

*Review article***Stop the “Vicious Cycle” induced by Glycative Stress.**

Yoshikazu Yonei, Masayuki Yagi, Wakako Takabe

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

Glycative Stress Research 2020; 7 (1): 13-21

(c) Society for Glycative Stress Research

(総説論文：日本語翻訳版)

糖化ストレス起因性悪性サイクルを止める

米井嘉一、八木雅之、高部稚子

同志社大学大学院生命医科学研究科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

糖化ストレスは分子レベルで蛋白翻訳後修飾を惹起し、糖尿病合併症をはじめ様々な老化関連疾患のリスクを増大させる。蛋白翻訳後修飾の代表的経路は①糖や脂質由来アルデヒドによるカルボニル化と糖化最終生成物 (advanced glycation end products: AGEs) の生成、② TCAサイクルの障害に由来するシステイン残基のサクシニル化の二つである。膵β細胞では糖化ストレスによるAGEs生成により小胞体ストレスが増大し、インスリン分泌の低下をきたす。インスリンのアミノ酸配列の中でもリジンとアルギニンはカルボニル修飾を受けやすく、プロインスリンからのインスリンへの酵素反応に対する抵抗性が増し、インスリン合成量が低下する。糖尿病患者の血清中では約9%が糖化インスリンとなり、インスリン抵抗性が増す要因となっている。これらの所見は糖化ストレスが糖尿病合併症のみならず糖尿病の発症・進展に関与することを意味し、そこには糖化ストレスに起因して疾病を増加させる“悪性サイクル”の存在が明らかになってきた。同様に、内臓脂肪、腎臓、骨格筋を介した“悪性サイクル”も存在する。近年、国内外で糖化ストレスに起因する疾病が増加しつつある。糖化ストレス関連疾患の発症と進展を予防するために、①糖化ストレスに対する対策を早期段階から施すことと、②“悪性サイクル”の仕組みを理解しこれを阻止することが重要である。

連絡先：教授 米井嘉一
同志社大学大学院生命医科学研究科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
〒610-0394 京都府京田辺市多々羅都谷 1-3
TEL&FAX : 0774-65-6394 e-mail : yyonei@mail.doshisha.ac.jp
共著者：八木雅之 myagi@mail.doshisha.ac.jp ; 高部稚子 wtakabe@mail.doshisha.ac.jp

Glycative Stress Research 2020; 7 (1): 13-21
本論文を引用する際はこちらを引用してください。
(c) Society for Glycative Stress Research

KEY WORDS: 糖化最終生成物 (advanced glycation end products: AGEs)、グリセルアルデヒド、グリセルアルデヒド 3 リン酸デヒドロゲナーゼ (glyceraldehyde-3-phosphopgate dehydrogenase: GAPDH)、TCA サイクル、サクシニル化 (succination)

はじめに：糖化ストレスとは

糖化ストレスとは、還元糖、脂質、アルコールに由来する様々なアルデヒドが生体内で過剰に生成されやすい状態を現わす。これらのアルデヒドは蛋白質など生体内物質と反応してカルボニル修飾蛋白や糖化最終生成物 (advanced glycation end products: AGEs) を生成、AGEs / RAGE (receptor for AGEs) シグナルを刺激して炎症性サイトカイン分泌が亢進し、細胞や組織に様々な障害を惹起させる^{1,2)}。さらに糖化ストレスはミトコンドリアにおける TCA サイクルの障害を惹起し、蛋白質に対しサクシニル化を引き起こす¹⁾。この二つの反応が糖化ストレスに起因する代表的な蛋白質翻訳後修飾である。

糖化ストレスを引き起こす原因には①『血糖スパイク』、②脂質異常症 (中性脂肪高値、LDL コレステロール高値)、③過剰な飲酒がある。この三つに共通しているのがアルデヒドである。空腹時血糖の異常はなくても、食後に 140 mg/dL 以上の高血糖になる人は少なくない。このような食後高血糖は血糖スパイクと呼ばれ、動脈硬化の進行が早く、脳心血管イベントの発症と密接な関係があることがわかってきた。血糖スパイクは『アルデヒドスパーク』を引き起こし、さらに連鎖反応によって、反応性が高い多種のアル

デヒドが同時に生成される^{3,4)}。

糖化ストレスは糖尿病合併症を惹起するだけでなく、様々な生体内蛋白を糖化させるため白内障 (糖化クリスタリン)^{5,6)}、認知症 (糖化 β アミロイド)^{7,8)}、骨粗鬆症 (骨 I 型コラーゲンの糖化)^{9,10)}、皮膚老化 (コラーゲンやエラスチンの糖化)^{2,11,12)} といった疾病の発症や進展に関与する。糖化ストレスの身体への脅威はこれだけに留まらない。糖化ストレスは膵臓、腎臓、内臓脂肪、骨格筋を障害することを契機に、糖化ストレスが増々亢進するという悪性サイクルが生じることがわかってきた。本稿では、糖化ストレスに起因する悪性サイクルの機序について解説する。

