

## 生活習慣病予防および健康寿命延伸における 新規ターゲット Toxic AGEs (TAGE)

竹 内 正 義\*

金沢医科大学総合医学研究所先端医療研究領域糖化制御研究分野

**要 約**：筆者はこれまで四半世紀に渡って糖化蛋白質研究を遂行し、体内では色々な経路から様々な終末糖化産物 (advanced glycation end-products, AGEs) が生成されていることを明らかにしてきた。近年、生活習慣病の原因物質としてAGEsが注目されており、このAGEsの作用を抑えることが病気の予防や治療へ導くと考えられるが、AGEsは反応する糖/カルボニル化合物の種類によっても様々な構造のものが存在し、疾患の原因となるAGEsの絞り込みは困難である。筆者らはブドウ糖/果糖代謝中間体であり、三炭糖のglyceraldehydeに由来する細胞毒性の強いAGEsが、生活習慣病と強く関連していることを明らかにし、toxic AGEs (TAGE) という概念を提唱している。また、現代の食習慣のひずみ (砂糖や果糖ブドウ糖液糖、食事性AGEsの習慣的過剰摂取) から、体内ではTAGEの生成・蓄積が増加している。実際に糖尿病のみならず、非糖尿病においても血中TAGEレベルの上昇がみられており、体内でのTAGEの生成・蓄積が生活習慣病の発症・進展と強く相関していることが示されている。本総説ではAGEsの中でも特に、「生活習慣病予防および健康寿命延伸における新規ターゲットTAGE」に関する研究結果について述べる。

**キーワード**：毒性終末糖化産物, toxic AGEs (TAGE), 新規ターゲット, 生活習慣病, 健康寿命

### はじめに

筆者は、四半世紀の永きに渡って一貫して糖化蛋白質研究を遂行し、体内では色々な経路から様々な終末糖化産物 (advanced glycation end-products, AGEs) が生成していることを明らかにしてきた (1-5)。なかでも、糖代謝中間体である三炭糖のglyceraldehyde (GA) に由来するGlycer-AGEsは、他の経路から生成してくる様々なAGEsと異なって、強い細胞障害性を示すことから、toxic AGEs (TAGE) という概念を提唱している (6)。筆者らは、体内で生成される各種AGEsの中でもTAGEの生成・蓄積が、糖尿病や糖尿病血管合併症のみならず、非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) /非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) や心血管疾患 (cardiovascular diseases, CVD)、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease, AD)、がん、不妊症などの多様な疾患にも関与することを明らかにし、TAGEの影響を抑えることが生活習

慣病の発症・進展の予防および治療戦略上、必要なことを公表してきた (6-8)。また、血中TAGE量の変動は、生活習慣病の発症・進展の予防/早期診断/治療の有効性を評価する有用な新規バイオマーカーとしての可能性を秘めていることも示した (9)。さらに、TAGEが体内で生成・蓄積してくると様々な生活習慣病を発症・進展することが明らかになってきているが、体内でのTAGEの生成・蓄積は私達の日々の食生活に密接に関連していることが分かってきた。すなわち、私達が毎日食べている主食のごはんやパン、麺類などの主成分であるブドウ糖のほか、飲み物やお菓子などに沢山含まれている砂糖や果糖ブドウ糖液糖 (high-fructose corn syrup, HFCS) などの糖類の過剰摂取 (10)、加えて飲食物の加熱調理加工の過程で産生される食事性AGEs (大部分は、ブドウ糖由来Glu-AGEs) (11) の摂取過多に伴って、体内でTAGEが生成・蓄積されることが明らかになってきている (12)。

本総説では、AGEs研究の流れから、TAGEの概念、血中TAGEと生活習慣病との関連、各種細胞内TAGE蓄積と細胞障害、生活習慣病予防および健康寿命延伸を考える上での新たな戦略などについて解説する。

\* 金沢医科大学総合医学研究所先端医療研究領域糖化制御研究分野  
石川県河北郡内灘町大学1-1

E-mail: takeuchi@kanazawa-med.ac.jp

2021年7月16日受理

1. 糖化反応 (別名: メイラード反応) 研究の歴史

糖化反応研究の歴史は、1912年のMaillardによるメラノイジンの発見に始まり、当初この反応は食品化学の領域で「褐変反応」として重要視され、食品の味や風味に関わる現象として研究されてきた。メラノイジンの発見から、半世紀余りが経った1968年に体内で前期糖化産物のヘモグロビンA1c (HbA1c) が見出され (13)、また、1986年には後期糖化産物のAGEsが発見された (14)。その後、1992年にAGEs受容体の一つとしてreceptor for AGEs (RAGE) がクローニングされ (15)、2001年にはその遺伝子改変マウスが金沢大学の山本らにより作製されている (16)。

一方、AGEs構造に関しては、N<sup>ε</sup>-(Carboxymethyl)lysine (CML) (17)、Pyrraline (18)、Pentosidine (19) と命名された構造が1986年から1989年にかけて相次いで報告され、1996年には当時使用されていたAGEs抗体がCML構造を認識しているとする論文が公表されたことから (20)、「AGEs=CMLという研究の流れ」が世界中に広まっていった。筆者が、AGEsの基礎研究をスタートしたのがちょうどこの年に当たるが、自ら各種AGEs抗体を作製して研究を進めると、CML以外のAGEs構造がより臨床的パラメータと相関することが明らかになり、世界のAGEs研究の流れに逆らって1999年に「non-CML AGEs」という論文を最初に公表した (1)。さらに、non-CML AGEsの中に強い細胞障害性を示すAGEsを見出してToxicとTakeuchiの「T」に因んで「TAGE」と命名し、「生活習慣病におけるTAGE仮説」を2004年に発表して現在に至っている (6)。

2. AGEs生成経路

これまでの研究から、体内では色々な経路から様々なAGEsが生成されていることが明らかになってきた (図1)。ブドウ糖は大部分が糖化反応の起こらない安定な六員環構造を形成しているが、鎖状構造を形成した際にはアルデヒド基がむき出しになり、蛋白質中のアミノ基と Schiff 塩基を形成して糖化反応が進行していく。ただ、鎖状構造の割合はブドウ糖全体の0.01%程度と非常に少ないため、HbA1cのような前期糖化産物の生成においてさえも数日~1週間程度の期間が必要となり、さらに後期糖化産物のブドウ糖由来AGEs (Glu-AGEs) の生成に至っては数週間~数ヶ月を要する。すなわち、「人類は、自然界で一番糖化反応を起こしにくいブドウ糖をエネルギー源として賢く選択してきた」ことになる。これに対して、糖代謝中間体のGAはアルデヒド基がむき出しの鎖状構造のみを形成するため、瞬時に蛋白質中のアミノ基と反応して糖化反応が進行していく。実際に試験管内でウシ血清アルブミンと10 mM GAあるいは500 mM ブドウ糖を反応させると、GAは時間単位でTAGEを生成するのに対して、ブドウ糖は血糖値の100倍量という高濃度条件下においてもGlu-AGEsの生成には8週間程度を要することが示されている (未発表データ)。

