

ISSN 2186 – 3989

# 生活習慣病における Toxic AGEs (TAGE) 原因説

竹内 正義

Toxic AGEs (TAGE) cause lifestyle-related diseases

Masayoshi Takeuchi

北 陸 大 学 紀 要  
第58号(2025年3月)抜刷

# 生活習慣病における Toxic AGEs (TAGE) 原因説

竹内 正義\*

Toxic AGEs (TAGE) cause lifestyle-related diseases

Masayoshi Takeuchi\*

*Received October 18, 2024*

*Accepted November 25, 2024*

## 抄録

筆者らは、生活習慣病 (lifestyle-related diseases, LSRD) の発症・進展の新たな原因因子として、体内で生成・蓄積する毒性終末糖化産物 (toxic advanced glycation end-products, toxic AGEs, TAGE と命名) を世界で初めて特定した。糖代謝中間体である三炭糖の glyceraldehyde から生成される TAGE が LSRD と深く関連していることを明らかにし、“TAGE 原因説” という新たな概念を提唱している。血中 TAGE 濃度の上昇は LSRD の発症・進展に関連していることが示唆されており、TAGE 濃度を測定することで将来の疾患の発症・進展を早期に予測できる可能性がある。また、最近の研究により、TAGE の分解経路や構造が明らかになっている。“TAGE 原因説” は LSRD の理解に斬新な知見をもたらすものであり、多くの疾患研究に新たな展望を開くものと期待される。本稿では、LSRD の発症・進展における「新規ターゲット TAGE」に関する研究の概要を紹介する。

**キーワード：**終末糖化産物(AGEs)、毒性 AGEs(TAGE)、生活習慣病(LSRD)、  
新規バイオマーカー、TAGE 分解経路、TAGE 構造

## 1. はじめに

これまでの研究により、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であることが分かってきた。従って、病気の予防や治療において、体内で生成される AGEs の作用を抑えることが有効だと考えられているが、体内ではさまざまな AGEs が生成されている。筆者らは、糖代謝の中間体である glyceraldehyde (GA) から生成される GA-AGEs の一種、toxic AGEs (TAGE) が LSRD と深く関連していることを明らかにし、“TAGE 原因説” という概念を提唱している。すなわち、TAGE が蓄積してくると糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 及び DM 合併症はじめ、非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、心血管疾患 (cardiovascular disease, CVD)、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease, AD)、癌、不妊症等の多様な疾患にも関与することを明らかにした<sup>1-3)</sup>。

---

\* 金沢医科大学総合医学研究所先端医療研究領域 嘱託教授 (金沢医科大学名誉教授)  
責任著者 竹内正義 Masayoshi Takeuchi takeuchi@kanazawa-med.ac.jp  
本総説は、北陸大学創立 50 周年記念として執筆したものである。

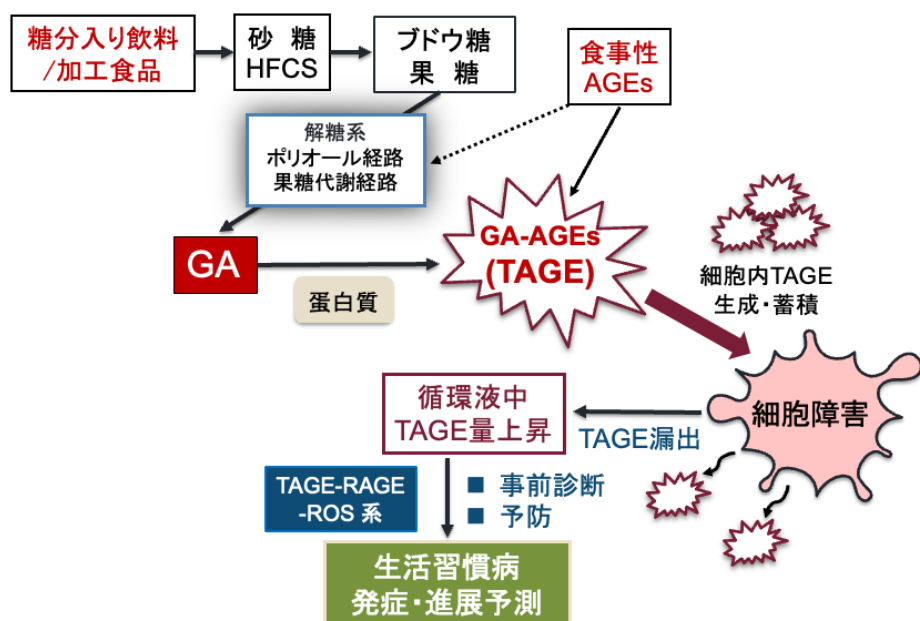


図 1. 生活習慣病の発症・進展における TAGE 原因説

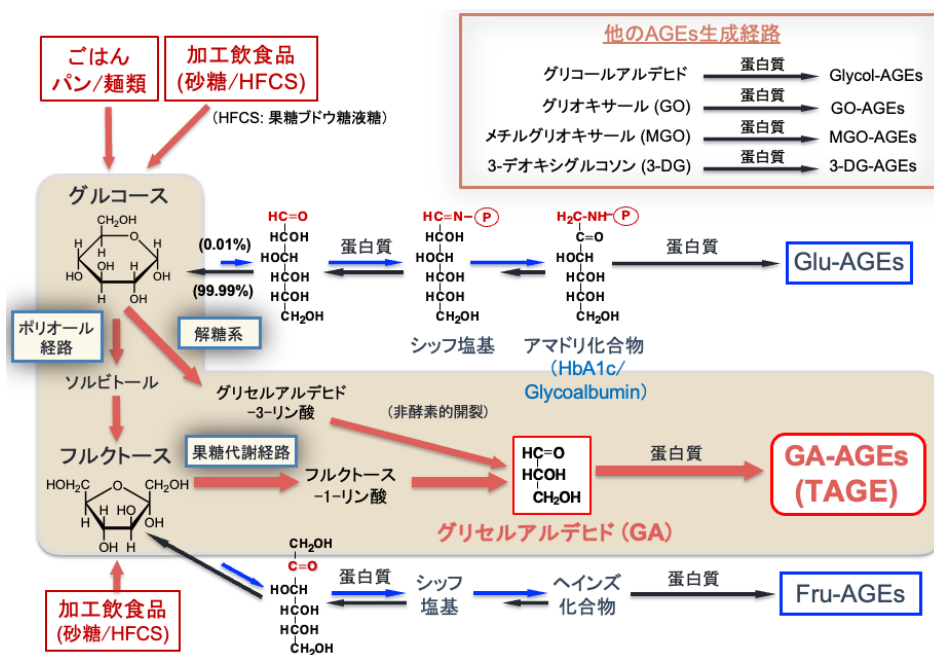
現代の食生活の特徴である糖類（砂糖/果糖ブドウ糖液糖(high-fructose corn syrup, HFCS)) 及び飲食物から摂取する食事性 AGEs (dietary AGEs, dAGEs) の習慣的な摂取は、糖代謝経路（果糖代謝経路、解糖系、ポリオール経路）の活性化を介して糖代謝の中間体である GA が細胞内で過剰に産生される<sup>4,5)</sup>。これが細胞内蛋白質と結合して TAGE を生成・蓄積させ、細胞内蛋白質の恒常性（プロテオスタシス）の低下により細胞障害や細胞死を引き起こす<sup>5-8)</sup>。それに伴って、周囲の細胞外液中や血液中に漏出した TAGE は TAGE-RAGE (receptor for AGEs) 系を介した作用も相まって<sup>2,7,9,10)</sup>、LSRD の発症・進展に関与することが示されている<sup>5,6,11)</sup>。各種細胞障害に伴って誘引される血中 TAGE 量の変動は未病状態を含めた LSRD の発症・進展と深く相関しているため、将来的な病気の発症予測の可能性が想定される<sup>6,12)</sup> (図 1)。すなわち、TAGE を計測することで将来的な病気の発症・進展を早期に予測できる可能性を示唆しており、「先制医療」における予見的介入対象者選別に役立つと期待されている。さらに、最近の研究で TAGE の構造が明らかになり、TAGE が他の GA-AGEs とは異なる構造を持つことが示された<sup>13,14)</sup>。この構造特異性を活かし、TAGE を標的とする予防/治療戦略の開発が可能であると考えられる。このように、TAGE は LSRD の新規ターゲットであることから、体内で生成される TAGE の蓄積を最小限に抑えることが、“アンチエイジングをはじめ、LSRD 予防及び健康寿命延伸の新たな概念”を提示するものと思われる。

