

Review article

Glycative stress and anti-aging 5. Glycative stress and receptors for AGEs as ligands.

Masayuki Yagi, Yoshikazu Yonei

Anti-Aging Medical Research Center and Glycative Stress Research Center, Faculty of Life and Medical Sciences,
Doshisha University, Kyoto, Japan

Glycative Stress Research 2017; 4 (3): 212-216
(c) Society for Glycative Stress Research

(総説論文－日本語翻訳版)

糖化ストレスとアンチエイジング 5. 糖化ストレスと AGEs 受容体

八木雅之、米井嘉一

同志社大学生命医科学部アンチエイジングリサーチセンター・糖化ストレス研究センター

抄録

糖化ストレスによって血中や組織中に終末糖化産物 (advanced glycation end products: AGEs) が蓄積すると、生体内では生理的機能の低下や障害が進展する。AGEs には受容体を介した細胞内のシグナル伝達経路や AGEs をトラップして除去する受容体の存在が確認されている。AGEs を認識する受容体のうち Receptor for AGEs (RAGE)、AGE-R2 は炎症に関与する。一方、AGE-R1、AGE-R3、CD36、SR-A、SR-BI、FEEL-1,2、ERM、メガリンは AGEs の分解・除去に関与する受容体である。これらの AGEs 受容体は血管、腎臓、神経、マクロファージなど、さまざまな組織に存在する。生体内組織における RAGE 発現は細胞内の炎症を惹起し、臓器や組織障害をもたらす。このため RAGE の発現抑制は糖化ストレス抑制のターゲットになっている。一方、AGEs を除去する受容体や sRAGE の発現制御は、今後の新たな糖化ストレス抑制につながる可能性がある。

KEY WORDS: 終末糖化産物 (Advanced glycation end products: AGEs)、AGEs 受容体 (receptor for advanced glycation end products: RAGE)、細胞情報伝達 (intracellular signaling)

はじめに

糖化ストレスによって血中や組織中に終末糖化産物 (advanced glycation end products : AGEs) が蓄積すると、生体内では生理的機能の低下や障害が進展する。近年の研究では AGEs 受容体を介した細胞内のシグナル伝達経路や AGEs をトラップして除去する受容体の存在が確認されている¹⁻³⁾。AGEs の受容体は炎症に関与するもの、AGEs の分解・除去に関与するものに大別される。前者には receptor for AGEs (RAGE)、AGE-R2 がある。後者には AGE-R1、AGE-R3、CD36、SR-A、SR-BI、FEEL-1、2、ERM、メガリンなどがある (Fig. 1)²⁾。これらの受容体は血管、腎臓、神経、マクロファージなど、さまざまな組織に存在する。

1. RAGE

RAGE は分子量 45kDa のイムノグロブリン・スーパーファミリー (immunoglobulin superfamily) に属する一回膜貫通型の膜蛋白 (single-pass transmembrane proteins) の一種で、単球 (monocyte)、マクロファージ (macrophage)、神経、細尿管細胞 (renal tubule cell)、メサンギウム細胞 (mesangial cell) などで発現している。RAGE は AGEs 以外にアミロイド β 蛋白 (amyloid β protein)、S100 / calgranulins や high mobility group box 1 (HMGB-1) にも結合し、炎症や酸化ストレスの亢進に関与している。

RAGE は細胞外に存在する V ドメイン、2 つの C ドメイン、および細胞膜貫通ドメイン (transmembrane protein domain)、そして細胞内ドメイン (intracellular protein domain) の、合わせて 5 つのドメインで構成されている (Fig. 2)⁴⁾。また RAGE には細胞表面に存在する全長型 (full length RAGE: F-RAGE) 以外に、スプライシングバリエーション (splicing variant) として、細胞内ドメイン欠損型 (C-terminally truncated RAGE: C-RAGE)、細胞外 V ドメイン欠損型 (N-terminally truncated RAGE: N-RAGE) が存在する⁵⁾。

