

*Review article***Glycative stress and anti-aging: 10. Glycative stress and liver disease.**

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 2018; 5 (4): 177-180

(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：10. 糖化ストレスと肝疾患

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

肝臓は基礎代謝の約 25% を担う重要な臓器である。肝疾患 (liver disease) には、肝炎 (hepatitis)、肝硬変 (cirrhosis)、脂肪肝 (fatty liver disease) などの病名がある。このうち脂肪肝は肥満、アルコール、糖分の摂り過ぎによるエネルギーの過剰、糖尿病、運動不足などが原因で起こる。アルコール性脂肪肝の人は継続して大量飲酒すると、10 ~ 20% がアルコール性肝障害 (alcoholic liver disease: ALD) を発症する。一方、脂肪肝には非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD)、非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) と呼ばれる病態がある。NASH は飲酒歴がないにもかかわらず、過食、運動不足、肥満、糖尿病、脂質異常症などに伴う脂肪肝を背景として発症する。脂肪肝は放置すると肝硬変や肝臓に至るリスクがある。また生体内で生成する様々な種類の AGEs (advanced glycation end products) のうち、グリセルアルデヒド由来 AGEs (Glycer-AGEs) やアセトアルデヒド由来 AGEs (AA-AGEs) は肝疾患に関与している。Glycer-AGEs や AA-AGEs は蛋白の機能不全をもたらす、神経細胞や肝細胞に影響を与え、アルコール肝障害の発症進展に関与している可能性がある。さらに食品の加熱・加工処理中には様々な AGEs が生成され、グルコース由来 AGEs (Glc-AGEs) が多く含まれる。高 Glc-AGEs 含有食は、肝臓での Glc-AGEs、Glycer-AGEs の蓄積を増大させる可能性がある。このため食事由来の AGEs や食後高血糖は血中 Glycer-AGEs レベルの上昇をもたらす、肝疾患の原因になる可能性がある。

KEY WORDS: アルコール性肝障害 (alcoholic liver disease: ALD)、非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD)、非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH)、グリセルアルデヒド由来 AGEs (Glycer-AGEs)、アセトアルデヒド由来 AGEs (AA-AGEs)

1. はじめに：肝疾患とは

肝臓は基礎代謝の約 25% を担う重要な臓器で、糖質、脂質、蛋白、ビタミンの代謝や、有害物質の解毒、胆汁の分泌などをおこなっている。また肝臓は優れた再生能力を持っているため、肝細胞が破壊されても再生が可能な臓器である。一方、肝疾患 (liver disease) には、肝炎 (hepatitis)、肝硬変 (cirrhosis)、脂肪肝 (fatty liver disease) などの病名がある。肝臓は疾患に対する自覚症状があらわれないことから「沈黙の臓器 (silent organ)」と呼ばれている。

肝炎は病態により主に急性肝炎、慢性肝炎 (6 ヶ月以上炎症が続くもの) に分けられる。肝炎はその原因によってウイルス性 (A 型、B 型、C 型など)、アルコール性、薬物性、自己免疫性、その他に分類される¹⁾。A 型肝炎は A 型肝炎ウイルス (hepatitis A virus: HAV) による消化器感染症の一つである。汚染された貝類などの食品を食べて感染することが多く、また、衛生状態の悪い地域でよく見られる。子どもの時に感染した場合は、ほとんど不顕性感染 (inapparent infection) で終る。しかし大人になってからの感染は発症することが多い。B 型肝炎は B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus: HBV) によるもので、一過性のものと持続性のものがある。持続性のものは、ほとんど母子感染によるもので、多くの場合、急性肝炎となり慢性化しない。C 型肝炎は C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) によるもので、季節、年齢、性別を問わず発症する。輸血から生じる肝炎症例の大部分は C 型肝炎が占めており、高い確立で慢性化する。

これまで肝疾患のひとつである肝臓の原因は、C 型肝炎などのウイルス性肝疾患が大部分を占めていた。しかし近年、肝臓の原因は非ウイルス性の症例が増加し、その多くが脂肪肝 (fatty liver) と考えられている。脂肪肝は肥満、アルコール、糖分の摂り過ぎによるエネルギーの過剰、糖尿病、運動不足などが原因で起こる。人は健康であってもアルコール摂取量として日本酒に換算して、1 日 5 合程度を 1 週間飲み続けると脂肪肝に至る²⁻⁴⁾。アルコール性脂肪肝の人は継続して大量飲酒すると、10 ~ 20% がアルコール性肝障害 (alcoholic liver disease: ALD) を発症する。ALD はアルコール性脂肪肝、アルコール性肝炎 (alcoholic hepatitis)、アルコール性肝硬変 (alcohol-related cirrhosis) の順に進行する。

一方、脂肪肝には非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD)、非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) と呼ばれる病態がある。NASH は飲酒歴がないにもかかわらず