加えて、TAGEはご飯などの主成分であるブドウ糖のほか、

加工飲食物に多く含まれている砂糖やHFCSの代謝産物であるGAから生成するため、体内でのTAGE量の変動は日々の食習慣と密接に関連していることも分かってきた。

3. TAGE病因説

それではなぜ、体内では各種AGEsが生成されているのだろうか? 図2には、一つの考えを示した。

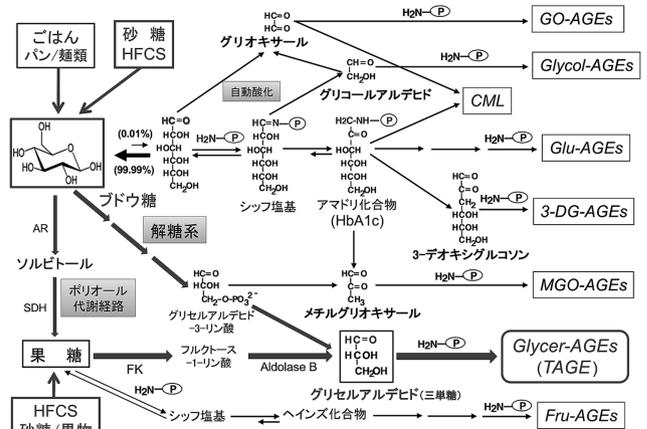


図1. 生体内におけるAGEs生成経路の概要  
 GO-AGEs: グリオキサール由来AGEs, Glycol-AGEs: グリコールアルデヒド由来AGEs, CML: N-カルボキシメチルリジン, HbA1c: ヘモグロビンA1c, Glu-AGEs: ブドウ糖由来AGEs, 3-DG-AGEs: 3-デオキシグルコソンの由来AGEs, MGO-AGEs: メチルグリオキサール由来AGEs, Glycer-AGEs: グリセルアルデヒド由来AGEs, TAGE: Toxic AGEs, Fru-AGEs: 果糖由来AGEs, AR: アルドース還元酵素, SDH: ソルビトール脱水素酵素, FK: フルクトキナーゼ, HFCS: 果糖ブドウ糖液糖, H<sub>2</sub>N-P: 蛋白質中の遊離のアミノ基。

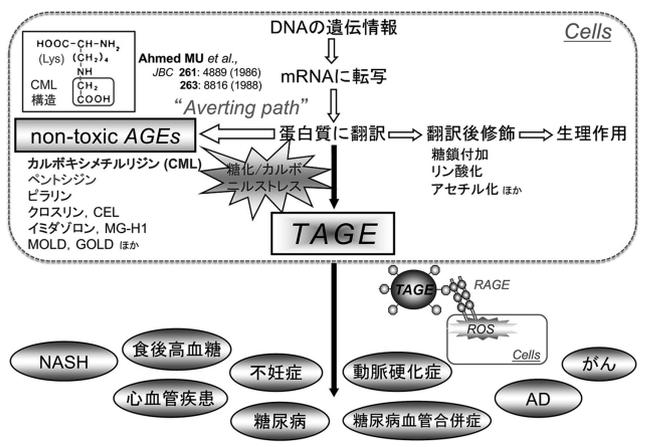


図2. 生活習慣病の発症・進展における「TAGE病因説」  
 TAGE: Toxic AGEs, RAGE: AGEs受容体, ROS: 活性酸素分子種, NASH: 非アルコール性脂肪肝炎, AD: アルツハイマー病, CEL: N-カルボキシエチルリジン, MG-H1: メチルグリオキサール由来ヒドロイミダゾロン1, MOLD: メチルグリオキサール由来リジンダイマー, GOLD: グリオキサール由来リジンダイマー。

生体内における AGEs 生成反応は、蛋白質翻訳後修飾反応の一つと位置付けられ、重要な生理機能を担っている蛋白質本来の機能に影響を与えることが知られている。CML の発見者である Ahmed らによれば、いみじくも CML 形成は “Averting path” であると報告しているように (21), 「体内での糖化/カルボニルストレス最終産物」のほとんどが non-toxic な AGEs 生成への “抜け道” を選択しているものと思われる。これに対して TAGE が生成すると、糖尿病や糖尿病血管合併症のみならず、NASH や CVD、不妊症などの多様な疾患にも直接関与することが明らかになってきた (22)。

#### 4. TAGE と生活習慣病

##### 1) NAFLD/NASH と TAGE

NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2014/2015 によれば、過食や運動不足などが原因でインスリン抵抗性や非アルコール性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver, NAFL) を発症し、ここに様々な要因が関与して肝炎、肝硬変、肝がんへと進展する可能性がある NASH を発症するという “Multiple parallel hits hypothesis” が提唱されているが (23)、筆者らは TAGE が RAGE に結合して引き起こされる一連の現象、すなわち 「TAGE-RAGE 系」 に注目して研究を進めてきた。その結果、① 肝実質細胞に TAGE を添加すると Rac-1 を介したシグナル経路により C 反応性蛋白 (C-reactive protein, CRP) が上昇すること (24)、② また、インスリン抵抗性も引き起こすことが明らかになった (25)。③ さらに、肝実質細胞に TAGE を作用させて得られた conditioned medium (CM) (CM 中では血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) の産生が亢進している) は、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) の増殖を促進して、HUVEC の遊走および管腔形成能を増加させることが示されている (26)。④ 加えて、肝星細胞に TAGE を添加すると活性酸素分子種 (reactive oxygen species, ROS) の産生を誘導し、細胞外基質である collagen type I $\alpha$ 2 のほか、肝星細胞活性化のマーカーである形質転換増殖因子 (transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1) や単球走化性因子 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) などの発現が増大することから、TAGE-RAGE 系は炎症を惹起し、線維化へと進行する NASH の発症・進展に寄与していることが示唆されている (27)。

一方、臨床の現場では、患者が NASH に進展するかどうかを判断するバイオマーカーの開発が急務とされており、肝障害に伴って血液中に逸脱してくる TAGE の診断マーカーとしての可能性について検討した。なお、血中 TAGE 量は自ら開発した TAGE 特異抗体を用いた競合 ELISA 法で測定した (2, 28, 29)。その結果、① NASH 患者では健常者や NAFL 群よりも血中 TAGE 量が有意に高値を示し、肝組織内には TAGE の蓄積がみられ、cut-off 値を 8.53 U/mL に設定すると、ある程度の確率で NAFL との識別が可能であることが明らかになってきた (30)。② また、TAGE 量はインスリン抵抗性 (insulin resistance, IR) の指標

である homeostasis model assessment of IR (HOMA-IR)、とは正相関し、一方、IR を改善するアディポネクチン量とは負の相関を示すこと (30)、③ さらに、脂質代謝異常を伴う NASH 患者を atorvastatin で治療すると血中 TAGE 量の減少に伴って肝機能障害も改善すること (31)、④ 加えて、non-B non-C 型肝細胞がん患者では、血中 TAGE 量が NASH 患者より高値であることが明らかになり (32), 「血中 TAGE 量の変動は、NASH の予防や診断、治療の評価において有用なバイオマーカーになり得る」ことを見出した (33)。

なお、atorvastatin には果糖代謝の key enzyme である fructokinase の発現抑制作用が報告されていることから (34)、果糖代謝中間体の GA の産生量を抑えて TAGE 量を減少させると考えられる。実際、高果糖条件下で培養した肝細胞内 (35)、あるいは高果糖・高脂肪食 (36) や 10%-HFCS (37, 38) で飼育したラット肝臓内において TAGE の生成・蓄積が確認されることから、「果糖の習慣的な過剰摂取が、体内での TAGE の生成・蓄積を促進する要因の一つである」ことが分かってきた。

