

# 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 ~

竹内正義<sup>1)</sup>, 瀧野純一<sup>2)</sup>, 逆井(坂井)亜紀子<sup>1)</sup>, 高田尊信<sup>1)</sup>, 上田忠司<sup>1)</sup>

**要約:** 近年, 加齢や糖尿病状態で促進的に生成される終末糖化産物 (advanced glycation end-products, AGEs), なかでも糖代謝中間体のグリセルアルデヒドに由来するAGEs (Glycer-AGEs, 後にtoxic AGEs (TAGE) と命名) がAGEs受容体 (receptor for AGEs, RAGE) を介し, 糖尿病血管合併症の発症・進展に強く関わっていることが明らかになっている。最近では, 心血管病, 非アルコール性脂肪肝炎, がん, 不妊症, アルツハイマー病などの多様な疾患にも関与することが示されており, TAGE-RAGE系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, 必要なことが分かってきた。また, 血中TAGE量の変動は現代の生活習慣の特徴である過食, 運動不足, 糖類の過剰摂取, 食事性AGEsの摂取過多が引き金となって生じる生活習慣病と強く関連していることも明らかになってきている。

本総説では, 血中TAGEが生活習慣病の予防, 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について紹介し, 食事性AGEsや糖類 (砂糖や果糖ブドウ糖液糖) の摂取制限がTAGEの生成/蓄積を抑え, 生活習慣病の発症・進展予防を考える上での新たな戦略となり得ることについて言及する。

**キーワード:** 終末糖化産物 (AGEs), toxic AGEs (TAGE), 食事性AGEs, 果糖ブドウ糖液糖, 生活習慣病

## はじめに

著者らのこれまでの糖化蛋白質に関する研究より, ヒトの体内では図1に示したように色々な経路から様々な終末糖化産物 (advanced glycation end-products, AGEs) が生成してくることが明らかになっている (1-5)。なかでも, ブドウ糖や果糖の代謝中間体であるグリセルアルデヒドに由来するAGEs (glyceraldehyde-derived AGEs, Glycer-AGEs) は, 他の経路から生成してくる様々なAGEsと異なって, 非常に強い細胞障害性を示すことから, 他のAGEsと区別する意味合いで, 「toxic AGEs (TAGE)」という概念を提唱している (6)。TAGEはAGEs受容体 (receptor for AGEs, RAGE) を介して, 糖尿病血管合併症の発症・進展に強く関わっていることを解明してきた (7-10)。最近では, 心血管病 (cardiovascular diseases, CVD), 非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH), がん, 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

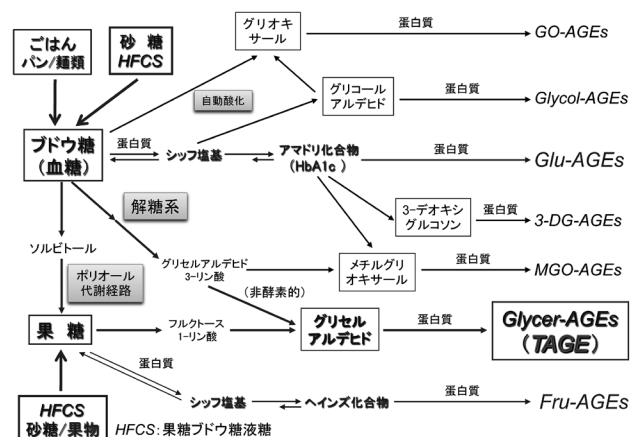


図1. 生体内における各種AGEs生成経路の概要  
 Glu-AGEs: ブドウ糖由来AGEs, Fru-AGEs: 果糖由来AGEs, Glycer-AGEs: グリセルアルデヒド由来AGEs, Glycol-AGEs: グリコールアルデヒド由来AGEs, MGO-AGEs: メチルグリオキサール由来AGEs, GO-AGEs: グリオキサール由来AGEs, 3-DG-AGEs: 3-デオキシグルコン由来AGEs。

<sup>1)</sup> 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

<sup>2)</sup> 広島国際大学薬学部生化学教室

石川県河北郡内灘町大学 1-1

平成 27 年 11 月 25 日受理

ることが示されており (11), 世界に先駆けて生活習慣病の発症・進展における「TAGE病因説」を提唱した。この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ご飯やパン, 麺類などの主食の他, 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や, 飲食物の調理加工の過程で産生される食事性AGEsの摂取過多によって, 体内でTAGEが生成／蓄積されることが明らかになりつつある。

本総説では, 生活習慣病のバイオマーカーとしてのTAGEの有用性を紹介し, 体内でのTAGEの生成／蓄積の予防法について言及する。

## 1. TAGEと生活習慣病

著者らは, 世界に先駆けてTAGEが生活習慣病の発症・進展に強く関与していることを解明し, また, 血中TAGE量の増加は糖尿病／非糖尿病問わず, 生活習慣病の発症・進展の危険因子であることを明らかにしている (11)。

### 1) 糖尿病との関連

2型糖尿病患者においては, 血中のTAGEと可溶性RAGE (soluble form of RAGE, sRAGE) レベルが上昇し, これらが単球走化誘導蛋白質-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) などのケモカインレベルと相関すること (12) や, sRAGEが血中腫瘍壊死因子- $\alpha$  や可溶性血管細胞接着分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) レベルとも相関し, 冠動脈疾患を合併した糖尿病患者では, その上昇の程度が顕著であることを明らかにした (13)。

