

## Toxic AGEs (TAGE) と健康 : II. 生活習慣病予測マーカーとしてのTAGE

竹内正義\*, 竹田健史, 坂井(逆井)亜紀子

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** : 近年, 終末糖化産物 (advanced glycation end-products, AGEs) は, 生活習慣病 (lifestyle-related diseases, LSRD) の発症・進展に関与する要因の一つと考えられている。従って, AGEsの影響を抑えることが LSRDの発症・進展の予防および治療につながると期待されるが, 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いる。筆者らは, 体内で生成される各種AGEsの中でも, 特に細胞障害性の強いtoxic AGEs (TAGE) がLSRDの発症・進展の直接原因となっていることを明らかにしてきた (「I. 細胞障害因子としてのTAGE」参照)。また, 各種細胞障害に伴って誘引される血中TAGEレベルの上昇は, 糖尿病および非糖尿病を問わず, 未病も含めたLSRD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示されている。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, LSRD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。本総説では, LSRDの発症・進展予測マーカーとしての血中TAGEの研究概要について述べる。

**キーワード** : 終末糖化産物 (AGEs), toxic AGEs (TAGE), 新規バイオマーカー, 生活習慣病, 健康寿命

### はじめに

前項「I. 細胞障害因子としてのTAGE」で述べたように, 細胞内における毒性終末糖化産物 (toxic advanced glycation end-products, toxic AGEs: TAGE) の生成・蓄積は各種細胞障害を引き起こし, それに伴ってTAGEが周囲の細胞外液中や循環液中に漏出し, 生活習慣病 (lifestyle-related disease, LSRD) の発症・進展を促進することが明らかになってきている (1-3)。体内で生成される各種AGEsのなかでも, glucose/fructose代謝中間体のglyceraldehyde (GA) に由来するGA-AGEsは, 強い細胞障害性を示すことからTAGEという概念を提唱している (4)。TAGEの生成・蓄積が, 糖尿病 (diabetes mellitus, DM) やDM血管合併症のみならず, 心血管疾患 (cardiovascular diseases, CVD), 非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH), 癌, 不妊症, アルツハイマー病 (Alzheimer's disease, AD) などの多様な疾患にも関与することが明らかになっている (3, 5-7)。筆者らは, 世界に先駆けてTAGEがLSRDの発症・進展に強く関与していることを解明し, また, 血中TAGE量の増加はDMおよ

び非DMを問わず, LSRDの発症・進展の危険因子であることを明らかにした (1, 2)。血中TAGE量の高レベルでの推移は, 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さえ, 将来的なLSRDの発症・進展を予測している。従って, TAGEはLSRDの予防や早期診断, 治療の有効性評価のための有用なバイオマーカーとしての可能性を示している。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, LSRD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 (8)。

本総説では, LSRDの発症・進展予測マーカーとしての血中TAGEの研究概要について述べる。

### 1. 抗TAGE抗体

国内外で様々な疾患に対するAGEs研究が行われているが, glucoseあるいはカルボニル化合物のmethylglyoxal (MGO) などから作製したAGEs (Glu-AGEs, MGO-AGEsなど) に注目する研究者人口が多い中, 筆者らは長年に渡りTAGEに関する研究を継続して遂行してきている。その結果, LSRD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LSRDの予防や治療戦略に結びつくことを明らかにした (1-3, 8)。

\* 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

2023年3月31日受理

### 1) 抗TAGEポリクローナル抗体の作製

抗TAGEポリクローナル抗体は、次のような手順で作製した(1, 9)。最初にTAGE-rabbit serum albumin (TAGE-RSA) を作製して Freund's complete adjuvant とエマルジョンを調製し、日本白色ウサギの背部皮下に免疫した。TAGE に対する抗体価の上昇がみられるまでこの手順を毎週繰り返した後、抗体価の上昇が確認された時点から2週間後に最終感作を行い、その10日後に全採血を行って抗血清を分離した。得られた抗血清から TAGE-bovine serum albumin (TAGE-BSA) および N<sup>ε</sup>-(carboxymethyl) lysine (CML)-BSA アフィニティーカラムを用いて抗TAGE抗体を精製した。

### 2) 抗TAGEモノクローナル抗体の作製

抗TAGEモノクローナル抗体は、以下の手順で作製した(特許第7149509号)。TAGE-mouse serum albumin (TAGE-MSA) を作製して Freund's complete adjuvant とエマルジョンを調製し、GANPマウス(抗体の可変領域により多くの変異が入りやすい遺伝的背景を持ったマウス)の背部皮下に免疫した。2回目以降は Freund's incomplete adjuvant とエマルジョンを調製し、TAGE に対する抗体価が上昇するまで免疫を繰り返した。抗体価が良好であれば、融合3日前に生理食塩水で調整した抗原を腹腔内投与し、融合日に脾臓を摘出してミエローマ細胞(P3U1)を用いて常法に従い融合した。HAT(ヒポキサンチン、アミノプテリン、チミジン)選択培地を用いて培養した後、1次スクリーニングを行った。TAGE抗体産生候補クローンについて限界希釈法によるクローニングを行い、2次スクリーニングを行った。同様の操作をもう一度行って、TAGE抗体産生クローンを選択した。クローン化された14クローンについて抗体精製用無血清培地を用いて拡大培養を行い、培養上清を回収した。TAGE抗体産生ハイブリドーマを大量培養して得た培養上清を Protein G-Sepharose カラムに通して精製抗体を作製した。

### 3) 抗TAGE抗体の特異性

得られた抗TAGEポリクローナル/モノクローナル抗体は、既知構造のCMLやN<sup>ε</sup>-(carboxyethyl) lysine (CEL)、還元糖あるいはカルボニル化合物から生成される各種AGEs構造(pyrraline, pentosidine, crossline, argpyrimidine, glyoxal (GO)/MGO-lysine dimersなど)は認識しなかった(10)。また、glucose, fructose, GO, glycolaldehyde, MGO, 3-deoxyglucosone (3-DG)由来の未知のAGEs (Glu-AGEs, Fru-AGEs, GO-AGEs, Glycol-AGEs, MGO-AGEs, 3-DG-AGEs)も認識しなかった(9, 10)。さらに、GA-AGEsとして報告されている3-hydroxy-5-hydroxymethyl-pyridinium (GLAP) (11) や triosidine (12), MGO-derived hydroimidazolone 1 (MG-H1) (13) などのGA由来のAGEs構造も認識しなかった。すなわち、抗TAGE抗体は、既知のGLAPやtriosidinesなどのpyridinium環あるいはMG-H1のimidazolone環(いずれもAGEs特異的な蛍光および架橋を持たない構造)を持つGA-AGEs構造