このうち細胞内ドメイン欠損型 RAGE は可溶性 RAGE (soluble RAGE: sRAGE) と呼ばれる。さらに sRAGE には細胞内で産生されて細胞外に分泌される endogenous secretory RAGE (esRAGE) と、F-RAGE が蛋白分解酵素や matrix metalloproteinases (MMP) である a disintegrin and metalloproteinase 10 (ADAM 10) によって切断されて血中に放出される cleaved-type soluble RAGE (CL-RAGE) が存在する⁶⁾。

F-RAGE は細胞膜上で AGEs と結合すると、NADPH オキシダーゼが活性化し、細胞内酸化ストレスを亢進し、nuclear factor-kappa B (NF- κ B) の活性化を介して、さまざまなサイトカイン、増殖因子の分泌、接着因子の発現を誘導する⁷⁾。また、酸化ストレスの亢進は、一酸化窒素

(nitric oxide: NO) を不活性化させ、炎症反応や血栓傾向 (thrombotic tendency) をさらに増悪させ、動脈硬化症の進展に関わるものと考えられている。

また AGEs は、血管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 (autocrine) 産生を促進し、血管新生 (angiogenesis) を誘導する⁸⁾。

さらに F-RAGE は AGEs と結合すると血管内皮細胞のプロスタサイクリン (prostacyclin: PGI₂) の産生を抑える一方、プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1 (plasminogen activator inhibitor-1: PAI-1) の合成を促進し、線溶系 (fibrinolytic system) を阻害して血栓の安定化に関与する⁹⁾。AGEs は血小板の凝集を高めるとともに、凝固系 (coagulation system) のカスケードを促進させることも知られている。

一方、sRAGE は AGEs との結合部位を持つため、細胞外に存在する AGEs を捕捉し、細胞表面に存在する RAGE との結合を阻害するデコイ受容体 (decoy receptor) として機能すると考えられている¹⁰⁾。2 型糖尿病患者では、血中 esRAGE が非糖尿病患者に比べて有意に低く、2 型糖尿病の発症に関与する可能性が示唆されている¹¹⁻¹²⁾。また 1 型糖尿病患者では血中 esRAGE 濃度の低い症例で網膜症のリスクが高いとの報告がある (Fig. 3)¹³⁾。さらに 2 型糖尿病患者の血中 esRAGE 濃度は、頸動脈硬化や冠動脈疾患の重症度と逆相関することも示されている¹⁴⁻¹⁵⁾。

2. AGE-R1, -R2, -R3 複合体

AGE-R1 は OST-48 (oligosaccharyltransferase-48) とも呼ばれ、分子量 48kDa のレクチンファミリー (lectin family) に属する一回膜貫通型蛋白の一種である。AGE-R1 は内皮細胞、メサンギウム細胞、マクロファージなどで発現し、エンドサイトーシス (endocytosis) によって AGEs を除去する。また AGE-R1 は寿命延長に関与している可能性がある¹⁶⁾。

AGE-R2 は 80K-H (80 kDa protein kinase C substrate) とも呼ばれ、分子量 80kDa のチロシンリン酸化蛋白で細胞質に存在する。AGE-R2 は単核球、腎臓、血管内皮、脳、神経などで発現し、細胞内シグナルの活性化に関与している。

AGE-R3 は galectin-3 とも呼ばれ、分子量 32kDa のレクチンファミリーに属する受容体である。AGE-R3 は細胞上の炭水化物認識ドメインを介して AGEs と直接結合し、マクロファージ、好酸球、肥満細胞、神経、腎臓などで発現する。AGE-R3 の作用には細胞とマトリックスであるラミニン (laminin) との接着抑制、肥満細胞の活性化、細胞増殖やアポトーシスの制御、エンドサイトーシスによる AGEs の分解などがある。さらに AGE-R3 は加齢や糖尿病において発現が増強することから、老化の抑制に作用している可能性がある¹⁷⁾。