ず、過食、運動不足、肥満、糖尿病、脂質異常症などに伴う脂肪肝を背景として発症する。NAFLD 患者は治療や介入がない場合、5 ~ 10 年で 5 ~ 20% が肝硬変や肝臓に至る。NASH と ALD には肝臓組織像に類似点がある。

2. 肝疾患と AGEs

生体内で生成される様々な種類の AGEs (advanced glycation end products) のうち、グリセルアルデヒド由来 AGEs (Glycer-AGEs) やアセトアルデヒド由来 AGEs (AA-AGEs) は肝疾患に関与している⁵⁾。

これまで AGEs は生体内において主にグルコースと蛋白から生成されたと考えられてきた。しかし、AGEs はグルコースの代謝中間体や分解物、糖化反応中間体、フルクトースなどからも生成されることが確認されている (Fig. 1)^{6,7)}。さらに糖化反応中間体やアルデヒド由来の AGEs はグルコース由来 AGEs (Glc-AGEs) やフルクトース由来 AGEs (Fru-AGEs) と比べて AGEs を早く生成する。例えば蛋白質が牛血清アルブミン (BSA) の場合、AGEs の生成は Glycer-AGEs, グリコールアルデヒド由来 AGEs (Glycol-AGEs) > メチルグリリオキサール由来 AGEs (MGO-AGEs), グリオキサール由来 AGEs (GO-AGEs) >> 3-デオキシグルコソニル由来 AGEs (3-DG-AGEs) >>> Fru-AGEs > Glc-AGEs の順に早い。

特に Glycer-AGEs は AGEs 受容体 (receptor for AGEs: RAGE) を介し、糖尿病血管合併症の発症や進展に強く関わっている^{7,8)}。Glycer-AGEs は肝細胞 (hepatocyte) 培養系に添加すると、炎症マーカーの一つである C 反応性蛋白 (C reactive protein: CRP) を上昇させる。また Glycer-AGEs は肝細胞の線維化に関わる星細胞 (hepatic stellate cell) 培養系に添加すると RAGE を介して酸化ストレスを誘導し、炎症を惹起する⁹⁾。また、耐糖能異常のない NASH 患者は肝臓内に Glycer-AGEs が蓄積している¹⁰⁾。ヒト肝臓癌細胞である Hep3B 細胞培養系にグリセルアルデヒドを添加すると、肝細胞内は Glycer-AGEs 量の増加に伴って細胞死を引き起こす。さらに分子シャペロンの一つである heat shock cognate 70 (Hsc70) が Glycer-AGEs 化するとシャペロン活性は低下し、蛋白の機能不全を経て、肝細胞障害へ進展する¹¹⁾。

一方、アルコールの代謝物であるアセトアルデヒドの一部は、蛋白と結合して AA-AGEs を生成する (Fig. 2)。AA-AGEs は肝細胞障害作用が強く、主に中心静脈領域 (Zone 3) の肝細胞で産生するため ALD の発症や進展に