一方, 非糖尿病患者においても血中のTAGEとsRAGEレベルが相関し (14, 15), TAGEレベルと血栓マーカーであるプラスミノゲン活性化因子抑制物質-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) やフィブリノーゲンレベルとの間にも正の相関があることを見出した (16, 17)。また, 非糖尿病患者において血中TAGEレベルは, 炎症やインスリン抵抗性の存在下で上昇すること (18-20) や, 抗炎症作用を有するアディポネクチンレベルとは逆相関することも明らかにしている (21-23)。さらに, TAGEが組織中DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) の発現を増加させ, その結果血中レベルを上昇させることも示されている (24)。

著者らは, 血中TAGEレベルと治療の有効性についても検討し, i) 2型糖尿病患者および非糖尿病の慢性腎臓病 (chronic kidney disease, CKD) 患者にatorvastatinやAST-120 (Kremezin) を投与すると血中TAGEレベルが減少すること (25-27), ii) 軽症2型糖尿病患者ではTAGEがヘモグロビンA1c (hemoglobin A1c, HbA1c) やブドウ糖由来AGEs (glucose-derived AGEs, Glu-AGEs) と異なって食後高血糖のスパイクに伴って生成され, 内皮細胞障害を招き血栓傾向を惹起し得ること (28), iii) 2型糖尿病患者をalogliptinで

治療すると, 血中TAGE量の高い群では治療後にTAGEレベルの減少に伴ってアルブミン尿が改善されること (29), iv) 2型糖尿病患者をglimepirideやinsulinで治療すると血中TAGEレベルが減少して血管や組織の障害が修復されること (30, 31) などを見出してきている。すなわち, TAGEは治療の有効性を評価するバイオマーカーとしても有用であることが期待される。

### 2) CVDとの関連

軽症糖尿病や耐糖能異常 (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。

TAGEは内皮細胞におけるRAGEおよびMCP-1の発現を増加させて血管障害を促進するが, 一酸化窒素の不活性化を抑える vardenafilにより血管障害が完全に抑制されることが明らかになっている (32)。また, TAGEは, 内皮細胞における血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) のオートクライン産生を促進させて, 病的血管新生を誘導する (10, 33)。近年, VEGFが動脈硬化巣における粥腫内の増大に関与することが報告されている。また, 粥腫内での血管新生を抑えることで動脈硬化症の進展が抑えられることも明らかになってきている。これらの事実は, TAGE-RAGE系がVEGFの産生亢進を介して粥腫内での血管新生を促し, 粥腫内の炎症を憎悪させ, 粥腫の増大や粥腫内の出血などにも関与する可能性を示唆している。さらに, TAGE-RAGE系は内皮細胞におけるプロスタグランジン $I_2$ の産生を抑える一方, PAI-1の*de novo*合成を促進し, 線溶活性を阻害して血栓の安定性にも関与する (34)。また, TAGEは血小板の凝集を高めるとともに, 組織因子の産生亢進を介して凝固系のカスケードを促進させることも知られている。

著者らは, 血中TAGEレベルとFDG-PET ( $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography) で評価された血管や脂肪組織での炎症の程度が正相関することを見出しており, TAGEが動脈硬化巣における血管炎症や脂肪組織内における炎症の程度を反映するマーカーとしての可能性を秘めていることが示されている (35, 36)。健常者においても, 血中TAGEレベルは循環中の血管内皮前駆細胞の数の減少や遊走活性の低下と独立した関連がみられ, 将来的な動脈硬化の進行と心血管イベントを予測するマーカーとしての可能性があることを明らかにしている (37)。また, JAPAN-ACS (acute coronary syndrome) sub-studyにおいて, 血中TAGE量の高い患者群では粥腫の進展と有意に相関することが示されている (38)。さらに, 血中TAGEレベルは血管内皮機能を予測する新規のバイオマーカーとしても期待される (39)。

### 3) NASHとの関連

近年, ライフスタイルの欧米化に伴って, 消化器領域でのメタボリックシンドローム (metabolic syndrome, MetS) の表現型として非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) が急増しており, 肝臓癌やCVDによる死亡率の増加に繋がっている。NAFLDは予後良好な非アルコール性

脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver, NAFL) と進行性のNASHを包括する疾患群である。NASHとは、飲酒歴がない (NAFLD/NASH 診療ガイドライン2014) によれば、飲酒量がエタノール換算で男性30 g/日、女性20 g/日未満) にもかかわらずアルコール性脂肪肝炎の肝組織所見を呈する疾患で、その背景には肥満や糖尿病、インスリン抵抗性、脂質異常症、高血圧症などの生活習慣病との密接な関連が知られている。最近、肝臓内におけるTAGEの生成/蓄積がNAFLDやアルコール性肝障害の病態を反映することが示唆されている (40, 41)。

著者らは、NASHと血中TAGE量の関連について検討し、i) 血中TAGEレベルは正常対照群やNAFL患者に比してNASH患者において有意に高値を示すことから、NAFLとの鑑別に有用なマーカーとなり得ること、ii) しかもIGTのないいわゆるNASHのみの時期に既に血中TAGE量が高値を示し、肝臓内にTAGEが蓄積していること、iii) 血中TAGEレベルはインスリン抵抗性の指標であるHOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) とは正相関し、一方、インスリン抵抗性を改善するアディポネクチンとは負の相関がみられること、iv) 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、12ヵ月後で有意に血中TAGE量が改善することを明らかにした (21, 22)。すなわち、NASHの予防および治療の評価において、血中TAGE量が有用なバイオマーカーになり得ることが期待される (42)。

#### 4) がんとの関連

日本人一般の平均寿命に比して糖尿病患者では男性で9.6歳、女性で13.0歳短く早期死を迎えている。糖尿病とがんとの関連は広く知られており、久山町研究においては糖尿病のみならずIGTで胃がん、肺がん、および肝臓がんによる死亡率が有意に増加する結果が示されている。このように、糖尿病患者の死因としてがんが上昇中で、糖尿病患者管理の上で、血糖管理とともにがんの存在にも注意を払う必要があることが示されている。がんとの関連においては、TAGE-RAGE系が悪性黒色腫 (メラノーマ) (43) や肺がん (44, 45)、肝臓がん (46-48) などの発症・進展に強く関連していることを明らかにしている。