膵 β 細胞を介した悪性サイクル

膵 β 細胞内においてインスリンは以下の過程を経て合成される (Fig. 1)。はじめに粗面小胞体においてプレプロインスリンの形で生合成される。プレ部分はシグナルペプチドで、ポリペプチドが合成され小胞体内に移行した後、切断され、プロインスリンとなる。プロインスリンは B 鎖 - C 鎖 - A 鎖の順に連結したペプチドである。

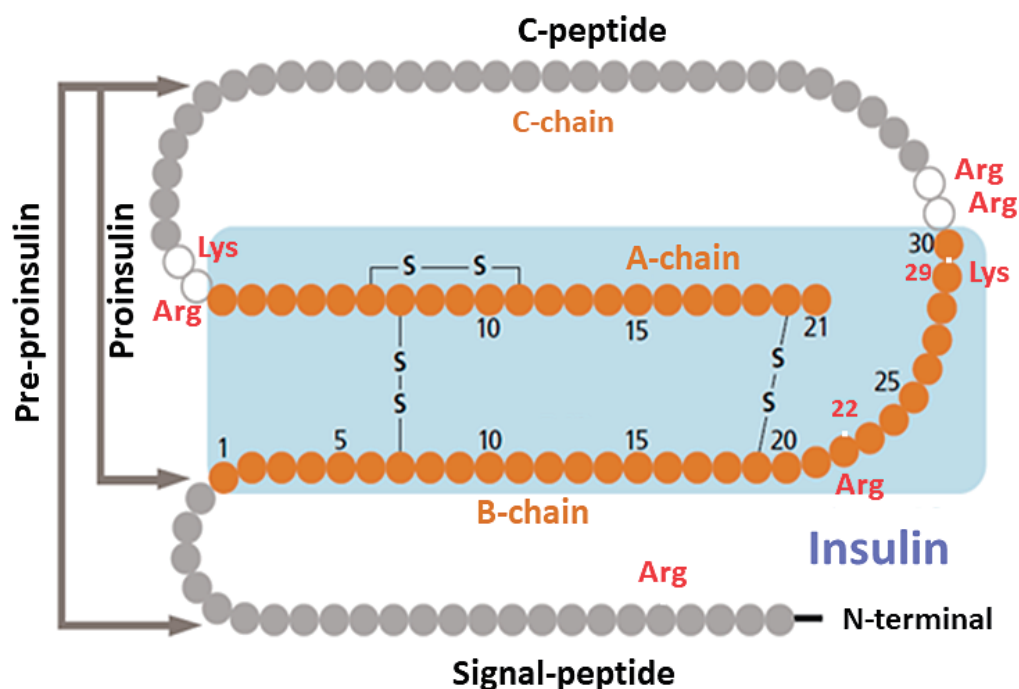


Fig. 1. The structure of insulin, proinsulin and pre-proinsulin.

プロインスリンはゴルジ体に運ばれた後、プロテアーゼより切断されC鎖（C-ペプチド）が除かれ、インスリンが生成される。ヒトインスリン（分子量 5,807）は、21個のアミノ酸残基からなるA鎖と30個のペプチド鎖からなるB鎖が、二つのジスルフィド結合で結合した構造をしている。A鎖内にもジスルフィド結合が一つある。生成したインスリンは細胞内に蓄積された後、分泌刺激により細胞外に分泌される。

糖化ストレスはβ細胞に対しても影響を及ぼし、インスリンの合成や分泌を低下させる¹³⁻¹⁵。β細胞内での糖化ストレスの要因として開環型グルコース、開環型フルクトース、細胞外から移行した微量アルデヒド、遊離脂肪酸（free fatty acid: FFA）が挙げられる。

微量アルデヒドが生じる要因として最も頻度が高いのは、食後高血糖（血糖スパイク）に続発して連鎖反応的に生じる多種アルデヒド生成（アルデヒドスパーク）がある。この時にグリセルアルデヒド（glyceraldehyde: GA）、グリコールアルデヒド（glycolaldehyde）、3-デオキシグルコソール（3-deoxyglucosone: 3-DG）、グリオキサール（glyoxal: GO）、メチルグリオキサール（methylglyoxal: MGO）などが生成される^{4,16}。

FFAは、肥満の形成される過程で、脂肪細胞に中性脂肪として過剰に蓄積する一方、主としてリパーゼの調節下に血中濃度が維持され、各組織・細胞で利用される。過剰なFFAがインスリン分泌を障害する現象は膵β細胞リポトキシシティと呼ばれている^{17,18}。その実態はFFAからケト基やアルデヒド基を有する反応性の強い物質が生成され、蛋白のカルボニル化による蛋白修飾であろう。カルボニル化

蛋白はさらに代謝されてAGEsとなる。

インスリンのアミノ酸配列の中でカルボニル化修飾を受けやすいのは二塩基アミノ酸であるアルギニンとリジンである。二塩基アミノ酸はペプチド結合にNH₂基を使っても、さらに一つNH₂基を有するからである。我々は、C-ペプチド両端のアルギニンやリジンが修飾を受けると、プロテアーゼ抵抗性を増し、C-ペプチドを切断できなくなり、インスリン生成量が低下する、との仮説をたてている。

2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus: T2DM）患者では血清中インスリンの9%が糖化（AGEs化）インスリンに変化するため、インスリン抵抗性が強まる¹⁹。糖化インスリンは細胞内へのグルコース取り込み作用はなく、インスリン機能は発揮できない²⁰。