本稿では、TAGE と LSRD との関連についての研究概要を紹介する。

## 2. 糖化反応と AGEs、糖化反応研究の歴史

私達が健康で暮らしていくためには、必要な栄養素をバランスよく摂取しなければならない。特に、ブドウ糖は血液中に一定量（空腹時血糖値：70-100 mg/dL）存在しないと正常な機能が営めないが、その弊害として体内では常に蛋白質糖化反応（別名 Maillard 反応）が進行している。DM の検査で汎用されている hemoglobin (Hb) A1c は赤血球内の Hb にブドウ糖が、また、

蛋白質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、当時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、前期糖化産物の HbA1c が体内で見出され<sup>15)</sup>、さらに 1986 年には後期糖化産物の AGEs が発見された<sup>16)</sup>。その後、1992 年に AGEs 受容体の一つとして RAGE がクローニングされ<sup>17)</sup>、2001 年にはその遺伝子改変動物が金沢大医学部の Yamamoto らにより作製された<sup>18)</sup>。AGEs 構造に関しては、N<sup>ε</sup>-(carboxymethyl)lysine (CML) のような簡単な構造から、pyrraline や pentosidine と命名された構造等が相次いで発表され<sup>19-21)</sup>、現在では 30 種類余の構造が報告されている<sup>22-25)</sup>。さらに、1996 年には当時使用されていた抗 AGEs 抗体のほとんどが 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<sup>26)</sup>、「AGEs=CML」と言う研究の流れ<sup>27)</sup>が世界中に広まっていった。筆者らは独自に開発した各種抗 AGEs 抗体を用いて研究を進めた結果、CML 以外の AGEs (non-CML 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った<sup>27,28)</sup>。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 AGEs, TAGE”<sup>29)</sup>と命名した<sup>1)</sup>。



した際にはアルデヒド基が蛋白質のアミノ基と結合して糖化反応が進行していく。ただ、鎖状構造の割合が極めて少ないため、前期糖化産物の HbA1c の生成においても数日かかり、後期糖化産物のブドウ糖に由来する Glu-AGEs の生成に至っては数週間～数か月を要する。すなわち、「私達人類は、自然界で最も糖化反応を起こし難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、糖代謝の中間体である GA が産生されると瞬時に蛋白質と結合して TAGE を生成する。まさしく、砂糖や HFCS を多く摂取する現代の食習慣は TAGE の生成を促進することが危惧される。

#### 4. TAGE の名前の由来

AGEs 研究を開始した当初は、AD との関連を調べていた。In vitro で作製した各種 AGEs をラット胎仔大脳皮質由来初代培養神経細胞に添加すると、さまざまな AGEs により神経細胞死が観察された。また、細胞障害性が最も強かった GA-AGEs 添加による神経細胞毒性は、抗 GA-AGEs 抗体の添加により抑制された<sup>31,32)</sup>。さらに、AGEs を多く含む DM 透析患者血液から得た AGEs 画分を初代培養神経細胞に添加すると神経細胞死が再現され、同時に各種 AGEs 抗体を添加した結果、抗 GA-AGEs 抗体の添加時にのみ細胞死が抑制された<sup>31,32)</sup>。加えて、AD 患者脳病変部の神経細胞内に GA-AGEs の蓄積が認められ<sup>33)</sup>、体内に存在する各種 AGEs の中でも GA-AGEs の一種が身体に悪影響を及ぼすことが示されたことから、他の AGEs と区別する意味合いで“toxic AGEs, TAGE”と命名した<sup>1,2)</sup>。

#### 5. 細胞障害因子としての TAGE

TAGE は細胞内で生成されるため、細胞内 TAGE 蓄積と細胞障害との関連を検討した結果、TAGE の生成・蓄積は神経細胞だけではなく、肝細胞や心筋細胞においても細胞障害を引き起こすことが明らかになってきている。

##### 1) 神経細胞障害との関連

TAGE 前駆体の GA 添加による神経細胞障害との関連を検討した結果、①細胞内 TAGE 蓄積に伴った神経細胞死が引き起こされ、また、amyloid  $\beta$ 蛋白質の減少とリン酸化タウ蛋白質の増加という AD に特徴的な病態変化が認められた<sup>5)</sup>。さらに、②細胞骨格蛋白質である $\beta$ -tubulin が著しく TAGE 修飾を受け、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こと<sup>5,6,8)</sup>、加えて、③グリア細胞内 TAGE 蓄積は、細胞死を誘導して血液脳関門の破綻に関与している可能性があること等が明らかになった。

##### 2) 肝細胞障害との関連

肝細胞障害との関連については、①肝実質細胞内 TAGE の蓄積がミトコンドリア機能異常を引き起こし、活性酸素分子種 (reactive oxygen species, ROS) の産生を亢進させて炎症を誘導すること<sup>5)</sup>、また、②分子シャペロンの heat shock cognate (HSC) 70 や細胞死に関与する caspase-3 等の TAGE 修飾を引き起こしてネクロシス型の細胞死を誘導すること<sup>5-7)</sup>、その結果、③細胞外へ漏出した TAGE は RAGE を介して周辺の肝実質細胞や星細胞、癌細胞にも影響を及ぼして肝炎、肝線維化、肝癌を進展させることが示された<sup>7,10,34)</sup>。

##### 3) 心筋細胞障害との関連

心筋細胞障害との関連については、①心筋細胞内 TAGE 蓄積がオートファジー機能の阻害を介して心拍動を低下させて細胞死を誘導すること<sup>5)</sup>、また、②オートファジー活性には heat shock protein (HSP) 90 $\beta$ の TAGE 修飾が関与している可能性があること、さらに、③心筋の

保護等に関与している周辺の心臓線維芽細胞内 TAGE 蓄積は、線維芽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が明らかになった<sup>5,6,11)</sup>。

#### 4) まとめ

その他、膵β細胞、筋芽細胞、骨芽細胞、及び膵管上皮細胞等においても細胞内 TAGE 蓄積が細胞障害を引き起こすことが明らかになっている<sup>6,11)</sup> (図3)。