メラノーマとの関連においては、i) TAGEがRAGEを介してメラノーマ腫瘍細胞に作用し、腫瘍細胞の転移および浸潤活性を増大させること、ii) 実際に腫瘍細胞を植えたマウスのTAGE-RAGEシグナルを抗RAGE特異抗体でブロックすることにより、腫瘍の増大や他組織への転移が抑えられ、生存率が著しく高まること、iii) TAGEはヒトメラノーマ腫瘍細胞内に豊富にみられることから、腫瘍細胞自身がTAGEを産生しオートクライン的に腫瘍の進展を促進していることが考えられる (43)。また、腫瘍細胞のみならず、周辺の間質においてもTAGEが産生されており、腫瘍細胞周辺間質にTAGEが沈着することは腫瘍の増殖・転移を誘導する因子の1つと推察できる。すなわち、生体内TAGEの生成/蓄積が、がん細胞の増殖のみならず、がんの悪性度に関連する転移・浸潤に及ぶまで様々な影響を与え

ている可能性が示唆されている。

C型肝炎を代表とするウイルス性肝炎の治療法が急速に進歩して、ウイルスによる肝臓がん患者数の減少が見込まれるなか、NASHを基盤とした肝臓がんの増加が懸念されている。著者らは、生活習慣病の発症・進展との関連性が知られているTAGEが、NASH患者では正常対照群やNAFL患者に比して有意に高値を示すこと (21) や、TAGEが肝臓の炎症・線維化を憎悪させることを報告してきた (49)。また、現代の食生活習慣のひずみから患者数が急増してきている非B非C型肝炎細胞がん患者では、糖代謝異常の有無にかかわらず血清TAGEレベルがNASH単独患者よりもさらに高値であり、細胞内TAGEの生成/蓄積が肝臓の炎症や線維化、ひいては肝細胞がんに関連する可能性を見出している (48, 50, 51)。さらに、EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) Cohort研究の一環として大腸がん患者における血中TAGE量と大腸がんとの関連性を解析した結果、結腸がん全体では相関が見られないが、直腸がんでは血中TAGEレベルとの間に有意な相関が見られた (52)。すなわち、TAGEは欧米の食生活習慣が原因で引き起こされるがんとの相関が強いことが示唆される。

#### 5) 不妊症との関連

近年の不妊患者数の増加は、晩婚と不健康 (ストレス、運動不足、過食、偏食など) が主たる原因と考えられる。高頻度の不妊原因として知られる多嚢胞性卵巣症候群は、加齢および糖尿病類縁疾患であり、また、不妊患者においては高頻度にインスリン抵抗性やIGTが存在していることが明らかになっている。加齢と糖尿病の主病因であるTAGEの生成/蓄積は、卵巣機能障害にも大いに関与することが明らかになってきている。

著者らは、血中TAGEレベルと採卵数および継続妊娠率との関連を検討したところ、i) 年齢に比例して両因子ともに低下し、年齢が若くても血中TAGEレベルが高い群では低い群よりも継続妊娠率は不良であること、ii) 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し、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poor responderの指標として有用であることが示されている (53)。

実際に妊娠できなかったpoor responder (44例、平均年齢41.0歳) にsitagliptin (50 mg/日) を投与して再びARTを施行した結果、sitagliptin投与により血中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 (0%→14%) を大幅に増加させることが可能であることが示された (54)。また、AGEsの形成抑制作用が知られているヒシ抽出エキス (100 mg/日) を、ART反復不成功の高齢不妊難治例 (32例、平均年齢42.2歳) に投与して再びARTを施行した結果、血中TAGEレベルが有意に低下し、胚発育は75%で改善が見られ、19%で継続妊娠に至った (論文投稿準備中)。2012年日産婦集計の42歳に対するART生産妊娠率は3.6%であり、ヒシ抽出エキス投与の妊娠率19%は、著しく良好と考えられる。



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生成／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。

#### 6) ADとの関連

糖尿病の代表的な合併症として、三大合併症（網膜症、腎症、抹消神経障害）のほか、CVDや下肢壊疽などが挙げられるが、これに加えて種々の中枢神経障害がある。最近、糖尿病性認知症が新たな中枢神経系合併症として注目されている。これまでの大規模疫学研究では、糖尿病によるAD発症の相対危険度は2倍前後といわれており、糖尿病があると認知機能障害が発症しやすいことが推測されている(55-57)。

著者らはADとの関連において、i) ラット胎仔大脳皮質神経細胞にTAGEを添加すると、強力な神経細胞死がみられること、ii) 糖尿病透析患者血清から得たAGEs画分を神経細胞に添加すると神経細胞死が再現され、抗TAGE特異抗体でのみ抑制されること、iii) AD患者脳病変部にTAGEの蓄積が認められることから、生体内で生成／蓄積する各種AGEsのなかでもTAGEが神経細胞障害を引き起こし、ADの発症・進展に関与することを明らかにした(55, 58-60)。