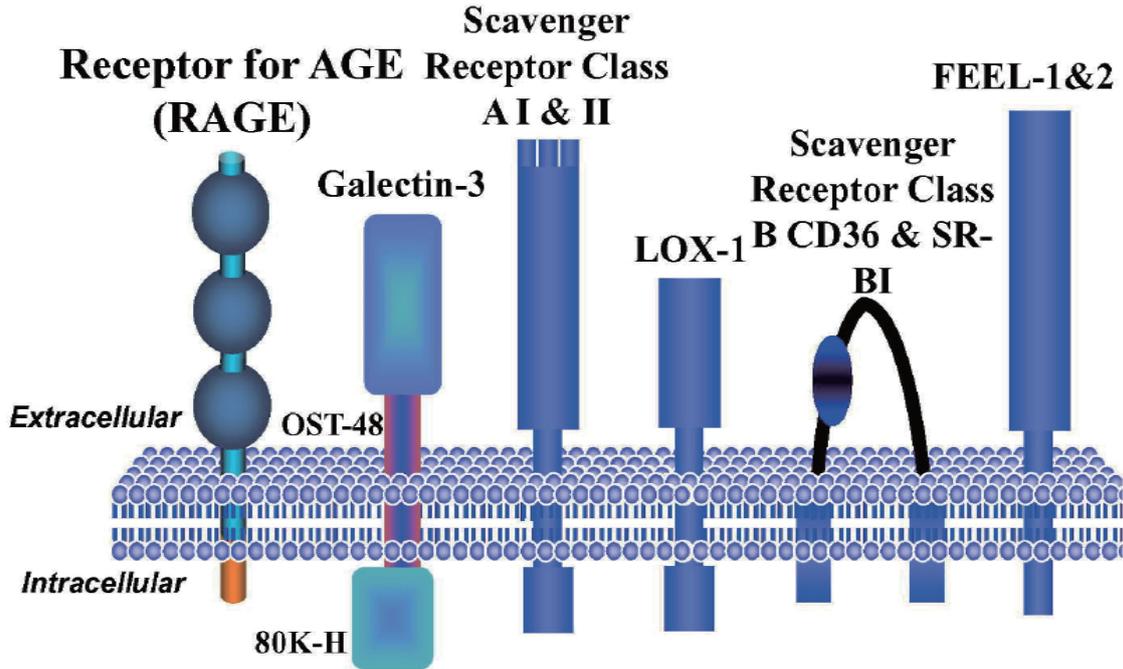


Fig. 1. Receptors for AGEs.

The figure is quoted from Reference 2. AGEs, advanced glycation end products; RAGE, receptor for AGE; OST, oligosaccharyltransferase-48; 80K-H, 80 kDa protein kinase C substrate; LOX-1, Lectin-like oxidized low-density lipoprotein (LDL) receptor-1; CD36, cluster of differentiation 36; SR-BI, scavenger receptor-BI; scavenger receptor class B type I; FEEL, fasciclin EFG-like laminin-type EGF-like and link domein-containing scavenger receptor.

