるが、残った 1 本は酸素原子の 2p 軌道 (図では $2p_y$) と σ 結合を形成する。同時に炭素原子の $2p_z$ 軌道と酸素原子の $2p_z$ 軌道 (これは平面構造に対して垂直の軌道) が相互作用して π 結合を形成する。このようにして、カルボニル化合物の炭素-酸素結合二重結合 (それぞれ σ 結合と π 結合) が形成される。ここで、酸素原子の 2 個の電子の入っている残った電子対である 2p 軌道 (電子の配置を示した図では $2p_x$) は、結合に使われない。これは結合に関与しない非結合性軌道であるため、n 軌道といわれているが、孤立電子対ともいう。

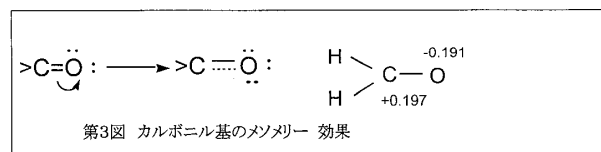
ここで x、y、および z はそれぞれ 3 次元の方向を示している仮の記号であり、それぞれはそれほど意味をもたないが、次元の一致は同記号で示されることになる。



カルボニル基の各結合のエネルギー順位は、反結合の軌道を含めて、次の第2図に示したようになる。ホルムアルデヒドを例にとると、炭素原子6個、酸素原子8個および水素原子1個が2原子で、全部で16個の電子が存在するが、そのうち炭素原子の2個の1s軌道電子と、酸素原子の2個の1s電子および2個の2s電子は結合しない状態の、そのままの形の軌道にあり、2個のn電子(図では2px)は先に述べたように非結合性である。したがって、結合に関わる電子は全部で8個である。8個の電子による結合は、酸素原子の2py軌道と炭素原子のsp²混成軌道との間でσ結合が生じ、同時に、炭素原子の2pz軌道と酸素原子の2pz軌道がπ結合を形成する。π結合は図では平面構造と垂直の関係にある(図示できないので示していない)。一方、2個の炭素原子のsp²混成軌道は、2個の水素原子の1s軌道とσ結合を形成する。



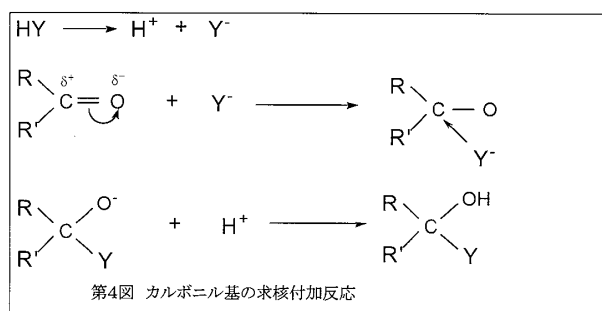
カルボニル基のカルボニル炭素と酸素では、電気陰性度が大きく異なっており、電気陰性度の高い酸素は低い炭素原子から電子を引きつけている。したがって、σおよびπ結合に関わっている電子、特にπ電子は酸素に引き寄せられる。これをσ結合におけるI(アイ)効果と、π結合におけるメソメリー効果というが、その結果、酸素が電子過剰となってマイナスを帯び、それとほとんど同じだけ炭素はプラスに架電する。すなわち、カルボニル化合物では、カルボニル炭素が電子欠乏状態になるわけである。これについては第3図に示したように、酸素原子、および炭素原子がそれぞれおよそ0.2e(eは単位電荷)という、大きな正と負の電荷を持つようになる。これは、主としてπ電子のメソメリー効果による電子対のかたより(かたよりの程度は、100%移動しているのではなく、ホルムアルデヒドを例にとれば約40%)



によって生じ、2個あるπ電子における、相対的な炭素原子のπ電子数は0.3384であり、酸素のπ電子数は1.6616で合計2.0と計算されている。その結果、たとえばホルムアルデヒド、およびアセトンの双極子モーメントμ(μ=e_l, eは電荷、lは距離で、カルボニル化合物の場合およそ1.21オングストロム)は、それぞれ2.3Dおよび2.8Dという大きな値となる。これがカルボニル基の反応性の基本であり、同時にメイラード反応の基本である。

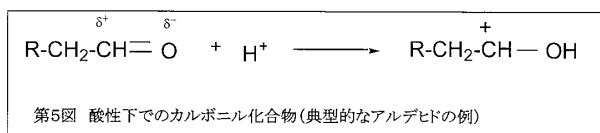
このように、カルボニル炭素は酸素原子の電気陰性度が高いために電子不足となって、強く陽性を帯びている。カルボニル炭素の陽性化は炭素-炭素結合の遮蔽効果が作用するが、結果的にα炭素の陰性化を導く。このα炭素の陰性化はカルボニル化合物の反応において、カルボ

ニル炭素の陽性化と共に重要である。この陽性炭素に陰性を帯びた原子が付加する反応。すなわち、 $H^{\delta+}$ と $Y^{\delta-}$ が付加反応する場合、律速段階は、ほとんどの場合カルボニル陽性炭素への $Y^{\delta-}$ の付加であると考えられている。第4図にその反応を示した。グリケーションに深く関係するので、代表的な反応を示した結果はそのとおりである。

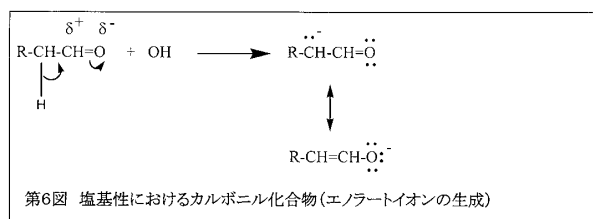


(2) 酸および塩基水溶液中でのカルボニル化合物

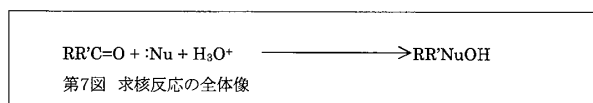
強く分極しているカルボニル基は、陽性のプロトン (H^+) の過剰に存在する酸性溶液、および陰性の水酸基イオンの過剰な塩基性溶液では、それぞれ異なった挙動をするが、結果的には α -炭素からのプロトンの離脱が起こる。酸性では、電子を引き寄せて強く陰性を帯びたカルボニル基の酸素にプロトンが結合して、 $-OH$ 基が生じ、結果的にカルボニル炭素がメソメリー効果の究極的、すなわち確実な形でプラス電荷を持つようになると考えられている (第5図)。



塩基性溶液では、第6図に示すように、カルボニル基の存在は、 α 炭素上のプロトンを酸性にする。その結果 α 炭素上のプロトンが OH^- イオンによって引き抜かれ、エノラートイオンを与える。エノラートイオンはプロトン化により、エノールを生成する。



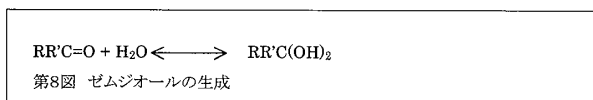
カルボニル化合物が行う最も重要な反応は、求核付加反応である。これは、カルボニル基に対する求核試薬 ($:\text{Nu}$ あるいは $:\text{Nu}^-$) の付加のことであるが、これらの中で代表的なものとしては、水酸化物イオン (HO^-)、ヒドリドイオン (H^-)、カルボアニオン (R_3C^-)、アンモニア (NH_3)、アルコール (ROH) などがある。すなわち、求核試薬はカルボニル基の炭素と新しい共有結合をつくり、炭素-炭素二重結合が切れ、引き続きプロトンが酸素に結合する。反応の全体像は第7図のとおりである。



アルデヒド ($R=H$) は一般にケトンより反応性が高い。その理由は、アルデヒドでは物理的に大きな場所を占有する置換基が一個であるのに対して、ケトンでは二個存在するため、求核試薬がアルデヒドの方が近づきやすいためである。これは置換基による立体障害といわれ、糖の反応では反応しやすさをきめる、重要な要因になる。

(3) 水和

カルボニル化合物は水 (H_2O) の求核付加を受けて、可逆的な反応により、ジオール (gem-ジオール) を与える (第8図)。

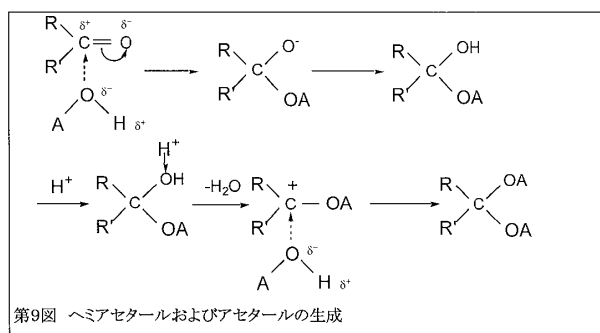


多くの場合、平衡はカルボニル化合物の方に大きく偏っている。一方、水の求核付加は、純

水中ではかなり遅いが、酸や塩基に触媒され、平衡は変わらないが、速度が早くなる。塩基の存在においては、求核試薬として、水酸化物イオンが中性の水より優れているため、速度上昇がおこり、酸の存在下ではカルボニル化合物がプロトン化して、求核試薬（この場合中性の水）の優れた受容体となって速度上昇が起こる。糖の場合も同様であるが、反応は極めて複雑になる。これについては後述する。

(4) アセタール化

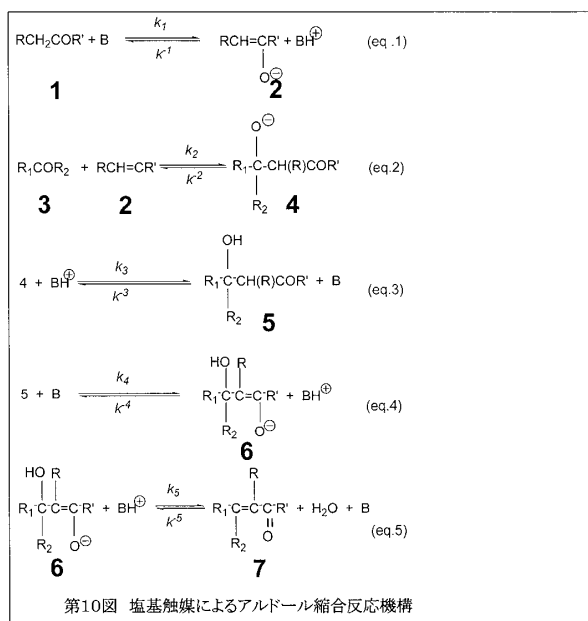
カルボニル基が水酸基と、分子内あるいは分子間縮合反応を起こして生成した、 $>C=(OR)_2$ となったものを、アセタールという。水和が水分子が関わっている反応で、 $R=H$ の場合の反応に対して、置換基 R が存在するアルコールとの反応が起こって、アセタールを生成する。反応は水和よりも複雑で、次式の第9図の様に進行する。これらの反応は全て可逆的な反応であり、反応条件によって、反応を右でも左でも進めることができる。このことは、糖の環状構造と遊離のアルデヒドの割合を、ある程度コントロールできることを示している。また、ヘミアセタールおよびアセタールの反応性はカルボニル化合物に比較して極めて低くなるので、カルボニル基のいわゆる“保護基”としての意味を持つ。糖のアセタールおよびヘミアセタール結合は同様に反応に際しての保護作用をもっている。ヘミアセタールのヘミは半分の意味であり。アルドースやケトースの環状構造はヘミアセタールによって形成され、さらに多糖はアセタール結合によって生成する。



(5) アルドール縮合反応

アルドール縮合反応の名称は、アルデヒドやケトンが2分子関わってこれらが縮合によって生成する、それぞれ β -ヒドロキシアルデヒド類 (β -アルド-ル) および β -ヒドロキシケトン類 (β -ケト-ル) から名付けられた。一般にはこれらの β -ヒドロキシ化合物の脱水によって生成する α, β -不飽和アルデヒド、およびケトン類を含んで総称されている。グルコースなどのいわゆる“還元糖”類は β -ヒドロキシアルデヒドあるいはケトン類の一種である。アルドール縮合反応は、中性領域では極めて生成速度が遅く、中性領域での反応は無視できるが、酸や塩基、あるいはアミンによって、触媒作用を受ける。

a) 塩基触媒反応



塩基触媒によるアルドール縮合反応については、多くの研究が行われている。反応機構は第10図に示したとおりである。反応の律速段階は、アルドールあるいはケトール(5)の生成段階であることが、明らかにされてきた。しかし、その後律速段階は出発物質であるカルボニル化