は認識せず、新規のGA-AGEs構造を認識することが示された。最近、筆者らは特異蛍光および架橋構造を有する2種類の1, 4-dihydropyrazine化合物をTAGE候補構造として推定した(未発表データ)。

### 2. TAGE測定系

筆者らが開発した抗TAGE抗体は、ヒトおよび動物血中の高分子量および低分子量のTAGEを検出することが可能であった(1, 9, 10)。また、抗TAGE抗体を用いた競合enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)法による循環液中TAGE量の測定(1, 2, 8)は、各種疾患リスクの高い患者の予測を容易にし、LSRDの予防および健康寿命の延伸に重要な情報を提供することが期待される。

血中および硝子体液中TAGE量の測定は、次のような手順で実施した(1, 9)。ELISA用の96-well専用プレートの各ウェルに1 μg/mLのTAGE-BSAを0.1 mL添加し、4℃で一晩コーティングした。プレートをphosphate buffered saline (PBS)-Tween-20 (PBS-Tween-20)で3回洗浄した後、各ウェルに1 mg/mL BSAを含むPBS溶液を0.2 mL加えてブロッキングを行った。PBS-Tween-20で洗浄した後、TAGE-BSA標準品(0.003-100 μg/mL)あるいは血清/硝子体液中の希釈液50 μLと抗TAGE抗体希釈液50 μLを各ウェルに添加し、振盪条件下で競合実験を行った。各ウェルをPBS-Tween-20で洗浄後、p-nitrophenyl phosphateを比色基質として利用するalkaline phosphatase-conjugated抗ウサギ/抗マウス2次抗体で発色させ、450 nmの吸光度を測定した。TAGE-BSA標準品の検量線から血中および硝子体液中のTAGE量を算出した。なお、測定感度およびintra-/inter-assayの変動係数は、それぞれ0.01 U/mL(1 UはTAGE-BSA標準品1 μgに相当)および6.2%/8.8%であった(10, 14)。

### 3. 血中TAGEレベルとLSRDの臨床的関連性

細胞内TAGEの蓄積は多くの細胞障害の一因となり、細胞外へのTAGEの漏出は循環液中TAGEレベルを上昇させる。したがって、血中TAGEレベルはLSRDの発症・進展を予測するための新たなバイオマーカーとしての可能性を秘めている。本章では、血中TAGEレベルと様々な病態との相関および治療効果について述べる(表1, 表2)。

#### 1) 健常者

筆者らは、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」がみられることを明らかにした(15)。また、一般集団において血清TAGEレベル(hemoglobin A1c (HbA1c)値あるいはGlu-AGEsやCMLレベルではなく)は、血栓マーカーであるplasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) (16) やfibrinogen (17) レベルなどと相関することが示されている。さらに、健康診断において、上腕動脈を

表1. 血中TAGEの臨床的関連性.

対象者	主な結果	Ref.
健常者	TAGEは血管内皮前駆細胞の数の減少および遊走活性の低下と相関	15
	TAGEはPAI-1レベルと相関	16
健康診断(一般集団)	FibrinogenレベルとTAGEとの間に相関関係	17
	血管内皮機能検査(FMD)値はTAGEとsRAGE, TAGE/sRAGE比と相関	18
	sRAGEレベルはTAGEと相関	20
	LDL-CはTAGEと相関	21
	TAGEはPEDFレベルと相関	22
非糖尿病の一般人口 (外来患者)	TAGEはHOMA-IRと相関	23
	Adiponectinは血管炎症に対してsRAGEおよびTAGE/sRAGE比と逆相関	24
	ApoB48はTAGEおよびPEDFレベルと相関, adiponectinとは逆相関	25
	DPP4レベルはTAGEなど様々な代謝パラメーターと相関	26
非糖尿病の男性	HOMA-IRは高TAGEおよび低testosterone値と相関	27
非糖尿病性慢性腎臓病	TAGEとsRAGEは互いに相関しておりTAGEとHMGB-1はADMAと相関	28
	sRAGEはTAGEと相関	31
2型糖尿病	sRAGEはTAGEおよびsVCAM-1レベルと相関	32
	TAGEおよびsRAGEはMCP-1レベルの決定因子	33
	TAGEはFDG-PETによって評価された血管炎症の程度と相関 (TAGEがアテローム性動脈硬化領域内の血管炎症を反映)	10
	糖尿病予備群においてもTAGEは低MAGE群よりも高MAGE群で高値	40
心血管疾患(CVD)/心不全	TAGEと高血圧治療薬の投与は内臓脂肪組織TBR値と相関 TAGEおよびPEDF, IMT, DM治療薬の投与は皮下脂肪組織TBR値と相関	41
	TAGEはlogTMAと相関	42
	TAGE/sRAGE比は心臓代謝障害のマーカーであるlogTMAOと相関	42
	TAGEおよびTNF- $\alpha$ レベルは糖尿病性有害心臓リモデリング患者の左室駆出率 およびBNP値と相関	43
非アルコール性脂肪肝炎 (NASH)	TAGEはNAFLまたは健常者よりもNASH患者で高値 TAGEはHOMA-IRと相関しadiponectinレベルとは逆相関	46
非B非C型肝炎	TAGEはNASHおよび健常者よりもNBNC-HCC患者で高値	48
結腸直腸癌(CRC)	TAGEは結腸癌とは関連せず直腸癌の発症と相関	49
CRC観察研究	TAGEはCRC患者のCRC特異的および全死因死亡率と相関 (特に遠位結腸癌患者ではTAGEとCRC特異的死亡率の間に強い関連)	50
不妊症の女性	高TAGE群は卵胞および胚の発達が不十分であり継続妊娠率の低下と相関	14
統合失調症	急性統合失調症患者ではTAGEは高くsRAGEは低い	53
敗血症性ショック患者	敗血症性ショック患者ではADMAレベルが上昇しTAGEはADMAの決定因子	62
自己免疫性ブドウ膜網膜炎	TAGEはブドウ膜炎(Vogt-Koyanagi-Harada病など)患者で高値	63
糖尿病性網膜症/腎症	網膜症と腎症の病期が進行するにつれてTAGEが上昇	64
糖尿病性網膜症	網膜症の患者では硝子体液中のTAGEとVEGFレベルの間に相関	70