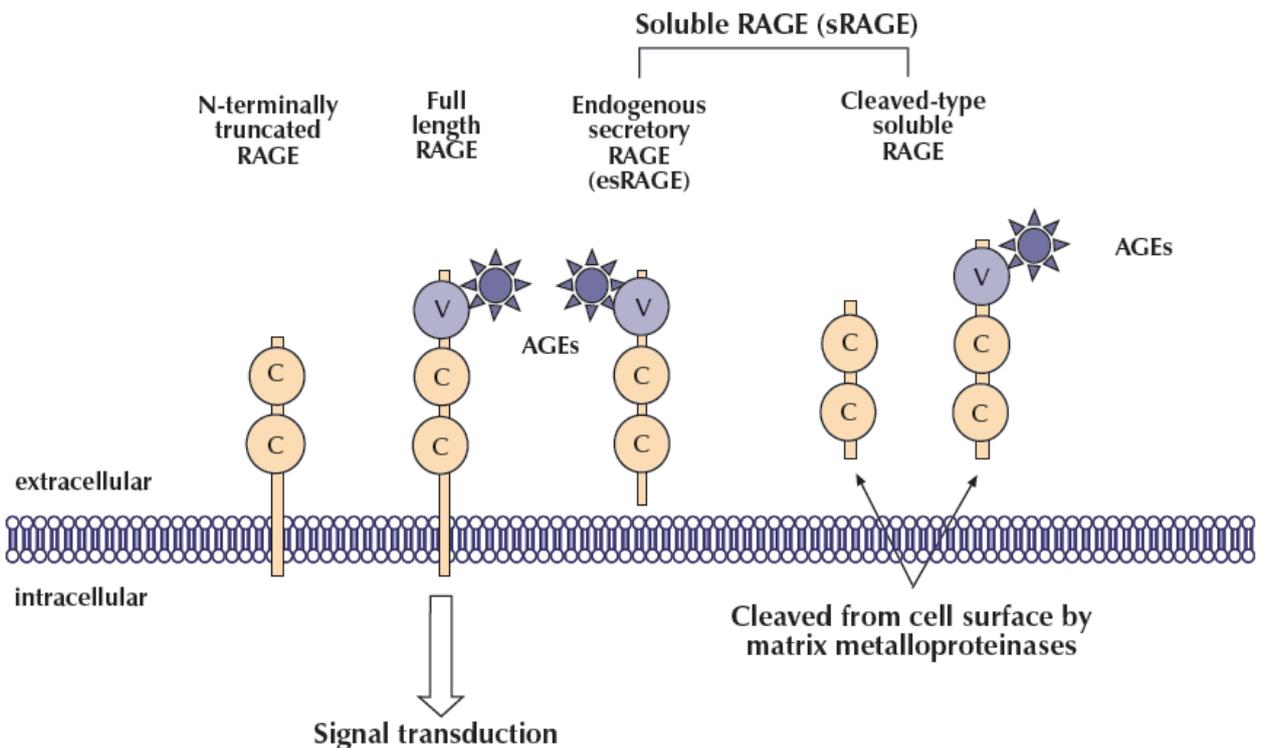


Fig. 2. Various forms of receptor for AGEs (RAGE).

The figure is quoted from Reference 4. AGEs, advanced glycation end products; RAGE, receptor for AGE; sRAGE, soluble form of RAGE; esRAGE, endogenous secretory RAGE; C, immunoglobulin-like constant domains; V, immunoglobulin-like variable domains.

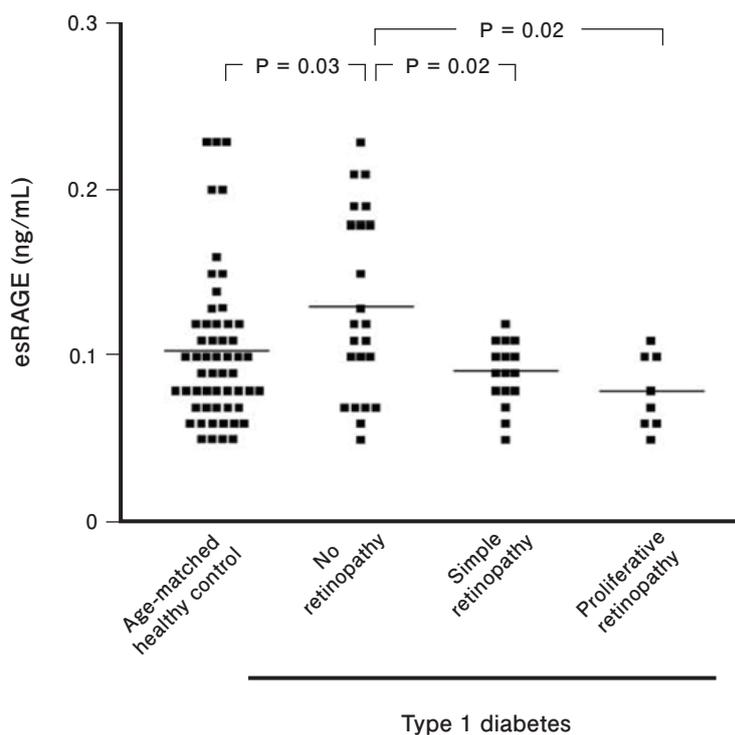


Fig. 3. Relationship of serum esRAGE to severity of retinopathy in type 1 diabetic patients.

Horizontal bars indicate mean of each group. Multiple comparison among diabetic subgroups was done by Scheffe's F-test. Data are quoted from Reference 13. AGE, advanced glycation end product; RAGE, receptor for AGE; esRAGE, endogenous secretory RAGE.