また、高血糖などの糖化ストレスが強い状態ではミトコンドリア内のTCAサイクルの障害が生じることが報告されている。NAD（nicotinamide adenine dinucleotide）が消耗しTCAサイクルがうまく回らなくなり、フマル酸が蓄積する。このフマル酸はシステインをサクシニル化（2SC化）修飾する（Fig. 2）^{1,21,22}。生理的ジスルフィド結合を形成するはずのシステインが修飾されると、蛋白の立体構造は大きく変化する。

フマル酸が過剰になる原因は不明であるが、クエン酸、ケトグルタル酸、コハク酸、リンゴ酸、オキサロ酢酸に比較して代謝されにくいことが理由であろう。

翻訳直後の蛋白は、小胞体で折りたたみや糖鎖修飾を受けることで、正常な立体構造を保ち生理機能を有する成熟蛋白となる。しかし糖化ストレスの増加やシャペロン機能の低下が生じると、異常蛋白が増え、正常な蛋白の合成が

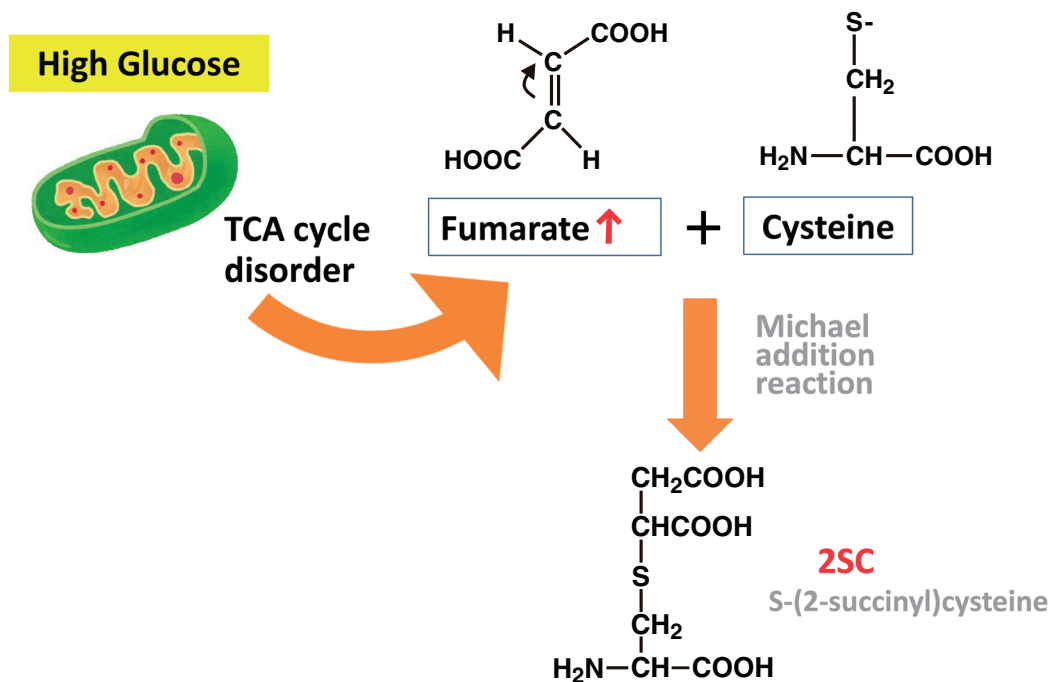


Fig. 2. TCA cycle disorder induced by glycativ stress and cysteine succination.

2SC, S-(2-succinyl)cysteine.

阻害される。これは小胞体ストレスが亢進した状態である。 β 細胞で産生されるインスリンはその30%が折りたたみの悪い蛋白質として産生されると言われている。但し、シャペロンとは、折りたたまれていない未成熟蛋白質に結合し、それが適切に折りたたまれた状態（生理的状态）になるのを助ける蛋白質の総称である。

我々の実験でも膵 β 細胞に糖化ストレス負荷を与えるとインスリン mRNA 低下をはじめ、プロインスリンやインスリン蛋白合成が低下することを確認している (Fig. 3)²³⁾。さらに AGEs 添加量が多いと β 細胞にアポトーシスを惹起する。

Fig. 4に膵 β 細胞を介した悪性サイクルの機序を示した。糖化ストレスが強いと AGEs 生成量が増え、インスリン分

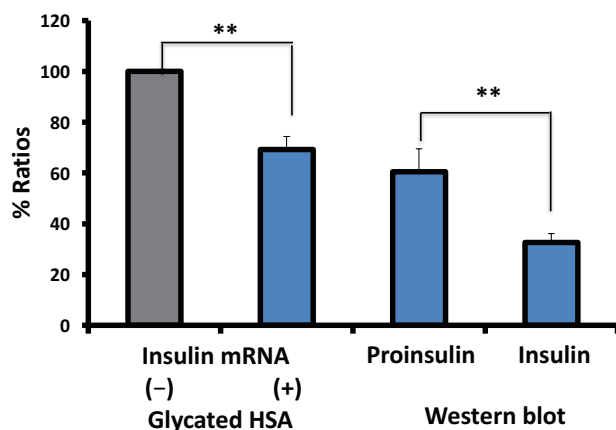


Fig. 3. Influence of glycative stress on insulin synthesis in the pancreatic β -cells.