TAGE: toxic AGEs, PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1, FMD: flow-mediated vasodilation, sRAGE: soluble form of receptor for AGEs, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, PEDF: pigment epithelium derived factor, HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance, apoB48: apolipoprotein B48, DPP-4: dipeptidyl peptidase-4, HMGB-1: high mobility group box-1, ADMA: asymmetric dimethylarginine, sVCAM-1: soluble form of vascular cell adhesion molecule-1, MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1, CVD: cardiovascular disease, FDG-PET: [ $^{18}$ F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography, MAGE: mean amplitude of glycemic excursions, TBR: target-to-background ratio, IMT: intima-media thickness, TMA: trimethylamine, TMAO: trimethylamine-N-oxide, TNF- $\alpha$ : tumor necrosis factor- $\alpha$ , BNP: brain natriuretic peptide, NASH: nonalcoholic steatohepatitis, NAFL: nonalcoholic fatty liver, NBNC-HCC: non-B, non-C hepatocellular carcinoma, CRC: colorectal cancer, VEGF: vascular endothelial growth factor.

表2. 治療による血中TAGEの変動

対象者	治療薬	相関因子	Ref.
健常者	コラーゲントリペプチド(CTP)	CTP服用後ではTAGEおよびCAVIレベルが低下	19
非糖尿病性CKD	スタチン(Atorvastatin)	AtorvastatinはTAGEを低下させて、脂質異常症を伴う非糖尿病性CKD患者の蛋白尿を軽減	29
非糖尿病高血圧性CKD	カルシウムチャネル遮断薬(Azelidipine)	AzelidipineはTAGEおよびsRAGEを低下また、蛋白尿を減少	30
	$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬(Acarbose)	AcarboseはTAGEおよび遊離脂肪酸レベルを低下	34
2型糖尿病(T2DM)	DPP-4阻害薬(Alogliptin)	AlogliptinはベースラインTAGE量が7 U/mLを超える患者でTAGEを低下	35
	スルホニル尿素薬(Glimepiride)	GlimepirideはTAGEを低下させて組織損傷を修復	36
	スタチン(Atorvastatin)	Atorvastatinは高コレステロール血症のT2DM患者のTAGEを低下	37
	インスリン(Glulisine)	Glulisineによる注射療法への切り替えはTAGEおよびsRAGEを低下	38
T2DM/脂質異常症合併	Atorvastatin/Ezetimibe	Atorvastatinあるいはezetimibeを追加投与する治療によりTAGEは両者で減少	39
JAPAN-ACS Sub-study	スタチン (Pitavastatin/Atorvastatin)	スタチン療法ではTAGEが低下(sRAGEは変化せず)	44
SAMIT(Statin for Acute Myocardial Infarction Trial)	スタチン(Atorvastatin)	発症後早期に開始されたatorvastatin治療ではTAGEが低下	45
脂質異常症を伴うNASH	スタチン(Atorvastatin)	Atorvastatinは脂質異常症を合併したNASH患者のTAGE量を低下	47
不妊症の女性	DPP-4阻害薬(Sitagliptin)	卵巣機能不全患者にsitagliptinを投与したART群ではTAGEが低下し継続妊娠率が有意に増加	51
	ヒシ(TrapabispinosaRoxb.)エキス	ヒシエキス服用後のART治療ではTAGEが低下して出生数を増加	52
非糖尿病性CRF患者	経口吸着薬 (AST-120/Kremedin)	AST-120の投与はCRF患者のTAGEを低下	65
血液透析(HD)患者	リン結合性ポリマー (Sevelamer)	Sevelamerの高容量(4.5 g/日)投与ではTAGEが低下	67
		低容量(1.5 g/日)投与でもTAGEおよび脂質レベルが低下	68
	L-カルニチン	L-Carnitineの血管保護作用はTAGEの低下に部分的に起因	69
糖尿病性網膜症	光凝固	光凝固術で十分に治療された網膜症患者では硝子体液中TAGEおよびVEGFレベルの間に相関	71

TAGE: toxic AGEs, CTP: collagen tripeptide, CAVI: cardio-ankle vascular index, CKD: chronic kidney disease, sRAGE: soluble form of receptor for AGEs, T2DM: type 2 diabetes mellitus, DPP-4: dipeptidyl peptidase-4, JAPAN-ACS: Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome, NASH: nonalcoholic steatohepatitis, ART: assisted reproductive technologies, CRF: chronic renal failure, HD: hemodialysis, VEGF: vascular endothelial growth factor.

用いた血管内皮機能検査flow-mediated vasodilation (FMD) を実施した結果、FMD値と血中TAGEおよび可溶性RAGE (soluble form of receptor for AGEs, sRAGE) レベル、TAGE/sRAGE比との間に相関関係があることが明らかになった (18)。

一方、健常者がTAGE阻害作用を有するcollagen tripeptide (CTP) 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 (19)。

すなわち、TAGEが健常者においてもLSRDの発症・進展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。

## 2) 非DMの一般人

非DM者においても血中TAGEレベルは、sRAGE (20), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) (21), pigment epithelium derived factor (PEDF) (22) と独立して相関することを明らかにした。また、非DMの一般集団においてTAGEはインスリン抵抗性の指標であるhomeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) (23), adiponectin (逆相関) (24, 25), およびdipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) (26) レベルと相関していることを明らかにした。さらに、HOMA-IRは高TAGEレベルおよび低testosterone値と独立して相関していることも明らかになった (27)。加えて、TAGEとsRAGEレベルは互いに相関していたが、TAGEと細胞内蛋白質high mobility group box 1 (HMGB1) は非DM慢性腎臓病 (chronic kidney disease, CKD) 患者のasymmetric dimethylarginine (ADMA) と独立して相関していた (28)。

HMG-CoA還元酵素阻害薬であるatorvastatinは、TAGEの血中レベルを低下させることにより、脂質異常症を伴う非DM性CKD患者の蛋白尿を低下させる可能性が示されている (29)。また、カルシウム拮抗薬であるazelnidipineは、血中TAGEおよびsRAGEレベルを低下させ、蛋白尿も減少させた (30)。Azelnidipineは、TAGE-RAGE軸の独自の阻害を介して非DM性高血圧CKD患者に腎保護効果を発揮する可能性が示唆される。