##### 2) 大腸がん と TAGE

欧米を中心に 2,100 名を対象に実施された 「がん と 栄養 に対する European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) コホート研究」において、血中 TAGE 量の高い群では、4 年後の直腸がんの発症リスクが上昇 (オッズ比: 1.90) していることが明らかになった (39)。また、アルコール飲酒者 (コントロールの総アルコール摂取量の中央値は、男性で 18.1 g/日、女性で 5.7 g/日) においては、そのリスクがさらに高まる (オッズ比: 2.70) ことが示された (39)。

この飲酒による直腸がんのリスクの増加は、NASH の概念に相当する飲酒量 (エタノール換算で男性 30 g/日、女性 20 g/日未満) でみられるので、血中 TAGE 量の高い NASH 患者では肝臓がんのほか、直腸がんのリスクも上昇することが危惧される。

##### 3) 糖類摂取 と TAGE

近年、砂糖や HFCS などの糖類を多く含む加工飲食物の習慣的な過剰摂取が、肥満やメタボリックシンドロームを引き起こすのみならず、NASH や糖尿病、CVD などのリスク因子であることが報告されているが、アメリカ心臓協会 (American Heart Association, AHA) (40) や世界保健機関 (World Health Organization, WHO) (41) は、「健康な生活維持のための 1 日当りの糖質摂取量 (ここでいう糖質は砂糖や HFCS を示す) を、成人で約 25 g 未満に抑えるべきである」とする指針を発表している。ところが、日本国内で市販されている加工飲食物の大部分は、AHA/WHO の推奨基準値を遥かに超えている。実際に市販飲料中の糖質含有量を測定すると、糖質含有量が高かった飲料では 500 mL 当たり 3 g のスティックシュガーが 20 本近く、またスポーツ飲料でも 10 本近くが添加されていた (10, 12)。すなわち、砂糖を多く含む飲料の習慣的な過剰摂取は肥満や糖尿病のリスクを高めるこ

とから、WHOは2016年10月に、「砂糖入り飲料への課税を勧めるよう」、各国に呼びかけを行った(42)。

そこで、食後血糖値の推移を比較してみると、健常者が通常の和食を食べた際には酸化ストレスを亢進させるといわれる140 mg/dLの値を超えることはないが、同じヒトが別の日に砂糖やHFCSを含む飲料を500 mL飲むと、含まれている糖質量はほぼ同じ(約55 g)にもかかわらず急激な血糖変動が引き起こされ、健常者においてもTAGEが生成し易いことが分かってきた(未発表データ)。実際、2型糖尿病患者に $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬のacarboseを投与すると、HbA1c値には変化がみられないが、TAGEレベルは食後高血糖の改善で低下することが明らかになっている(43)。

すなわち、「果糖やブドウ糖の習慣的な過剰摂取により、体内でTAGEが生成・蓄積する」ことが分かってきた。

#### 4) 食事性AGEs摂取とTAGE

また、糖類を多く含む飲料は製造加工の段階で糖化反応が引き起こされる結果、ブドウ糖由来のGlu-AGEsや果糖由来のFru-AGEsが多く産生されており、幸いにもTAGEは含まれていないことが示されている(11, 12)。特に、HFCSと脱脂粉乳を成分に含む乳酸菌飲料に多量のAGEsが含まれていたが、これは見た目や味をよくするため、あえてAGEsを作った後に乳酸菌を培養している製品にみられた。同じ乳酸菌飲料でも、カラメル色素などによって着色した飲料や無着色の飲料ではAGEs量は少ないことが明らかになっている(11, 12)。一方、食品類では菓子のスナック類で高い値がみられ、特に糖化反応を受けやすいリジン含量の多い大豆粉や小麦粉と糖質を含み、高温で調理・加工した「栄養機能食品」や「栄養調整食品」、あるいは「ドーナツ」などに多量のAGEsが含まれていた(11, 12)。

すなわち、極端に調理・加工された食品やあえてAGEsを調整した飲料などではGlu-AGEsが非常に多く産生されているが、食材その物を加熱調理した弁当類ではカロリーや脂質量としては高くてもAGEs量としては少なく、また、和食ではAGEs量が低く、食事性AGEsを吸着する不溶性食物繊維などの食材が多く使用されている。しかも、これらの食材には腸管内で尿毒素(uremic toxin)を吸着除去する経口吸着炭素のkremezinよりも強力な食事性AGEs吸着作用がみられている(未発表データ)。

実際に、高AGEs含有飲料を正常ラットに投与すると、肝臓内でGlu-AGEsの蓄積をきたすのみならず、飲料中には含まれていないTAGEの生成・蓄積とともに、RAGEやVEGFの発現を上昇させてTAGEの作用を増強させることが示唆されている(44)。一方、kremezinを非糖尿病の慢性腎臓病患者に投与すると、投与後では飲食物中に多く含まれるGlu-AGEsの減少とともに血中TAGE量も低下することが明らかになっている(45)。

すなわち、生活習慣病の予防対策の一つとして糖分やカロリーだけではなく、飲食物中のAGEs量にも注意することが重要であるということが分かってきた。

#### 5) 生活習慣病の発症・進展における新たな概念

上記の結果より、砂糖やHFCS、食事性AGEsを多く含む飲食物の習慣的な過剰摂取が、肝細胞内の代謝系を乱して過剰に産生されたGAからTAGEが生成・蓄積され、肝細胞障害が引き起こされることが明らかになってきた(図3)(22)。その結果、細胞外へのTAGEの逸脱/漏出が増大し、間質や血中でのTAGEレベルの上昇からRAGEを発現している組織でさらなるTAGEの生成・蓄積を促進し、細胞障害を増悪させて生活習慣病の発症・進展に関与するという“新たな概念”が提示されるものと思われる(22)。

すなわち、血糖値のほか、血糖値には反映されない果糖や食事性AGEsの摂取量も含めて、身体に与える影響を唯一反映してくれるのが、体内で生成・蓄積されるTAGEであると考えられる。

#### 6) TAGEは食育のターゲット

小さい頃からTAGEレベルが上昇しやすい生活習慣(砂糖やHFCS、食事性AGEsを多く含む飲食物の習慣的や過剰摂取、ならびに運動不足など)を続けていると、小児2型糖尿病を発症する危険性が高くなることが予測される。例えば、子供達が間食にポテトチップス1袋とコーラ1本を摂取すると、カロリーは食事1回分相当(約600 kcal)、糖質は92 g、Glu-AGEsも多く摂取するため(10-12)、体内でのTAGEレベルを上昇させることが危惧される。さらに、女性は卵巣に一生排卵する分の卵子を

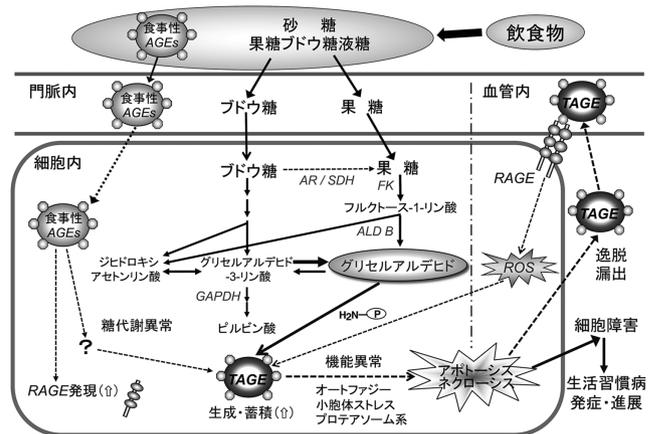


図3. TAGE生成・蓄積と生活習慣病の発症・進展

現代の飲食物の習慣的な過剰摂取に起因する各種細胞“内”でのTAGEの生成・蓄積が直接的な細胞障害をもたらし、その結果、細胞“外”へ逸脱/漏出したTAGEがRAGEを介して新たなTAGE蓄積をもたらして細胞障害を増悪させることにより、生活習慣病を発症・進展させていくという、新たな概念が提示される。