そこで、各種細胞障害に伴って血液中に漏出してくる TAGE の診断マーカーとしての可能性について検討を行った。

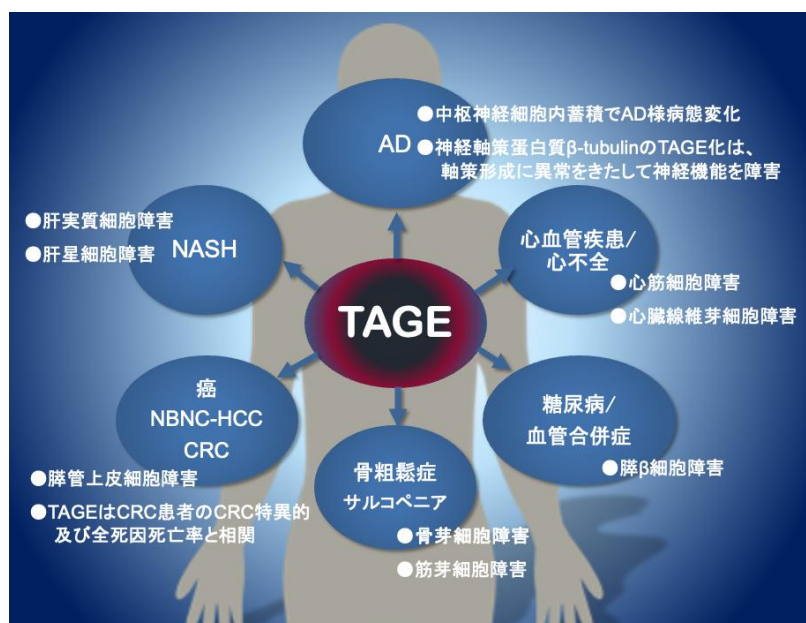


図 3. 細胞内 TAGE 蓄積と各種細胞障害

AD: Alzheimer's disease, CRC: colorectal cancer, NASH: non-alcoholic steatohepatitis, NBNC-HCC: non-B, non-C hepatocellular carcinoma, TAGE: toxic AGEs.

## 6. LSRD 予測マーカーとしての血中 TAGE (表 1 及び表 2)

血中 TAGE 量の測定は、自ら開発した TAGE 特異抗体を用いた競合 ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法で行った<sup>4,28)</sup>。なお、本抗体は既知の AGEs 構造である CML や N<sup>ε</sup>-(carboxyethyl)lysine (CEL)、pyrraline、pentosidine 等の構造は認識しない TAGE 構造特異的な抗体であることが示されている<sup>28,35,36)</sup>。

### 1) NASH との関連

最初に、メタボリックシンドローム (metabolic syndrome, MetS) の肝臓における表現形である NASH と血中 TAGE 量との関連について検討した結果、①NASH 患者では健常者や非アルコール性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver, NAFL) 群よりも TAGE 量が有意に高く、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、また、②TAGE 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、



adiponectin 量とは負の相関を示すこと、さらに、③脂質代謝異常を伴う NASH 患者を atorvastatin で治療すると TAGE 量の減少に伴って肝機能が回復すること、加えて、④non-B or non-C 型肝細胞癌 (NBNC-HCC) 患者では、NASH 患者よりもさらに高値であることが明らかに<sup>37-39)</sup>、「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。

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

欧米を中心に実施された「癌と栄養に関する European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition コホート研究」において、TAGE 量の高い群では 4 年後の直腸癌の発症リスクを 2 倍程度に上昇させることが明らかになった<sup>40)</sup>。また、お酒を飲む習慣のあるヒトでは直腸癌の発症リスクがより高まることが示された。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、すなわち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 患者では肝臓癌の他、直腸癌のリスクも高くなることが危惧される。さらに、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、CRC 診断前の血中 TAGE 量は CRC 特異的死亡率及び全死因死亡率の両者と正の相関を示した。特に、直腸癌患者では TAGE 量と CRC 特異的死亡率との間により強い関連性が認められた<sup>41)</sup>。

## 3) CVD/心不全との関連

血中 TAGE 量の上昇は、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もみられ、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マーカーとしての可能性があることが示されている<sup>42)</sup>。また、循環器外来患者において、頸動脈エコーによるプラークの局在と positron emission tomography (PET) で評価された炎症の指標である [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose (FDG) の取込みの一致がみられた。さらに、血中 TAGE 量と target-to-background ratio (TBR) 値で表示された血管炎症の程度に相関がみられたことから、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されている<sup>36)</sup>。そこで、TAGE 阻害作用を有する collagen tripeptide (CTP) を健常者が服用した結果、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) レベル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<sup>43)</sup>。

最近、DM 性の有害な心臓リモデリングの患者において、TAGE 及び腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$  レベルは、左心室駆出率及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<sup>44)</sup>。すなわち、TAGE 及び 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。

表1. 血中TAGE量の臨床的意義

＜対象者＞	＜主な結果＞
健康者	TAGEは血管内皮前駆細胞の数の減少及び遊走活性の低下と相関
健康診断 (一般集団)	TAGEはPAI-1レベルと相関
	FibrinogenレベルとTAGEとの間に相関関係
	血管内皮機能検査 (FMD) 値はTAGEとsRAGE, TAGE/sRAGE比と相関
	sRAGEレベルはTAGEと相関
非糖尿病一般外来患者	LDL-C値はTAGEと相関
	TAGEはPEDFレベルと相関
	TAGEはHOMA-IRと相関
	Adiponectinは血管炎症に対してsRAGE及びTAGE/sRAGE比と逆相関
	ApoB48はTAGE及びPEDFレベルと相関。Adiponectinとは逆相関
非糖尿病の男性	DPP-4レベルはTAGE等さまざまな代謝パラメーターと相関
	HOMA-IRは高TAGE及び低testosterone値と相関
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
2型糖尿病	sRAGEはTAGEと相関
	sRAGEはTAGE及びsVCAM-1レベルと相関
	TAGE及びsRAGEはMCP-1の決定因子
	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)
心血管疾患 (CVD)/心不全	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
	TAGEと高血圧治療薬の投与は内臓脂肪組織TBR値と相関
	TAGE及びPEDF, IMT, DM治療薬の投与は皮下脂肪組織TBR値と相関
	TAGEは log trimethylamine (TMA) と相関
	TAGE/sRAGE比は心臓代謝障害のマーカーである log TMA-N-oxideと相関
非アルコール性脂肪肝炎 (NASH)	糖尿病性有害心臓リモデリング患者においてTAGE及びTNF- $\alpha$ レベルは左室駆出率及びBNP値と相関
	TAGEはNAFL及び健康者よりもNASH患者で高値
非B非C型肝炎	TAGEはHOMA-IRと相関し, adiponectinレベルとは逆相関
結腸直腸癌 (CRC)	TAGEはNASH患者よりもNBNC-HCC患者でより高値
CRC観察研究	TAGEは結腸癌とは関連せず, 4年後の直腸癌の発症と相関
	CRC診断前のTAGE量はCRC特異的死亡率及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)
不妊症の女性	高TAGE群は卵胞及び胚の発達が不十分であり, 継続妊娠率の低下と相関
統合失調症	急性統合失調症患者ではTAGEが高く, sRAGEは低い
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
自己免疫性ブドウ膜炎	TAGEはブドウ膜炎 (Vogt-Koyanagi-Harada病, ペーチェット病等) 患者で高値
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
糖尿病性網膜症	網膜症の患者では硝子体液中のTAGE及びVEGFレベルが上昇

PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1, sRAGE: soluble form of RAGE, PEDF: pigment epithelium derived factor, HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance, 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, MAGE: mean amplitude of glycemic excursions, IMT: intima-media thickness, TBR: target-to-background ratio, TNF- $\alpha$ : tumor necrosis factor- $\alpha$ , NAFL: non-alcoholic fatty liver, NBNC-HCC: non-B, non-C hepatocellular carcinoma, VEGF: vascular endothelial growth factor.