3. SR-A、CD36、SR-BI、FEEL-1、FEEL-2

SR-A、CD36、SR-BI、FEEL-1、FEEL-2はスカベンジャー受容体 (scavenger receptor) とも呼ばれ、AGEsの分解排泄に作用している。

SR-A (scavenger receptor class A) はアセチル化 LDL (low density lipoprotein) や酸化 LDL をリガンドとして認識し、マクロファージの細胞表面で AGEs を細胞内に取り込んで泡沫化することから、動脈硬化の粥状化に関与することが示唆されている¹⁸⁾。

CD36 (cluster of differentiation 36) はマクロファージ、血管内皮細胞、脂肪細胞表面で発現する。CD36は脂肪酸、コラーゲン、酸化 LDL と結合し、酸化 LDL のマクロファージ内への取り込みや脂肪酸を脂肪細胞に運搬する役割を担っている。CD36は AGEs を脂肪細胞内に取り込ませて AGEs を分解除去するため、動脈硬化に対して保護的な作用を及ぼすと推定されている¹⁹⁾。

SR-BI (scavenger receptor-BI) はマクロファージ、肝臓、

副腎、卵巣などで発現し、HDL (high density lipoprotein) コレステロールエステルの肝臓への取り込みを促進する作用がある²⁰⁾。

FEEL-1 (fasciclin EFG-like laminin-type EGF-like and link domain-containing scavenger receptor-1)、FEEL-2は、脾臓、リンパ節に発現し、AGEsの細胞内取り込み、分解に関与している²¹⁾。

4. メガリン

メガリン (megalin) は分子量約 600 kDa の糖蛋白で、LDL 受容体遺伝子ファミリーに属し、近位細尿管細胞に存在している²²⁾。メガリンは主にビタミン D 結合蛋白、レチノール結合蛋白、甲状腺ホルモン、インスリンなどの低分子蛋白の再吸収、代謝に関与している。近年、メガリンは AGE と結合し、糸球体を通過した AGEs がメガリンによってトラップされ、ライソソーム (lysosome) に取り込まれて分解されることが *in vitro* 実験で報告されている²³⁾。

5. その他の AGEs 受容体

ERM (ezrin, radixin, moesin) 蛋白は細胞膜と細胞内アクチンフィラメントを連絡する蛋白で、細胞の構造変化、運動生理、接着などの役割を担っている。近年、ERM ファミリー蛋白の N 末端は AGEs と結合することが報告されている²⁴⁾。

6. 糖化ストレス抑制と AGE 受容体

AGEs と RAGE の結合は細胞内の酸化ストレスを亢進し、サイトカインを発現させて細胞内に炎症を惹起し、臓器や組織障害を起こす。このため糖化ストレスを抑制には RAGE の発現抑制がターゲットのひとつとなる。一方、AGE-R1 や AGE-R3 は臓器や組織を保護する役割を果たす。さらに sRAGE は AGEs に対してデコイ的に働き、RAGE の発現による炎症惹起を抑制し、さまざまな疾患の進展を抑制する。このため AGEs を除去する受容体や sRAGE の発現制御は、今後の新たな糖化ストレス抑制手段になる可能性がある。

謝辞

本研究の一部は、総合科学技術・イノベーション会議の SIP (戦略的イノベーション創造プログラム 研究課題番号 145335679) 「次世代農林水産業創造技術」(農研機構生研センター委託研究) によって実施された。