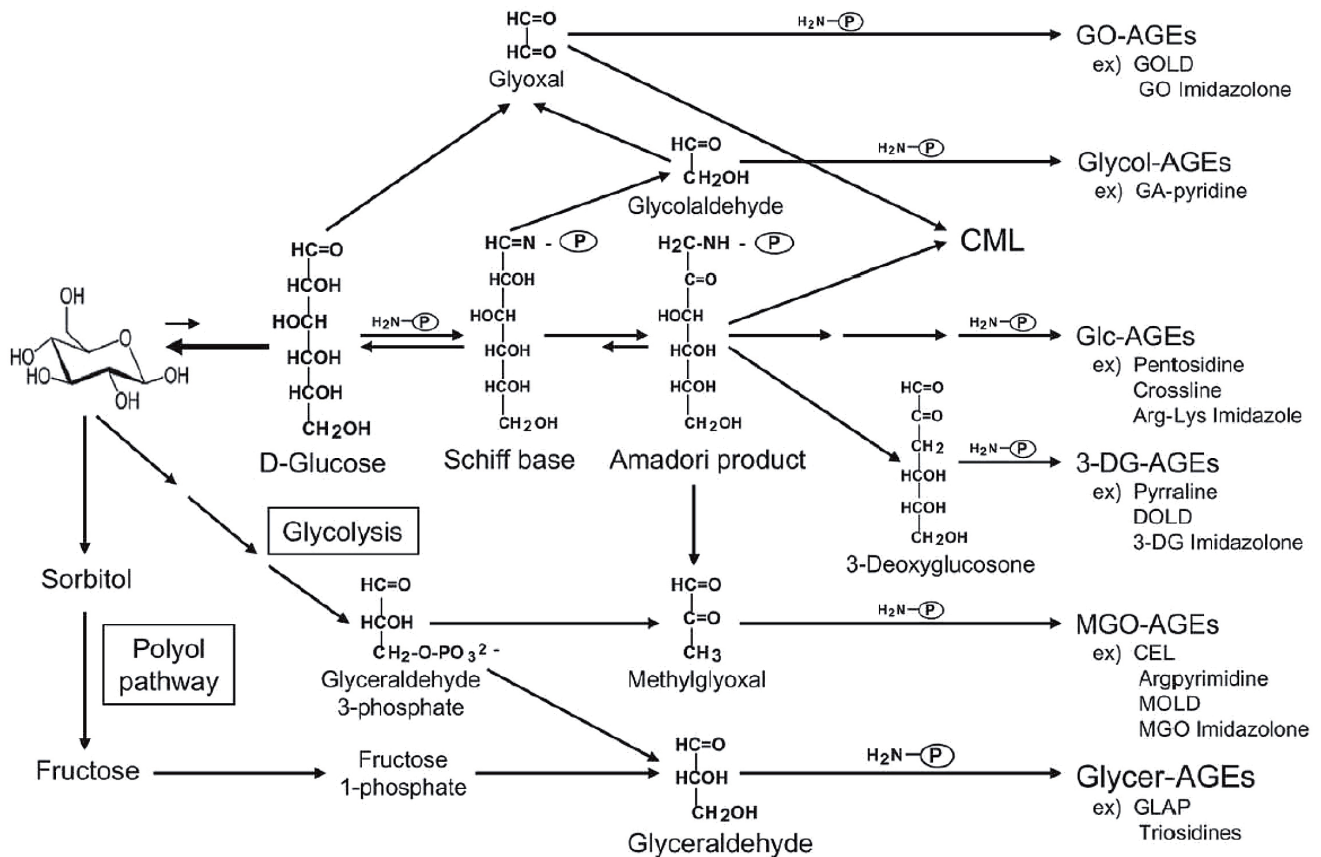


Fig. 1. Alternative routes for the formation of AGEs *in vivo*.

Glc-AGEs, glucose-derived AGEs; Glycer-AGEs, glyceraldehyde-derived AGEs; Glycol-AGEs, glycolaldehyde-derived AGEs; MGO-AGEs, methylglyoxal (MGO)-derived AGEs; GO-AGEs, glyoxal (GO)-derived AGEs; 3-DG-AGEs, 3-deoxyglucosone (3-DG)-derived AGEs; CML, N-(carboxymethyl)lysine; P-NH₂, free amino residue of protein. GOLD, GO-lysine dimmer; GA-pyridine, 3-hydroxy-4-hydroxymethyl-1-(5-carboxypentyl) pyridinium cation; DOLD, 3-DG-lysine dimmer; CEL, N-(carboxyethyl)lysine; MOLD, MGO-lysine dimmer; GLAP, glyceraldehyde derived pyridinium compound. The figure is adapted from Reference 7.

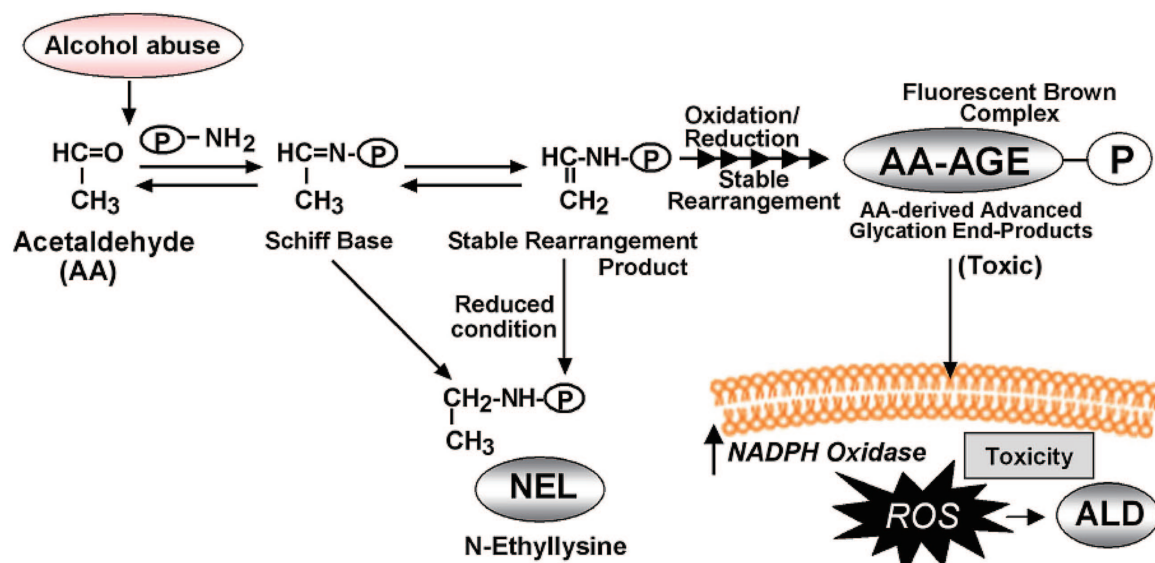


Fig. 2. Schematic representation of the formation of AA-AGE from acetaldehyde, production of ROS, and pathogenesis of ALD.