TAGE: Toxic AGEs, RAGE: AGEs受容体, ROS: 活性酸素分子種, AR: アルドース還元酵素, SDH: ソルビトール脱水素酵素, FK: フルクトキナーゼ, ALD B: アルドラーゼB, GAPDH: グリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素, H<sub>2</sub>N-P: 蛋白質中の遊離のアミノ基。

## 生活習慣病予防および健康寿命延伸とTAGE

抱えて生まれてくるため、小さい頃から卵子がTAGEに晒される食習慣を続けていると、卵子の数の減少や機能低下が加速され、未病状態である不妊にも影響を及ぼすことが分かってきた。

すなわち、次世代を担う子共達に目を向けると、TAGEは「日頃の食習慣の改善」や「食育」という観点からも重要なターゲットであると考えられる。

### 7) 不妊治療とTAGE

未病状態と考えられる不妊治療患者の血中TAGE量と採卵数および継続妊娠率（出産にまで至ることができた比率）との関連を検討した結果、①年齢に比例して両因子ともに低下するが、年齢が若くても血中TAGE量が高い群では継続妊娠率が不良であること、②血中TAGE量は生殖補助医療技術（assisted reproductive technologies, ART）における卵胞発育、受精、胚発育、妊娠成否と良く相関することが明らかになってきた（28）。また、TAGEの生成・蓄積は年齢やday-3卵胞刺激ホルモンと独立した新しい卵巣反応不良の指標として有用であることが期待される。そこで、妊娠できなかった卵巣反応不良者（平均年齢41.0歳）にDPP-4阻害薬のsitagliptinを投与後に再びARTを施行した結果、継続妊娠率を0%から14%へと大幅に改善させることが可能であることが示された（46）。

すなわち、「TAGEを指標にした不妊治療は、卵巣機能障害の早期診断として有用」であり、「TAGE蓄積の改善は、卵巣反応不良の新しい治療戦略となり得る」ことが期待される。

### 8) CVDとTAGE

筆者らは、健常者においても血中TAGE量が血栓マーカーであるフィブリノーゲン（47）やプラスミノゲン活性化因子抑制物質-1（48）レベルと相関することを明らかにしている。また、健康診断で実施されている血液検査項目の数値が全て正常範囲内にある健常者において、血中TAGE量の高い集団では、「血管内皮前駆細胞の数の減少と機能の低下」がみられているので、TAGEが将来的な動脈硬化の進行と心血管疾患を予測するバイオマーカーとしての可能性があることが示されている（49）。

さらに、循環器外来患者においては、頸動脈エコーによるプラークの局在とPET（Positron Emission Tomography）で評価された<sup>18</sup>F fluorodeoxyglucose（FDG）集積の一致がみられ、また、血中TAGE量とTBR（target-to-background ratio）値で表示した血管炎症の程度とが有意に相関することから、TAGEが「動脈硬化における血管炎症の程度を反映するバイオマーカー」としての可能性も秘めていることが示されている（29）。実際、健常者がTAGE阻害作用を有するcollagen tripeptideを半年間服用した結果、血中TAGE量の減少に伴って血管壁の硬さを示す「心臓足首血管指数（cardio-ankle vascular index, CAVI）」も低下することから、「TAGEレベルの改善は血管の弾力性を回復させて動脈硬化を予防する」ことが期待される（50）。

### 5. 生活習慣病における新規ターゲットTAGE

これまでの研究により、TAGEは現代の食習慣の特徴である砂糖やHFCS、食事性AGEsの習慣的過剰摂取が原因で体内に蓄積し、生活習慣病の発症・進展に強く関与していることから、生活習慣病予防の新規ターゲットであることが明らかになってきた（図4）。また、TAGE量は上記に示した疾患の他、血糖変動幅（51）や血管内皮障害（52）、統合失調症（53）などとも相関することが示されており、血中TAGE量の変動は、「糖尿病/非糖尿病を問わず、未病も含めた生活習慣病の発症・進展の予防や早期診断、治療の有効性を評価する有用な新規バイオマーカー」になり得ることが明らかになってきている。

すなわち、「血中TAGEレベルの把握により将来的な病気の発症・進展予測が早期に可能となって、生活習慣病の予防や健康寿命の延伸に貢献できる」ことが期待される。

### 6. 各種細胞内TAGE蓄積と細胞障害

生活習慣病の発症・進展に伴う血中TAGEレベルの上昇は、各種細胞/組織内TAGEの生成・蓄積に伴う直接的な細胞障害に付随していると考えられた。そこで、細胞内TAGE蓄積と細胞障害との関連について検討した結果、細胞内TAGEの生成・蓄積は、肝細胞障害（54-57）だけではなく、中枢神経細胞障害（58, 59）や心筋細胞障害（60）、膵管上皮細胞障害（61）、骨格筋筋芽細胞障害（62）などを引き起こすことも明らかになってきている（図5）。

#### 1) 肝細胞内TAGE蓄積と肝細胞障害

肝細胞内TAGE生成・蓄積とNASHの発症・進展との関連について、ヒト肝実質細胞（株化肝細胞や初代培養肝細胞、ヒト人工多能性幹（hiPS）細胞由来肝細胞）を用いて検討した。その結果、①肝実質細胞にTAGE前駆体のGAを添加すると、肝細胞内TAGE量の増加に伴う細胞死が観察されること（54-56）、②また、TAGE化蛋白質として分子シャペロンのHsc70（heat shock cognate 70）（54）やアポトーシス実行因子であるcaspase-3（55）が同定され、TAGE化に伴ってそれらの蛋白質機能が阻害されること、③さらに、細胞内TAGE蓄積に伴うROS産生が観察され、その原因としてミトコンドリア機能異常が示唆されること（56）、④加えて、GA添加によりCRPなどの炎症マーカーのmRNAが有意に増加したことから、細胞内TAGEの生成・蓄積が細胞障害および炎症反応を惹起することが明らかになってきた（54, \*）。

一方、肝実質細胞死に伴って細胞外へ逸脱/漏出すると予想されるTAGEが肝星細胞に与える影響を検討した結果、①TGF- $\beta$ 1で処理された肝星細胞は細胞生存率を大幅に低下させるが、TAGEとの同時処理によって細胞死が大幅に改善されること、②また、肝星細胞活性化のマーカー（ $\alpha$ -SMA（ $\alpha$ -smooth muscle actin）、PDGF-R $\beta$ （platelet-derived growth factor-receptor  $\beta$ ）およびそのリガンドPDGF-B（PDGF subunit B））レベルは、TGF- $\beta$ 1処理後の肝星細胞で増加したが、この増加はTAGEの同時処理の