また、著者らは、ヒト神経芽細胞腫SH-SY5Y細胞にTAGE前駆体のグリセルアルデヒド (GLA) を添加して細胞内TAGE生成／蓄積と神経細胞死の関連を検討し、i) GLA濃度依存的な神経細胞内TAGE生成／蓄積の亢進に伴った神経細胞死が観察されること、ii) 細胞培養上清中にAD患者脳脊髄液中の変化と一致したA $\beta$ 1-42の減少と総タウ蛋白質 (tTau) およびリン酸化タウ蛋白質 (pTau) の増加が見られること、iii) 細胞内tTauおよびpTau/tTau比はGLA添加により有意に上昇していたことから、AD患者脳内の神経原線維変化の形成と良く相関することが明らかになった(61)。加えて、AD患者脳脊髄液中では、VEGFのほか、形質転換増殖因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) やアミロイド前駆蛋白質 (amyloid precursor protein, APP) の増加が報告されているが、GLA添加SH-SY5Y細胞内ではVEGF, TGF- $\beta$ , APPの発現量がいずれも増大していることが示されている(61)。

脳脊髄液中のカルボキシメチルリジン (N-carboxymethyllysine, 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(62)や、血中CML量が糖尿病由来AD患者で高いこと(63)が報告されており、脳脊髄液中／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挙げられる。最近、著者らは血中TAGE量が統合失調症患者の診断マーカーとして有用であることを明らかにし(64)、TAGEが神経疾患の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。

上記のように、血中TAGEレベルの変動は、不妊のような未病状態も含めた生活習慣病の予防／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ものと思われる。

## 2. TAGEの生成／蓄積を防いで生活習慣病予防

近年、砂糖やHFCS含有飲食物の過剰摂取が、肥満やMetSを引き起こすのみならず、NASHやCVD、ADなどの発症・進展にも関与していることが報告されているが、未だそのメカニズムは不明なままである(65, 66)。

著者らのこれまでの研究により、生活習慣病の主因と考えられるTAGEは、食後高血糖、果糖及び食事性AGEsの過剰摂取により体内で生成／蓄積されることが明らかになりつつある。

### 1) 飲食物中AGEs (食事性AGEs) の過剰摂取

#### (1) TAGE生成／蓄積

上記のように、生体内で生成／蓄積されるAGEsの中でも特にTAGEは、生活習慣病の発症・進展に強く関わっていることが明らかになってきている。一方では、飲食物から摂取、吸収されたAGEsが循環血液中や組織中で作用し、糖尿病血管合併症をはじめとする様々な疾患の発症・進展に関わることが報告されており、近年、食事性AGEsと各種疾患との関連が注目されてきている(67-70)。実際に、食事性AGEs (CML量で評価) の約10%が腸管から吸収され、そのうち約2/3は、生体内に2日以上残存することが報告されている(71)。

著者らは、高Glu-AGEs含有飲料を正常ラットに経口投与し、TAGE-RAGE系への影響を検討した結果、肝臓内でGlu-AGEsの蓄積をきたすのみならず、飲食物中にはほとんど含まれていないTAGEの生成／蓄積を引き起こす他、RAGEやVEGF遺伝子の発現上昇が認められ、食事性AGEsがTAGE-RAGE系の相互作用を増強することを明らかにしている(72)。また、非糖尿病のCKD患者にAST-120 (Kremezin) を投与することで、血中Glu-AGEsおよびTAGEレベルが低下することを見出し、これが尿毒症の進行を抑制し臓器保護効果を発揮している可能性を明らかにした(27)。さらに、AST-120 (Kremezin) 投与前後の血清を用いて*in vitro*の実験を行うと、AST-120 (Kremezin) 投与後の血清では、血管内皮細胞におけるRAGE, MCP-1, VCAM-1などの動脈硬化関連遺伝子の発現が抑制されていた(27)。実際にAST-120 (Kremezin) が飲食物中に多く含まれるGlu-AGEsや果糖由来AGEs (fructose-derived AGEs, Fru-AGEs) を吸着し得ることを見出しており(73)、AST-120 (Kremezin) は腸管内において食事性AGEsの吸収を阻害することで、血中TAGEレベルを低下させ、生活習慣病の発症・進展を予防する可能性が考えられる。

加えて、透析患者にsevelamerを高容量(4.5 g/日)投与した結果、食事性AGEsの減少に引き続いて血中TAGE量が有意に減少し、それに伴って炎症マーカーのCRP (C-reactive protein) 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(74)。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量の低下や脂質の改善が認められることを示した(75)。Sevelamerは、単にリンを吸着するだけでなく、いわゆるpleiotropic作用により動脈硬化や血管石灰化の抑制など生命予後の改善につながる事が想定されているが、これらの病態にもTAGEが強く関与していることがうかがえる。

(2) 飲食物中 AGEs 量

従来の報告によれば、飲食物中の AGEs 量として CML 量が代用されてきたが (76, 77), 1,650 種類に及ぶ飲食物 (飲料 885 種類および食物 767 種類) 中の各種 AGEs (Glu-/Fru-AGEs, CML, TAGE) 量を評価したところ、CML 量に比べて Glu-AGEs や Fru-AGEs、特に Glu-AGEs (約 80%) が飲食物中の AGEs 量を反映することが明らかになった (図 2, 78 改変)。AGEs 含有量の多かった飲料としては、乳酸菌飲料、炭酸飲料、果汁入り飲料、スポーツドリンク、果実ミックスジュースなど、特に成分に蛋白質含有量の多い脱脂粉乳と HFCS を含む乳酸菌飲料に多くの Glu-AGEs が含まれていた (図 2)。一方、食物類では食品分類法による菓子 (スナック類)、ドライフルーツ、ケーキ、穀物 (そば)、調理加工食品などで Glu-AGEs 量が高く、特にリジン含量の多い大豆粉や小麦粉と糖類やドライフルーツを成分に含む栄養機能食品や栄養調整食品、ドーナツなどに多量の Glu-AGEs が含まれていることが明らかになった (図 3, 78 改変)。