RIN-m5F cells are incubated with glycated HSA for 48 hours. Insulin mRNA measured by the real-time PCR method. Results are expressed as mean $\pm$ SD, $n = 3$. HSA, human serum albumin; PCR, polymerase chain reaction; SD, standard deviation. Data quoted from Reference 23).

泌が減り、糖尿病ステージが増々進み、糖化ストレスは強まる。もう一つのサイクルは、糖化ストレスが強いと糖化インスリンが増え、インスリン抵抗性が強まり、糖尿病ステージがさらに進むという経路である。糖化ストレスはこのような悪性サイクルにより T2DM を発症させ、進行させるのである。糖化ストレス対策によって悪性サイクルを阻止することは極めて重要である。

内臓脂肪細胞を介した悪性サイクル

アディポネクチンは脂肪細胞から分泌される生理活性物質（アディポサイトカイン）のうち善玉物質のひとつで、244 個のアミノ酸より成る蛋白である。脂肪酸酸化の促進、肝の糖新生抑制、インスリン抵抗性の減弱といった作用を示し、糖尿病に対し予防的作用するほか、動脈硬化を予防する働きがある²⁴⁾。アディポネクチンは単量体が3つ集まり相互作用による3本鎖らせん構造を形成し、システインのジスルフィド結合により安定化する。このように形成した三量体のフリーのシステインがジスルフィド結合することによって、六量体や高分子多量体を形成する²⁵⁾。糖化ストレス亢進時の TCA サイクル障害で増加するフマル酸は三量体アディポネクチンに非生理的 2SC 修飾を惹起し、六量体形成を阻害する^{21, 22)}。その結果アディポネクチンの細胞膜通過が困難になり、分泌量が低下する (Fig. 5)。

内臓脂肪細胞を介したもう一つの悪性サイクルを Fig. 6 に示す。糖化ストレスの亢進によりミトコンドリア内で TCA サイクル障害を惹起され、フマル酸が蓄積する。その結果アディポネクチン 2SC 化により六量体形成が阻害され、分泌量が低下、インスリン抵抗性が高まり、さらに糖化ストレスが亢進する。糖化ストレス対策によって悪性サイクルを阻止することが、メタボリックシンドロームや T2DM の発症と進展予防に重要なのである。

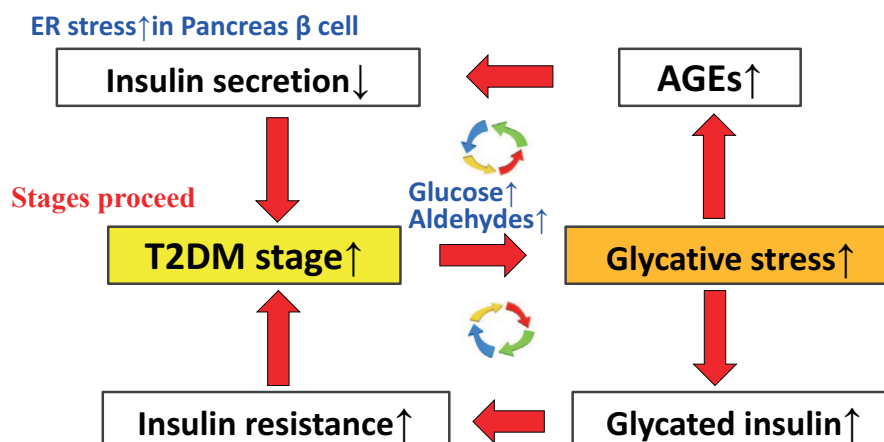


Fig. 4. Vicious cycles induced by glycative stress in the pancreas.

AGEs, advanced glycation end products; ER, endoplasmic reticulum; T2DM, type diabetes mellitus.