表2. 治療に伴う血中TAGE量の変動

<対象者>	<治療薬>	<相関因子>
健常者	コラーゲントリペプチド(CTP)	CTP服用後ではTAGE及びCAVIレベルが低下
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
非糖尿病高血圧性CKD	カルシウムチャネル遮断薬(Azelinidipine)	AzelinidipineはTAGE及びsRAGEを低下また、蛋白尿を減少
2型糖尿病(T2DM)	$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬(Acarbose)	AcarboseはTAGE及び遊離脂肪酸レベルを低下
	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
	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
	インスリン(Glulisine)	Glulisineによる注射療法への切り替えはTAGE及びsRAGEを低下
	スタチン(Atorvastatin)	Atorvastatinは高コレステロール血症を伴うT2DM患者のTAGEを低下
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は両群で減少
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)
SAMIT (Statin for Acute Myocardial Infarction Trial)	スタチン(Atorvastatin)	急性心筋梗塞発症後早期に開始されたatorvastatin治療ではTAGEが低下
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を低下
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、継続妊娠率が増加
	ヒシ(Trapa bispinosa Roxb.)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
非糖尿病性CRF患者	経口吸着薬(AST-120/Kremedin)	Kremedinの投与はCRF患者のTAGEを低下
血液透析患者	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
		低容量(1.5 g/日)投与でもTAGEと脂質レベルが低下
	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
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及びVEGFレベルの間に相関

CAVI: cardio-ankle vascular index, CKD: chronic kidney disease, JAPAN-ACS: Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome, NASH: non-alcoholic steatohepatitis, ART: assisted reproductive technologies, CRF: chronic renal failure, VEGF: vascular endothelial growth factor.

#### 4) 不妊治療との関連

未病状態と考えられる不妊治療患者の血中 TAGE 量と採卵数及び継続妊娠率との関連を検討した結果、年齢に比例して両因子ともに低下したが、血中 TAGE 量が高い群では年齢が若くても継続妊娠率が不良であることが明らかになった<sup>45)</sup>。そこで、妊娠できなかった卵巣反応不良者に、食習慣の改善指導とともに dipeptidyl peptidase (DPP)-4 阻害薬の sitagliptin を投与後に再び不妊治療を実施した結果、TAGE 量の減少とともに継続妊娠率を大幅に改善させることが可能であることが示された<sup>46)</sup>。また、高齢不妊難治例にヒシエキス投与後に不妊治療を実施した際にも、血中 TAGE レベルの改善に伴って出生率を大幅に増加させることが明らかになった<sup>47)</sup>。

#### 5) まとめ

血中 TAGE 量の変動は、DM/非 DM を問わず、未病も含めた LSRD の発症・進展を予測する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た<sup>4,6,12)</sup>。すなわち、血中 TAGE 量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おり、「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る。

### 7. TAGE を抑えて LSRD を予防する戦略

砂糖や HFCS を多く含む飲食品の習慣的な過剰摂取が、肥満や MetS を引き起こすのみならず、NASH や DM、CVD 等の LSRD におけるリスク因子であることが報告されているが、アメリカ心臓協会ならびに世界保健機関 (World Health Organization, WHO) 等は、「健康な生活維持のための 1 日当たりの糖類摂取量 (すなわち、砂糖や HFCS の摂取量) 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<sup>48-50)</sup>。また、2023 年に公表された Huang らの総説論文によれば、糖類の健康への有害な影響を低減するには「WHO の指針に加えて、砂糖入り飲料の摂取量を 1 週間当たり 200-355 mL 未満に制限する」ことが推奨されている<sup>51)</sup>。

#### 1) 糖類摂取と TAGE

実際に飲料中の糖質含有量を測定すると、上記の基準値を越すものが多数市販されており、含有量が高かった飲料では、500 mL 当り 3 g のスティックシュガーが 20 本近く添加されている。そこで、これらの飲料と同じ濃度の 10% HFCS を正常ラットに摂取させると、肝臓内における TAGE の蓄積量に比例して血中 TAGE 量も上昇することが示された<sup>52,53)</sup>。一方、2 型 DM 患者に  $\alpha$ -glucosidase 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 量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<sup>54)</sup>。

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。

#### 2) dAGEs 摂取と TAGE

糖類を含む飲食品は調理や製造加工の段階で糖化反応が引き起こされ、ブドウ糖由来の Glu-AGEs 及び果糖由来の Fru-AGEs が多く産生されている一方、TAGE は含まれていないことが示されている<sup>55,56)</sup>。実際に、高 AGEs 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 の蓄積とともに RAGE 及び血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) の発現を上昇させることが示された<sup>57)</sup>。一方、dAGEs 吸着作用を有する経口吸着炭薬の kremezin を非 DM の慢性腎臓病患者に投与すると、飲食品中に多く含まれる 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た<sup>58)</sup>。さらに、kremezin 投与前後の血清を血管内皮細胞に添加すると、投与後の血清では RAGE、単球走化性因子 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、

血管細胞接着因子（vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1）等の動脈硬化関連遺伝子の発現が抑制された。

また、和食では AGEs 量が低い上に、糖の分解や吸収を抑える食物繊維を含む食材が多く使用されている。しかも、不溶性の食物繊維を多く含む食材では kremezin よりも強力な dAGEs 吸着作用がみられている<sup>59)</sup>。

すなわち、dAGEs の習慣的な過剰摂取は、体内での TAGE 蓄積を促進させて LSRD の発症・進展に関与することが明らかになってきた。

### 3) まとめ

これまでの研究により、TAGE は現代の食生活の特徴である砂糖や HFCS、dAGEs の習慣的な過剰摂取が原因で体内に蓄積し、LSRD の発症・進展に関与していることから、「TAGE は LSRD 予防及び健康寿命延伸の新規ターゲット」であることが明らかになってきた。

従って、“健康長寿社会実現の新たな食生活の戦略”としては、1日3食の規則正しい食習慣を基本に、①何よりも摂り過ぎると TAGE 蓄積の原因になる加工飲食品等の習慣的な摂取を控え、②一方、低 AGEs 食であり 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、③また、TAGE 蓄積の抑制が期待される“ベジファースト食”<sup>60,61)</sup>や“カーボラスト食”<sup>62,63)</sup>等、「食べる順番に配慮した食事」が推奨される<sup>64,65)</sup>（図4）。このような食生活を心がければ、体内での TAGE の蓄積を抑えて LSRD 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。