また、単独摂取あるいは飲食時の組み合わせにより、血中 AGEs 量に影響を与えると予想される飲食物が多く市販されていることも明らかになった。健常者の血中 Glu-AGEs 量が 10-20 U/mL であることから、Glu-AGEs 含有量が 50,000 U 以上の飲食物は単独摂取で (50,000 U × 1/10 [吸収率] × 1/5,000 mL [成人血液量] = 1 U/mL の血中 Glu-AGEs 量の増加が推測される)、また、20,000 U 以上の飲食物は飲食時の組合せにより、血中 Glu-AGEs 量の増加に影響を与えることが危惧される。すなわち、生活習慣病の予防対策の一つとして、成分やカロリー表示だけでなく、加熱調理加工によって生成する食事性 AGEs 量にも注目することが重要であることが示唆された。飲料では、20,000

U 以上の Glu-AGEs を含むものが 45% であり、食物では約 25% のものにみられた (78)。

すなわち、食事性 AGEs の摂取制限や吸着除去と言う概念が、生活習慣病の発症・進展予防を考える上で、重要な理論のひとつであることを裏付けているものと思われる。また、著者らは最近、*in vitro* において AST-120 (Kremezin) と同程度あるいはそれ以上の食事性 AGEs 吸着能を有する食材が日本食には含まれていることも見出している (論文投稿準備中)。すなわち、スローフードである和食を食べている場合では、食事性 AGEs の摂取および吸収量が欧米食に比べて少ないと予測され、生活習慣病の予防にもつながっているが、和食の代わりにカロリーを重視した特殊製法のスナック菓子やファーストフード (いずれも多量の Glu-AGEs を含む) を頻繁に摂取したり、毎日のように高 Glu-AGEs 含有清涼飲料水を多量に摂取することは、生活習慣病の発症・進展のリスクを増大しかねないことが示唆される。

2) 糖類 (砂糖 / HFCS) の過剰摂取

(1) 食後高血糖と TAGE 生成

生体内で生成される各種 AGEs の中でも、TAGE が食後の高血糖に伴って生成され、血管内皮細胞障害を招き、血栓傾向を惹起し得ることを明らかにしている。おそらく、食事に伴う血糖の急激な増加が様々な蛋白質を糖化、変性させ、毒性の強い TAGE を生成 / 蓄積するに至ると考えられる。

前述のごとく、軽症 2 型糖尿病患者に acarbose を投与すると、HbA1c や Glu-AGEs の変動はみられないが、血中 TAGE レベルが治療前に比べて有意に低下することを見出している (28)。すなわち、TAGE の変動は HbA1c や Glu-AGEs の変動では十分に捉えられなかった食後血糖値の変動の影響を強く受けることから、

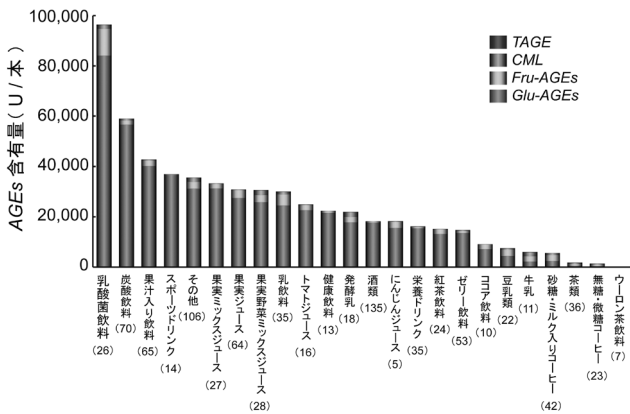


図 2. 各種飲料中の AGEs 含有量の比較  
Glu-AGEs: ブドウ糖由来 AGEs, Fru-AGEs: 果糖由来 AGEs, CML: N-(carboxymethyl)lysine, TAGE: toxic AGEs. 飲料は、JAS 法などのガイドラインに従って、細かく分類した。括弧内の数字は、測定した飲料の数を示す。AGEs 含有量 (U/本) は、通常市販されている 1 回摂取量 (例えば、清涼飲料水は 500 mL 当り、乳酸菌飲料は 60-80 mL 当り) の平均値で示してある。AGEs 量 1 U は、各種 AGEs 標準品 1 μg に相当する。

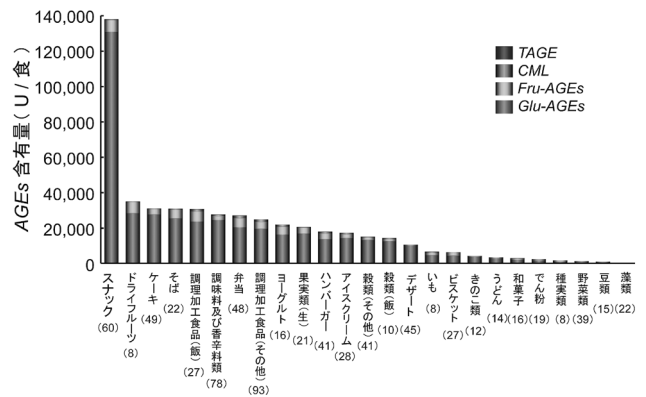


図 3. 各種食物中の AGEs 含有量の比較  
Glu-AGEs: ブドウ糖由来 AGEs, Fru-AGEs: 果糖由来 AGEs, CML: N-(carboxymethyl)lysine, TAGE: toxic AGEs. 食品は、日本食品標準成分表などに従って、細かく分類した。括弧内の数字は、測定した食品の数を示す。AGEs 含有量 (U/食) は、通常市販されている 1 回摂取量 (例えば、お菓子は 1 箱 / 袋当り、ハンパガーなどは 1 個当り、弁当は 1 食当り) の平均値で示してある。AGEs 量 1 U は、各種 AGEs 標準品 1 μg に相当する。