AA-AGE, acetaldehyde-derived AGE; NEL, N-ethyllysine; NADPH, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; ROS, reactive oxygen species; ALD, alcoholic liver disease. The figure is adapted and modified from Reference 13.

強く関与している¹²⁾。AA-AGEsはアルコール依存症者の血中や脳内に存在する¹³⁾。また慢性アルコール投与ラットモデルでは中心静脈域の肝細胞にAA-AGEsが蓄積することが報告されている。これらのことから、AA-AGEsはアルコール代謝によってアセトアルデヒドが血中から消失した後も、神経細胞や肝細胞に毒性を及ぼしアルコール肝障害の発症進展に関与している可能性がある。

3. 食事性 AGEs の肝臓への影響

食品の加熱・加工処理中には様々なAGEsが生成する。市販の食品中には、主にGlc-AGEsとFru-AGEsを含むものが多い。高Glc-AGEs含有飲料を正常ラットに経口投与し、Glycer-AGEsによるRAGE発現系への影響を検証した結果、肝臓では血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)遺伝子の発現増大し、Glc-AGEsおよびGlycer-AGEsが蓄積していた¹⁴⁾。

2型糖尿病モデルラットを用いた制限給餌飼育実験系では、食後の血糖上昇に伴うGlycer-AGEの生成が確認されている¹⁵⁾。また2型糖尿病患者に α グルコシダーゼ阻害剤を投与した場合、血中Glycer-AGEレベルは投与前

と比べて有意に低下した¹⁶⁾。さらにNAFLD患者の調査では清涼飲料水からの糖質摂取量が健常者と比べて5倍多く、飲料に甘味料として添加される砂糖や果糖ぶどう糖液糖などの過剰摂取とNAFLDの発症進展との関連が示されている¹⁷⁾。これらのことから食事由来のAGEsや食後高血糖は血中Glycer-AGEsレベルの上昇をもたらし、Glycer-AGEsによるRAGE発現系の相互作用を増強させ、肝疾患の原因になる可能性がある¹⁸⁾。

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。

Reference

- 1) 原田 尚. 肝硬変の成因. 日内会誌. 1991; 80: 1563-1567.
- 2) Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. Gut. 1997; 41: 845-850.
- 3) Becker U, Deis A, Sørensen TI, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: A prospective population study. Hepatology. 1996; 23(5): 1025-1029.
- 4) 石井裕正. アルコール性肝疾患: その発症機序と臨床. 日内会誌. 2003; 92: 1623-1637.
- 5) 竹内正義. AGEsと肝疾患. アンチエイジング医学. 2012; 8: 55-61.
- 6) 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. 2012; 37: 141-161.
- 7) 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: 1468-1482.
- 8) 竹内正義, 佐藤 隆, 瀧野純一, 他. AGEs(終末糖化産物)にはどのようなものがあるか: 毒性終末糖化産物仮説. 生体の科学. 2007; 58: 502-511.
- 9) 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.
- 10) Hyogo H, Yamagishi S, Iwamoto K, et al. Elevated levels of serum advanced glycation end products in patients with non-alcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol Hepatol. 2007; 22: 1112-1119.
- 11) Takino J, Kobayashi Y, Takeuchi M. The formation of intracellular glyceraldehyde-derived advanced glycation end-products and cytotoxicity. J Gastroenterol. 2010; 45: 646-655.
- 12) Takeuchi M, Watai T, Sasaki N, et al. Neurotoxicity of acetaldehyde-derived advanced glycation end products for cultured cortical neurons. J Neuropathol Exp Neurol. 2003; 62: 486-496.
- 13) Hayashi N, George J, Takeuchi M, et al. Acetaldehyde-derived advanced glycation end-products promote alcoholic liver disease. PLoS One. 2013; 8: e70034.
- 14) Patel R, Baker SS, Liu W, et al. Effect of dietary advanced glycation end products on mouse liver. PLoS One. 2012; 7: e35143.
- 15) Kitahara Y, Takeuchi M, Miura K, et al. Glyceraldehyde-derived advanced glycation end products (AGEs). A novel biomarker of postprandial hyperglycaemia in diabetic rats. Clin Exp Med. 2008; 8: 175-177.
- 16) 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: 139-141.
- 17) Abid A, Taha O, Nseir W, et al. Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. J Hepatol. 2009; 51: 918-924.
- 18) 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.