すなわち、体内で生成される TAGE の蓄積を抑えることが、“アンチエイジングをはじめ、LSRD 予防及び健康寿命延伸の新たな概念”を提示するものと思われる。

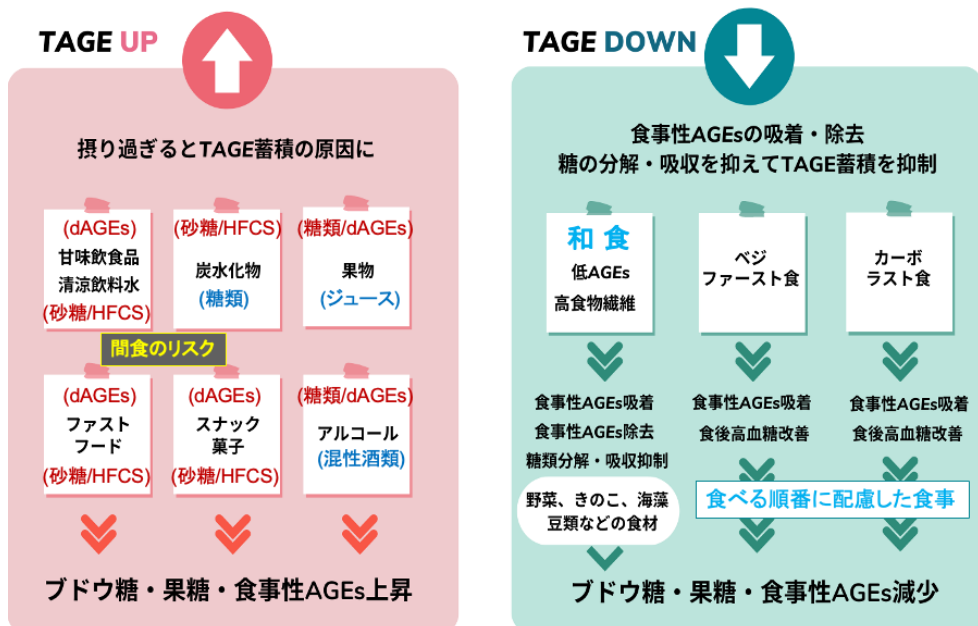


図4. TAGE の蓄積を防いで、健康長寿社会を実現！

## 8. TAGE の分解経路と構造

TAGE は他の AGEs に比べて細胞毒性が強く、その細胞内蓄積により酸化ストレスの増加や DNA 損傷応答を引き起こし、正常なプロテオスタシスを乱すことが示唆されている<sup>7)</sup>。TAGE の異常な蓄積は最終的に肝細胞、神経細胞、及び心筋細胞等の細胞死を誘導する。しかし、細胞内で生成・蓄積された TAGE を適切に分解・除去し、プロテオスタシスを維持する分子機構については不明な点が多い。

### 1) 細胞内 TAGE の分解経路

最近、モデル実験系において TAGE 修飾蛋白質の分解経路の存在が明らかになった。DNA 損傷応答に働く checkpoint kinase 1 (CHK1) の不活性変異体 (d270KD) 蛋白質においては、①GA 処理によって TAGE 修飾を受けて高分子 (high-molecular weight, HMW) 化されるが、同時にユビキチン修飾を受けていることが明らかになってきた。また、②プロテアソーム活性を阻害すると HMW 化蛋白質の蓄積がみられることから、TAGE 修飾蛋白質はユビキチン・プロテアソーム経路を介して迅速に分解されることを見出した。さらに、③一部で形成された HMW 複合体はオートファジー経路で分解されていることが示されており、オートファジー活性が阻害されてくると細胞内に TAGE が蓄積して細胞障害を誘導することが分かってきた<sup>66,67)</sup> (図 5)。

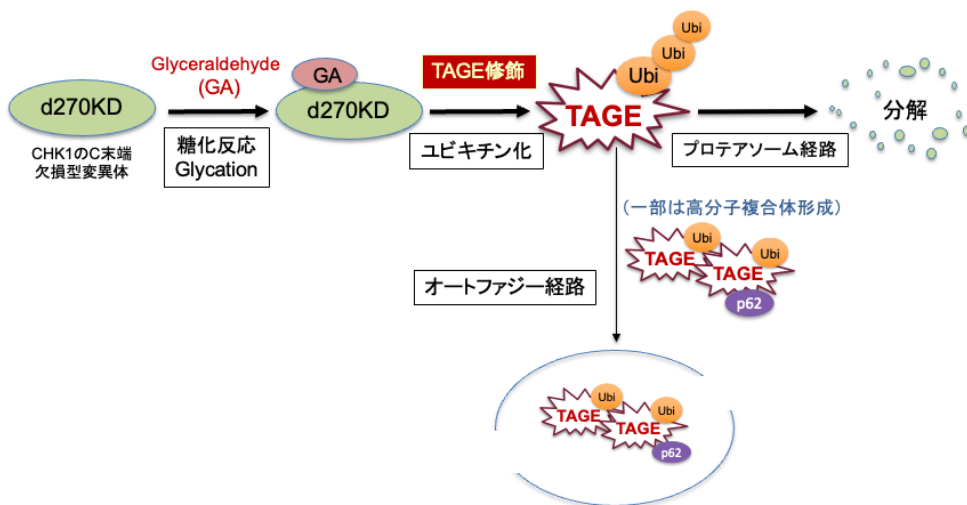


図 5. TAGE 修飾蛋白質の分解経路の概要

### 2) TAGE の生成経路と構造

最近、細胞毒性の強い TAGE の生成経路と構造が示された (図 6)。Maillard 反応においては、最初に GA のカルボニル基と蛋白質中のアミノ基 ( $\text{P-NH}_2$ ) との間でシッフ塩基が形成され、続いてアマドリ転位反応により、adduct 1 が生成される。この adduct 1 のイミノ基にさらにもう一分子の GA のカルボニル基が反応する経路をたどると、既知の GA-AGEs 構造として報告されている pyrrolopyridinium 環を有する PPG-1 及び PPG-2 構造が、あるいは pyridinium 環を有する triosidine 及び GLAP 構造が形成される<sup>13)</sup>。

これに対して、TAGE 構造は adduct 1 のカルボニル基に 2 分子目の  $\text{P-NH}_2$  が反応して adduct 3 を形成する。その後、さらに GA が反応するルート A (2 量体構造)/ルート B (3 量体構造) を介して生成されることが明らかになってきた。反応速度論的には、こちらの反応が優

位に進行すると考えられる。実際に蛋白質 (lysozyme 及び ribonuclease A) と GA を一定時間反応後にクマシーブルーで蛋白染色すると、monomer-/dimer-/trimer-bands が検出された。また、抗 TAGE 抗体を用いた Western blot 法においても同様のバンドが認識されたことから、細胞障害を示す TAGE 構造は 1,4-dihydropyrazine 環を有する 2 種類 (2 量体及び 3 量体) の構造体であることが明らかになった<sup>13,14,67</sup> (図 6)。