## 3) DM患者

2型DM (type 2 DM, T2DM) 患者においては、血中TAGEレベルが健常者よりも高いことが示されている (31)。非DMおよびDMの被験者において、血中TAGEレベルとsRAGEの間に相関がみられ、これは組織のRAGE発現を反映しており (20, 32, 33), TAGE-RAGE軸の活性化のバイオマーカーとしての可能性を示している。T2DM患者においては、血中TAGEレベルと可溶性vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) (32) およびmonocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) (33) などの炎症性バイオマーカーの間にも相関関係がみられている。

筆者らは、血中TAGEレベルの変動がDM治療の有効性を評価しうるかについても検討した。これまでの臨床研究により、

T2DM患者において、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬acarbose (34), DPP-4阻害薬alogliptin (35), スルホニル尿素薬glimepiride (36), スタチンの1種であるatorvastatin (37) が、血中TAGE量を減少させることを明らかにした。Alogliptinの投与では、血中TAGE量の減少に伴いアルブミン尿が改善された (35)。また、insulin治療では、DM患者の血中TAGE量が減少することが示されている (38)。さらに、DMと脂質異常症の合併患者に対してatorvastatinあるいは小腸コレステロールトランスポーター阻害薬ezetimibeを追加投与する治療法では、両者とも血中TAGE量を減少させることが明らかになっている (39)。

すなわち、血中TAGEレベルは、DMの有無に関係なくLSRDの予防や早期診断、治療戦略の有効性の評価における新たなバイオマーカーとしての可能性を有している。

## 4) CVD/心不全

軽症DMや耐糖能異常 (impaired glucose tolerance, IGT) では、食後の血糖値の異常がしばしば観察される。そしてIGTの時期から既に動脈硬化症の進展が認められ、CVDや脳卒中による死亡率が高くなることが報告されている。筆者らは血中TAGEレベルとCVDとの関連についても多くの研究成果を報告してきた。

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positron emission tomography (PET) で評価された [ $^{18}$ F] fluorodeoxyglucose (FDG) 集積の一致がみられている。また、血中TAGEレベルとtarget-to-background ratio (TBR) 値で表示した血管炎症の程度とが相関する (一方、HbA1cおよびCMLレベルとの相関はみられない) ことから、TAGEが動脈硬化巣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唆されている (10)。さらに、DM予備群においても、血中TAGE量が高い群では平均血糖変動幅 (mean amplitude of glycemic excursions, MAGE) も大きいことが明らかになった (40)。

FDG-PETで評価した内臓脂肪組織のTBR値は、血中TAGEレベルおよび高血圧治療薬の投与と独立して相関していた。一方、皮下脂肪組織のTBR値はTAGEおよびPEDFレベル、平均内臓中膜厚 (intima-media thickness, IMT), およびDM治療薬の投与と独立した相関関係がみられ (41), 脂肪組織の炎症におけるTAGEの関与が示唆された。また、非DM者における血中TAGEレベルがCVD発症のリスク因子の一つであるtrimethylamine (TMA) レベルと相関することを明らかにした (42)。さらに、TAGEとsRAGEの比率は、心臓代謝障害のマーカーであるlog TMA-N-oxide (TMAO) と相関していた (42)。最近、DM性の有害な心臓リモデリングの患者において、TAGEおよび腫瘍壊死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) レベルは、左心室駆出率および脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide, BNP) 値と密接な関連が認められた (43)。すなわち、TAGEおよびTNF- $\alpha$  は、DM性の有害な心臓リモデリングの発症において病理学的役割を果たしている可能性が示唆される。

## TAGEと健康：II. 血中TAGEと生活習慣病

筆者らは、血中TAGEレベルによるCVD治療の有効性評価についても検討してきた。Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome (JAPAN-ACS) sub-studyにおいて、治療開始前の急性冠症候群 (ACS) 患者のうち血中TAGEレベルが高い患者群では、プラークの進展と血中TAGEレベルが相関することを示した (44)。また、JAPAN-ACS sub-studyでは、ACS患者に対するpitavastatinやatorvastatin投与が血中TAGEレベルを減少させることを明らかにした (44)。急性心筋梗塞 (acute myocardial infarction, AMI) 患者におけるatorvastatin投与 (Statin for Acute Myocardial Infarction Trial, SAMIT) 研究では、血中TAGEレベルの低下に伴い炎症誘導因子angiopoietin-like protein 2 (ANGPTL2) レベルも低下することを見出した (45)。

このように動脈硬化を介して誘導されるCVDとTAGEとの関連については多くの事実が明らかとなり、血中TAGEレベルがCVDリスクを評価する新規バイオマーカーとして期待できることが証明されつつある。

### 5) NAFLD/NASH

非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) は、非アルコール性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver, NAFL) からNASHに至るまでの一連の疾患であり、肝疾患の最も一般的な原因の1つである。臨床現場においては、患者がNAFLで留まるのか、あるいはNASHに進展するのかを判断する診断マーカーの開発が喫緊の課題であることから、肝細胞障害に伴って血液中に漏出してくるTAGEのバイオマーカーとしての可能性について検討した。その結果、i) 血中TAGE量は健常者およびNAFL群に比べてNASH患者では高値を示し、また肝組織内にTAGEが蓄積していること、ii) 8.53 U/mL (Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線下面積=0.78) の閾値で評価するとある程度の感度 (66.7%) と特異度 (88.9%) が得られ、NAFLとの鑑別に有用なマーカーとなり得ること、iii) 血中TAGE量はHOMA-IRとは正相関し、一方、インスリン抵抗性を改善するadiponectinレベルとは負の相関がみられることを明らかにした (46)。

さらに、脂質代謝異常を伴うNASH患者にatorvastatinを投与すると、治療6ヵ月後有意に血中TAGE量が減少し、肝機能障害も改善することを明らかにした (47)。Atorvastatinによる6ヵ月の治療は、全ての患者でalanine aminotransferase (ALT) および $\gamma$ -glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ -GTP) の活性を低下させた。さらに、血中adiponectinレベルの上昇とTNF- $\alpha$ レベルの低下が観察された (47)。