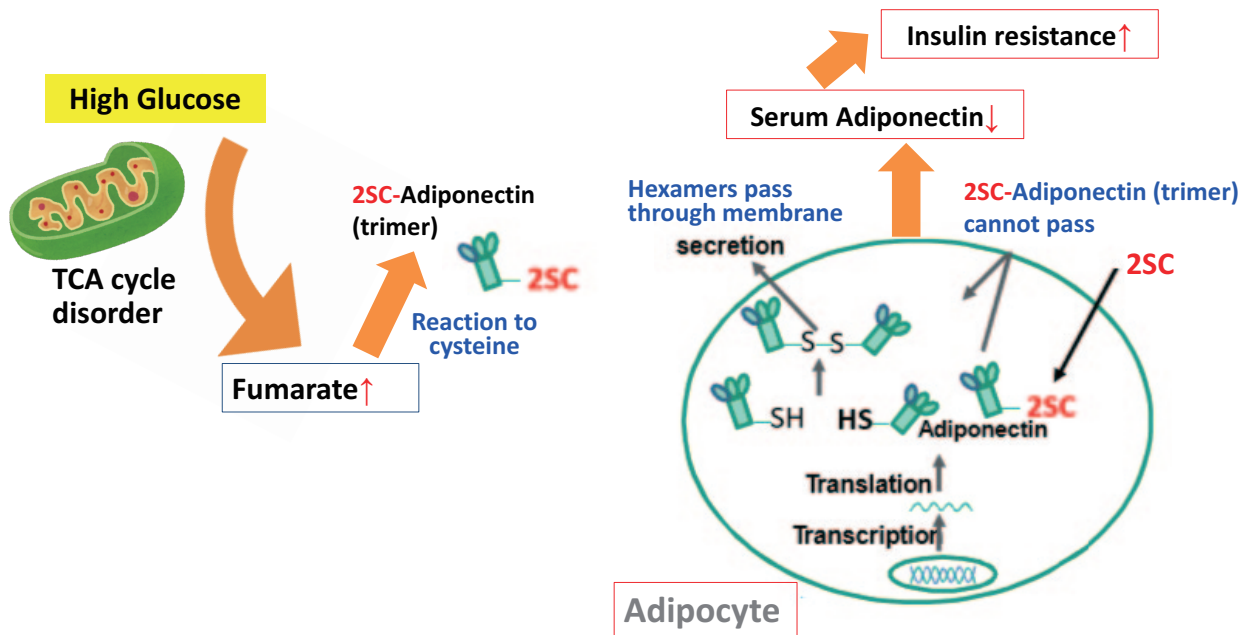


Fig. 5. Succination of adiponectin.

2SC, S-(2-succinyl)cysteine. The figure quoted and modified from Reference 21, 22)

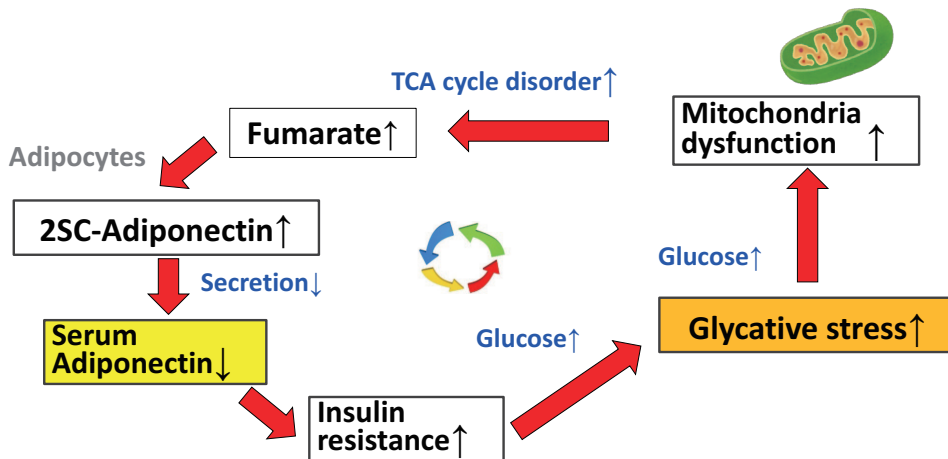


Fig. 6. A vicious cycle induced by glycation stress in the visceral adipose tissue.

2SC, S-(2-succinyl)cysteine.

腎臓を介した悪性サイクル

AGEs の分解と排泄の役割を担い、AGEs クリアランスに最も貢献する臓器は腎臓である。慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) が進行し腎不全に至る過程では、体液・細胞・組織中の AGEs は著増し、身体には糖化ストレスに起因する退行性変化が現れる。透析患者では血管の異所性石灰化を主体とする動脈硬化が進行し、骨粗鬆症が惹起される。皮膚や筋への AGEs が顕著となる皮膚の硬化と色素沈着、骨格筋萎縮症 (サルコペニア) を呈する²⁶⁻²⁸⁾。

近年、腎機能低下と認知機能低下との関連が明らかになってきている²⁹⁻³¹⁾。透析期に至らない軽度～中等度の

CKDにおいても認知症の罹患率が高い。CKDの認知機能低下は血管性危険因子によるところが多いが、アルツハイマー病などの神経変性疾患との関連についても明らかになりつつある。

糖尿病の合併症の一つである糖尿病性腎症は、進行すると老廃物の尿中排泄に支障をきたし、最終的に腎不全に至る。病態の本質は腎糸球体基底膜を形成する蛋白の糖化である^{32,33)}。基底膜にはIV型コラーゲンに一部プロテオグリカンが含まれる。基底膜蛋白の糖化により濾過機能が劣化し、老廃物の排出低下とともにAGEs排泄も低下するため、体内のAGEs蓄積量は著しく増加する。これも糖化ストレスが強い状態である。

腎臓は GAPDH (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase) と glyoxalase が豊富であり、糖化ストレスに対する生体防御の要としての役割を果たしている。

GAPDHは細胞質内全蛋白量の10%～20%を占めるほど大量に存在し、GAを代謝する生物にとって最大の糖化ストレス防御機構として位置づけられる^{34,35}。腎臓はGA代謝の要である。腎に豊富に存在する triokinase は、細胞内に入ったGAをリン酸化して glyceraldehyde-3-phosphate に変換し、細胞内に留めて外部に漏らさないように作用することから、腎のGA保持能は他の細胞に比べ強力である (Fig. 7)³⁶。細胞内GAはGAPDHにより1,3-ビスホスホグリセリン酸 (1,3-bisphosphoglycerate) へ変換され、解糖系に沿ってピルビン酸を経て乳酸となり、細胞外へ排出される。しかし高血糖によりTCAサイクルが障害されると、フマル酸が増加しGAPDHのサクシニル化 (2SC-GAPDH 生成) が惹起される^{37,38}。2SC-GAPDHはGA代謝活性を有さない為、GA代謝ができず、細胞内外のGA濃度は上昇する。