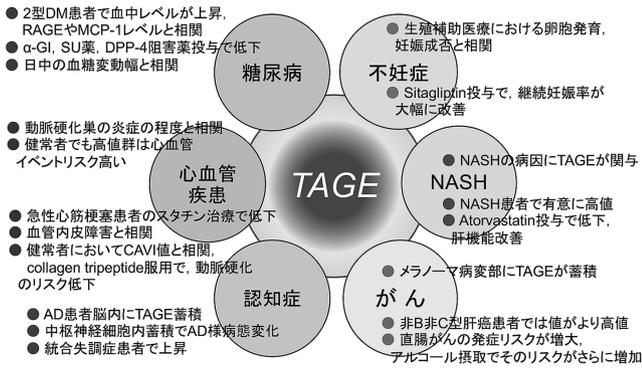


図4. 血中TAGEレベルと生活習慣病

血中TAGE量の変動は、生活習慣病の発症・進展の予防/早期診断/治療の有効性を評価する有用なバイオマーカーとしての可能性を秘めていることが明らかになってきた。

TAGE: Toxic AGEs, NASH: 非アルコール性脂肪肝炎, AD: アルツハイマー病, DM: 糖尿病, RAGE: AGEs受容体, MCP-1: 単球走化性因子,  $\alpha$ -GI:  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬, SU: スルホニル尿素, DPP-4: ジペプチジルペプチダーゼ-4, CAVI: 心臓足首血管指数。

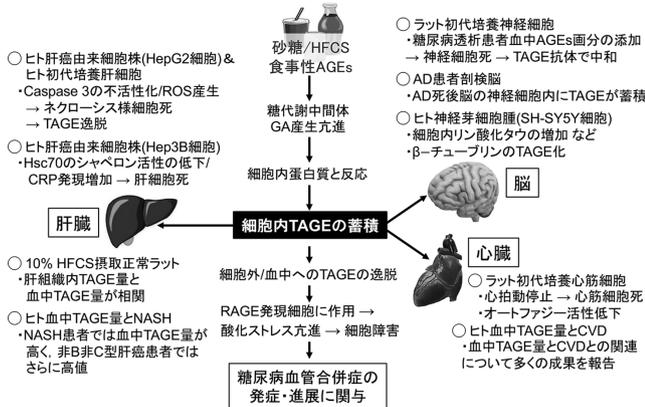


図5. 細胞内TAGE蓄積と細胞障害

これまでの研究により、図に示す研究成果が明らかになってきた。

TAGE: Toxic AGEs, RAGE: AGEs受容体, ROS: 活性酸素分子種, NASH: 非アルコール性脂肪肝炎, AD: アルツハイマー病, CVD: 心血管疾患, Hsc70: 熱ショック蛋白質70, CRP: C-反応性蛋白, HFCS: 果糖ブドウ糖液糖, GA: グリセルアルデヒド。

影響を受けなかった。③ さらに、TGF- $\beta$ 1処理で増加するコラーゲン I レベルは、TAGE同時処理によってさらに増加した(57)。

以上の結果は、NASHによる慢性炎症時における肝実質細胞死とそれに伴う活性化肝星細胞による線維化亢進の過程においてTAGEが重要な役割を果たしていると考えられる。

## 2) 神経細胞内TAGE蓄積と中枢神経細胞障害

筆者らはこれまで、ヒト血中を循環している各種AGEsのなかでもTAGEが唯一、神経細胞毒性を示し(63)、また、AD患者

剖検脳では病変部の神経細胞内にTAGE蓄積が認められていることを明らかにしてきた(64)。

ヒト神経芽細胞腫(SH-SY5Y)細胞を用いて細胞内TAGEの生成・蓄積と細胞障害との関連を検討した結果、① GA添加による神経細胞内TAGE蓄積が神経細胞死を引き起こし、AD様の病態変化(アミロイド $\beta$ やリン酸化タウ蛋白質の細胞外への逸脱/漏出および細胞内蓄積)を呈すること(58)、② また、GA処理したSH-SY5Y細胞を用いてTAGE化された蛋白質を網羅的に解析した結果、細胞骨格蛋白質である $\beta$ -チューブリンが著しくTAGE化を受けることが明らかになった(59)。③ さらに、 $\beta$ -チューブリンのTAGE化は微小管形成の異常重合を引き起こして軸索伸長を阻害する結果(59)、ADなどの神経脱落疾患を引き起こす可能性が示唆された。④ 加えて、グリア細胞内TAGE蓄積はラット初代培養アストロサイトの細胞死を誘導して血液脳関門の破壊に参与している可能性があること(未発表データ)も示されている。

## 3) 心筋細胞内TAGE蓄積と心筋細胞障害

株化心筋細胞やヒト初代培養心筋細胞においては心拍動が観察されないため、筆者らはラット新生仔から摘出した心筋細胞を単離して実験に用いた。単離したラット初代培養心筋細胞内TAGEの生成・蓄積と心筋細胞障害との関連について検討した結果、① 心筋細胞にGAを添加すると細胞内TAGEの生成・蓄積に伴って心拍動の低下および細胞死を誘導すること(60)、② また、GA添加によりオートファジー活性の指標の一つであるLC3-II/LC3-Iの比率が有意に減少することから、細胞内TAGEはオートファジー機能の阻害と関連して心拍動を低下させ、細胞死を誘導することを見出した(60)。③ さらに、心筋の保護等に関与している周辺の線維芽細胞内TAGE蓄積は、細胞死を引き起こして心筋の保護を低下させる可能性があること(未発表データ)、④ 加えて、心疾患と血中TAGE量との相関については、多くの研究成果が明らかになってきている(9, 65-67)。

一方、生理的条件に近い高果糖/高ブドウ糖条件下で心筋細胞を培養した際にも、GA添加実験同様にTAGEの生成・蓄積に伴って心拍動の低下が認められている。

## 4) そのほかの細胞内TAGE蓄積と細胞障害

そのほか、膀胱上皮細胞(61)や骨格筋筋芽細胞(62)内におけるTAGEの生成・蓄積が直接的な細胞障害を引き起こすことも明らかになってきている。併せて細胞外に存在するTAGEがRAGEを発現している細胞に作用して間接的な細胞障害を波及させていくことも示されている(68, 69)。

すなわち、「生体内で生成・蓄積されるTAGEの影響を抑えることが、生活習慣病予防対策の新たな概念を提示する」ものと思われる(22)。

7. TAGEの生成・蓄積を防いで、生活習慣病予防および健康寿命延伸

TAGEは現代の食習慣の特徴である砂糖やHFCS、食事性AGEsの習慣的過剰摂取が原因で体内に蓄積し、生活習慣病の発症・進展に強く関与していることから、TAGE蓄積を防いで生活習慣病を予防するための新たな食事指導の戦略としては以下の三項目が重要になると考えられる(図6)(22)。

1) 何よりも、摂り過ぎるとTAGE蓄積の原因になる加工飲食物(甘味飲食品/炭水化物/果物/ソフトドリンク/ファーストフード/スナック/アルコール飲料(特に混成酒類)など)の習慣的な過剰摂取を控える(10-12, 33)。

2) 一方、低AGEs食であり、糖質の分解・吸収抑制や食事性AGEsの吸着・除去によりTAGE蓄積を抑える食材を多く使用する和食の習慣的な摂取の推奨(11, 12)。

3) また、食後高血糖改善や食事性AGEsの吸着・除去が期待される“ベジファースト食”(70, 71)や“カーボラスト食”(72)など、「食べる順番に配慮した食事」が推奨される。この食べる順番の指導、すなわち、①最初に食物繊維が豊富なおかずから食べ、②次に蛋白質が豊富なおかず、③そして食べ始めてから5分間程経ってから炭水化物を食べるといった食事の順番で、糖尿病予備群においても体重が減少することが報告されている(73, 74)。

すなわち、普段、このような食習慣を心がけることによって、「体内でのTAGEの蓄積を抑えて生活習慣病を予防し、健康寿

命の延伸につなげる」という“健康長寿社会実現の新たな戦略”に貢献できることが期待されるが(22)、「TAGEの概念を広く国民生活に普及させるためには」、さらなる科学的根拠が待ち望まれる。