食後血糖値の変動を反映するマーカーとしての有用性が期待される。2型糖尿病患者において、acarboseやnateglinideの投与によって食後早期のインスリン分泌を回復させて食後の著しい血糖値上昇を抑制することは、細胞毒性の強いTAGEの生成／蓄積を抑え、生活習慣病の発症・進展を抑制するのに重要である可能性が示唆される。

## (2) 果糖過剰摂取とTAGE生成

果糖はブドウ糖とともに単糖に分類されるが、ブドウ糖よりも血糖上昇作用は弱い反面血中中性脂肪上昇作用が強いなど、ブドウ糖とは生理作用が異なり、循環器疾患への好ましくない影響が危惧されている。

肝細胞にブドウ糖／果糖代謝中間体のGLAを添加して培養したり、高果糖条件下で培養すると、肝細胞内にTAGE化蛋白質が生成／蓄積してくること(79, 80)や、高脂肪・高果糖食で飼育したラットの肝臓内においては複数のTAGE化蛋白質の生成／蓄積を観察することを明らかにしている(81)。すなわち、果糖の過剰摂取が生体内でのTAGEの生成／蓄積を促進し、その結果として肥満やインスリン抵抗性、NASHなどの発症・進展を助長することが示唆される。

果糖の過剰摂取はNASHの発症・進展に関与していることが報告されているが、実際、NASH患者ではNAFLや正常対照群に比べて血中TAGE量が有意に高いことが分かっている(21)。また、果糖代謝のkey enzymeであるfructokinaseの活性阻害効果が報告されているatorvastatin投与により、NASH患者の血中TAGEレベルが有意に減少することも示されている(22)。

## (3) 飲料中糖含有量

飲料には砂糖やHFCSなどの二糖類や単糖類を含むものが多く市販されていることが知られているが、米国心臓協会(American Heart Association, AHA)(82)や世界保健機関(World Health Organization, WHO)(83)は、健康維持のための糖類摂取量を1日25g程度に抑えるべきであるとするガイドラインを発表している。ここで言う糖質は、ご飯やパンなどの主食ではなく、飲料やお菓子などに含まれている砂糖やHFCSを表している。長期的にはもっとも少量(1週間に360 mL以上、糖質換算で30-40 g/週)の砂糖入り飲料の習慣的な摂取によっても、2型糖尿病発症のリスクが高まることが報告されている(84)。

著者らは、885種類の飲料について糖含有量を評価したところ、AHAやWHOが推奨する基準量を超すものが約40%に達することが明らかになった(図4, 85改変)。さらに、これらの飲料のうち300種類についてはブドウ糖量も合わせて評価した結果、糖尿病患者が低血糖発作時に服用するブドウ糖10gに相当する量を含むものが約30%に及ぶことも明らかになっている。すなわち、砂糖やHFCSの過剰摂取は肝臓で糖代謝中間体のGLAの産生を増加させ、その結果として生体内でのTAGEの生成／蓄積の大きな要因となっていることが示唆される。

甘い飲み物と2型糖尿病の関連を調べた17件の研究をまとめて解析した結果が、2015年7月に英医学誌BMJに発表された

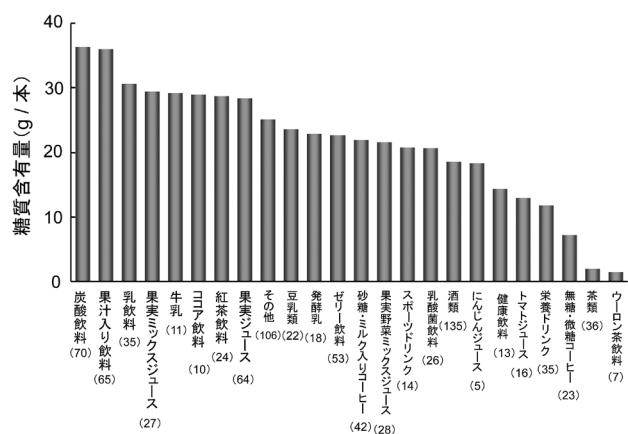


図4. 各種飲料中の糖質含有量の比較

飲料分類は、JAS法などのガイドラインに従って、細かく分類した。括弧内の数字は、測定した飲料の数を示す。糖質含有量はデジタル糖度計を用いて測定し、通常市販されている1回摂取量(例えば、清涼飲料水は500 mL当り、乳酸菌飲料は60-80 mL当り)の平均値で示してある。

(86)。その結果、砂糖入りの飲み物を飲む習慣は、肥満かどうかに関係なく、2型糖尿病発症のリスクを高めるという解析結果が示された。砂糖入り飲料を1日当り1杯(250 mL)多く飲むごとに、2型糖尿病を発症するリスクが18%上昇することが報告されている。また、人工甘味料入り飲料や100%フルーツジュースを飲む習慣も、2型糖尿病発症予防の観点からは好ましくないことが示された。一方、これらの飲料の摂取制限は、糖尿病の新規発症を抑制する可能性があることが示唆された。

欧米では近年、深刻化する肥満や糖尿病対策として糖分を多く含んだ清涼飲料水やポテトチップスなどに課税する動きも出ている。上記飲食物の過剰摂取は食後高血糖を引き起こす他、肝臓において糖代謝中間体のGLAを過剰に産生し、細胞内蛋白質と反応してTAGEの生成／蓄積を介して種々の細胞障害を引き起こすことが明らかになりつつある。これまで日本人は、AGEsリッチな味噌や醤油を好んで食べる一方で、食物繊維の多い食物を多く摂取することによって、知らず知らずのうちに食後の急激な血糖変動や食事性AGEsの弊害を逃れてきたと考えられる。ところが、現代社会においては、食事性AGEsや糖類を多く含んだファーストフードや清涼飲料水が氾濫しており、それに伴って生活習慣病の患者数も増加の一途をたどっている。ここで述べたように、食事性AGEsや糖類の摂取制限あるいは吸収阻害という概念は、未病も含めた生活習慣病予防対策の新たな戦略になることが期待される。