すなわち、血中TAGEレベルの変動は、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が期待される。

### 6) 癌 (非B非C型肝炎および結腸直腸癌)

日本人一般の平均寿命に比べてDM患者では男性で9.6歳、女性で12.0歳短く早期死を迎えていることが報告されている。ま

た、DMと癌との関連は広く知られており、久山町研究においてはDMのみならずIGTで胃癌、肺癌、肝癌による死亡率が有意に増加する結果が示されている。

#### (1) 非B非C型肝炎 (non-B, non-C hepatocellular carcinoma, NBNC-HCC)

肝癌においては近年ウイルス性肝癌患者数の減少が見込まれるなか、NASHを基盤とした肝癌の増加が懸念されている。現代の食生活習慣の歪みから患者数が急増してきているNBNC-HCC患者では、糖代謝異常の有無にかかわらず血中TAGEレベルがNASH単独患者よりもさらに高値であることを見出した (48)。重回帰分析により、年齢と $\gamma$ -GTPおよびhigh density lipoprotein cholesterol (HDL-C) 値 (逆相関) がTAGEレベルと独立して相関していることが明らかになっている。TAGEはNBNC-HCCの病因に関与しているようであり、NBNC-HCCとNASHを区別するためのバイオマーカーとしての可能性も秘めている。

#### (2) 結腸直腸癌 (colorectal cancer, CRC)

筆者らは欧米を中心に実施された癌と栄養に対するEuropean Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Cohort研究の一環として、CRC患者における血中TAGE量とCRCとの関連性を検討した。その結果、血中TAGEレベルの高い群においても結腸癌との間には相関がみられないが、4年後の直腸癌の発症との間には相関がみられた (オッズ比:1.90) (49)。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18.1 g/日、女性5.7 g/日) においては、直腸癌のリスクがさらに高くなる (オッズ比:2.70) ことが示された (49)。この飲酒による直腸癌のリスクの増加は、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) でみられることから、血中TAGE量の高いNASH患者では肝癌のほか、直腸癌のリスクも上昇することが危惧される。

さらに、CRC診断前の血中TAGE量と死亡率との関連性について観察研究を実施した結果、平均48ヵ月の追跡期間中、血中TAGEレベルはCRC患者のCRC特異的死亡率および全死因死亡率と正の相関を示した。特に、遠位結腸癌患者ではTAGEレベルとCRC特異的死亡率の間に強い関連があることが明らかになった (50)。従って、この調査結果は、CRC患者における診断前の血中TAGEレベルとCRC患者のCRC特異的および全死因死亡率との間の直接的な関連性を支持している。

### 7) 不妊

近年の不妊患者数の増加は、晩婚と不健康 (過食、偏食、運動不足、ストレスなど) が主たる原因と考えられる。LSRDの主因の一つと考えられるTAGEの生成・蓄積は、卵巣機能障害にも関連することが明らかになってきている。

未病状態と考えられる不妊治療患者の血中TAGEレベル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、i) 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レベルが高い群では、継続妊娠

率は不良であること、ii) 血中TAGEレベル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、妊娠成否と相関することが明らかになっている。また、TAGEレベルは年齢やday-3卵胞刺激ホルモン値と独立した新しい卵巣機能不全の指標として有用であることが期待される (14)。

実際に妊娠できなかつた卵巣反応不良者に生活指導およびDPP-4阻害薬 sitagliptin を投与し、再びARTを施行した結果、血中TAGEレベルが低下した群では卵巣機能障害が改善し、継続妊娠率を0%から14%へと大幅に増加させた (51)。また、AGEs形成抑制作用が知られているヒシ抽出エキスを、ART反復不成功の高齢不妊難治例に投与して再びARTを施行した結果、血中TAGE量が減少し、対照群に比べてヒシ投与群では累積出生率 (16% : 47%) および胚移植あたりの出生率 (10% : 28%) が有意に高かった (52)。

このように、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、また、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) 統合失調症とAD

筆者らは、急性統合失調症患者において、血中TAGEレベルの有意な増加およびsRAGEレベルの減少を報告したが、これは臨床経過にわたって安定したままであった (53)。また、統合失調症患者では、健康な対照者よりもTAGE/sRAGE比が高いことも示された。これらの知見は、統合失調症の診断マーカーとしてのTAGEおよびTAGE/sRAGE比の有用性が示唆される。しかし、顕著な神経変性を伴わない統合失調症の神経病理学的研究では、統合失調症は機能性疾患であると考えられており、統合失調症と神経変性疾患におけるTAGEレベルの上昇の異なる役割を示唆している。

脳脊髄液 (cerebrospinal fluid, CSF) 中のCML濃度が健常老人と比較してAD患者で上昇していること (54) や、血中CML量がDM由来AD患者で高いこと (55) が報告されており、CSF/血中TAGEレベルの変動がADの発症・進展の指標になる可能性が期待される。また、年齢を一致させた健康な高齢者対照群よりもAD患者CSF中のアミロイドβ蛋白質42 (amyloid β protein 42, Aβ42) レベルが低く、総タウ蛋白質 (tTau) およびリン酸化タウ蛋白質 (pTau) T181レベルが高いことが報告されている (56, 57)。さらに、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) (58) や形質転換増殖因子-β1 (transforming growth factor-β1, TGF-β1) (59) などのCSF中の他のバイオマーカーの値もAD患者で上昇している。筆者らは培養神経細胞にGAを添加して培養上清中に分泌されてくるAβ42とTauの濃度変化を検討した結果、両者の変化はAD患者CSFで報告されている変化 (Aβ42濃度が減少し、Tau濃度が上昇する) と一致しており、また、培地中のVEGFおよびTGF-β1濃度も上昇していることから、神経細胞内でのTAGEの生成・蓄積がADの発症・進展に関与している

可能性が大きいと考えられる (60)。

従って、CSFまたは血中TAGEレベルは、ADの早期診断や発症・進展の予測における有用なバイオマーカーとしての可能性が期待される (61)。

## 9) その他の疾患

上記以外の疾患とTAGEレベルとの関連においては、次のことが明らかにされている。

i) 敗血症性ショックの患者では、血管拡張の阻害物質であるADMAレベルが有意に上昇し、血清TAGEレベルはADMAの独立した決定因子であった (62)。ii) 自己免疫性ブドウ膜炎患者では、血中TAGEレベルはブドウ膜炎の各病因 (白血球抗原-B27, Vogt-Koyanagi-Harada病, ベーチェット病, およびサルコイドーシス) で、健康な対照よりも有意に高かった (63)。iii) DM網膜症および腎症患者では、網膜症および腎症の病期が進行するにつれて血中TAGEレベルが上昇した (64)。