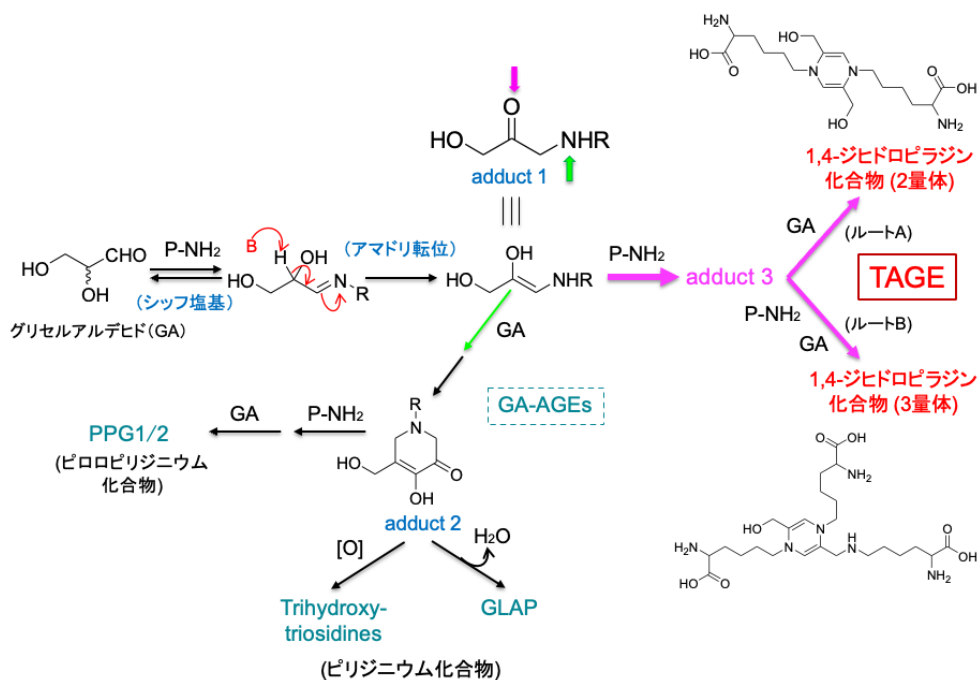


図 6. GA-AGEs 構造及び TAGE 生成経路の概要

## 9. 結論

筆者らは、糖類や dAGEs の過剰摂取が習慣化することで、肝臓や心臓、脳等を構成するさまざまな細胞内で生成・蓄積した TAGE が各種細胞障害を引き起こし、LSRD の発症・進展に関与することを示してきた<sup>5,6,11</sup>。また、血中 TAGE レベルの上昇も LSRD の発症・進展に強く関連していることが国内外の臨床医との共同研究によって明らかになってきた<sup>4,6,12</sup>。これまでに得られた多くの知見は、血中 TAGE 量を測定することで将来的な病気の発症・進展を早期に予測できる可能性を示唆しており、「先制医療」における予見的介入対象者選別に役立つと期待されている。さらに、最近の研究で TAGE の構造と分解経路が明らかになり、TAGE が他の GA-AGEs とは異なる経路から生成される構造体であることが示された<sup>13,14,67</sup>。この TAGE の特性を利用し、「TAGE を標的とする新規 LSRD 予防/治療戦略の開発」が可能であると考えられる。今後は、細胞内 TAGE のプロテオスタシスに着目した TAGE の動態と細胞障害や細胞老化、細胞死等との関連を詳細に解明し、さらに、TAGE 構造特異的な生成抑制/分解促進作用をもつ食物成分等を探索してその改善効果を実証することにより、「LSRD の予防に革新的なアプローチを創出」できることが期待される。

## 謝辞

北陸大学創立 50 周年を迎える記念すべき年に、北陸大学薬学部(1996 年度～2010 年度)ならびに姉妹校の金沢医科大学総合医学研究所(2011 年度～現在に至る)において遂行した TAGE 研究の概要を北陸大学紀要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。このような機会を頂きました編集委員会の皆様に感謝致します。

本研究は、広島国際大学薬学部・瀧野純一講師(2006 年度～2010 年度：北陸大学薬学部助手として在職。2007 年度～2024 年度：科学研究費補助金(科研費)研究分担者)、鈴鹿医療科学大学薬学部・郡山恵樹教授(北陸大学大学院薬学研究科博士後期課程修了。2016 年度～2024 年度：科研費基盤研究(A)研究分担者)、ならびに名古屋市立大学大学院・松永民秀特任教授(1988 年度～2001 年 7 月：北陸大学薬学部助手、講師として在職。2016 年度～2024 年度：科研費基盤研究(A)研究分担者)、他との共同研究であり、ここに深謝致します。

最近解明された TAGE の生成経路及び構造に関する研究は、北陸大学薬学部鈴木宏一准教授との共同研究によるものであり、ここに感謝致します。本研究の前半は北陸大学大学院薬学研究科博士前期課程修了生(鈴木貴子、柳瀬由紀子、渡井孝幸、岩城実奈、下垣内徳子、呉雪剛、小林由佳、古野理美、村松充、白井ひかり、河上美穂子)、ならびに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)卒業生の協力により遂行されたものであり、ここに感謝します。

また、金沢医科大学総合医学研究所の諸先生(特に、糖化制御研究分野の坂井亜紀子准教授、竹田健史講師、高田尊信元講師)はじめ、共同研究等でお世話になりました多くの大学、病院関係の諸先生、研究奨学金寄付金等で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、科研費(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)、北國がん基金研究助成金(2015 年度)、米国小児糖尿病財団助成金(2000～2002 年度)、北陸産業活性化センター研究助成金(2001～2002 年度)、厚生科学研究費(1999 年度)、ならびに長寿科学振興財団助成金(1999 年度)、他を受けたことを記し、あわせて感謝致します。

## 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。

## 引用文献

1. Takeuchi M, Yamagishi S. TAGE (toxic AGEs) hypothesis in various chronic diseases. *Med. Hypotheses*, **63**: 449-452 (2004).
2. 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*, **11**: 1468-1482 (2010).
3. 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.*), **37**: 141-161 (2012).
4. Takeuchi M. Serum levels of toxic AGEs (TAGE) may be a promising novel biomarker for the onset/progression of lifestyle-related diseases. *Diagnostics*, **6**: 23 (2016).
5. Takeuchi M, Sakasai-Sakai A, Takata T, Takino J, Koriyama Y, Furukawa A, Kikuchi C, Nagamine K, Hori T, Matsunaga T. Intracellular toxic AGEs (TAGE) triggers numerous types of cell damage. *Biomolecules*, **11**: 387 (2021).



6. Takeuchi M, Sakasai-Sakai A, Takata T, Takino J, Koriyama Y. Effects of toxic AGEs (TAGE) on human health. *Cells*, **11**: 2178 (2022).
7. Sakasai-Sakai A, Takeda K, Takeuchi M. Involvement of intracellular TAGE and the TAGE-RAGE-ROS axis in the onset and progression of NAFLD/NASH. *Antioxidants*, **12**: 748 (2023).
8. Ooi H, Furukawa A, Takeuchi M, Koriyama Y. Toxic advanced glycation end-products inhibit axonal elongation mediated by  $\beta$ -tubulin aggregation in mice optic nerves. *Int. J. Mol. Sci.*, **25**: 7409 (2024).
9. Takeuchi M, Takino J, Sakasai-Sakai A, Takata T, Ueda T, Tsutsumi M, Hyogo H, Yamagishi S. Involvement of the TAGE-RAGE system in non-alcoholic steatohepatitis: Novel treatment strategies. *World J. Hepatol.*, **6**: 880-893 (2014).
10. Takino J, Nagamine K, Hori T, Sakasai-Sakai A, Takeuchi M. Contribution of the toxic advanced glycation end-products-receptor axis in nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J. Hepatol.*, **7**: 2459-2469 (2015).
11. 坂井(逆井)亜紀子, 竹田健史, 竹内正義. Toxic AGEs (TAGE)と健康 : I. 細胞障害因子としての TAGE. 金医大誌(*J. Kanazawa Med. Univ.*), **48**: 1-11 (2023).
12. 竹内正義, 竹田健史, 坂井(逆井)亜紀子. Toxic AGEs (TAGE)と健康 : II. 生活習慣病予測マーカーとしての TAGE. 金医大誌(*J. Kanazawa Med. Univ.*), **48**: 12-21 (2023).
13. Takeuchi M, Suzuki H, Takeda K, Sakai-Sakasai A. Toxic advanced glycation end-products (TAGE) are major structures of cytotoxic AGEs derived from glyceraldehyde. *Med. Hypotheses*, **183**: 111248 (2024).
14. Sakai-Sakasai A, Takeda K, Suzuki H, Takeuchi M. Structures of toxic advanced glycation end-products derived from glyceraldehyde, a sugar metabolite. *Biomolecules*, **14**: 202 (2024).
15. Rahbar S. An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. *Clin. Chim. Acta*, **22**: 296-298 (1968).
16. Cerami A, Vlassara H, Brownlee M. Role of nonenzymatic glycosylation in atherogenesis. *J. Cell. Biochem.*, **30**: 111-120 (1986).
17. Neeper M, Schmidt AM, Brett J, Yan SD, Wang F, Pan YC, Elliston K, Stern D, Shaw A. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J. Biol. Chem.*, **267**: 14998-15004 (1992).
18. Yamamoto Y, Kato I, Doi T, Yonekura H, Ohashi S, Takeuchi M, Watanabe T, Yamagishi S, Sakurai S, Takasawa S, Okamoto H, Yamamoto H. Development and prevention of advanced diabetic nephropathy in RAGE-overexpressing mice. *J. Clin. Invest.*, **108**: 261-268 (2001).
19. Ahmed MU, Thorpe SR, Baynes JW. Identification of N<sup>ε</sup>-carboxymethyllysine as a degradation product of fructoselysine in glycated protein. *J. Biol. Chem.*, **261**: 4889-4894 (1986).
20. Hayase F, Nagaraj RH, Miyata S, Njoroge FG, Monnier VM. Aging of proteins: Immunological detection of a glucose-derived pyrrole formed during maillard reaction in vivo. *J. Biol. Chem.*, **264**: 3758-3764 (1989).
21. 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.*, **264**: 21597-21602 (1989).
22. Poulsen MW, Hedegaard RV, Andersen JM, de Courten B, Bügel S, Nielsen J, Skibsted