化合物(1)の濃度に依存することが明らかになり、律速段階は濃度の高い場合はプロトンの解離する段階である($k_1 < k_2$)と考えられるようになってきた。しかし、濃度の低い場合は基質によって、 $k_1 > k_2$ のケースがしばしば観察される。すなわち、反応速度はカルボニルの濃度の低い場合は、濃度に対して二次であるか、あるいは基質によっては一次の場合が存在すると考えられ、一方濃度の高い場合は、濃度に無関係のゼロ次であると理解されている。他方、アルドール(5)の脱水によって生成する α 、 β -不飽和アルデヒド(7)の生成反応は、酸によって触媒される脱水反応であるので、いわゆる塩基触媒の場合は脱水反応は、律速段階の一つである。

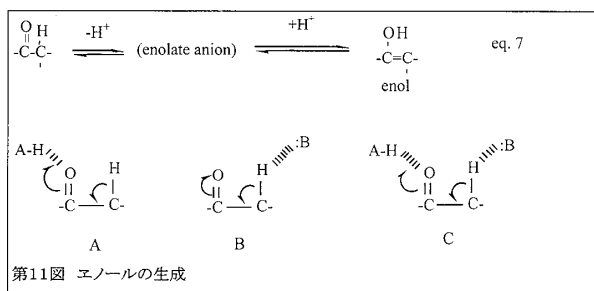
b) 酸触媒反応

酸触媒によるアルドール縮合反応は、第一段階で、電子過剰のカルボニル酸素にプロトンが結合し、水酸基が生成し、同時に完全にプラスに荷電したカルボニル炭素が、弱く陰性に荷電したカルボニル α -炭素を引き付け、結果的に炭素-炭素結合が生成する。塩基性触媒による、 α -炭素からのプロトンの引き抜き、引き続くエノール化を経る反応と、この点が異なっている。しかし、生成したアルドールは酸触媒反応によって、脱水反応が早い速度で起こり、 α 、 β -不飽和アルデヒドが生成する。

(6) エノールの生成

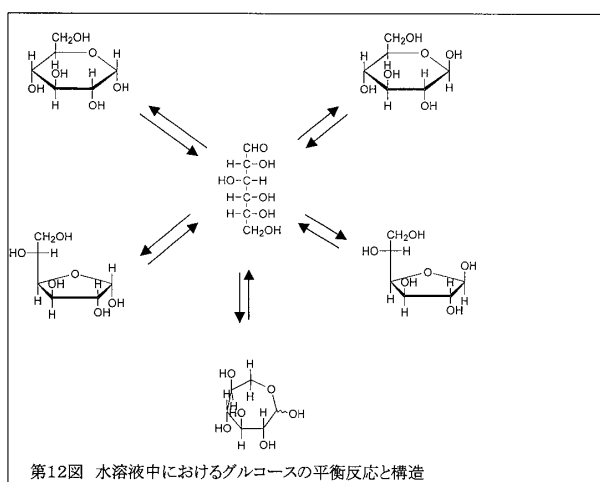
カルボニル化合物の α -炭素に結合した水素は、プロトンとして解離しやすいが、その理由はプロトンの解離によって生じるアニオンが、カルボニル結合と共鳴して安定化するために必要な反応エネルギーが、極小値をとるためと考えられている。この反応においても、酸および塩基は触媒として作用し(第11図、eq. 7)、中性領域では、その反応速度は無視できるほど低い。すなわち、(A) 酸によって $>C=O$ 結合を分極させるか、(B) 塩基によって α -炭素の水素を引き抜くことによる分極を発生させるか、

あるいは(C) その両者を必要とする。アミンの存在、特に一級アミンの存在は、アミンが塩基としても、またその共役酸は酸としても機能する。このことから、酸および塩基触媒の協奏により、反応のpH依存性が通常の酸あるいは塩基触媒反応と異なって、中性領域で反応が進むと考えられており、このことが食品あるいは生体内反応にとって、極めて重要である証拠と考えられている。



2) グルコースの構造

メイラード反応では、グルコースが中心的な反応基質である。このグルコースは生体内含む水溶液では第12図に示すように、複雑な構造の平行混合物として存在することが知られている。中性の水溶液では、 α -ピラノース型が最も多く、約60%を占めているが、次いで多いのが β -ピラノース型で38%であるといわれている。グルコースの場合、 α および β -フラノース型や同セプタノース型の割合は極めて低いことがわかっている。遊離のアルデヒド型はわずかに0.02%を占めているにすぎない。この遊離型がタンパク質のアミノ基と反応して、メイラード反応に関わる一方、糖に特有の反応に寄与している。フルクトースのようなケトースの場合は、遊離型の割合が高いが、グルコースのようなアルドースに比較して立体障害により反応は限定される。



3) アルドースおよびケトースの反応

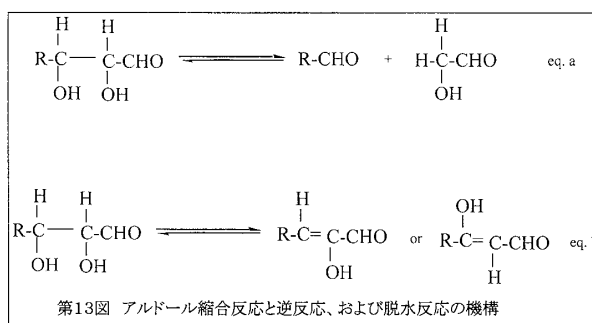
前述したように、アルドースおよびケトースは水中ではヘミアセタール、ポリヒドロキシアルデヒドあるいはケトン、さらに gem (ゼム)-ジオール形と平衡関係にある。しかし、中性の水溶液下において触媒が共存しない場合、これら単独では反応はほとんど起こらないが、酸および塩基触媒の存在下では、複雑な反応を起こす。単純なカルボニル化合物の場合においても、その反応はかなり複雑であることを述べてきたが、糖の反応は糖がポリオール構造のために一層複雑である。メイラード反応は基本的にはアミンの触媒反応であり、アミンが広義の酸塩基反応を触媒するということから見れば、反応の基本は変わらない。

(1) アルドール縮合反応およびその逆反応および脱水反応

遊離型 (ポリヒドロキシアルデヒド) のアルドースの構造を良く見ると、アルデヒド基であるカルボニル炭素 (炭素の番号を付けると C-1) および α-炭素 (同 C-2) があり、α-炭素には炭素番号 3 (C-3) に相当する水酸基をもつ炭素が結合した構造である。すなわち、この構造はアルドール縮合反応生成物そのものである。このことは、触媒の存在によって、逆アルドール縮合反応による炭素-炭素結合の解裂、およびその結果生じる糖構造の断片化 (第

13 図、eq. a)、あるいは脱水反応による共役二重結合が生成することを意味している (第 13 図、eq. b)。この反応は、β 脱離反応 (後述) と同類の反応であるが、まったく同様な反応は、フルクトースのようなケトースにおいても起こることが、構造を見れば明らかである。ケトースの場合は、C-3 と C-4 間において、逆アルドール縮合反応による炭素-炭素結合の切断が起こる。これら、逆アルドール縮合反応生成物は、さらに同様な反応によって解裂が起こり、結果的に様々な断片が生成したり、これらの断片化と共に、糖自身あるいは糖と断片化生成物と糖が同時にあるいは独立して、分子間アルドール縮合反応を起こし、高分子化する。ホルモースと称されている、ホルムアルデヒドを出発物質とする糖における合成反応は、この反応を応用したものである。

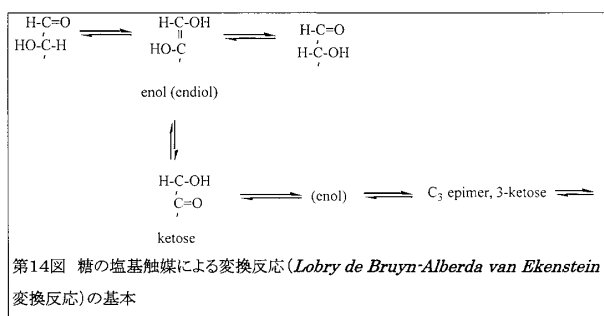
一方で、アルドール縮合反応における立体選択性、あるいは立体障害による反応の規制が明らかになるに従って、糖の不斉アルドール縮合反応における立体選択性は、反応の速度ばかりでなく反応生成物の構造に影響することが知られるようになってきた。反応は常に立体構造を考慮しなければならない。しかし、構造依存による反応機構の一般化は行われていないのが現状である。



(2) 糖のエノール化

糖の中で、還元糖と称される分子内にカルボニル基のあるものは、基本的にはいままでに述べたカルボニル基の関わる反応と同様の反応が

起こる。エノール化を経る反応も同様である。糖の場合における反応は、酸性溶液（酸触媒）よりも塩基溶液（塩基触媒）中で速やかに進行するので、塩基溶液中における反応が良く調べられている。糖はエノール化を経る反応によって、アルドースとケトース、さらにエピマー化（光学異性化の意味）を伴い、様々な反応生成物を与える。この反応は、*Lobry de Bruyn-Alberda van Ekenstein* 変換反応と総称されている⁶⁾。反応の基本は、第14図の通りである。ここでは省略しているが、当然前述した糖の分解反応も伴う。



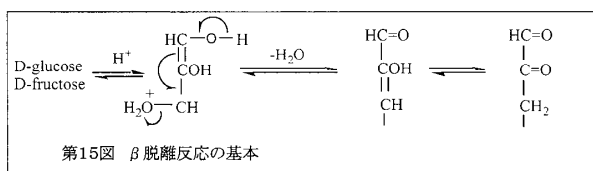
塩基触媒反応の機構を、最も一般的なD-グルコースを出発物質とした場合、例えば飽和水酸化カルシウム溶液中、35℃で10日間反応させると、D-グルコース63.5%、D-フルクトース31%、D-マンノース2.5%の混合溶液となる⁷⁾。

酸を触媒とする場合、エノール化は起こりにくいことは、反応機構から予想されるとおりであり、求核付加反応と脱水反応は起こり易いが、転移反応は起こりにくい。そのため、転移反応が実用的な反応ではないこともあって、実施例はほとんど報告されていない。わずかにD-グルコースからD-マンノースおよびD-フルクトースの生成を見た報告がある^{8,9)}。しかし、反応は遅く、異性体の生成量は少ない。脱水反応を中心とする反応であることは、フラン環の生成反応として重要であり、たとえばD-グルコースから、5-ヒドロキシメチルフルフルールの生成する反応は、工業的にもまた食品

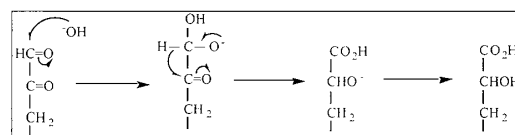
中における反応としても、重要であることが知られている。

(3) β脱離

β脱離はカルボニル基のβ位にある水酸基（糖以外ではアルコキシ基なども含まれる）が脱離する反応であり、酸および塩基触媒反応である（第15図）。エノール化に引き続いて起こることが知られているが、D-グルコースあるいはD-フルクトースを出発物質とするエノールの生成例から、反応は第15図に示すように進行する。塩基触媒ではエノール化は早いですがβ脱離は遅く、逆に酸触媒ではβ脱離は早く、エノール化が律速段階となる^{10,11)}。

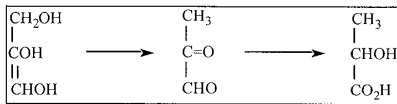


生成した3-デオキシジウロース糖はさらにサッカリン酸類の生成、乳酸などへの分解反応、重合物の生成などが起こる。サッカリン酸類の生成は、塩基性触媒反応によって進行するが、代表例として第16図にメタサッカリン酸の生成機構を示した。サッカリン酸の構造から、これは分子内カニッツアロ反応と見ることもできる^{12,13)}。



糖の低分子への断片化はC-C結合の切断であり、前述したように、逆アルドール縮合反応が反応の原点になっている。したがって、様々な生成物を与えると同時に、生成物自身も反応性が高い化合物ばかりであるので、引き続き様々な反応によって、非常に多くの種類の生成