筆者らは、非DM性CKD患者に経口吸着炭薬AST-120/kremezinを投与することにより、血中TAGEレベルが低下することを明らかにした (65)。また、血液透析 (hemodialysis, HD) 患者にリン結合性ポリマーである高リン血症治療薬の sevelamer を高容量 (4.5 g/日) 投与した結果、食事性AGEs (主に、Glu-AGEs (66)) の減少に伴って血中TAGEレベルが有意に減少し、C-reactive protein (CRP) レベルも低下する傾向がみられることを明らかにしている (67)。さらに、便秘を起こしにくい低容量 (1.5 g/日) 投与においても、血中TAGEレベルの低下や脂質レベルの改善が認められた (68)。加えて、HD患者におけるL-carnitineの血管保護特性は、TAGEに対するその抑制効果に部分的に起因している可能性が示されている (69)。

DM網膜症患者においては、硝子体液中のTAGEおよびVEGFレベルが、網膜症の進展とともに有意に高くなっており、両因子ともに硝子体液中の抗酸化活性と逆相関している (70)。また、TAGEとVEGFとの間にみられる正相関は、光凝固が十分な症例では認められる一方で、光凝固が不十分な症例では認められない (71)。これらの事実は、虚血の所見が明らかでない単純性網膜症の初期には、TAGEがVEGFの発現、誘導の主たる刺激因子であることを示唆しているのかもしれない。

## おわりに

果糖ブドウ糖液糖 (high-fructose corn syrup, HFCS) や砂糖入り飲料、加工食品の習慣的過剰摂取は、TAGE前駆体のGAの細胞内レベルを上昇させることが示されている (3)。細胞内でのGAの産生が増加するとTAGEの生成・蓄積が上昇する結果、細胞障害から細胞死を招き、TAGEが細胞外液中に漏出して循環液中のTAGEレベルが上昇する (1, 2, 8) (図1)。

血中TAGEレベルの変動は、DMおよび非DMを問わず、未病も含めたLSRDの発症・進展の予防や早期診断、治療の有効性を

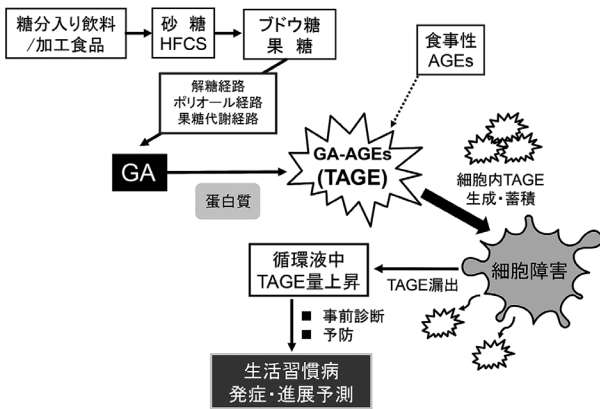


図1. 生活習慣病の発症・進展予測マーカーとしてのTAGE  
生活習慣病の発症・進展は、習慣的な糖類の過剰摂取や食事性AGEsの摂取と関連している。現代人の食生活に特徴的な糖分入り飲料や加工食品の過剰摂取は、糖代謝中間体であるGAの細胞内レベルを上昇させ、TAGEの生成・蓄積を促進する。細胞内TAGEの過剰産生は細胞に損傷を与えてTAGEの細胞外への漏出を引き起こし、循環液中のTAGEレベルを上昇させる。さらに、食事性AGEs（主にGlu-AGEs）の習慣的過剰摂取は、TAGEの蓄積を促進し、RAGEの発現を上昇してTAGE-RAGE相互作用をもたらす。血中TAGEレベルの変動は生活習慣病の発症・進展に関与しており、将来的な病気の予測が早期に可能となって、「先制医療」における予見的介入対象者選別の一助となることが期待される。HFCS: 果糖ブドウ糖液糖, AGEs: 終末糖化産物, GA: グリセルアルデヒド, GA-AGEs: GA由来AGEs, TAGE: 毒性AGEs, Glu-AGEs: グルコース由来AGEs。

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、先制医療における予見的介入対象者選別の一助となる可能性が期待され、LSRDの予防や健康寿命の延伸に貢献できるものと思われる。

## 謝 辞

金沢医科大学創立51年目を迎え、新たな礎を築く最初の年に、本学総合医学研究所（2011年度～現在に至る）ならびに姉妹校の北陸大学薬学部（1996年度～2010年度）において遂行したTAGE研究の概要を金沢医科大学雑誌に総説としてまとめることができたことは、この上ない荣誉です。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ご支援頂いた多くの企業や医療機関の方々に深謝致します。なお、本研究の遂行にあたり、科学研究費補助金（基盤研究（A）: 21H04865/16H0181, 基盤研究（B）: 25282029/22300264/19300254/13470197/11557069）、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（2013～2017年度）、厚生科学研究費（1999年度）、長寿科学振興財団助成金（1999年度）、米国小児糖尿病財団助成金（2000～2002年度）、北國がん基金研究助成金（2015年度）、北陸産業活性化センター研究助成金（2001～2002年度）、北陸大学特別研究助成金（1999～2003年度）ほかを受けたことを記し、ここに感謝致します。