- LH, Dragsted LO. Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. *Food Chem. Toxicol.*, **60**: 1037 (2013).
23. Song Q, Liu J, Dong L, Wang X, Zhang X. Novel advances in inhibiting advanced glycation end product formation using natural compounds. *Biomed. Pharmacother.*, **140**: 111750 (2021).
  24. Twarda-Clapa A, Olczak A, Białkowska AM, Koziolkiewicz M. Advanced glycation end-products (AGEs): Formation, chemistry, classification, receptors, and diseases related to AGEs. *Cells*, **11**: 1312 (2022).
  25. Li L, Zhuang Y, Zou X, Chen M, Cui B, Jiao Y, Cheng Y. Advanced glycation end products: A comprehensive review of their detection and occurrence in food. *Foods*, **12**: 2103 (2023).
  26. Ikeda K, Higashi T, Sano H, Jinnouchi Y, Yoshida M, Araki T, Ueda S, Horiuchi S. N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine protein adduct is a major immunological epitope in proteins modified with advanced glycation end products of the Maillard reaction. *Biochemistry*, **35**: 8075-8083 (1996).
  27. Takeuchi M, Makita Z, Yanagisawa K, Kameda Y, Koike T. Detection of noncarboxymethyllysine and carboxymethyllysine advanced glycation end products (AGE) in serum of diabetic patients. *Mol. Med.*, **5**: 393-405 (1999).
  28. Takeuchi M, Makita Z, Bucala R, Suzuki T, Koike T, Kameda Y. Immunological evidence that non-carboxymethyllysine advanced glycation end-products are produced from short chain sugars and dicarbonyl compounds in vivo. *Mol. Med.*, **6**: 114-125 (2000).
  29. Takeuchi M, Yanase Y, Matsuura N, Yamagishi S, Kameda Y, Bucala R, Makita Z. Immunological detection of a novel advanced glycation end-product. *Mol. Med.*, **7**: 783-791 (2001).
  30. Takeuchi M, Iwaki M, Takino J, Shirai H, Kawakami M, Bucala R, Yamagishi S. Immunological detection of fructose-derived advanced glycation end-products. *Lab. Invest.*, **90**: 1117-1127 (2010).
  31. Takeuchi M, Bucala R, Suzuki T, Ohkubo T, Yamazaki M, Koike T, Kameda Y, Makita Z. Neurotoxicity of advanced glycation end-products for cultured cortical neurons. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **59**: 1094-1105 (2000).
  32. Takeuchi M, Kikuchi S, Sasaki N, Suzuki T, Watai T, Iwaki M, Bucala R, Yamagishi S. Involvement of advanced glycation end-products (AGEs) in Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res.*, **1**: 39-46 (2004).
  33. Choei H, Sasaki N, Takeuchi M, Yoshida T, Ukai W, Yamagishi S, Kikuchi S, Saito T. Glyceraldehyde-derived advanced glycation end products in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.*, **108**: 189-193 (2004).
  34. Takino J, Sato T, Nagamine K, Sakasai-Sakai A, Takeuchi M, Hori T. Suppression of hepatic stellate cell death by toxic advanced glycation end-products. *Biol. Pharm. Bull.*, **44**: 112-117 (2021).
  35. Yamagishi S, Nakamura K, Matsui T, Inagaki Y, Takenaka K, Jinnouchi Y, Yoshida Y, Matsuura T, Narama I, Motomiya Y, Takeuchi M, Inoue H, Yoshimura A, Bucala R, Imaizumi T. Pigment epithelium-derived factor inhibits advanced glycation end product-induced retinal vascular hyperpermeability by blocking reactive oxygen species-mediated vascular endothelial growth factor expression. *J. Biol. Chem.*, **281**: 20213-20220 (2006).