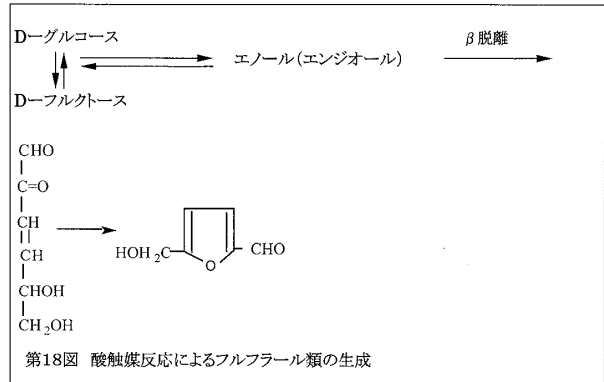
物をあたえる。塩基性触媒反応によっては、乳酸、ギ酸、酢酸、グリコール酸、3、4-ジヒドロキシブタン酸、アセトール、ピルビン酸、メチルグリオキサール、レダクトン類、ブタンジオンなどが知られている¹⁴⁻¹⁷⁾。理論的には、無数の生成物を与えるが、具体例としては、第17図にアルドースはケトースの生成を經由して逆アルドール縮合反応によってトリオースを生成し、生成したトリオースがβ脱離してメチルグリオキサールとなり、ベンジル酸転位によって、主反応生成物である乳酸を生成する反応を示した¹⁸⁾。



第17図 ベンジル酸転位による乳酸の生成

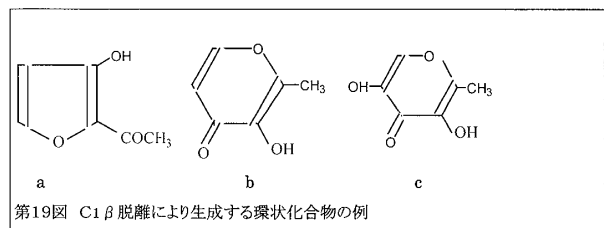
アルドースおよびケトースなどの還元糖は酸、あるいは塩基触媒によってエノールを中間体として様々な誘導体を生成する。概略的には、塩基触媒はエノールの生成は早いですが、その他の脱水などの反応は遅い傾向にあり、逆に酸触媒ではエノールの生成が遅いことが知られている。したがって、酸触媒と塩基触媒による反応機構および生成物は、かなり様相が異なっている。前述したように、塩基触媒ではサッカリン酸の生成、あるいは逆アルドール縮合反応が優先するが、酸触媒ではβ脱離や脱水および環化反応が進行しやすい。例えば、糖を含んだ加熱食品中には5-ヒドロキシメチルフルフラールが糖から生成して存在し、加熱あるいは貯蔵によって含量が高くなるため、加熱や貯蔵期間と貯蔵温度の程度を知る指標物質の一つとして注目されている。フルフラール類はいづれも反応性が高く、アミノ基との反応による褐変も含めて、褐変重合反応の重要な中間体である。生成機構を見ると、ペントースあるいはヘキソース類の強酸的作用により、誘導されることが明らかであるが、生成したフルフラール類の構造は、出発物質の糖の構造に依存し、たとえばD-グル

コースからは5-ヒドロキシメチルフルフラールが生成する。その生成機構は第18図に示すとおりである¹⁹⁾。



第18図 酸触媒反応によるフルフラール類の生成

一方、β脱離がC₁OHにおいて起こる場合は、構造を第19図に示したとおり、イソマルトール(a)、マルトール(b)あるいは2,3-ジヒドロ-3,5-ジヒドロキシ-6-メチル-4H-ピラン-4-オン(c)のような環状化合物が生成する^{20,21,22)}。その他にも様々な化合物が生成するが、代表的な化合物であるこれらについては、ともに食品におけるメイラード反応によって、生成することが知られている。重要であることは、これらの化合物が強い還元力を持つことであり、これらの構造がメイラード反応における還元力の中心的な役割をはたしていると考えられている。食品では、様々なメイラード反応物とその還元力によって、同時に含まれる脂質などの酸化を防ぎ、結果的に品質を保持することが知られているが、これらの構造はその機能に関わっていると考えられる。生体内において、このような一連の反応の起こっている証明はされていない。しかし、起こっていない証明もされていないので、今後検出されて、何らかの機能を発現している可能性に言及されるかもしれない。

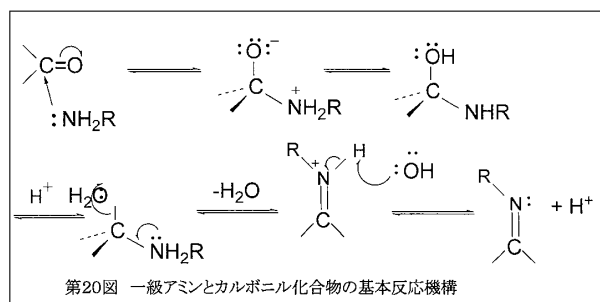


第19図 C₁β脱離により生成する環状化合物の例

4) 一級アミンとカルボニル化合物の 基本反応機構

一級アミンはカルボニル化合物の塩基触媒反応としても作用するが、一方で一級アミンの窒素がカルボニル炭素に求核付加してカルビノールアミンを生成し、ついで脱水反応によってイミン（シッフ塩基）を与えることが特徴である。

反応は、第20図の反応式に示したとおり、カルボニル炭素に対するアミンの孤立電子対の求核攻撃により、双極性の四面体中間体を生じ、ついでアミンの窒素から酸素へプロトンが移動して、中性のカルビノールアミンを生成する。ついで、カルビノールアミンのヒドロキシル基の酸素は、酸触媒反応によってプロトン化した後、脱水によりイミニウムイオンを介してプロトンがはずれ、イミン（シッフ塩基）が生成する。シッフ塩基はその構造から予想されるとおり、メイラード反応の重要な中間体である。簡単な構造であるが、第20図にその生成反応機構の全体を示したとおり、生成反応機構は複雑である。



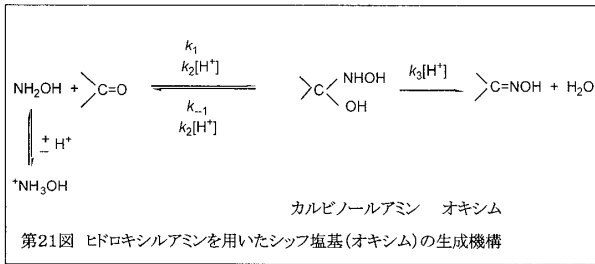
イミンは、発見者の名称を付けて別名シッフ塩基と称されることが多い。オキシムやセミカルバゾンもシッフ塩基であり、カルボニル化合物の研究によく用いられている。上に示した反応式からわかるように、アミンとカルボニルの反応によってカルビノールアミンを生成し、ついで脱水によってシッフ塩基になる。単純な反応のように見えるが、実際はかなり複雑な反応である。シッフ塩基の関与する触媒反応は1960年代に、Bender²³⁾、Bruice²⁴⁾、Jencks²⁵⁾、

Westheimer²⁶⁾、Hine²⁷⁾ および太垣²⁸⁾ によって、その反応が酵素反応のモデルであるという観点から、酵素反応の解明と、酵素類似反応の構築を目指した、精力的な研究が行われた。酵素による触媒反応は生物という温和な反応温度（37℃付近）、中性、水中という極めて厳しい制約のもとで起こる化学反応である。このような生体条件下の反応では、シッフ塩基を中間体、あるいは触媒として反応する例が非常に多い。たとえば、アルドラーゼ²⁹⁾、脱炭酸酵素³⁰⁾、ピリドキサルリン酸を補酵素とする一連の酵素群³¹⁾などが知られている。今までは、カルボニル化合物の酸および塩基触媒反応について述べてきたが、シッフ塩基の反応の基本骨格は、同じ“カルボアニオン”の反応³²⁾であると考えられることができる。しかし、カルボニル化合物そのものは生物、食品といった特殊な温和な反応条件下、とくに酸や塩基の濃度の低い条件では、反応性は低く、このような特殊な条件下では、一級アミンが触媒として重要である。

(1) シッフ塩基の生成機構

シッフ塩基は一般に不安定で、すぐに加水分解したり、引き続く反応の中間体としてわずかにとどまる場合が多い（安定性はpHに依存）。しかし、オキシムはシッフ塩基の一種であるが、イミンの二重結合がNやヒドロキシルアミン由来の酸素上の電子対によって共鳴安定化するため、比較的安定で、シッフ塩基の反応機構および物理化学的条件の解明のために良く用いられている^{33,34)}。この反応における、カルビノールアミン中間体を経る反応（実際は、前述したように反応はさらに複雑である）について示すと、第21図で表わされる。すなわち、カルビノールアミンの生成における求核付加反応において、遊離のアミンがそのままカルボニル炭素に付加する項(k_1)と酸触媒を受ける項($k_2[\text{H}^+]$)、さらに生成したカルビノールアミンが平衡反応によって逆に分解して、もとの出発物質に戻るときの、それぞれの項に対応する k_{-1} と $k_{-2}[\text{H}^+]$ 、

および酸触媒による脱水反応によってオキシム（シッフ塩基）を生成する時の項 $k_3[H^+]$ の、合計すると5種類の競争反応が存在すると考えられている。これらのそれぞれの反応を詳細にみると、反応は中性領域で起こることは明らかであるが、pHにも大きく依存していることがわかる。



上式から、オキシムの生成反応の速度は次式(1)のようになる。

$$\text{速度} = \frac{k_3(k_1 + k_2[H^+])[H^+]}{k_{-1} + k_2[H^+] + k_3[H^+]} [\text{NH}_2\text{OH}][>\text{C}=\text{O}] \text{----(1)}$$

さらに、反応は次のように分類される。

(a) アルカリ領域から中性領域のいわゆる酸濃度の低い場合。Jencks²⁵⁾によれば、 $k_1 \gg k_2[H^+]$, $k_{-1} \gg k_2[H^+]$ および $k_3[H^+]$ であり、遊離の一級アミンのカルボニル炭素への付加と、カルビノールアミン中間体の出発物質への分解速度が速く、これらの中で平衡状態になり、次式(2)に示すように、カルビノールアミン中間体の生成物への分解が、律速となる。

$$\text{速度} = k_3 \frac{k_1}{k_{-1}} [\text{H}^+][\text{NH}_2\text{OH}][>\text{C}=\text{O}] \text{----(2)}$$

(b) 酸の濃度が高くなると、カルビノールアミンの脱水反応 ($k_3[H^+] \gg k_{-1}$ および $k_2[H^+] \gg k_{-1}$) が早くなる。しかし、この場合、遊離のアミンがプロトン化されるため、それと平衡状態にある遊離アミンの濃度が減少して、結果的にカルビノールアミン中間体の濃度も減少し、

ある pH の範囲内では反応速度は一見 pH に無関係になる。その関係は次式(3)に示す通りである。

$$\text{速度} = k_1[\text{NH}_2\text{OH}][>\text{C}=\text{O}] \text{-----(3)}$$

さらに pH が下がると、カルビノールアミン中間体の脱水は極めて速くなるが、遊離のアミンのプロトン化が進む結果、反応に関わる遊離アミンの濃度が急速に減少する。したがって、カルビノールアミンの生成が起こらなくなる。すなわち、反応は求核付加反応の段階が律速となる。これらの関係は、pH が 4 - 5 付近に反応速度が極大をもつベル型の曲線となる²⁵⁾。この pH 4 - 5 付近で反応速度が最大となる理論的な裏付けは実験的にも確かめられている。この理論および実験的事実の示すことは、この pH 領域における律速である脱水段階を触媒するために、わずかでも酸が必要であることを示していると共に、反応に関与しない一級アミンの完全なプロトン化をきたさないためには、酸が多すぎてもいけないことも示している。また、求核付加反応はアミンの性質やカルボニルの構造などの、それぞれ複雑な条件が絡み合っており、その条件によって反応が制御されていることが、重要である³⁵⁻⁴⁰⁾。

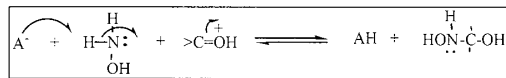
この反応で重要なことは、遊離アミンのカルボニル炭素への求核付加反応は酸触媒を受けるが、その pH は一級アミンの pK 付近の pH であること（ヒドロキシルアミンおよびリジンの pKa 値は、各々 6.03 および 10.5）、さらにシッフ塩基は、前述したように酸および強塩基によって、簡単に分解することであるといえる。

(2) シッフ塩基生成に関わる触媒

アミンの求核付加反応と、カルビノールアミンの脱水反応においては、いずれも酸触媒反応であることは明白である。しかし、その触媒反応を詳しく見てみると、かなり複雑であることがわかる。酸触媒反応においては、いわゆる“特殊酸触媒反応”といわれているプロトンの

濃度にのみ依存する反応と、いわゆる“一般酸触媒反応”といわれている酸の強さに依存する反応があることが、知られている^{41,42)}。これらの酸触媒反応を、次式のように求核付加反応と脱水反応において見た場合、それぞれを分類すれば、A) は特殊酸触媒反応であり、一方 B) は一般酸触媒反応である。すこし説明を加えるとすれば、特殊酸触媒反応においては、生体成分のカルボン酸などが触媒となりうる一方、一般酸触媒反応では塩酸やリン酸といった強酸が触媒となる反応である。