おわりに

国内外で様々な疾患に対するAGEs研究が行われているが、ブドウ糖あるいはメチルグリオキサルなどのカルボニル化合物から作製したAGEsに注目する研究者人口が多い中、筆者は糖代謝中間体のGA由来AGEs(TAGE)に対する研究を継続して遂行してきた。その結果、生活習慣病の新規原因物質として体内で生成されるTAGEを世界に先駆けて特定し、TAGEの影響を抑えることが生活習慣病の予防や治療戦略に結びつくことを明らかにした(22)。また、筆者らはTAGE特異抗体を用いた細胞内TAGEの微量定量法を開発し、TAGE蓄積が各種細胞障害を引き起こすことを明らかにしてきており(69)、他の研究者の追隨を許さない状況にある。

今後は、細胞内TAGEのより詳細なメカニズム、すなわちTAGE化蛋白質の同定や分解機構の解明、さらにTAGE応答遺伝子の網羅的解析などにより「TAGE原因説を確立してTAGEの概念を広く普及させるべく」、今年度新たに採択された科研費基盤研究(A)「生活習慣病の新規概念“毒性終末糖化産物(Toxic AGEs)原因説”の確立”(2021年度～2024年度)の助成金により、既に研究を展開している。

1世紀程前、内科医のウイリアム・オスラーは、「ヒトは血管とともに老いる：A man is as old as his arteries」という名言を残した。また、「More people are killed by overeating and drinking than by the sword」という格言も残している。これらの格言における直接の原因物質と考えられる“TAGEの概念”が、「老化はTAGEと共に訪れる！」という格言として将来育まれていくことを期待しつつ、糖化制御研究分野所属の高田・逆井(坂井)両講師と共にTAGE研究に精進したい。

謝 辞

本研究は、北陸大学薬学部生化学教室(1996年度～2004年度)/病態生理化学教室(2004年度～2009年度)/生命薬学講座臨床生理化学分野(2010年度)、ならびに金沢医科大学総合医学研究所先端医療研究領域糖化制御研究分野(2011年度～現在に至る)所属のスタッフをはじめ、大学院修了生や学部卒業研究生の協力により遂行されたものであり、ここに深謝致します。また、共同研究などでお世話になりました多くの大学ならびに病院関係の先生方をはじめ、研究奨学寄付金などでお世話になりました多くの企業の方々、そして金沢医科大学総合医学研究所ならびに研究推進課の皆様へ感謝致します。

本研究の遂行にあたり、科学研究費補助金(基盤研究(B):11557069, 13470197, 19300254, 22300264, 25282029、および基盤研究(A):16H01811)、文部科学省地域イノベーション戦略支援プログラム事業補助金、北陸産業活性化センター研究助成金、北國がん基金研究助成金ほかを受けたことを記し、ここに感謝致します。

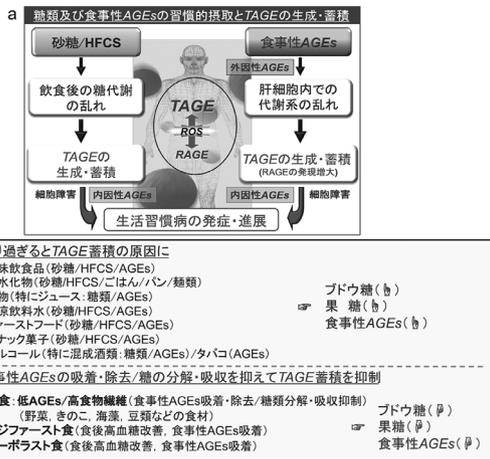


図6. 生活習慣病予防および健康寿命延伸の新たな戦略  
現代の食生活習慣のひずみ(砂糖やHFCS、食事性AGEsの習慣的な過剰摂取)から、体内ではTAGEの生成・蓄積が上昇していると考えられる。実際に糖尿病/非糖尿病のいずれにおいても血中TAGEレベルの増加がみられている(図4参照)。  
a: 糖類や食事性AGEsの習慣的な過剰摂取は、生活習慣病の発症・進展に関連している。  
b: 生活習慣病を予防し、健康寿命を延伸する新たな食事指導の戦略として、体内でのTAGE蓄積を防ぐ食事が推奨される。  
TAGE: Toxic AGEs, RAGE: AGEs受容体, ROS: 活性酸素分子種, HFCS: 果糖ブドウ糖液糖。