36. Tahara N, Yamagishi S, Takeuchi M, Honda A, Tahara A, Nitta Y, Kodama N, Mizoguchi M, Kaida H, Ishibashi M, Hayabuchi N, Matsui T, Imaizumi T. Positive association between serum level of glyceraldehyde-derived advanced glycation end products (AGEs) and vascular inflammation evaluated by  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET). *Diabetes Care*, **35**: 2618-2625 (2012).
37. Hyogo H, Yamagishi S, Iwamoto K, Arihiro K, Takeuchi M, Sato T, Ochi H, Nonaka M, Nabeshima Y, Inoue M, Ishitobi T, Chayama K, Tazuma S. Elevated levels of serum advanced glycation end-products in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **22**: 1112-1119 (2007).
38. Kimura Y, Hyogo H, Yamagishi S, Takeuchi M, Ishitobi T, Nabeshima Y, Arihiro K, Chayama K. 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.*, **45**: 750-757 (2010).
39. Kan H, Yamagishi S, Ojima A, Fukami K, Ueda S, Takeuchi M, Hyogo H, Aikata H, Chayama K. Elevation of serum levels of advanced glycation end products in patients with non-B or non-C hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Lab. Anal.*, **29**: 480-484 (2015).
40. Kong SY, Takeuchi M, Hyogo H, McKeown-Eyssen G, Yamagishi S, Chayama K, O'Brien PJ, Ferrari P, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Boutron-Ruault MC, Bastide N, Carbonnel F, Kühn T, Kaaks R, Boeing H, Aleksandrova K, Trichopoulou A, Lagiou P, Vasilopoulou E, Masala G, Pala V, Santucci De Magistris M, Tumino R, Naccarati A, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Weiderpass E, Quiros JR, Jakyszyn P, Sanchez MJ, Dorronsoro M, Gavrila D, Ardanaz E, Rutegård M, Nystrom H, Wareham NJ, Khaw KT, Bradbury KE, Romieu I, Freisling H, Stavropoulou F, Gunter MJ, Cross AJ, Riboli E, Jenab M, Bruce WR. The association between glyceraldehyde-derived advanced glycation end-products and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **24**: 1855-1863 (2015).
41. Mao Z, Baker JR, Takeuchi M, Hyogo H, Tjønneland A, Eriksen AK, Severi G, Rothwell J, Laouali N, Katzke V, Kaaks R, Schulze MB, Palli D, Sieri S, de Magistris MS, Tumino R, Sacerdote C, Derksen JWG, Gram IT, Skeie G, Sandanger TM, Quirós JR, Crous-Bou M, Sánchez MJ, Amiano P, Colorado-Yohar SM, Guevara M, Harlid S, Johansson I, Perez-Cornago A, Freisling H, Gunter M, Weiderpass E, Heath AK, Aglago E, Jenab M, Fedirko V. Prediagnostic serum glyceraldehyde-derived advanced glycation end products and mortality among colorectal cancer patients. *Int. J. Cancer*, **152**: 2257-2268 (2023).
42. Ueda S, Yamagishi S, Matsui T, Noda Y, Ueda S, Jinnouchi Y, Sasaki K, Takeuchi M, Imaizumi T. 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.*, **30**: 249-254 (2012).
43. Tomosugi N, Yamamoto S, Takeuchi M, Yonekura H, Ishigaki Y, Numata N, Katsuda S, Sakai Y. Effect of collagen tripeptide on atherosclerosis in healthy humans. *J. Atheroscler. Thromb.*, **24**: 530-538 (2017).
44. Yasuda Y, Aoki H, Fujita W, Fujibayashi K, Wakasa M, Kawai Y, Nakanishi H, Saito K, Yamada S, Takeuchi M, Kajinami K. 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.*, **56**: 208-216 (2022).
45. Jinno M, Takeuchi M, Watanabe A, Teruya K, Hirohama J, Eguchi N, Miyazaki A. Advanced glycation end-products accumulation compromises embryonic development and achievement of pregnancy by assisted reproductive technology. *Hum. Reprod.*, **26**: 604-610 (2011).
  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. 日本未病学会雑誌(*J. Jpn. Mibyou Assoc.*), **21**: 93-96 (2015).
  47. Jinno M, Nagai R, Takeuchi M, Watanabe A, Teruya K, Sugawa H, Hatakeyama N, Jinno Y. 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.*, **19**: 149 (2021).
  48. Johnson RK, Appel LJ, Brands M, Howard BV, Lefevre M, Lustig RH, Sacks F, Steffen LM, Wylie-Rosett J; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Epidemiology and Prevention. Dietary sugars intake and cardiovascular health: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, **120**: 1011-1020 (2009).
  49. World Health Organization Guideline: Sugars intake for adults and children. World Health Organization, 2015. Available: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149782/1/9789241549028\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149782/1/9789241549028_eng.pdf?ua=1) (accessed on 20 September 2024).
  50. Phillips JA. Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025. *Workplace Health Saf.*, **69**: 395 (2021).
  51. Huang Y, Chen Z, Chen B, Li J, Yuan X, Li J, Wang W, Dai T, Chen H, Wang Y, Wang R, Wang P, Guo J, Dong Q, Liu C, Wei Q, Cao D, Liu L. Dietary sugar consumption and health: Umbrella review. *BMJ*, **381**: e071609 (2023).
  52. Takata T, Sakasai-Sakai A, Takino J, Takeuchi M. Evidence for toxic advanced glycation end-products generated in the normal rat liver. *Nutrients*, **11**: 1612 (2019).
  53. Inoue S, Takata T, Nakazawa Y, Nakamura Y, Guo X, Yamada S, Ishigaki Y, Takeuchi M, Miyazawa K. Potential of an interorgan network mediated by toxic advanced glycation end-products in a rat model. *Nutrients*, **13**: 80 (2021).
  54. Tsunosue M, Mashiko N, Ohta Y, Matsuo Y, Ueda K, Ninomiya M, Tanaka S, Hoshiko M, Yoshiyama Y, Takeuchi M, Ueda S, Yamagishi S. 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.*, **10**: 139-141 (2010).
  55. Takeuchi M, Takino J, Furuno S, Shirai H, Kawakami M, Muramatsu M, Kobayashi Y, Yamagishi S. Assessment of the concentrations of various advanced glycation end-products in beverages and foods that are commonly consumed in Japan. *PLoS One*, **10**: e0118652 (2015).
  56. 竹内正義, 瀧野純一, 逆井(坂井)亜紀子, 高田尊信, 上田忠司. 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-~食事性 AGEs および糖毒性の真実~. 金医大誌(*J. Kanazawa Med. Univ.*), **40**: 95-103 (2015).
  57. Sato T, Wu X, Shimogaito N, Takino J, Yamagishi S, Takeuchi M. Effects of high-AGE beverage on RAGE and VEGF expressions in the liver and kidneys. *Eur. J. Nutr.*, **48**:

6-11 (2009)

58. Ueda S, Yamagishi S, Takeuchi M, Kohno K, Shibata R, Matsumoto Y, Kaneyuki U, Fujimura T, Hayashida A, Okuda S. Oral adsorbent AST-120 decreases serum levels of AGEs in patients with chronic renal failure. *Mol. Med.*, **12**: 180-184 (2006).
59. 山岸昌一, 竹内正義. 糖尿病血管合併症における終末糖化産物 (AGEs) の関与とその阻止-AGEs を標的としたクレメジンの新規血管障害保護作用. *血管医学*, **8**: 95-100 (2007).
60. Imai S, Fukui M, Ozasa N, Ozeki T, Kurokawa M, Komatsu T, Kajiya S. Eating vegetables before carbohydrates improves postprandial glucose excursions. *Diabet. Med.*, **30**: 370-372 (2013).
61. Imai S, Kajiya S, Kitta K, Miyawaki T, Matsumoto S, Ozasa N, Kajiya S, Hashimoto Y, Fukui M. Eating vegetables first regardless of eating speed has a significant reducing effect on postprandial blood glucose and insulin in young healthy women: Randomized controlled cross-over study. *Nutrients*, **15**: 1174 (2023).
62. Kuwata H, Iwasaki M, Shimizu S, Minami K, Maeda H, Seino S, Nakada K, Nosaka C, Murotani K, Kurose T, Seino Y, Yabe D. Meal sequence and glucose excursion, gastric emptying and incretin secretion in type 2 diabetes: A randomised, controlled crossover, exploratory trial. *Diabetologia*, **59**: 453-561 (2016).
63. Yong G, Jing Q, Yao Q, Yang K, Ye X. Changing meal sequence affects glucose excursions in gestational diabetes mellitus. *J. Diabetes Res.*, **2022**: 7083106 (2022).
64. Takeuchi M. Toxic AGEs (TAGE) theory: A new concept for preventing the development of diseases related to lifestyle. *Diabetol. Metab. Syndr.*, **12**: 105 (2020)
65. 竹内正義. 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). *金医大誌(J. Kanazawa Med. Univ.)*, **46**: 25-34 (2021)
66. Takeda K, Sakai-Sakasai A, Kajinami K, Takeuchi M. A novel approach: Investigating the intracellular clearance mechanism of glyceraldehyde-derived advanced glycation end-products using the artificial checkpoint kinase 1 d270KD mutant as a substrate model. *Cells*, **12**: 2838 (2023).
67. 竹内正義, 竹田健史, 坂井亜紀子. Toxic AGEs (TAGE)と健康 : III. TAGE の構造と TAGE の分解機構. *金医大誌(J. Kanazawa Med. Univ.)*, **50**: 7-14 (2025).