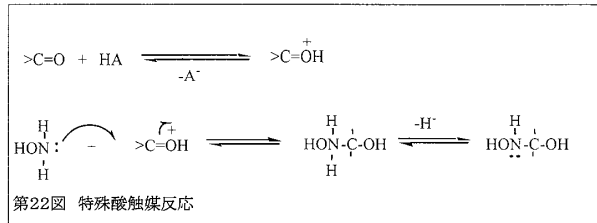
これらの反応において、A) の反応の律速における反応以前に、プロトンが移動する場合と、このプロトン移動が律速で起こる B) の反応が独立に起こっているという証拠はなく、次の反応に示すように、特殊酸触媒反応と一般塩基触媒反応が同時に進行している可能性も否定できない。すなはち、反応速度式からはこれらの区別は出来ないため、実験で確かめることが不可能であるためである。



第26図 特殊酸および一般酸触媒の同時進行反応式

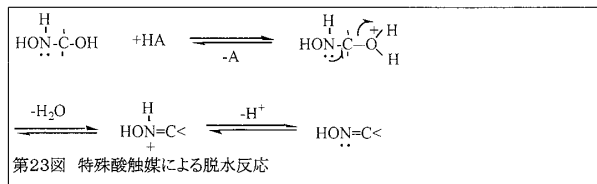
A) 特殊酸触媒反応

(a) 求核付加反応



第22図 特殊酸触媒反応

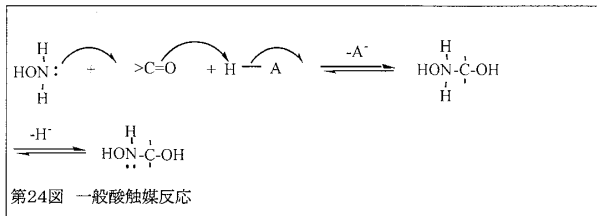
(b) 脱水反応



第23図 特殊酸触媒による脱水反応

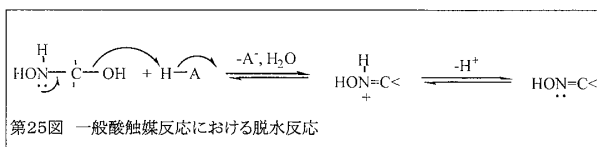
B) 一般酸触媒反応

(a) 求核付加反応



第24図 一般酸触媒反応

(b) 脱水反応

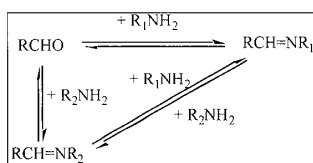


第25図 一般酸触媒反応における脱水反応

これらの反応において、アミンの塩基性が弱い場合に見られる、一般酸触媒反応が関わる場合と^{37,38)}、一般酸触媒を必要としないアミンの塩基性が強い場合がある^{35,36)}。さらに、これらの触媒反応は pH に依存する。一方、強酸性の条件下では、アミンは完全にプロトン化して反応性を完全に失っている。すなはち、このような条件では、一級アミンの触媒作用は起こらず、当然のことながら、このような条件は食品や生体内では起こりえない。

さらに、反応はトランスイミネーションと称される、イミン (シッフ塩基) 自身がシッフ塩基の生成の触媒となる場合も知られている。すなはち、シッフ塩基を生成する反応において、動力学的に速いが、熱力学的に比較して不安定なシッフ塩基が、動力学的には遅いが、熱力学的に安定なシッフ塩基の生成の仲立ちをする反応である^{43,44)}。食品や生体においては、この変換反応は極めて重要である。すなはち、一旦原系や生成系よりも不安定な中間体を通るが、その結果反応の熱力学的なエネルギーがより低い条件で、様々なアミンやカルボニル化合物の組み合わせによる、シッフ塩基が生成される。当然、逆反応も起こりうるので、複雑な反応生成物を与える。このような反応はいわゆる“Cavalent catalysis 反応” (第 27 図) と称され

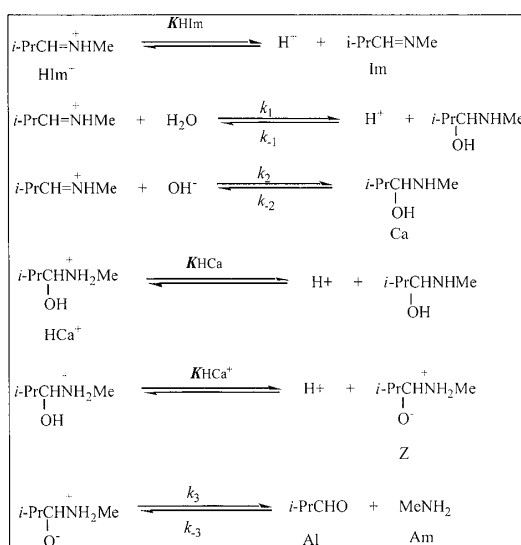
ている²⁵⁾。



第27図 Covalent catalysis 反応

(3) 脂肪族アルデヒドやケトンと脂肪族一級アミンの反応

糖の還元基とアミノ基の反応によるメイラード反応を基本的には理解するためにはカルボニル基と一級アミンの反応を知ることが必要である。今まで述べてきたオキシムはイミンの二重結合がO（酸素）の電子対によって共鳴安定化されるため、かなり安定である。同様に、芳香族化合物の関わるものについては、芳香環とシッフ塩基がそれぞれ共鳴安定化して、生成物が安定である。しかし、置換基が全て飽和のシッフ塩基の場合は非常に不安定であることが知られている⁴⁵⁻⁵⁰⁾。イソブチルアルデヒドとメチルアミンの反応でそれを調べた Hine らによると⁴⁹⁾、第 28 図の式に示したイソブチルアルデヒドの関わる反応が、それぞれ独立的にあるいは競争的に起こるといふ。



第28図 イソブチルアミンの関わる協奏反応

ここで、N-イソブチリデンメチルアミンを例にした上式における、イミンの加水分解速度、すなわち $(k_{\text{obs}}([IM] + [HIm^+]))$ は、次式のように示すことができる。

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_1[H^+] + k_2w}{([H^+] + K[Im])(k_1q[H^+] + k_2Kwq + 1)} \quad q = \frac{k_2KHCa}{k_1k_3KHCa^+}$$

速度式から明らかなように、加水分解反応は極めて早い。重要であるのは、イミン中間体の pK 値 (pKH_{Im} 値) が 6.88 で、中性であることが、実測されていることである⁴⁹⁾。シッフ塩基の生成に関わる反応を眺めてきたが、メイラード反応における糖の関与するシッフ塩基についても同様であることを強調したい。ただ、脂肪族アルデヒドは同ケトンに比較して、イミンの生成に関しても一連の反応が数百倍速いことが実測によって明らかにされている。これは先にのべたように、主として立体障害によるが、糖においても、同じ理由によりアルドースに比較してケトースの反応が、遅いことが知られている⁵¹⁾。

有機合成の分野では、シッフ塩基生成反応を応用した反応は、引き続き述べるシッフ塩基を中間体とする反応にも関係するが、スクラウブ合成と、その類似反応によるキノリンやキナルジンの合成^{52,53,54)}、あるいはマンニッヒ反応などと共に、アニリン-ホルムアルデヒド樹脂、尿素-ホルムアルデヒド樹脂の合成における合成樹脂の合成の分野で、報告例が多い⁵⁵⁾、その他多数)。これらの反応については、反応機構が詳細に調べられており、メイラード反応の参考になる点が多いが、紙面の都合で詳細は述べない。

以上、中間体であるシッフ塩基の生成に関して述べてきたが、引き続きシッフ塩基を中間体とする反応は以下のとおりである。

(4) シッフ塩基を中間体とする反応

(a) エナミン化

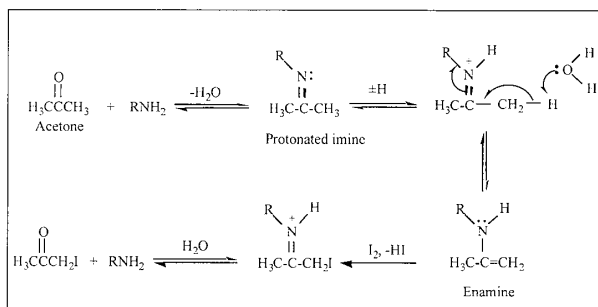
カルボニル化合物の反応に、エノールを中間体とする反応は前述したとおり、非常に多

い^{27,32)}。この場合、 α -炭素に結合した水素がプロトンとして解離するが、この反応においては触媒として、酸や塩基が必要である。アミンは弱い塩基であり、弱いながら塩基としての触媒作用をもつ。しかし、 α -水素がプロトンとして解離する反応において、アミンの中で、第三級アミンはその塩基性に対応した触媒効果を示すのみであるが、第一級アミンや第二級アミンは、その塩基性から予想される反応の 10^2 から 10^6 倍という大きな触媒作用を示す²⁸⁾。この触媒作用は、アルドラーゼなどの触媒作用の基本反応であることが明らかになってきたため、その機構を調べ、酵素類似の反応を有機合成に応用するため、多くの研究者によって調べられてきたことは上述した通りである。生体内構成成分の中で、コリンを代表とする多くの三級アミンが存在するが、反応性の低いアミンを生体は機能発現に応じて、巧みに利用しているように思われる。いずれにしても、これらの一級および二級アミンはカルボニル化合物とシッフ塩基を生成する。Benderら⁵⁶⁾は、反応はエノール化と基本的に同じ反応であると予想し、さらにそのエノール化はアセトンの α 位のヨウ素化反応における一級アミンの触媒作用と同じであることに着目して、その反応を調べ、第29図に示すような反応機構を提示した。シッフ塩基の生成する反応は、すでに詳述したのでここでは述べないが、重要であるのは、 α 水素の離脱において、シッフ塩基を中間体として、引き続いていくつかの重要な中間体を経る反応が起こることである。最も重要な化合物は、イミンがプ

ロトン化した、いわゆる“プロトン化イミン中間体”である。このプロトン化イミンは、反応の活性種と考えられている。

一般にシッフ塩基のpK値はN-イソブチリデンメチルアミンが6.88であるように(前述)7付近にある。このことは、シッフ塩基がそのpK値、すなわち中性領域で容易にプロトン化されることを意味している。このようにして、プロトン化されたシッフ塩基(プロトン化イミン)の窒素は、当然ながら、強力な電子受容の中心となり、求電子反応により反応式に示したようにエナミンが生成する。一般に熱力学的にはシッフ塩基の方がエナミンに比較してエネルギーが低く、安定であり、エナミンが加水分解されるときには、律速段階で一旦シッフ塩基にもどり、分解されることが知られている⁵⁷⁾。この際に、酸触媒作用を受けるとされているが、事実シッフ塩基からエナミンが生じる際には、一般酸および塩基触媒作用を受ける反応機構が証明されている⁵⁸⁾。このことは、食品や生体内メイラード反応の進行の場合において、同時に存在するカルボン酸などの酸が触媒として、影響すると考えられる。また、シッフ塩基のシス、トランス異性体がエナミン化に影響するなどの報告もある⁵⁹⁾が、いずれにしてもこの問題は、まだまだ未解決な点が多い。

シッフ塩基の共役酸がエナミン化する速度は、エノール化と同様、 α 水素の交換速度で測定されているが、たとえばアセトンのエノール化とエナミン化を比較して調べたBenderら⁵⁶⁾の報告によると、アセトンの純水溶液のみの場合の α 水素の交換速度は極めて遅いが、アセトンが塩酸存在のような強酸のもとでプロトン化して共役酸になると、何も加えない水の場合に比較して、 10^{11} 倍以上(1.9×10^{11})という交換速度が得られる。これがグリシンやメチルアミンのイミン(シッフ塩基)となり、プロトン化して共役酸となると、 10^8 から 10^9 倍という速度上昇が得られるという(それぞれ 2.6×10^8 および 3.3×10^9)。エノール化に比較してエナ