## おわりに

上で述べたように、血中TAGE量の変動は現代の生活習慣の特徴である過食、運動不足、糖類(砂糖やHFCS)の過剰摂取、食事性AGEsの摂取過多が引き金となって生じるMetSやインスリ



## TAGE 病因説からみた生活習慣病予防の新戦略

ン抵抗性, 食後高血糖, 脂質代謝異常, 高血圧症などと強く関連していることが明らかになっている。著者らが提唱している「TAGE 病因説」は, 種々の疾患の予防から病気の発症・進展に強く関わっていることが明らかになってきており, また血中 TAGE レベルの評価は生活習慣病の予防のみならず, 早期診断や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も秘めているものと思われる。

このような現代の食習慣の特徴(ブドウ糖/果糖/AGEs 高含有食物の過剰摂取)が, 体内での TAGE の生成/蓄積を促進し, 生活習慣病の発症・進展に強く関与することから, 本研究結果が未病や老化の促進も含めた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。

### 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。

本研究の遂行にあたり, 日本学術振興会科学研究費補助金(基盤(B) 19300254, 22300264, & 25282029), 文部科学省地域産学官連携科学技術振興事業費補助金, 北國がん基金助成金, 金沢医科大学特別推進研究助成金などの補助を受けたことを記し, ここに感謝致します。

### 文 献

1. 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.
2. 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.
3. Takeuchi M, Yanase Y, Matsuura N et al: Immunological detection of a novel advanced glycation end-product. *Mol Med* 2001; **7**: 783-91.
4. 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.
5. Takeuchi M, Iwaki M, Takino J et al: Immunological detection of fructose-derived advanced glycation end-products. *Lab Invest* 2010; **90**: 1117-27.
6. Takeuchi M, Yamagishi S: Alternative routes for the formation of glyceraldehyde-derived AGEs (TAGE) in vivo. *Med Hypotheses* 2004; **63**: 453-5.
7. Sato T, Iwaki M, Shimogaito N et al: TAGE (toxic AGEs) theory in diabetic complications. *Curr Mol Med* 2006; **6**: 351-8.
8. 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.
9. Takeuchi M, Takino J, Yamagishi S: Involvement of TAGE-RAGE system in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *J Ophthalmol* 2010; **2010**: 170393.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Tahara N, Yamagishi S, Matsui T et al: Serum levels of advanced glycation end products (AGEs) are independent correlates of insulin resistance in non-diabetic subjects. *Cardiovasc Ther* 2012; **30**: 42-8.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Yanagisawa K, Ashihara J, Obata S et al: Switching to multiple daily injection therapy with glulisine improves glycemic control, vascular damage and treatment satisfaction in basal insulin glargine-injected diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; **30**: 693-700.

32. Ishibashi Y, Matsui T, Takeuchi M et al: Vardenafil, an inhibitor of phosphodiesterase-5, blocks advanced glycation end product (AGE)-induced up-regulation of monocyte chemoattractant protein-1 mRNA levels in endothelial cells by suppressing AGE receptor (RAGE) expression via elevation of cGMP. *Clin Exp Med* 2011; **11**: 131-5.
33. Yamagishi S, Imaizumi T: Diabetic vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy. *Curr Pharm Des* 2005; **11**: 2279-99.
34. Takenaka K, Yamagishi S, Matsui T et al: Role of advanced glycation end products (AGEs) in thrombogenic abnormalities in diabetes. *Curr Neurovasc Res* 2006; **3**: 73-7.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Hayashi N, George J, Takeuchi M et al: Acetaldehyde-derived advanced glycation end-products promote alcoholic liver disease. *PLoS One* 2013; **8**: e70034.
41. Takeuchi M, Sakasai-Sakai A, Takino J et al: Toxic AGEs (TAGE) theory in the pathogenesis of NAFLD and ALD. *Int J Diabetes Clin Res* 2015; **2**: 4.
42. Takeuchi M, Sakasai-Sakai A, Takata T et al: Serum levels of toxic AGEs (TAGE) may be a promising novel biomarker in development and progression of NASH. *Med Hypotheses* 2015; **84**: 490-3.
43. Abe R, Shimizu T, Sugawara H et al: Regulation of human melanoma growth and metastasis by AGE-AGE receptor interactions. *J Invest Dermatol* 2004; **122**: 461-7.
44. Takino J, Yamagishi S, Takeuchi M: Cancer malignancy is enhanced by glyceraldehyde-derived advanced glycation end-products. *J Oncol* 2010; **2010**: 739852.
45. Ishibashi Y, Matsui T, Takeuchi M et al: Metformin inhibits advanced glycation end products (AGEs)-induced growth and VEGF expression in MCF-7 breast cancer cells by suppressing AGEs receptor expression via AMP-activated protein kinase. *Horm Metab Res* 2013; **45**: 387-90.
46. Sakuraoaka Y, Sawada T, Okada T et al: MK615 decreases RAGE expression and inhibits TAGE-induced proliferation in hepatocellular carcinoma cells. *World J Gastroenterol* 2010; **16**: 5334-41.
47. 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.
48. Takino J, Nagamine K, Hori T et al: Contribution of the toxic advanced glycation end-products-receptor axis in nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2015; **7**: 2459-69.
49. 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.
50. 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.
51. Takeuchi M, Takino J, Sakasai-Sakai A et al: Involvement of the TAGE-RAGE system in non-alcoholic steatohepatitis: Novel treatment strategies. *World J Hepatol* 2014; **6**: 880-93.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Takeuchi M, Kikuchi S, Sasaki N et al: Involvement of advanced glycation end-products (AGEs) in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2004; **1**: 39-46.
56. Sato T, Shimogaito N, Wu X et al: Toxic advanced glycation end product (TAGE) theory in Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2006; **21**: 197-208.
57. Takeuchi M, Yamagishi S: Possible involvement of advanced glycation end products (AGEs) in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des* 2008; **14**: 973-8.
58. 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.
59. Sasaki N, Toki S, Choei H et al: Immunohistochemical distribution of the receptor for advanced glycation end products in neurons and astrocytes in Alzheimer's disease. *Brain Res* 2001; **888**: 256-62.
60. Choei H, Sasaki N, Takeuchi M et al: Glyceraldehyde-derived advanced glycation end products in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2004; **108**: 189-93.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Mucci L, Santilli F, Cucurullo C et al: Cardiovascular risk and dietary sugar intake: is the link so sweet? *Intern Emerg Med* 2012; **7**: 313-22.
66. Malik VS, Hu FB: Fructose and cardiometabolic health: What the evidence from sugar-sweetened beverages tells us. *J Am Coll Cardiol* 2015; **66**: 1615-24.
67. Vlassara H, Striker GE: AGE restriction in diabetes mellitus: a paradigm shift. *Nat Rev Endocrinol* 2011; **7**: 526-39.
68. Kellow NJ, Savige GS: Dietary advanced glycation end-product restriction for the attenuation of insulin resistance, oxidative stress and endothelial dysfunction: a systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2013; **67**: 239-48.
69. Semba RD, Gebauer SK, Baer DJ et al: Dietary intake of advanced glycation end products did not affect endothelial function and inflammation in healthy adults in a randomized controlled trial. *J Nutr* 2014; **144**: 1037-42.
70. Palimeri S, Palioura E, Diamanti-Kandarakis E: Current perspectives on the health risks associated with the consumption of advanced glycation end products: recommendations for dietary management. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2015; **8**: 415-26.
71. Koschinsky T, He CJ, Mitsuhashi T et al: Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; **94**: 6474-9.
72. 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.
73. 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* 2007; **8**: 95-100.
74. 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.
75. 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.
76. Goldberg T, Cai W, Peppas M et al: Advanced glycoxidation end products in



- commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc* 2004; **104**: 1287-91.
77. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S et al: Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J Am Diet Assoc* 2010; **110**: 911-6.
  78. 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.
  79. Takino J, Kobayashi Y, Takeuchi M: The formation of intracellular glyceraldehyde-derived advanced glycation end-products and cytotoxicity. *J Gastroenterol* 2010; **45**: 646-55.
  80. 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.
  81. 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.
  82. 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.
  83. WHO guideline: sugars intake for adults and children (March-4-2015). 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).
  84. Fagherazzi G, Vilier A, Saes Sartorelli D: Consumption of artificially and sugar-sweetened beverages and incident type 2 diabetes in the Etude Epidemiologique aupres des femmes de la Mutuelle Generale de l'Education Nationale-Europeean Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Am J Clin Nutr* 2013; **97**: 517-23.
  85. Takeuchi M, Takino J, Shirai H, Kawakami M, Furuno S, Kobayashi Y: 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/nftoa.106>
  86. Imamura F, O'Connor L, Ye Z: Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ* 2015; **351**: h3576.

### Involvement of Toxic AGEs (TAGE) in the Onset/Deterioration of Lifestyle-Related Diseases —New Preventive Strategy—: —Toxic Truth about Dietary AGEs and Sugars—

Masayoshi Takeuchi<sup>1)</sup>, Jun-ichi Takino<sup>2)</sup>, Akiko Sakasai-Sakai<sup>1)</sup>, Takanobu Takata<sup>1)</sup>, Tadashi Ueda<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> *Department of Advanced Medicine, Medical Research Institute, Kanazawa Medical University, Uchinada, Ishikawa 920-0293, Japan*

<sup>2)</sup> *Department of Biochemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hiroshima International University, Hiroshima 737-0112, Japan*

**Abstract:** Recently, it was shown that advanced glycation end-products (AGEs) synthesized with aging or in the presence of diabetes mellitus, especially AGEs derived from a glucose/fructose metabolism intermediate, glyceraldehyde (Glycer-AGEs, toxic AGEs (TAGE)), are closely involved in the onset/deterioration of diabetic vascular complications via receptor for AGEs (RAGE). It was also indicated that TAGE contribute to various diseases, such as cardiovascular diseases, nonalcoholic steatohepatitis, cancer, infertility, and Alzheimer's disease, suggesting the necessity of minimizing the influence of the TAGE-RAGE system for preventing the onset/deterioration of lifestyle-related diseases and

establishing therapeutic strategies. Furthermore, changes in the blood TAGE level are closely associated with lifestyle-related diseases related to overeating, lack of exercise, or the excessive ingestion of saccharides/dietary AGEs.

In this article, we introduce the usefulness of blood TAGE, as a biomarker, for the prevention/early diagnosis of lifestyle-related diseases and evaluation of the efficacy of treatment, and review whether or not dietary AGE/saccharide (sugar, high-fructose corn syrup) intake restriction reduces the synthesis/storage of TAGE, preventing the onset/deterioration of lifestyle-related diseases.

**Key Words:** advanced glycation end-products (AGEs), toxic AGEs (TAGE), dietary AGEs, high-fructose corn syrup (HFCS), lifestyle-related diseases