## 利益相反の開示

本研究に関して開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- Takeuchi M, Makita Z, Yanagisawa K et al: Detection of noncarboxymethyllysine and carboxymethyllysine advanced glycation end products (AGE) in serum of diabetic patients. *Mol Med* 1999; **5**: 393-405.
- Takeuchi M, Makita Z, Bucala R et al: Immunological evidence that non-carboxymethyllysine advanced glycation end-products are produced from short chain sugars and dicarbonyl compounds in vivo. *Mol Med* 2000; **6**: 114-25.
- Takeuchi M, Yanase Y, Matsuura N et al: Immunological detection of a novel advanced glycation end-product. *Mol Med* 2001; **7**: 783-91.
- Takeuchi M, Makita Z: Alternative routes for the formation of immunochemically distinct advanced glycation end-products in vivo. *Curr Mol Med* 2001; **1**: 305-15.
- Takeuchi M, Iwaki M, Takino J et al: Immunological detection of fructose-derived advanced glycation end-products. *Lab Invest* 2010; **90**: 1117-27.
- Takeuchi M, Yamagishi S: TAGE (toxic AGEs) hypothesis in various chronic diseases. *Med Hypotheses* 2004; **63**: 449-52.
- Takeuchi M, Takino J, Yamagishi S: Involvement of the toxic AGEs (TAGE)-RAGE system in the pathogenesis of diabetic vascular complications: a novel therapeutic strategy. *Curr Drug Targets* 2010; **11**: 1468-82.
- 竹内正義: 生活習慣病の発症・進展における Toxic AGEs (TAGE)-RAGE 系の関与 - 新たな治療戦略 -. *金医大誌 (J Kanazawa Med Univ)* 2012; **37**: 141-61.
- Takeuchi M: Serum levels of toxic AGEs (TAGE) may be a promising novel biomarker for the onset/progression of lifestyle-related diseases. *Diagnostics* 2016; **6**: 23.
- Takeuchi M, Takino J, Shirai H et al: Assessment of total sugar and glucose concentrations in commonly consumed beverages in Japan. *Nutr Food Technol* 2015; **1**(2): doi <http://dx.doi.org/10.16966/2470-6086.106>.
- Takeuchi M, Takino J, Furuno S et al: Assessment of the concentrations of various advanced glycation end-products in beverages and foods that are commonly consumed in Japan. *PLoS One* 2015; **10**: e0118652.
- 竹内正義, 瀧野純一, 逆井 (坂井) 亜紀子ほか: 生活習慣病の発症・進展における Toxic AGEs (TAGE) の関与 - 新たな予防戦略 - ~ 食事制 AGEs および糖毒性の真実 -. *金医大誌 (J Kanazawa Med Univ)* 2015; **40**: 95-103.
- Rahbar S: An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. *Clin Chim Acta* 1968; **22**: 296-8.
- Cerami A, Vlassara H, Brownlee M: Role of nonenzymatic glycosylation in atherogenesis. *J Cell Biochem* 1986; **30**: 111-20.
- Neeper M, Schmidt AM, Brett J et al: Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem* 1992; **267**: 14998-5004.
- Yamamoto Y, Kato I, Doi T et al: Development and prevention of advanced diabetic nephropathy in RAGE-overexpressing mice. *J Clin Invest* 2001; **108**: 261-8.
- Ahmed MU, Thorpe SR, Baynes JW: Identification of N<sup>c</sup>-carboxymethyllysine as a degradation product of fructoselysine in glycosylated protein. *J Biol Chem* 1986; **261**: 4889-94.
- Hayase F, Nagaraj RH, Miyata S et al: Aging of proteins: immunological detection of a glucose-derived pyrrole formed during maillard reaction in vivo. *J Biol Chem* 1989; **264**: 3758-64.
- Sell DR, Monnier VM: Structure elucidation of a senescence cross-link from human extracellular matrix. Implication of pentoses in the aging process. *J Biol Chem* 1989; **264**: 21597-602.
- Ikeda K, Higashi T, Sano H et al: N<sup>c</sup>-(carboxymethyl)lysine protein adduct is a major immunological epitope in proteins modified with advanced glycation end products of the Maillard reaction. *Biochemistry* 1996; **35**: 8075-83.
- Ahmed MU, Dunn JA, Walla MD et al: Oxidative degradation of glucose adducts to protein. Formation of 3-(N<sup>c</sup>-lysino)-lactic acid from model compounds and glycosylated proteins. *J Biol Chem* 1988; **263**: 8816-21.
- Takeuchi M: Toxic AGEs (TAGE) theory: a new concept for preventing the development of diseases related to lifestyle. *Diabetol Metab Syndr* 2020; **12**: 105.
- Tilg H, Moschen AR: Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010; **52**: 1836-46.
- Yoshida T, Yamagishi S, Nakamura K et al: Pigment epithelium-derived factor (PEDF) inhibits advanced glycation end product (AGE)-induced C-reactive protein expression in hepatoma cells by suppressing Rac-1 activation. *FEBS Lett* 2006; **580**: 2788-96.
- Yoshida T, Yamagishi S, Nakamura K et al: Pigment epithelium-derived factor (PEDF) ameliorates advanced glycation end product (AGE)-induced hepatic insulin resistance in vitro by suppressing Rac-1 activation. *Horm Metab Res* 2008; **40**: 620-5.
- Takino J, Yamagishi S, Takeuchi M: Glycer-AGEs-RAGE signaling enhances the angiogenic potential of hepatocellular carcinoma by upregulating VEGF expression. *World J Gastroenterol* 2012; **18**: 1781-8.
- Iwamoto K, Kanno K, Hyogo H et al: Advanced glycation end products enhance the proliferation and activation of hepatic stellate cells. *J Gastroenterol* 2008; **43**: 298-304.
- Jinno M, Takeuchi M, Watanabe A et al: Advanced glycation end-products accumulation compromises embryonic development and achievement of pregnancy by assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2011; **26**: 604-10.
- Tahara N, Yamagishi S, Takeuchi M et al: Positive association between serum level of glyceraldehyde-derived advanced glycation end products and vascular inflammation evaluated by <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Diabetes Care* 2012; **35**: 2618-25.
- Hyogo H, Yamagishi S, Iwamoto K et al: Elevated levels of serum advanced glycation end-products in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; **22**: 1112-9.
- Kimura Y, Hyogo H, Yamagishi S et al: Atorvastatin decreases serum levels of advanced glycation endproducts (AGEs) in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients with dyslipidemia: clinical usefulness of AGEs as a biomarker for the attenuation of NASH. *J Gastroenterol* 2010; **45**: 750-7.
- Kan H, Yamagishi S, Ojima A et al: Elevation of serum levels of advanced glycation end products in patients with non-B or non-C hepatocellular carcinoma. *J Clin Lab Anal* 2015; **29**: 480-4.
- Takeuchi M, Takino J, Sakasai-Sakai A et al: Toxic AGE (TAGE) theory for the pathophysiology of the onset/progression of NAFLD and ALD. *Nutrients* 2017; **9**: 634.
- Vilà L, Rebollo A, Adalsteisson GS et al: Reduction of liver fructokinase expression and improved hepatic inflammation and metabolism in liquid fructose-fed rats after atorvastatin treatment. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; **251**: 32-40.
- Takino J, Nagamine K, Takeuchi M et al: In vitro identification of nonalcoholic fatty liver disease-related protein hnRNPM. *World J Gastroenterol* 2015; **21**: 1784-93.
- Ebata Y, Takino J, Tsuchiya H et al: Presence of glyceraldehyde-derived advanced glycation end-products in the liver of insulin-resistant mice. *Int J Vitam Nutr Res* 2013; **83**: 137-41.
- Takata T, Sakasai-Sakai A, Takino J et al: Evidence for toxic advanced glycation end-products generated in the normal rat liver. *Nutrients* 2019; **11**: 1612.
- Inoue S, Takata T, Nakazawa Y et al: Potential of an interorgan network mediated by toxic advanced glycation end-products in a rat model. *Nutrients* 2021; **13**: 80.
- Kong SY, Takeuchi M, Hyogo H et al: The association between glyceraldehyde-derived advanced glycation end-products and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; **24**: 1855-63.
- Jonson RK, Appel LJ, Brands M et al: Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009; **120**: 1011-20.
- WHO guideline: sugars intake for adults and children (4 March 2015). Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549028> (2021年6月30日にアクセス).
- World Health Organization (WHO). WHO urges global action to curtail consumption and health impacts of sugary drinks (11 October 2016). Available online: <https://www.who.int/news-room/detail/11-10-2016-who-urges-global-action-to-curtail-consumption-and-health-impacts-of-sugary-drinks> (2021年6月30日にアクセス).