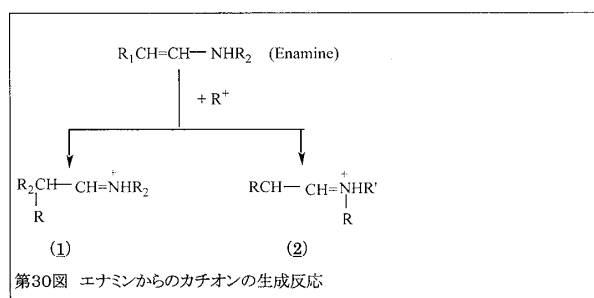


第29図 イミンの生成と引き続くエナミン化反応

ミン化の速度は若干遅いが、たとえば酵素の場合、様々な反応上昇のメカニズムが存在し、結果的にエノール化に勝る反応速度が得られている⁶⁰⁻⁶⁵⁾。メイラード反応においては、複雑な反応系である食品や生体内で、エナミン化は酵素反応に見られるような速度上昇あるいは干渉があると考えられる。いずれにしても、シッフ塩基を中間体とすることで、カルボニル化合物が強酸、あるいは強塩基の条件で見られる α 水素の交換反応の速度が、中性領域で得られるようになることを、意味している。その理由はすでに述べたとおり、中性領域で容易にシッフ塩基が生成すること、およびシッフ塩基のpK値が7付近で、中性領域で容易にプロトン化されること、さらにそのプロトン化シッフ塩基が強力な電子受容の能力をもつためである。

(b) エナミンを経る反応

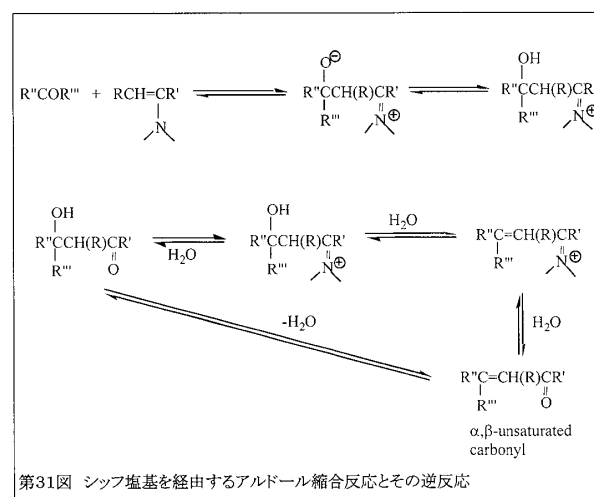
カルボニル化合物の強酸、強塩基条件下でのエノール化に相当する、シッフ塩基のエナミン化による引き続く反応は、エノール化を経る反応であるとみなすことができる。一級アミンを出発物質とする場合におけるエナミン化そのものは、メイラード反応にみられるように、反応が極めて複雑で、副反応も多いため、合成有機化学の分野では注目されることはほとんどなかった。しかし、二級アミンのエナミンは比較的安定であり、合成中間体として重要視され、多くの研究が行われている⁶⁶⁾。その基本的な反応機構は、一級アミンおよび二級アミンを出発とする反応で共通であるため、二級アミンに関するエナミンを中間体とする合成反応に関する研究報告からは、メイラード反応を理解する上で、多くの情報が得られる。その共通の反応は、第30図のとおり求核付加反応である。すなわち、エナミンに陽性に荷電した化合物が付加して、エナンモニウムイオン(1)あるいはイミニウムカチオン(2)を生成する^{67,68,69)}。



この反応を基本として、多様な化合物が生成される。その一部は構造が明らかになっているが、一部であることを強調したい。以下にのべるいくつかの反応もその代表的なものである。

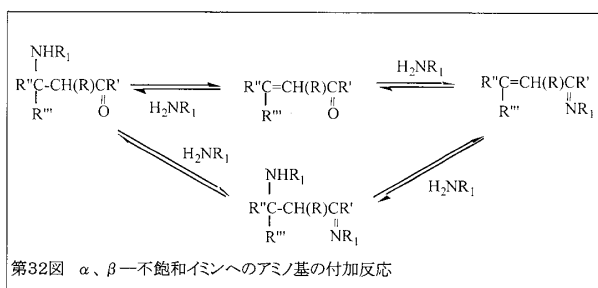
(C) アルドール縮合および逆アルドール縮合反応

言うまでもなく、アルドール縮合反応は活性メチレンの反応である。前述したように、 α 水素がプロトンとして離脱してエノール化してカルボアニオンが生成し、ついでこれがカルボニル炭素に付加して新規な炭素-炭素結合が生成する。いずれも酸あるいは塩基触媒がなければ、中性付近で進行する反応ではない。アミンの触媒反応では、Westheimerら^{70,71,72)}はジアセトンアルコールの逆アルドール反応において、初めてシッフ塩基中間体を経る触媒反応を示唆した。反応式は第31図に示した通りである。このアルドール逆反応においても、第一級アミンは極めて強い触媒効果を示し、第三級アミンはその



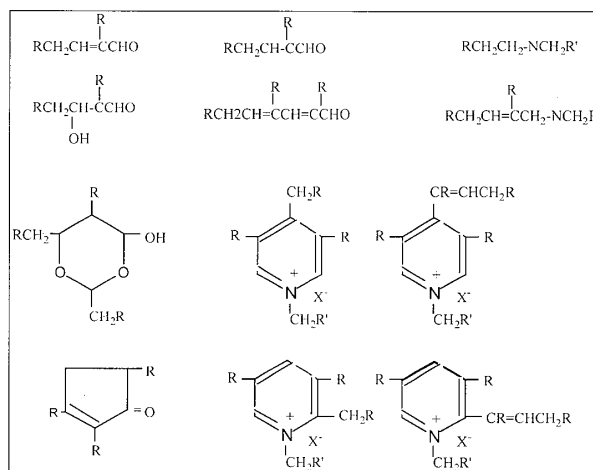
塩基性に依存するのみであるため弱い。律速段階は、炭素-炭素結合の解裂の段階と考えられている。

アルドール縮合によって生成した α 、 β -不飽和アルデヒドは、一方で上述したような求核付加化合物を与える。これらの中で、 α 、 β -不飽和アルデヒドに再び一級アミンの付加することによって生成する、 α 、 β -不飽和イミン、および β 陽性炭素へのアミンの付加物は、次式で示したように、メイラード反応における重要な中間体である。すなわち、メイラード反応は一般化された反応ではなく、多様な連続反応とみなすことができるが、中間体となる生成物がそれぞれ反応性に富むため、引き続いて反応することを前提としなければならない。



その他にも、シッフ塩基を中間体とする反応には数多くあり、代表的な反応は脱炭酸^{27,32,73)}、シス-トランス異性化^{74,75,76)}などが知られている。シッフ塩基からデオキシオゾンを経るストレッカー分解も代表的な反応の一つであり、とくにこの反応は反応性の高い脂肪族カルボニルを生成する反応であることから、注目されてきた^{77,78,79)}。ここでは紙面の関係で詳細は述べない。しかし、単純な脂肪族アルデヒドと一級アミンのシッフ塩基を中間体とする反応生成物は多様であるが、さらにその反応条件を変えることによって、その生成物の性質が変化し、これを考慮すると結果的に無数の生成物が生成する。しかし、その生成物の詳細はほとんど明らかにされていない。反応は複雑であるが、一般化した反応機構を提示できるような研究が

待たれているように思われる。一部であるが、私たちの研究によって明らかにされたものを含めて、その代表的ないくつかの反応例を第33図に示した⁸⁰⁻¹⁰⁰⁾。



第33図 シッフ塩基を中間体として生成する代表的な環状化合物

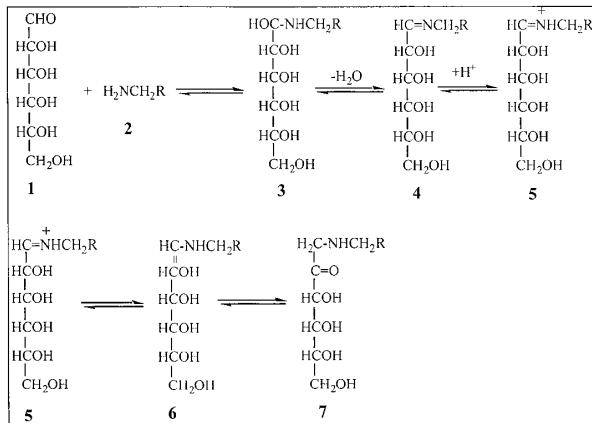
(5) 一級アミン (アミノ基) とアルドースあるいはケトースの反応

一級アミンの関わるアルドースの反応は、基本的にはケトースの反応と同じであり、また脂肪族カルボニル反応とも同じである。しかし、アルドース自身がアルドール縮合反応生成物であるから、反応はより複雑である。

(a) 一級アミンとアルドースの反応

初期の反応では、アルドースの遊離のアルデヒド型 (1: ポリヒドロキシアルデヒド) のカルボニル炭素に一級アミン (2) が求核付加して、先にのべた脂肪族アルデヒドと同様にヒドロキシルアミン (3) を経てシッフ塩基 (4) が生成される。シッフ塩基は容易にプロトン化し、そのプロトン化シッフ塩基 (イミン) (5) が強力な電子受容体となってエナミン (6) が生成するが、アルドペントースの場合は OH 基との間で、同時にエノール構造となるため、エナミノールと言われている。エナミノールは比較的安定なケトアミン (またはケトースアミン) (7) (グルコースを出発物質とした場合は、フルクトース

の構造をもつため、フルクトシルアミン（またはフルクトースアミン）、またラクトースであればラクチュロシルアミン（同様にラクチュロースアミン）と平衡関係にある。この一連の反応はアマドリ転移反応と称され^{101,102,103}、ケトアミンをアマドリ化合物と称することもある。また、ここまでの反応が、メイラード初期反応といわれており、ケトアミンが準安定であるために、糖濃度に依存し、また反応時間と温度条件依存して進行するため、メイラード反応の指標物質としても化学的に測定された例が多い。



第34図 一級アミンとアルドースの可逆的反応

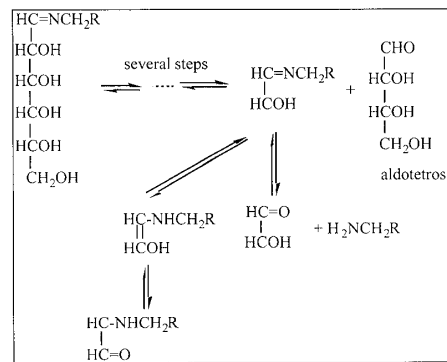
さらに、メイラード反応は糖と一級アミンの反応により褐色の色素を生成する共に、様々なフレーバーの生成の原因となっていることが知られている。この場合、ケトアミンは重要な中間体であると考えられている。

一旦ケトアミンが生成されてからの反応は極めて多様である。その反応を全て述べることは不可能であり、またその反応生成物の全てを理論的にも、また実証および検証することもほとんど不可能である。現在のところ、わずかに同定されている化合物からその反応機構が論じられているにすぎない。しかし、反応の物理化学的な考察から、優先する反応、生理的に意味をもつ反応とその反応機構は精力的に研究されている。ケトアミンを中間体とする反応の一部は、以下のとおりである。ここではそれぞれの反応

を独立した反応のように取り扱っているが、事実はこれらの反応は競争反応であり、かつ協奏反応であり、さらに連続反応であることに留意しなくてはならない。

(b) 逆アルドール縮合反応

アルドースはすでに述べたように、ポリアルドール縮合反応生成物とみなすことができる。Westheimer ら⁷⁰が報告しているように、逆アルドール縮合反応において、シッフ塩基の触媒機構が明らかになっているが、構造から明らかなように、以下に述べるように、ケトアミン中間体は逆アルドール縮合反応の中間体でもある。また、逆アルドール縮合反応によって生成する第35図に述べた化合物は、全て反応性の高い反応中間体であることは重要であり、すべての化合物は出発物質のアルドースに比較しても反応性は理論的にも極めて高い化合物ばかりである。このような見地から、当然各種の求核付加反応による複雑かつ多様な反応がおこる。

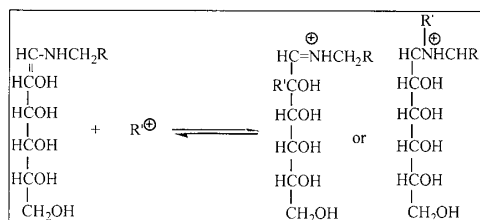


第35図 アルドースのシッフ塩基を中間体とする逆アルドール縮合反応

(c) エナミノール中間体への求核付加反応

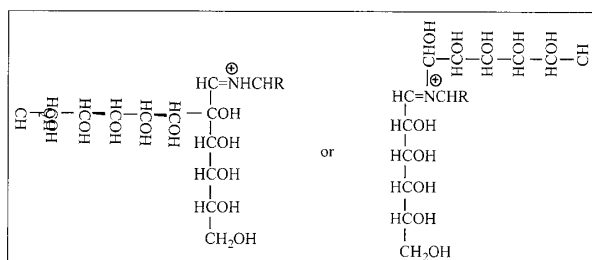
ケトアミンは同時にエナミノールと平衡関係にあるが、ケトアミンは易反応性のエナミノールに比較して極めて安定であることもあり、反応定数はケトアミンの方へ大きく傾いている。しかし、エナミノールの反応性、特に求核付加反応は様々な場面が想定出来るので、その代表的な反応についてのみ次に記載した。すなわち、