## 利益相反の開示

本研究に関して、筆者らの開示すべき利益相反はない。

## 文 献

1. 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.
2. Takeuchi M: Toxic AGEs (TAGE) theory: A new concept for preventing the development of diseases related to lifestyle. *Diabetol Metab Syndr* 2020; **12**: 105.
3. Takeuchi M, Sakasai-Sakai A, Takata T et al: Intracellular toxic AGEs (TAGE) triggers numerous types of cell damage. *Biomolecules* 2021; **11**: 387.
4. Takeuchi M, Yamagishi S: TAGE (toxic AGEs) hypothesis in various chronic diseases. *Med Hypotheses* 2004; **63**: 449-52.
5. Takeuchi M, Yamagishi S: Involvement of toxic AGEs (TAGE) in the pathogenesis of diabetic vascular complications and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2009; **16**: 845-58.
6. 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.
7. Sakasai-Sakai A, Takeda K, Takeuchi M: Involvement of intracellular TAGE and the TAGE-RAGE axis in the onset and progression of NAFLD/NASH. *Antioxidants* 2023; **12**: 748.
8. Takeuchi M, Sakasai-Sakai A, Takata T et al: Effects of toxic AGEs (TAGE) on human health. *Cells* 2022; **11**: 2178.
9. 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.
10. Tahara N, Yamagishi S, Takeuchi M et al: Positive association between serum level of glyceraldehyde-derived advanced glycation end products (AGEs) and vascular inflammation evaluated by <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET). *Diabetes Care* 2012; **35**: 2618-25.
11. Usui T, Hayase F: Isolation and identification of the 3-hydroxy-5-hydroxymethyl-pyridinium compound as a novel advanced glycation end product on glyceraldehyde-related Maillard reaction. *Biosci Biotechnol Biochem* 2003; **67**: 930-2.
12. Tessier FJ, Monnier VM, Sayre LM et al: Triosidines: Novel Maillard reaction products and cross-links from the reaction of triose sugars with lysine and arginine residues. *Biochem J* 2003; **369**: 705-19.
13. Usui T, Watanabe H, Hayase F: Isolation and identification of 5-methylimidazol-4-one derivative as glyceraldehyde-derived advanced glycation end product. *Biosci Biotechnol Biochem* 2006; **70**: 1496-8.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Enomoto M, Adachi H, Yamagishi S et al: Positive association of serum levels of advanced glycation end products with thrombotic markers in humans. *Metabolism* 2006; **55**: 912-7.
18. 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.
19. Tomosugi N, Yamamoto S, Takeuchi M et al: Effect of collagen tripeptide on atherosclerosis in healthy humans. *J Atheroscler Thromb* 2017; **24**: 530-8.
20. Yamagishi S, Adachi H, Nakamura K et al: Positive association between serum levels of advanced glycation end products and the soluble form of receptor for advanced glycation end products in nondiabetic subjects. *Metabolism*



- 2006; **55**: 1227-31.
21. Yamagishi S, Adachi H, Matsui T et al: Low-density lipoprotein levels are one of the independent determinants of circulating levels of advanced glycation end products in nondiabetic subjects. *Clin Cardiol* 2009; **32**: E12-5.
  22. Yamagishi S, Matsui T, Adachi H et al: Positive association of circulating level of advanced glycation end products (AGEs) with pigment epithelium-derived factor (PEDF) in a general population. *Pharmacol Res* 2010; **61**: 103-7.
  23. Tahara N, Yamagishi S, Matsui T et al: Serum levels of advanced glycation end products (AGEs) are independent correlates of insulin resistance in nondiabetic subjects. *Cardiovasc Ther* 2012; **30**: 42-8.
  24. Tahara N, Yamagishi S, Tahara A et al: Adiponectin is inversely associated with ratio of serum levels of AGEs to sRAGE and vascular inflammation. *Int J Cardiol* 2012; **158**: 461-2.
  25. Tahara N, Yamagishi S, Tahara A et al: Serum levels of pigment epithelium-derived factor, a novel marker of insulin resistance, are independently associated with fasting apolipoprotein B48 levels in humans. *Clin Biochem* 2012; **45**: 1404-8.
  26. Tahara N, Yamagishi S, Takeuchi M et al: Serum levels of advanced glycation end products (AGEs) are independently correlated with circulating levels of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) in humans. *Clin Biochem* 2013; **46**: 300-3.
  27. Tahara N, Imaizumi T, Takeuchi M et al: Insulin resistance is an independent correlate of high serum levels of advanced glycation end products (AGEs) and low testosterone in non-diabetic men. *Oxid Med Cell Longev* 2010; **3**: 262-5.
  28. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N et al: Positive association of serum levels of advanced glycation end products and high mobility group box-1 with asymmetric dimethylarginine in nondiabetic chronic kidney disease patients. *Metabolism* 2009; **58**: 1624-8.
  29. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N et al: Atorvastatin reduces proteinuria in non-diabetic chronic kidney disease patients partly via lowering serum levels of advanced glycation end products (AGEs). *Oxid Med Cell Longev* 2010; **3**: 304-7.
  30. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N et al: Calcium channel blocker inhibition of AGE and RAGE axis limits renal injury in nondiabetic patients with stage I or II chronic kidney disease. *Clin Cardiol* 2011; **34**: 372-7.
  31. Nakamura K, Yamagishi S, Matsui T et al: Serum levels of soluble form of receptor for advanced glycation end products (sRAGE) are correlated with AGEs in both diabetic and non-diabetic subjects. *Clin Exp Med* 2007; **7**: 188-90.
  32. Nakamura K, Yamagishi S, Adachi H et al: Serum levels of soluble form of receptor for advanced glycation end products (sRAGE) are positively associated with circulating AGEs and soluble form of VCAM-1 in patients with type 2 diabetes. *Microvasc Res* 2008; **76**: 52-6.
  33. Nakamura K, Yamagishi S, Adachi H et al: Circulating advanced glycation end products (AGEs) and soluble form of receptor for AGEs (sRAGE) are independent determinants of serum monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; **24**: 109-14.
  34. Tsunosue M, Mashiko N, Ohta Y et al: An  $\alpha$ -glucosidase inhibitor, acarbose treatment decreases serum levels of glycer-aldehyde-derived advanced glycation end products (AGEs) in patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Med* 2010; **10**: 139-41.
  35. Sakata K, Hayakawa M, Yano Y et al: Efficacy of alogliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on glucose parameters, the activity of the advanced glycation end product (AGE)-receptor for AGE (RAGE) axis and albuminuria in Japanese type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2013; **29**: 624-30.
  36. Nakamura I, Oyama J, Komoda H et al: Possible effects of glimepiride beyond glycemic control in patients with type 2 diabetes: A preliminary report. *Cardiovasc Diabetol* 2014; **13**: 15.
  37. Jinnouchi Y, Yamagishi S, Takeuchi M et al: Atorvastatin decreases serum levels of advanced glycation end products (AGEs) in patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Med* 2006; **6**: 191-3.
  38. Yanagisawa K, Ashihara J, Obara S et al: Switching to multiple daily injection therapy with glulisin improves glycemic control, vascular damage and treatment satisfaction in basal insulin glargine-injected diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; **30**: 693-700.
  39. 廣正修一, 竹内正義: 脂質異常症患者に対する脂質低下療法が Glycer-AGEs にもたらす影響. *診療と新薬* 2015; **52**: 513-9.
  40. 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 glycer-aldehyde-derived advanced glycation end products. *J Cardiol* 2017; **69**: 625-31.
  41. Tahara N, Yamagishi S, Kodama N et al: Clinical and biochemical factors associated with area and metabolic activity in the visceral and subcutaneous adipose tissues by FDG-PET/CT. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100**: E739-47.
  42. 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.
  43. Yasuda Y, Aoki H, Fujita W et al: Glyceraldehyde-derived advanced glycation end-products are associated with left ventricular ejection fraction and brain natriuretic peptide in patients with diabetic adverse cardiac remodeling. *Scand Cardiovasc J* 2022; **56**: 208-16.
  44. 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.
  45. Shimomura M, Oyama J, Takeuchi M et al: Acute effects of statin on reduction of angiopoietin-like 2 and glycer-aldehyde-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.
  46. 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.
  47. 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.
  48. 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.
  49. Kong SY, Takeuchi M, Hyogo H et al: The association between glycer-aldehyde-derived advanced glycation end-products and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; **24**: 1855-63.
  50. Mao Z, Baker JR, Takeuchi M et al: Prediagnostic serum glycer-aldehyde-derived advanced glycation end products and mortality among colorectal cancer patients. *Int J Cancer* 2023; **152**: 2257-68.
  51. 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.
  52. Jinno M, Nagai R, Takeuchi M et al: *Trapa bispinosa* Roxb. extract lowers advanced glycation end-products and increases live births in older patients with assisted reproductive technology: A randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol* 2021; **19**: 149.
  53. Takeda M, Ohnuma T, Takeuchi M et al: Altered serum glycer-aldehyde-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. Bär KJ, Franke S, Wenda B et al: Pentosidine and N(epsilon)-(carboxymethyl)-lysine in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurobiol Aging* 2003; **24**: 333-8.
  55. Hirose D, Hanyu H, Fukusawa R et al: Circulating levels of advanced glycation end products in diabetes mellitus-related dementia. *J Am Geriatr Soc* 2015; **63**: 2196-8.
  56. Blennow K, Hampel H: CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003; **2**: 605-13.
  57. Kang JH, Ryoo NY, Shin DW et al: Role of cerebrospinal fluid biomarkers in clinical trials for Alzheimer's disease modifying therapies. *Korean J Physiol Pharmacol* 2014; **18**: 447-56.
  58. Tarkowski E, Issa R, Sjögren M et al: Increased intrathecal levels of the angiogenic factors VEGF and TGF-beta in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurobiol Aging* 2002; **23**: 237-43.
  59. Zetterberg H, Andreasen N, Blennow K: Increased cerebrospinal fluid levels of transforming growth factor- $\beta$ 1 in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2004; **367**: 194-6.
  60. 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.
  61. Takeuchi M, Sato T, Takino J et al: Diagnostic utility of serum or cerebrospinal fluid levels of toxic advanced glycation end-products (TAGE) in early detection of Alzheimer's disease. *Med Hypotheses* 2007; **69**: 1358-66.
  62. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N et al: Circulating levels of advanced glycation end products (AGE) and interleukin-6 (IL-6) are independent determinants of serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in