GlyoxalaseはMGOの代謝の役割を担う。MGOは非酵素的に還元型グルタチオン (glutathione: GSH) に抱合され、glyoxalase I および II によって 乳酸に変換され、GSH から切り離される。Glyoxalaseは腎臓に豊富に存在しMGOなどのアルデヒド代謝と排泄に関わる^{39,40}。CKDの進行

とともに glyoxalase 活性は低下し、代謝されずに残るアルデヒドが増える⁴¹。その結果糖化ストレスがさらに増大する。

腎臓を介した悪性サイクルについて Fig. 8 に示す。糖化ストレスが強い状態が続くと、糸球体基底膜蛋白の糖化が惹起され、AGEs が蓄積し、糖尿病腎症の発症に至る。腎機能が低下すると、AGEs クリアランスが低下し、身体内のAGEs量は増々増加する。腎機能の低下に伴う glyoxalase 活性の低下、GAPDHの2SC修飾により、血液・組織液中のアルデヒド (MGO, GA など) が増加し、糖化ストレスがさらに亢進する。腎臓を介する糖化ストレスの悪性サイクルは身体の恒常性維持に対する大きな脅威となることがわかるであろう。

骨格筋を介した悪性サイクル

ヒトにおける血糖値は一定範囲内で恒常性が維持されている。血糖調節因子として、肝臓での糖新生、グリコーゲン分解、骨格筋や脂肪組織での糖取り込み、ホルモンによる調節が挙げられる。運動の継続により骨格筋における糖質や脂質の酸化能が高まり、多様なエネルギー源を需要に応じて柔軟に活用できるようになる。骨格筋におけるエネ

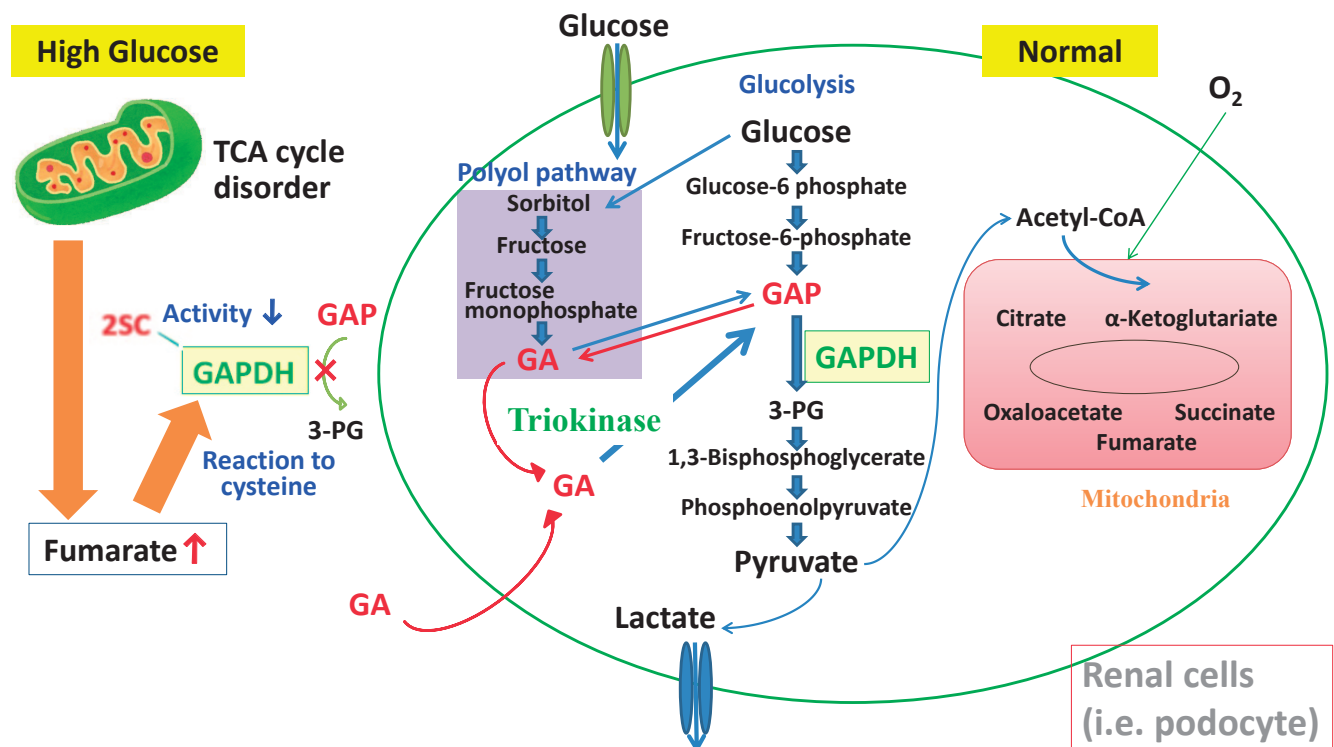


Fig. 7. The defense system against glyceraldehyde in the kidney.