前述したエナミンと同様、陽性の化合物はエナミンと結合してイミニウムカチオンとエナンモニウムカチオンを生成する。したがって、反応は第36図の通りである。



第36図 エナミノール中間体への求核付加反応

本反応は褐色の色素を生成するメイラード反応の本質であり、いわゆる“褐変反応”の中心的な反応と考えている報告もある。実のところ、褐変反応の生成物（メラノイジン）の本体も、明らかになっていない。元素分析の結果、あるいは機器分析の結果から様々な生成物が推定されているが、褐変の機構は理論的には第37図のとおりであるという。反応機構としては良く理解できるが、褐色の色素の発色団が明確ではないため、未解明の問題が残されている。褐色の色素であるメラノイジンは発色団を含めて、後述する。

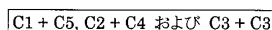


第37図 メラノイジンの構造

d) アマドリ化合物（ケトアミン）の一級アミンによる求核付加反応および類似反応

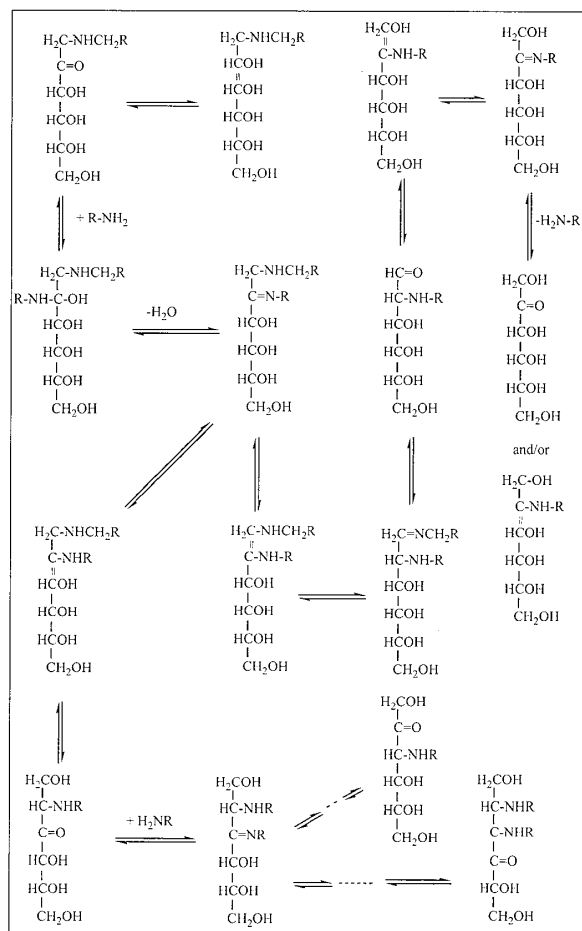
先ほどの1,2-エナミノールでも述べた反応と本質的には変わらないが、結論的には、ケトンに由来するカルボニル炭素に一級アミンが付加して次式に見られるような、1,2-ジエナミンを生成する反応が主反応と考えられている。

反応は機構で示したように、さらに進行し、例えばフルクトースの生成も起こる。ここで重要であるのは、それぞれの化合物が逆アルドール縮合反応を起こし、反応機構から類推されるような、炭素数6個のグルコースからは第38図のような組み合わせのフラグメンテーションが起こる。



第38図 アルドースのフラグメンテーション

それぞれのフラグメンテーション物質は、引き続き同様な反応によってさらにフラグメンテーションを起こしたり、一方でアルドール縮合反応を含めた求核付加反応によって、第39図にその例を示したように、極めて多様な生成物を与える。

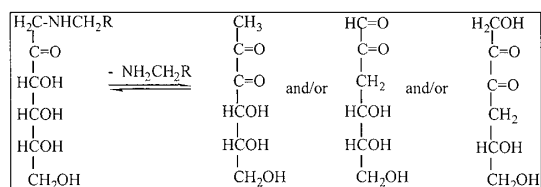


第39図 アルドースのシッフ塩基を中間体とする代表的な反応

本反応機構は、主要な部分について述べたに過ぎない。理論的には、反応はさらに引き続き起こる。これらの化合物全てを記載することはその機構と共に生成物の多様性から不可能であるが、第 39 図に示した式から、様々な生成物を誘導する反応式を、必要に応じて考察することができる。

e) デオキシカルボニル化合物の生成

メイラード反応の重要な中間体であるアマドリ化合物そのものは 1-デオキシ体であるが、エンジオールあるいはエナミノール中間体を経てから脱アミン反応によって、1-デオキシ 2, 3-ジケトース (1-デオキシオゾン) あるいは 3-デオキシ-1, 2-アルドケトース (3-デオキシオゾン)、また 4-デオキシ-2, 3-ジケトースも類似の反応によって生成する¹⁰⁴⁻¹⁰⁸⁾。ケト-エノール互変異性体を考慮すれば、非常に多くの種類の生成物を示すことが可能であるが、代表的なものとして、第 40 図の式に示すにとどめる。



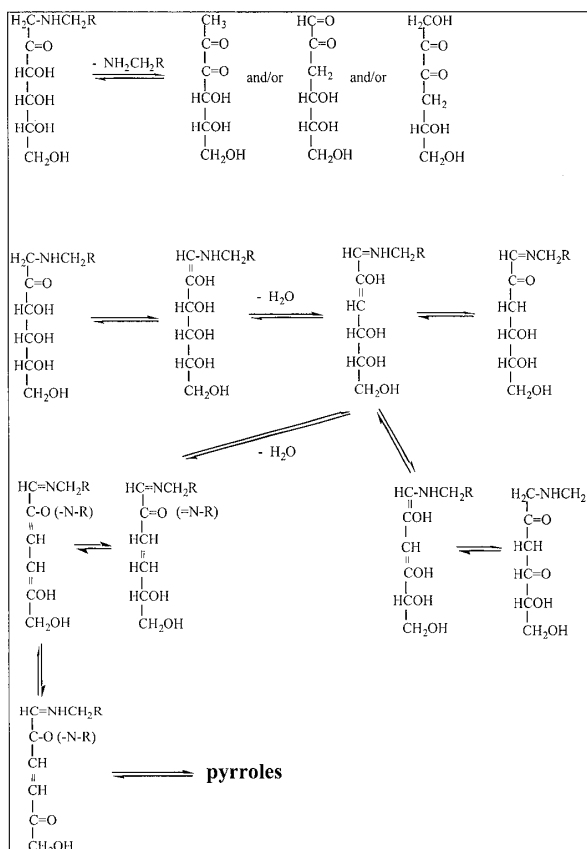
第40図 デオキシカルボニル化合物の生成機構

1-デオキシオゾンあるいは 3-デオキシオゾンはそれ自身が反応性が高く、脱水反応や一級アミンとのイミンを生成して、多様な生成物を与える。

f) 脱水反応

アマドリ化合物の脱水反応によって生成したと考えられる、様々な種類のピロール類がメイラード反応によって生成することが、これらの化合物の同定によって明らかにされている。基本的な反応は、今まで述べてきた反応で理解できるが、酸触媒反応が関わるため、反応機構に

若干の説明を加えてみた。代表例であるが、反応は第 41 図に示した様に進行すると考えられている。

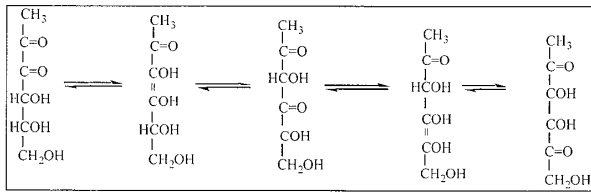


第41図 脱水反応

g) オゾンを経た中間体とする反応

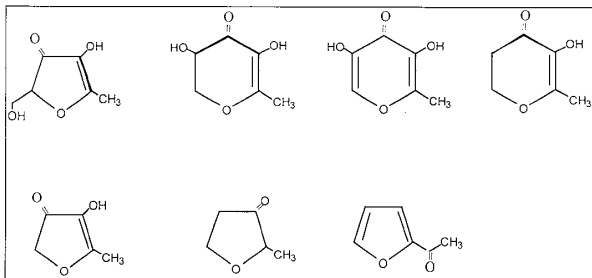
オゾン類を経た中間体とする反応についても理論的には無数の反応機構が存在する。しかし、その反応は反応エネルギーに支配され、その結果生成物の生成割合から見た予想は立てられるが、厄介なことに、合成有機反応のように、収率とか反応条件が重要であるのではなく、反応生成物とその生成量の多小に関わらず、食品としてあるいは生体として、生理的な意味をもつか否かが決定的な意味をもつ。したがって、エネルギー的な反応の記述は生物を扱う上ではあまり意味が無い。オゾンを経た中間体とする反応の生成物および生成機構については、こうした意味からあまり重要でなく、どのようなフレーバー成

分が生成するか、どのような生理あるいは機能的物質が生成するかが重要である。ここでは、代表的な反応について、1-デオキシ-2,3-ジケトンを経る反応について、説明する。反応機構の一端は第42図の式のとおりである。注意しなければならないのは、多くの互変異性体が反応に関わっていることであり、これを全て記述することは現実的でないため、これら多くは省略している。



第42図 デオキシケトンを経る可逆的反応

これらの中間体を経る反応、とくに分子内環化反応を含む求核付加反応は、その生成物は多様であるが、その構造式の一端を以下に示した。これらの環状化合物は反応性に富むため、食品分野ではメイラード反応によるフレーバー成分の生成の中心的な反応¹⁰⁹⁻¹¹³⁾であるばかりでなく、硫化水素を含めたSH基との反応による強烈な臭い成分の生成^{114,115)}、タンパク質の架橋構造の構築^{116,117)}、活性酸素種による二次的な不安定化合物のプリカーサー（前駆物質）になることが知られている^{118,119)}。また、前述したが、ストレッカー分解にも関わっている。



第43図 デオキシケトンを経る中間体として生成する環状化合物の代表例

h) アドバンスドグリケーションエンドプロダクト (AGE)

生体におけるメイラード反応によるタンパク質の修飾は、タンパク質の栄養的な、あるいは加齢に伴うダメージをもたらすため、それだけで重要な課題である^{120,121)}。また、生成する化合物の中で、反応性のない化合物はタンパク質の中に蓄積されて行くため、タンパク質のダメージの指標物質として注目されている。

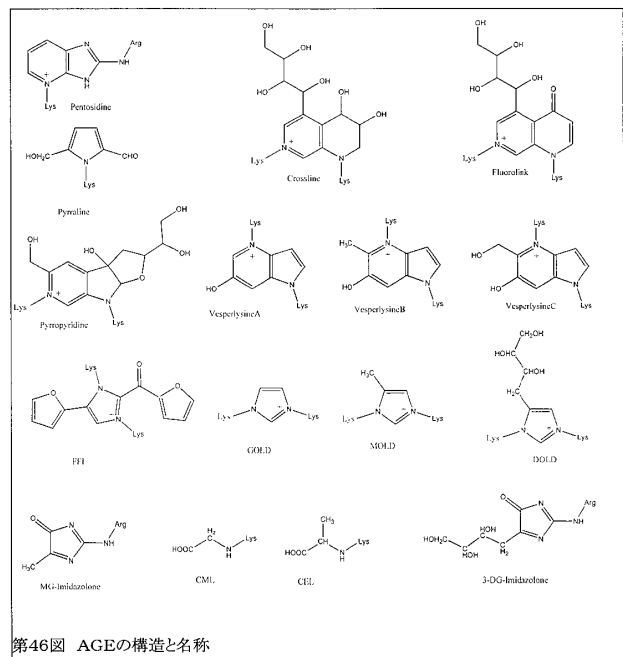
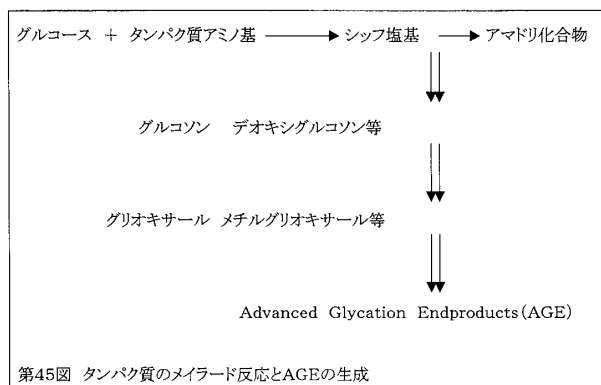
いままで、メイラード反応を一級アミン、とくにタンパク質のリジン残基のε-アミノ基を考慮において述べてきた。しかし、カルボニル化合物が糖ばかりでないと同じように、様々な化合物がカルボニル化合物と反応する。ヒスチジン、アルギニンあるいはスルフヒドリル含有アミノ酸などもその対象となる。ピラリンやペントシジンは酸化を伴って生成されるため、厳密なメイラード反応生成物といえないが、酸化によって安定化されるため、タンパク質のダメージのプローブとして、またあるものはタンパク質の架橋物質として注目されている^{122,123)}。いわゆる“アマドリ化合物”の酸化的解裂によって生成するカルボキシメチルリジンもこのような目的物質である¹²⁴⁾。これらはメイラード反応の不可逆的な最終的な生成物と考えられていることから、アドバンスドグリケーションエンドプロダクト (AGEs) と総称されている。