43. Tsunosue M, Mashiko N, Ohta Y et al: An  $\alpha$ -glucosidase inhibitor, acarbose treatment decreases serum levels of glyceraldehyde-derived advanced glycation end products (AGEs) in patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Med* 2010; **10**: 139-41.
44. Sato T, Wu X, Shimogaito N et al: Effects of high-AGE beverage on RAGE and VEGF expressions in the liver and kidneys. *Eur J Nutr* 2009; **48**: 6-11.
45. Ueda S, Yamagishi S, Takeuchi M et al: Oral adsorbent AST-120 decreases serum levels of AGEs in patients with chronic renal failure. *Mol Med* 2006; **12**: 180-4.
46. 逆井 (坂井) 亜紀子, 神野正雄, 竹内正義: 不妊治療バイオマーカーとしての Toxic AGEs (TAGE) の有用性. *日未病システム会誌* 2015; **21**: 93-6.
47. Enomoto M, Adachi H, Yamagishi S et al: Positive association of serum levels of advanced glycation end products with thrombogenic markers in humans. *Metabolism* 2006; **55**: 912-7.
48. Yamagishi S, Adachi H, Takeuchi M et al: Serum level of advanced glycation end-products (AGEs) is an independent determinant of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in nondiabetic general population. *Horm Metab Res* 2007; **39**: 845-8.
49. Ueda S, Yamagishi S, Matsui T et al: Serum levels of advanced glycation end products (AGEs) are inversely associated with the number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells in apparently healthy subjects. *Cardiovasc Ther* 2012; **30**: 249-54.
50. Tomosugi N, Yamamoto S, Takeuchi M et al: Effect of collagen tripeptide on atherosclerosis in healthy humans. *J Atheroscler Thromb* 2017; **24**: 530-8.
51. Watanabe M, Kawai Y, Kitayama M et al: Diurnal glycemic fluctuation is associated with severity of coronary artery disease in prediabetic patients: Possible role of nitrotyrosine and glyceraldehyde-derived advanced glycation end products. *J Cardiol* 2017; **69**: 625-31.
52. Kajikawa M, Nakashima A, Fujimura N et al: Ratio of serum levels of AGEs to soluble form of RAGE is a predictor of endothelial function. *Diabetes Care* 2015; **38**: 119-25.
53. Takeda M, Ohnuma T, Takeuchi M et al: Altered serum glyceraldehyde-derived advanced glycation end product (AGE) and soluble AGE receptor levels indicate carbonyl stress in patients with schizophrenia. *Neurosci Lett* 2015; **593**: 51-5.
54. Takino J, Kobayashi Y, Takeuchi M: The formation of intracellular glyceraldehyde-derived advanced glycation end-products and cytotoxicity. *J Gastroenterol* 2010; **45**: 646-55.
55. Sakasai-Sakai A, Takata T, Takino J et al: Impact of intracellular glyceraldehyde-derived advanced glycation end-products on human hepatocyte cell death. *Sci Rep* 2017; **7**: 14282.
56. Sakasai-Sakai A, Takata T, Takeuchi M: Intracellular toxic advanced glycation end-products promote the production of reactive oxygen species in HepG2 cells. *Int J Mol Sci* 2020; **21**: 4861.
57. Takino J, Sato T, Nagamine K et al: Suppression of hepatic stellate cell death by toxic advanced glycation end-products. *Biol Pharm Bull* 2021; **44**: 112-7.
58. Koriyama Y, Furukawa A, Muramatsu M et al: Glyceraldehyde caused Alzheimer's disease-like alterations in diagnostic marker levels in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Sci Rep* 2015; **5**: 13313.
59. Nasu R, Furukawa A, Suzuki K et al: The effect of glyceraldehyde-derived advanced glycation end products on beta-tubulin-inhibited neurite outgrowth in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Nutrients* 2020; **12**: 2958.
60. Takata T, Sakasai-Sakai A, Ueda T et al: Intracellular toxic advanced glycation end-products in cardiomyocytes may cause cardiovascular disease. *Sci Rep* 2019; **9**: 2121.
61. Takata T, Ueda T, Sakasai-Sakai A et al: Generation of glyceraldehyde-derived advanced glycation end-products in pancreatic cancer cells and the potential of tumor promotion. *World J Gastroenterol* 2017; **23**: 4910-9.
62. Takata T, Sakasai-Sakai A, Takeuchi M: Impact of intracellular toxic advanced glycation end-products (TAGE) on murine myoblast cell death. *Diabetol Metab Syndr* 2020; **12**: 54.
63. Takeuchi M, Bucala R, Suzuki T et al: Neurotoxicity of advanced glycation end-products for cultured cortical neurons. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; **59**: 1094-105.
64. Choei H, Sasaki N, Takeuchi M et al: Glyceraldehyde-derived advanced glycation end products in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2004; **108**: 189-93.
65. Fukushima Y, Daida H, Morimoto T et al: Relationship between advanced glycation end products and plaque progression in patients with acute coronary syndrome: The JAPAN-ACS sub-study. *Cardiovasc Diabetol* 2013; **12**: 5.
66. Shimomura M, Oyama J, Takeuchi M et al: Acute effects of statin on reduction of angiopoietin-like 2 and glyceraldehyde-derived advanced glycation end-products levels in patients with acute myocardial infarction: a message from SAMIT (Statin for Acute Myocardial Infarction Trial). *Heart Vessels* 2016; **31**: 1583-9.
67. Tahara A, Tahara N, Yamagishi S et al: Ratio of serum levels of AGEs to soluble RAGE is correlated with trimethylamine-N-oxide in non-diabetic subjects. *Int J Food Sci Nutr* 2017; **68**: 1013-20.
68. Takino J, Sato T, Kanetaka T et al: RasGRP2 inhibits glyceraldehyde-derived toxic advanced glycation end-products from inducing permeability in vascular endothelial cells. *Sci Rep* 2021; **11**: 2959.
69. Takeuchi M, Sakasai-Sakai A, Takata T et al: Intracellular toxic AGEs (TAGE) triggers numerous types of cell damage. *Biomolecules* 2021; **11**: 387.
70. Imai S, Matsuda M, Hasegawa G et al: A simple meal plan of 'eating vegetables before carbohydrate' was more effective for achieving glycemic control than an exchange-based meal plan in Japanese patients with type 2 diabetes. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011; **20**: 161-8.
71. Imai S, Fukui M, Ozasa N et al: Eating vegetables before carbohydrates improves postprandial glucose excursions. *Diabet Med* 2013; **30**: 370-2.
72. Shukla AP, Andono J, Touhamy SH et al: Carbohydrate-last meal pattern lowers postprandial glucose and insulin excursions in type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017; **5**: e000440.
73. Kuwata H, Iwasaki M, Shimizu S et al: Meal sequence and glucose excursion, gastric emptying and incretin secretion in type 2 diabetes: a randomised, controlled crossover, exploratory trial. *Diabetologia* 2016; **59**: 453-61.
74. Yabe D, Kuwata H, Fujiwara Y et al: Dietary instructions focusing on meal-sequence and nutritional balance for prediabetes subjects: an exploratory, cluster-randomized, prospective, open-label, clinical trial. *J Diabetes Complications* 2019; **33**: 107450.
- \* Kikuchi C, Sakasai-Sakai A, Okimura R et al: Accumulation of toxic advanced glycation end-products induces cytotoxicity and inflammation in hepatocyte-like cells differentiated from human induced pluripotent stem cells. *Biol Pharm Bull* 2021; **44**: in press.

## Toxic AGEs (TAGE) as a New Target in the Prevention of Lifestyle-Related Diseases and Prolongation of Healthy Life Expectancy

Masayoshi Takeuchi\*

*Department of Advanced Medicine, Medical Research Institute, Kanazawa Medical University*

**Abstract:** The author has conducted research on glycated proteins for 25 years, and has demonstrated that various advanced glycation end-products (AGEs) are produced in the body via a number of pathways. Recently, AGEs have been investigated as substances that cause lifestyle-related diseases (LSRD). These diseases may be prevented/treated by inhibiting the actions of AGEs, but the structures of AGEs vary, depending on the type of glucose/carbonyl compounds to which they respond, making it difficult to identify AGEs as etiological factors. We indicated that strongly cytotoxic AGEs derived from a triose, glyceraldehyde, which are glucose/fructose metabolic intermediates, were closely associated with

LSRD, and proposed the entity of toxic AGEs (TAGE). Furthermore, the current status of dietary imbalance (excessive, habitual consumption of sugar, high-fructose corn syrup, or dietary AGEs) has increased the production/accumulation of TAGE in vivo. Actually, there is an increase in the blood TAGE level in non-diabetics in addition to diabetics, suggesting that the production/accumulation of TAGE in vivo are strongly correlated with the onset/progression of LSRD. In this review, the author outlines research on “TAGE as a new target for the prevention of LSRD and prolongation of healthy life expectancy” among AGEs.

**Key Words:** advanced glycation end-products (AGEs), toxic AGEs (TAGE), new target, lifestyle-related diseases (LSRD), healthy life expectancy

---

\* Department of Advanced Medicine, Medical Research Institute, Kanazawa Medical University,  
1-1 Daigaku, Uchinada, Kahoku, Ishikawa 920-0293, Japan  
E-mail: takeuchi@kanazawa-med.ac.jp