- patients with septic shock. *Pharmacol Res* 2009; **60**: 515-8.
63. Dong Z, Iwata D, Kitaichi N et al: Amelioration of experimental autoimmune uveoretinitis by inhibition of glyceraldehyde-derived advanced glycation end-product formation. *J Leukoc Biol* 2014; **96**: 1077-85.
64. Miura J, Uchigata Y, Yamamoto Y et al: AGE down-regulation of monocyte RAGE expression and its association with diabetic complications in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2004; **18**: 53-9.
65. 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.
66. 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.
67. 村本弘昭, 北田欽也, 武藤寿生ほか: 透析患者における血清終末糖化産物 (AGEs) 濃度 - セベラマー塩酸塩投与の効果 -. *透析会誌* 2011; **44**: 1015-21.
68. 村本弘昭, 武藤寿生, 竹内正義: 透析患者における血清終末糖化産物 (AGEs) 濃度 - セベラマー塩酸塩少量投与の効果 -. *透析会誌* 2013; **46**: 467-73.
69. Fukami K, Yamagishi S, Sakai K et al: Oral L-carnitine supplementation increases trimethylamine-N-oxide but reduces markers of vascular injury in hemodialysis patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2015; **65**: 289-95.
70. Yokoi M, Yamagishi S, Takeuchi M et al: Elevations of AGE and vascular endothelial growth factor with decreased total antioxidant status in the vitreous fluid of diabetic patients with retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2005; **89**: 673-5.
71. Yokoi M, Yamagishi S, Takeuchi M et al: Positive correlation between vitreous levels of advanced glycation end products and vascular endothelial growth factor in patients with diabetic retinopathy sufficiently treated with photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 2007; **91**: 397-8.

## Toxic AGEs (TAGE) and Health: II. TAGE as a Marker of Lifestyle-Related Diseases

Masayoshi Takeuchi\*, Kenji Takeda, Akiko Sakai-Sakasai

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

**Abstract:** Recent studies propose that advanced glycation end-products (AGEs), among other factors, influence the onset and progression of lifestyle-related diseases (LSRD). As a result, reducing the effects of AGEs may be effective in preventing the onset and progression of LSRD, as well as in its treatment. Numerous AGEs are produced by various pathways in the body, and we have previously shown that toxic AGEs (TAGE), which are highly cytotoxic among the different AGEs produced in the body, directly contribute to the onset and progression of LSRD (refer to "I. TAGE as a Cytotoxic Factor"). It has also been demonstrated that increased TAGE levels in the blood, induced

by different types of cellular damage, may be an effective new biomarker for the early diagnosis, treatment response monitoring, and prevention of the onset and development of LSRD, including diabetes and non-diabetes. In other words, by evaluating TAGE levels in the blood, it is feasible to anticipate the development and progression of LSRD at an early stage. This will further contribute to the prevention of LSRD and the extension of a healthy life expectancy. In this review, we present research on blood TAGE levels as a predictive marker for the onset and progression of LSRD.

**Key Words:** advanced glycation end-products (AGEs), toxic AGEs (TAGE), new biomarkers, 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