AGEの生成するメカニズムは、いわゆるメイラード反応の初期反応と呼ばれる可逆的な反応が起こり、この初期反応を経由していわゆる不可逆的な反応に進行して生成すると考えられている。その反応のメカニズムは概略して示せば、第45図のように示すことができる。

AGEについて、今まで構造が明らかになった成分を第46図に一括して示した。構造から、グルコースとリジン以外に、アルギニンの関わったものもあり、アルギニンがメイラード反応の基質であることがわかる。また、反応には活性酸素種も関わった化合物も存在する。このことは、メイラード反応に活性酸素が反応種として作用することを示しており、このことから本反応をグリコオキシデーションと総称するこ

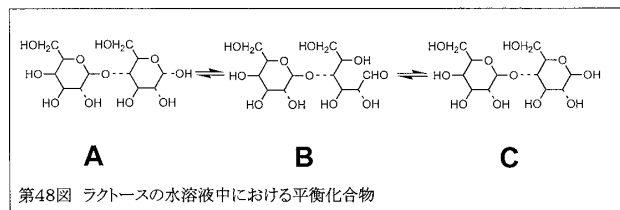
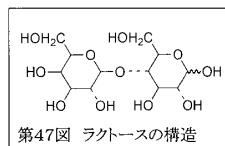
とが提案されている。これらの中で、ペントシジンは糖尿病腎症や腎炎のマーカーとして最も注目されている成分であり、ペントース、リジンおよびアルギニンが反応基質として、さらに活性酸素による酸化過程を経て、このような構造の成分が、タンパク質の架橋を形成する形で蓄積してくる。モデル反応からグルコースやアスコルビン酸からも誘導されることが知られており、その反応機構は糖尿病合併症の発症のメカニズムと共に興味を持たれている。中でもメイラード反応そのものが活性酸素発生系であることとの関連が注目されている。

これらの化合物は、腎炎などの糖尿病合併症のマーカーとして多くの研究例が報告されているが、一方でタンパク質の異常な架橋を形成することから、合併症の発症の原因の一つとも考えられており、これらの化合物の生成しないことを目標とした糖尿病治療薬や合併症遅延薬の開発が活発に行われているのが現状である。しかしながら、一般にこのような治療の期待される医薬品は同時に生体が持ち合わせている合目的なシッフ塩基生成反応を阻害したり干渉するため、困難なことが多く、アミノグアニジンのような最終段階まで研究が推進されたにもかかわらず、破棄されたものも多い。私たちは、ピロキサミンの持つ異常タンパク質の正常化反応を化学的に明らかにした研究や、尿素の持つAGE生成阻害作用のメカニズムの解明などを行っているところである。

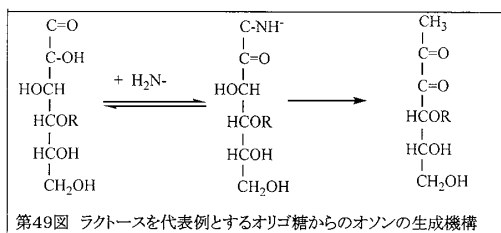


(6) オリゴ糖の関わる Maillard 反応

オリゴ糖の関わる Maillard 反応の最大の特長は、ラクトースを例（第 47 図）にとれば明らかかなように、グルコース残基の 4 位が修飾されていることにより、メイラード反応はグルコースと異なった反応がおこる（第 48 図）。ここでは、ラクトース (4-O-β-D-galactopyranosyl-D-glucose) の立体構造と水溶液中における平衡関係の構造式を、共にミルズの構造形式を用いて図示して、その反応の理解をしながらその初期反応について説明を加えている。

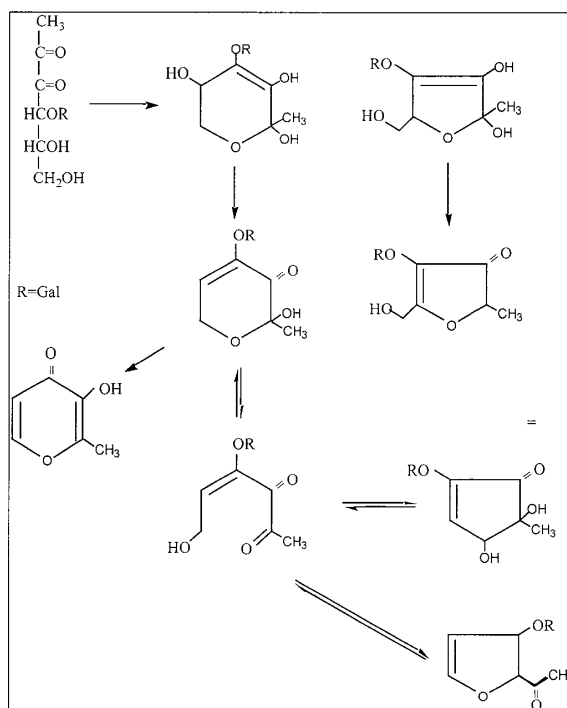


ラクトースもラクチュロシルリジンと称されるアマドリ化合物は中間体として生成するが、その後の反応が4位に水酸基が存在しないことによる反応の著しく制約を受ける^{125,126,127}。他の2糖およびオリゴ糖についても様々であるが、その結合部位による反応の制約をうけて単糖とは異なった反応が進行する(第49図)。



1-デオキシオソンが生成されてからは、いわゆる“エノール化”を経て環化すると以下のような5あるいは6員環化合物が生成される。理論的には、アマドリ化合物からはこの反応以外のいくつかの可能性のある反応機構があげることができる。また、生成したこれらの化合物を中間体として、さらに一級アミンが付加して、4級のピリジニウム化合物やジヒドロオキソピリジン環化合物の生成することが予想される。しかし、現在のところ、これらの生成物の生成に関する報告は見当たらないようである。さらに、前述したように、3-デオキシオソンが関わる反応を考慮しなければならない。1-デオキシオソンとは、まったく異なった生成物を与える。最近、スキムミルクパウダーやホエーパウダーの酵素分解生成物の中に、ラクチュロースリジン、ピラルリジン、フルクトースリジンが検出されたと同時に、ジヒドロオキソピリジン環化合物である、マルトシンが検出されたと報告されている¹²⁸⁾。

類似の反応は生体内では、共通して起こると考えられる。生体の場合、生体成分にはリジン以外に、一級アミンを含む成分はホスファチジルエタノールアミンを代表とするリン脂質や、多くのSH基、あるいはヒスチジン、トリプトファンなどの反応基を有する化合物が多い。一



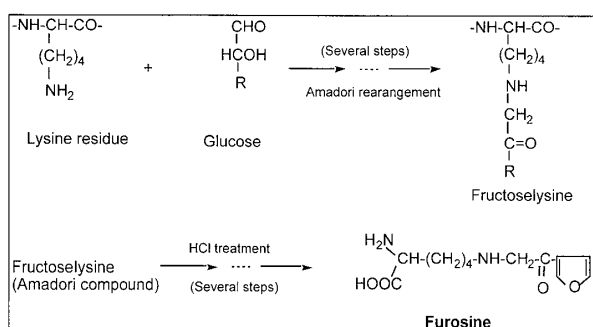
第50図 オリゴ糖のオソンを中間体とする環状化合物の生成

方、生体においては、糖ばかりでなく様々なカルボニル化合物が共存する。たとえば、飲酒によるアセトアルデヒド、喫煙によるホルムアルデヒドあるいは脂質酸化による脂肪族アルデヒド、などである。このような脂肪族アルデヒドの反応性は糖などに比較して極めて高く、タンパク質やリン脂質などの一級アミンと反応して、褐色の色素ばかりでなく、重合化を引き起こす。これらについては、脂肪族カルボニル化合物の関わるメイラード反応ということもできる。

(7) メイラード反応物の検出

メイラード反応生成物は熱的な経歴を示す指標となる。検出は、現在第51図の反応機構によるアマドリ化合物から酸処理によって生成する、フロシンおよびピリドシンの検出と定量が行われている^{129,130)}。

Maillard 反応の検出のための生成物はこの反応物以外にもいくつか提案されており、その一つには同反応によって蛍光物質の生成することが注目されている。蛍光物質の検出は比較的簡便であり、感度の上昇次第によってはこれ



第51図 メイラード初期反応のアマドリ化合物の定量に利用されるルロシンの合成

を利用した検出法も可能であろう。その他3-デオキシオソンを定量する方法¹³¹⁾、AGEを定量する方法¹³²⁾などがある。

紙面の関係で、尽くし切れないところがありにも多いと感じている。また、解説文という性格から、あまりにも基礎的なことに重点を置きすぎた。あまりにも紙面が多くなりすぎた嫌があるので、糖尿病とメイラード反応について、臨床に焦点を当てた内容を別の機会に解説したいと考えている。末筆ながら、執筆の機会を与えていただきました、仙台大学に感謝申し上げます。

文 献

- 1) Reynolds, T.M. *Adv. Food Res.*, 14,167(1965).
- 2) Ledl, F. and Schleicher, E., *Angew. Chem.*, 6,565 (1990).
- 3) Namiki, M. *Adv. Food Chem.*, 32,115(1988).
- 4) Pizzi, G.P., *Maillard Reaction in Food and Health*, (1998).
- 5) Maillard, L.C., *Hebd. Seances Acad. Sci.*, 154,66(1912).
- 6) Speck, Jr. J.C., *Adv. Carbohydr. Chem.*, 13,63 (1958).
- 7) Wolfrom, M.L. and Lewis, W.L., *J. Amer. Chem. Soc.*, 50,837(1928).
- 8) Ohno, Y. and Ward, K., *J. Org. Chem.*, 26,3928 (1961).
- 9) Harris, D.W. and Feather, M.S., *Carbohydr. Chem.*, 30,359(1973).
- 10) Curtius, H.C., Muller, M. and Vollmin, J.A., *J. Chromatog.*, 37,216(1968).