利益相反申告

本研究を遂行するにあたり利益相反に該当する事項はない。

参考文献

- 1) Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, et al. Advanced glycation end products: Sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*. 2006; 114: 597-605.
- 2) Nagai R, Jinno M, Ichihashi M, et al. Advanced glycation end products and their receptors as risk factors for aging. *Anti-Aging Med*. 2012; 9: 108-113.
- 3) Yamamoto Y, Yamamoto H. Controlling the receptor for advanced glycation end-products to conquer diabetic vascular complications. *J Diabetes Investig*. 2012; 3: 107-114.
- 4) Katakami N, Matsushima M, Kaneto H, et al. Endogenous secretory RAGE but not soluble RAGE is associated with carotid atherosclerosis in type 1 diabetes patients. *Diab Vasc Dis Res*. 2008; 5: 190-197.
- 5) Sakurai S, Yonekura H, Yamamoto Y, et al. The AGE-RAGE system and diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14: S259-S263.
- 6) Raucci A, Cugusi S, Antonelli A, et al. A soluble form of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is produced by proteolytic cleavage of the membrane-bound form by the sheddase a disintegrin and metalloprotease 10 (ADAM10). *FASEB J*. 2008; 22: 3716-3727.
- 7) Cipollone F, Iezzi A, Fazio M, et al. The receptor RAGE as a progression factor amplifying arachidonate-dependent inflammatory and proteolytic response in human atherosclerotic plaques: Role of glycemic control. *Circulation*. 2003; 108: 1070-1077.
- 8) Bucciarelli LG, Wendt T, Qu W, et al. RAGE blockade stabilizes established atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-null mice. *Circulation*. 2002; 106: 2827-2835.
- 9) Soro-Paavonen A, Watson AM, Li J, et al. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) deficiency attenuates the development of atherosclerosis in diabetes. *Diabetes*. 2008; 57: 2461-2469.
- 10) Yonekura H, Yamamoto Y, Sakurai S, et al. Novel splice variants of the receptor for advanced glycation end-products expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury. *Biochem J*. 2003; 370: 1097-1109.
- 11) Koyama H, Shoji T, Yokoyama H, et al. Plasma level of endogenous secretory RAGE is associated with components of the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 2587-2593.
- 12) Choi KM, Yoo HJ, Kim HY, et al. Association between endogenous secretory RAGE, inflammatory markers and arterial stiffness. *Int J Cardiol*. 2009; 132: 96-101.
- 13) Sakurai S, Yamamoto Y, Tamei H, et al. Development of an ELISA for esRAGE and its application to type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006; 73: 158-165.
- 14) Katakami N, Matsuhisa M, Kaneto H, et al. Serum endogenous secretory RAGE levels are inversely associated with carotid IMT in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2007; 190: 22-23.

- 15) Lu L, Pu LJ, Zhang Q, et al. Increased glycated albumin and decreased esRAGE levels are related to angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2009; 206: 540-545.
- 16) Cai W, He JC, Zhu L, et al. High levels of dietary advanced glycation end products transform low-density lipoprotein into a potent redox-sensitive mitogen-activated protein kinase stimulant in diabetic patients. *Circulation*. 2004; 110: 285-291.
- 17) Pugliese G, Pricci F, Leto G, et al. The diabetic milieu modulates the advanced glycation end product-receptor complex in the mesangium by inducing or upregulating galectin-3 expression. *Diabetes*. 2000; 49: 1249-1257.
- 18) Nagai R, Matsumoto K, Ling X, et al. Glycolaldehyde, a reactive intermediate for advanced glycation end products, plays an important role in the generation of an active ligand for the macrophage scavenger receptor. *Diabetes*. 2000; 49: 1714-1723.
- 19) Ohgami N, Nagai R, Ikemoto M, et al. Cd36, a member of the class b scavenger receptor family, as a receptor for advanced glycation end products. *J Biol Chem*. 2001; 276: 3195-3202.
- 20) Krieger M. Scavenger receptor class B type I is a multiligand HDL receptor that influences diverse physiologic systems. *J Clin Invest*. 2001; 108: 793-797.
- 21) Tamura Y, Adachi H, Osuga J, et al. FEEL-1 and FEEL-2 are endocytic receptors for advanced glycation end products. *J Biol Chem*. 2003; 278: 12613-12617.
- 22) Farquhar MG, Saito A, Kerjaschki D, et al. The Heymann nephritis antigenic complex: Megalin (gp330) and RAP. *J Am Soc Nephrol*. 1995; 6: 35-47.
- 23) Saito A, Kazama JJ, Iino N, et al. Bioengineered implantation of megalin-expressing cells: A potential intracorporeal therapeutic model for uremic toxin protein clearance in renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14: 2025-2032.
- 24) McRobert EA, Gallicchio M, Jerums G, et al. The amino-terminal domains of the ezrin, radixin, and moesin (ERM) proteins bind advanced glycation end products, an interaction that may play a role in the development of diabetic complications. *J Biol Chem*. 2003; 278: 25783-25789.