GAPDH, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; GA, glyceraldehyde; GAP, glyceraldehyde-3-phosphate; 3-PG, 3-Phosphoglycerate; 2SC, S-(2-succinyl)cysteine.

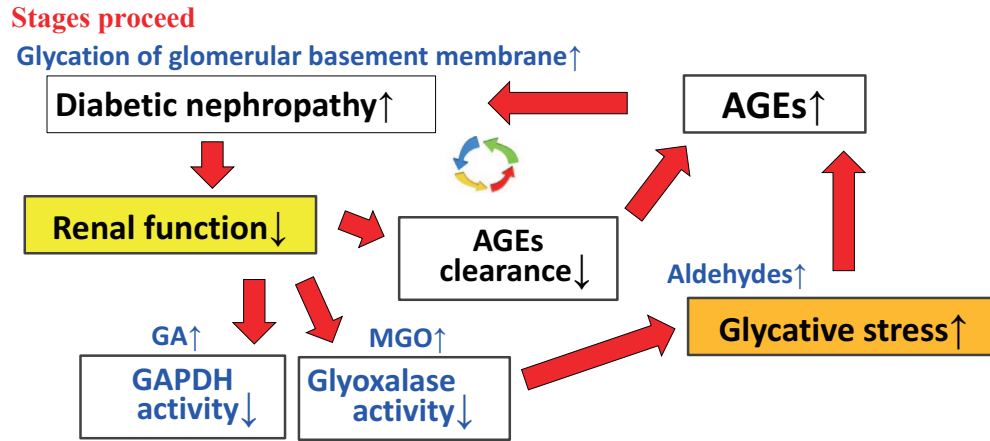


Fig. 8. Vicious cycles induced by glycative stress in the kidney.

AGEs, advanced glycation end products; GAPDH, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; GA, glyceraldehyde; MGO, methylglyoxal.

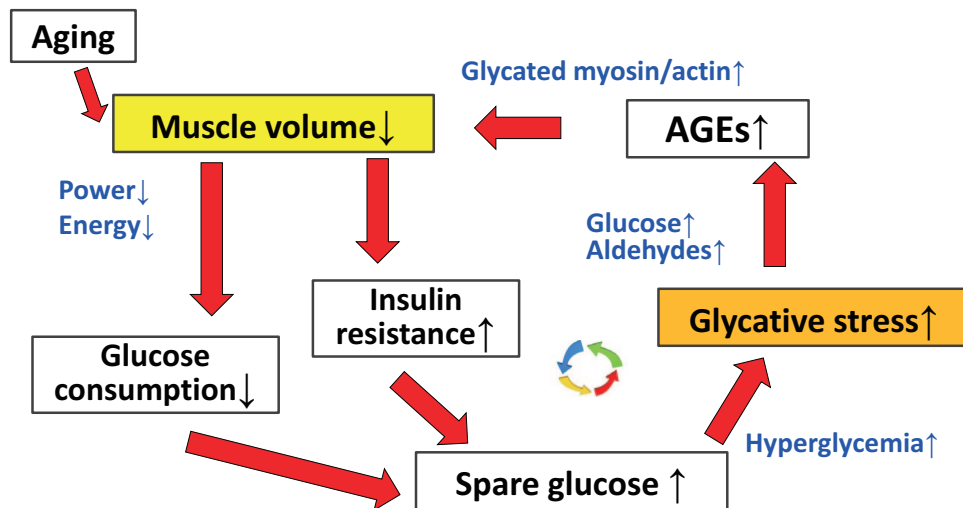


Fig. 9. Vicious cycles induced by glycative stress in the skeletal muscle.

AGEs, advanced glycation end products.

ルギー消費は約 22% (体重 70kg、体脂肪率 20%、男性を想定) 程度である⁴²⁾。骨格筋におけるグルコース利用率は、健常者の全身の 70% を占めているが、T2DM 患者では半減している⁴³⁾。

サルコペニアは、加齢に伴う骨格筋の量的・質的低下であるが、量的低下によって糖代謝処理容量の低下による糖代謝異常をもたらす^{44, 45)}。高齢糖尿病患者はサルコペニアをきたしやすく、サルコペニアがあると糖尿病における血糖管理が困難になる⁴⁶⁾。動物実験においても骨格筋の老化に伴い AGEs の蓄積が認められることから⁴⁷⁾、サルコペニア患者の骨格筋においても糖化アクチンや糖化ミオシンの蓄積が生じると予想される。皮膚 AGEs 蛍光量の増加が筋

力の低下と関連することが動物実験や糖尿病患者、サルコペニア患者においても報告され⁴⁸⁻⁵¹⁾、糖化ストレスが筋力低下の大きなリスクとなる。

骨格筋を介した悪性サイクルについて Fig. 9 に示す。糖化ストレスにより筋蛋白の糖化が惹起され、骨格筋量・筋力・エネルギー消費量はさらに減る。これによりインスリン抵抗性が高まり、グルコース消費量が減り、余剰グルコース量が増加する。高血糖が助長され、糖化ストレスがさらに強まる。加齢に伴い骨格筋量が低下すると、この悪性サイクルがさらに助長する。筋肉負荷トレーニングにより骨格筋量を維持することは、糖化ストレスを減らし健康増進を図るために重要である。