- 11) Anet, E.F.L.J., *Adv. Carbohydr. Chem.*, 19,181 (1964).
- 12) Konner, J. and Richards, G.N., *J. Chem. Soc.*, 1784(1954).
- 13) Machell, G. and Richard. G.N., *J. Chem. Soc.*, 1924(1960).
- 14) Goto, R. Hayami, J. Kudo, K. and Otani, S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 34,753(1961).
- 15) Richards, G.N. and Sephton, M.H., *J. Chem. Soc.*, 4492(1957).
- 16) Otani, S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 38,1873(1965).
- 17) Harris, J.F., *Carbohydr. Res.*, 23,207(1972).
- 18) Shaffer, P.A. and Friedeman, T.E., *J. Biol. Chem.*, 86,345(1930).
- 19) Stone, W.E. and Tollens, B., *Ann. Chem.*, 249,227(1888).
- 20) Shaw, P.E., Tatum, J.H. and Berry, R.E., *Carbohydr. Res.*, 5,266(1967).
- 21) Ito, H., *Agric. Biol. Chem.*, 41,1307(1977).
- 22) Mills, F.D., Weisleder, D. and Hodge, J.E., *Tetrahedron Lett.*, 1243(1970).
- 23) Bender, M.L., "Mechanism of Homogeneous Catalysis from Protons to Proteins," John Wiley & Sons, Inc., New York (1971).
- 24) Bruice, T.C. and Benkovic, S.J., "Bioorganic Mechanism," Benjamin, Inc., New York, Vol. 2, Chapt. 8(1966).
- 25) Jencks, W.P., "Catalysis in Chemistry and Enzymology," McGraw-Hill Book Co., New York (1969).
- 26) Westheimer, F.H., *Methods Enzymol.*, 14,231 (1969).
- 27) Hine, J., "Physical Organic Chemistry," McGraw-Hill Book Co., New York 2nd ed.(1962).
- 28) 太垣和一郎、"Bioorganic Chemistry"化学増刊 56、化学同人、K.K. 東京 (1972).
- 29) Grazi, E., Chang, Y. and Horecker, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.*, 47,1949(1961).
- 30) Hamilton, G., Westheimer, F.H., *J. Amer. Chem. Soc.*, 81.6332(1961).
- 31) Fisher, E., Kent, A.B., Snyder, E.R. and Krebs, E.G. *J. Amer. Chem. Soc.*, 80,2096(1958).; Fasella, P., *Ann. Rev. Biochemistry*, 36,641(1967).; Ivanov, V.I., Karpeisky, M.Y., *Adv. Enzymol.*, 32.21(1969).
- 32) Cram, D.J. "Fundamentals of Carbanion Chemistry," Academic Press, Inc., New York

- (1995).
- 33) Jencks, W.P., *Progr. Phys. Org. Chem.*, 2,63(1964).
- 34) Jencks, W.P., *J. Amer. Chem. Soc.*, 81,475(1959).
- 35) Codes, E.H., Jencks, W.P., *J. Amer. Chem. Soc.*, 85,2843(1963).
- 36) Stewart, T.D., King, H.P., *ibid.*, 55,4823(1933).
- 37) Amaral, L.D., Sandstrom, W.A. and Codes, E.H., *ibid.*, 88,2225(1966).
- 38) Codes, E.H. and Jencks, W.P., *ibid.*, 84,832(1962).
- 39) Codes, E.H. and Jencks, W.P., *ibid.*, 84,4319(1962).
- 40) Conant, J.B., and Bartlett, P.D., *ibid.*, 54,2881 (1932).
- 41) Bell, R.P., "The Proton in Chemistry," Cornell Univ. Press, Ithaca, N.Y. (1959).
- 42) 太垣和一郎, "酵素反応のしくみ", 東京化学同人 (1971).
- 43) Reimann, J.E. and Jencks, W.P., *J. Amer. Chem. Soc.*, 88,3973(1966).
- 44) Codes, E.H. and Jencks, W.P., *ibid.*, 84,826(1962).
- 45) Volkova, N.V., Shilov, E.A. and Yasnikov, A.A., *Ukr. Khim. Zh.*, 31,56(1965).
- 46) Bender, M.L. and Williams, A., *J. Amer. Chem. Soc.*, 88,2502(1966).
- 47) Williams, A. and Bender, M.L., *ibid.*, 88,2508(1966).
- 48) Coward, J.K. and Bruice, T.C., *ibid.*, 91,5329(1969).
- 49) Hine, J., Craig, J.C., Underwood II, J.G. and Via, F.A., *ibid.*, 92,5194(1970).
- 50) Hine, J., Cholod, M.S. and Jensen, R.E., *ibid.*, 93,2321(1971).
- 51) Suyama, K. and Adachi, S., *Anal. Biochem.*, 162,325(1995).
- 52) Skraup, G.R., *Monatsh.*, 1,316(1880); 2,141 (1881); *Ber.*, 14,1002(1881).
- 53) Manske, H., Kulka, J.L.: "Org. Reactions," 7,59 (1944).
- 54) Manske, H., *Chem. Rev.*, 30,113(1942).
- 55) 小方芳郎 "有機反応論" 丸善, pp.261-276.
- 56) Bender, M.L. and Williams, A., *J. Amer. Chem. Soc.*, 88,2502(1966).
- 57) Coward, J.K. and Bruice, T.C., *ibid.*, 91,5329 (1969).
- 58) Coward, J.K. and Bruice, T.C., *ibid.*, 91,5339(1969).
- 59) Hine, J., Cholod, M.S. and Jensen, J.H., *ibid.*, 93,2321(1971).
- 60) Bell, R.P. and Fluendy, A.D., *Trans. Faraday Soc.*, 59,1623(1963).
- 61) Hine, J., Menon, B.C., Mulders, J. and Flachskam, Jr, R.L., *J. Org. Chem.*, 34,4083(1969).
- 62) Metzler, D.E., *J. Amer. Chem. Soc.*, 79,485(1957).
- 63) Guthrie, R.D., Jaeger, D.A., Meister, W. and Cram, D.J., *ibid.*, 93,5137(1971).
- 64) Snell, E.E., *ibid.*, 67,194(1945).
- 65) Schmidt, Jr., D.E. and Westheimer, F.H., *Biochemistry*, 10,1249(1971).
- 66) Cook, A.G., "Enamines; Synthesis, Structure, and Reactions," MerceL Dekker, Inc., New York and London, 1969.
- 67) Optiz, G., Hellmann, H. and Schubert, *Ann.*, 623,117(1959).
- 68) Stork, G., Terrell, R. and Szmuszkovicz, *J. Amer. Chem. Soc.*, 76,2029(1954).
- 69) Stork, G., Brizzolara, A., Landesman, H., Szmuszkovicz, J. and Terrell, R., *ibid.*, 85,207(1963).
- 70) Westheimer, F.H. and Cohen, H., *J. Amer. Chem. Soc.*, 60,90(1938).
- 71) Westheimer, F.H., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 39,401 (1940).
- 72) Pollack, R.M. and Stohbeen, D., *J. Amer. Chem. Soc.*, 94,2534(1972).
- 73) Brown, R.D., *Quart. Revs.*, 5,134(1951).
- 74) Patai, S. and Rappoport, Z., *J. Chem. Soc.*, 396(1962).
- 75) Lack, L., *J. Biol. Chem.*, 236,2835(1961).
- 76) Santiago, C. and Seltzer, S., *J. Amer. Chem. Soc.*, 93,4546(1971).
- 77) Stadman, F.H., Chichester, C.O. and Mackinney, G.J., *ibid.*, 74,1194(1952).
- 78) Wolfrom, M.L., Schlicht, R.C. Lauger, A.W. and Rooney, C.S., *ibid.*, 75,1013(1952).
- 79) Schonberg, A. and Moubacher, R., *Chem. Revs.*, 50,261(1952).
- 80) J. Thomas, D.F. Elsdon and S.M. Partridge, *Nature*, 200, 651(1963).
- 81) K. Suyama and S. Adachi, *J. Org. Chem.*, 44,1417(1979).
- 82) K. Suyama and S. Adachi, *J. Agric. Food Chem.*, 28, 546(1980).
- 83) A.E. Chichibabin, *J. Prakt. Chem.*, 1924, 107, 109, 122, 129, 132, 138, 145,154.
- 84) R.W. Lent, B. Smith, L.L. Salcedo, B. Faris and C. Franzblau, *Biochemistry*, 8,2837(1969).
- 85) M.A. Paz, D.A. Keith, H.P. Traverso and P.M. Gallop, *Biochemistry*, 15,4912(1976).
- 86) K. Suyama and F. Nakamura, *Agric. Biol.*

- Chem.*, 55,3147(1991).
- 87) K. Suyama and F. Nakamura, *Frot. New Horiz. Amino Acid Res.*, 397(1992).
- 88) K. Suyama and F. Nakamura, *J. Chem. Soc., Perkin trans. I*, 1007(1993).
- 89) F. Nakamura and K. Suyama, *Anal. Biochem.*, 223, 21(1994).
- 90) F. Nakamura and K. Suyama, *Arch. Biochem. Biophys.*, in submit.
- 91) R.P. Mecham, A. Entwistle, D.S. Wrenn and G.L. Senior, *Biochemistry*, 28,3716(1989).
- 92) R.M. Senior, G.L. Griffin, R.P. Mecham, D.S. Wrenn, K.U. Prasak and D.W. Urry, *J. Cell Biol.*, 99,870(1984).
- 93) K. Yamazaki, F. Nakamura and K. Suyama, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 186,1533(1992).
- 94) K. Yamazaki and K. Suyama, *J. Chromatog.*, in submit.
- 95) K. Suyama and K. Sasaki, unpublished data.
- 96) K. Suyama and F. Nakamura, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 170,713(1990).
- 97) K. Suyama and F. Nakamura, *Agric. Biol. Chem.*, 55,547(1991).
- 98) F. Nakamura and K. Suyama, *Frot. New Horiz. Amino Acid Res.*, 645(1992).
- 99) K. Suyama and F. Nakamura, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2,412(1992).
- 100) E.R. Stadtman, *Science*, 257,1220(1992).
- 101) Isbell, H.S. and Frush, H.L., *J. Org. Chem.*, 23,1309(1958).
- 102) Anet, E.F.L., *Australian J. Chem.*, 10,193(1957).
- 103) Adachi, S., *Chem. Ind.*, 956(1957).
- 104) Anet, E.F.L., *Australian J. Chem.*, 13,369(1960).
- 105) Machell, G. and Richards, G.N., *J. Chem. Soc.*, 1938(1960).
- 106) Anet, E.F.L., *Australian J. Chem.*, 16,270(1963).
- 107) Anet, E.F.L., *Adv. Carbohydrate Chem.*, 19,181(1964).
- 108) 加藤博通、山田靖宙、井坂健一、桜井芳人、日農化誌 33、412 (1961) .
- 110) Vernin, G. "Chemistry of Heterocyclic Compounds in Flavours and Aromas" John Wiley and Sons, New York. 1982.
- 111) Buttery, R.G., Ling, L.C., Teranishi, R. and Mon, T.R. *J. Agric. Food Chem.*, 25,1227(1977).
- 112) Whetfield, F.B. *Crit. Rev. Fd. Sci. Nutr.*, 31,1(1992).
- 113) Tressl, R., Grunewald, K.G. and Helak, B., *Flavor'81*, Walter de Gruyter & Co., New York, pp 397(1981).
- 114) van den Ouweland, G.A.M. and Peer, H.G., *J. Agr. Food Chem.*, 23,501(1975).
- 115) Gassor, U. and Grosch, W. *Z. Lebensm. Unters. Forsch.*, 186,489(1988).
- 116) Pongor, S., Ulrich, P.C. Bencsath, F.A. and Cerami, A. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 264,21597(1984).
- 117) Klein, E., Ledl, F., Bergmuller, W. and Severin, T., *Z. Lebensm. Unters. Forsch.* 194,556(1992).
- 118) Lyons, T.L. "Maillard reactions in chemistry, food, and health" Ed. by Reineccius, G.A. et al., Royal Soc., Chem., Cambridge, pp 281-285(1996).
- 119) Bucala, R., Makita, Z., Koschinsky, T., Cerami, A. and Vlassera, H., *ibid.*, pp286-299.
- 120) O'Brien, J. and Morrissey, P.A. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 28,211(1989).
- 121) Hurell, R.F. "Human Nutrition and Physiology" Fonot, P.A. et al ed., Birkhauser verlag, Boston, PP. 245-258(1990).
- 122) Monnier, V.M., *J. Geront.*, 45,B105(1991).
- 123) Hayase, F., Nagaraj., R.H., Miyata, S., Njoroge, F.G. and Monnier, V., *J. Biol. Chem.*, 264,3758(1989).
- 124) Fu, M. Knecht, K.J., Thorpe, S.R., and Baynes, J.W., *Diabetes*, 41,42(1992).
- 125) Kramholler, B., Pischetsrieder, M. and Severin., T., *J. Agric. Food Chem.*, 41,347(1993).
- 126) Kramholler, B., Pischetsrieder, M. and Severin., T., *Z. Lebensm. Unters. Forsch.*, 197,227(1993).
- 127) Ledl, F., Ellrich, G. and Klostermayer, H., *ibid.*, 182,19(1986).
- 128) Pischetsrieder, M. and Severin, T., "Maillard reactions in chemistry, food, and health" Ed. by Reineccius, G.A. et al., Royal Soc., Chem., Cambridge, pp 37-42(1996).
- 129) Buser, W., *J. Chromatog.*, 34,363(1985).
- 130) Chiang, G.H., *J. Agr. Food Chem.*, 31,1373(1983).
- 131) Fujii, E., Iwase, H., Ishii, K., Yamaji, Y. and Hotta, K., *J. Chromatog. B*, 660,265(1994).
- 132) Horiuchi, S., *J. Biol. Chem.*, 266,7329(1992).

(平成 18 年 7 月 3 日受付,平成 18 年 9 月 19 日受理)