終わりに

糖化ストレスは分子レベルで蛋白翻訳後修飾を惹起し、糖尿病合併症をはじめ様々な老化関連疾患のリスクを増大させる。その結果、糖化ストレスにより膵β細胞からのインスリン低下、糖化インスリンの増加に伴いインスリン抵抗性の増大が惹起される。このことは糖化ストレスが糖尿病合併症のみならず、T2DMの発症と進展にも深く関わっていることを意味し、そこには健康を損ねる悪性サイクルの存在が明らかになってきた。本稿では膵臓、内臓脂肪、

腎臓、骨格筋における悪性サイクルの事例を提示した。糖化ストレスに対しては早期から対策を施し、関連疾患の発症と進展を予防するために、悪性サイクルを阻止することが重要である。

利益相反申告

本論文に関して利益相反に該当する事項はない。

参考文献

- 1) Nagai R, Mori T, Yamamoto Y, et al. Significance of advanced glycation end products in aging-related disease. *Anti-Aging Med.* 2010; 7: 112-119.
- 2) Ichihashi M, Yagi M, Nomoto K, et al. Glycation stress and photo-aging in skin. *Anti-Aging Med.* 2011; 8: 23-29.
- 3) Yagi M, Takabe W, Wickramasinghe U, et al. Effect of heat-moisture-treated high-amylose corn starch-containing food on postprandial blood glucose. *Glycative Stress Res.* 2018; 5: 151-162.
- 4) Yonei Y, Yagi M, Takabe W. Glycative stress and sleep quality. *Prime: International Journal of Aesthetic & Anti-Ageing Med.* 2018; 8: 19-23.
- 5) Uemura T, Takeshita S, Yamada M. The effectiveness of the peel extract of water chestnut (*Trapabispinosa* Roxb.) in an α -crystallin glycation model with glyoxal. *Glycative Stress Res.* 2017; 4: 104-108.
- 6) Yagi M, Takabe W, Matsumi S, et al. Screening and selection of anti-glycative materials: Kuromoji (*Lindera umbellata*). *Glycative Stress Res.* 2017; 4: 317-328.
- 7) Barić N. Role of advanced glycation end products in Alzheimer's disease. *Glycative Stress Res.* 2014; 1: 68-83.
- 8) Barić N. Role of advanced glycation end products (AGEs) on the reactive oxygen species (ROS) generation in Alzheimer's disease amyloid plaque. *Glycative Stress Res.* 2015; 2: 140-155.
- 9) Saito M, Marumo K. New treatment strategy against osteoporosis: Advanced glycation end products as a factor for poor bone quality. *Glycative Stress Res.* 2015; 2: 1-14.
- 10) Kanazawa I, Sugimoto T. The mechanism of bone fragility in diabetes mellitus. *Glycative Stress Res.* 2017; 4: 266-274.
- 11) Cerami A, Vlassara H, Brownlee M. Glucose and aging. *Sci Am.* 1987; 256: 90-96.
- 12) Yonei Y, Takabe W, Yagi M. Photoaging and glycation of elastin: Effect on skin. *Glycative Stress Res.* 2015; 2: 182-190.
- 13) Zhao Z, Zhao C, Zhang XH, et al. Advanced glycation end products inhibit glucose-stimulated insulin secretion through nitric oxide-dependent inhibition of cytochrome c oxidase and adenosine triphosphate synthesis. *Endocrinology.* 2009; 150: 2569-2576.
- 14) Puddu A, Storace D, Odetti P, et al. Advanced glycation end-products affect transcription factors regulating insulin gene expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 395: 122-125.
- 15) Shu T, Zhu Y, Wang H, et al. AGEs decrease insulin synthesis in pancreatic β -cell by repressing Pdx-1 protein expression at the post-translational level. *PLoS One.* 2011; 6(4): e18782.
- 16) Maessen DE, Hanssen NM, Scheijen JL, et al. Post-glucose load plasma α -dicarbonyl concentrations are increased in individuals with impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: The CODAM Study. *Diabetes Care.* 2015; 38: 913-920.
- 17) Higa M, Shimabukuro M, Shimajiri Y, et al. Protein kinase B/Akt signalling is required for palmitate-induced beta-cell lipotoxicity. *Diabetes Obes Metab.* 2006; 8: 228-233.
- 18) Lytrivi M, Castell AL, Poitout V, et al. Recent insights into mechanisms of β -cell lipo- and glucolipotoxicity in type 2 diabetes. *J Mol Biol.* 2019 Oct 16.
- 19) Hunter SJ, Boyd AC, O'Harte FP, et al. Demonstration of glycated insulin in human diabetic plasma and decreased biological activity assessed by euglycemic-hyperinsulinemic clamp technique in humans. *Diabetes.* 2003; 52: 492-498.
- 20) Boyd AC, Abdel-Wahab YH, McKillop AM, et al. Impaired ability of glycated insulin to regulate plasma glucose and stimulate glucose transport and metabolism in mouse abdominal muscle. *Biochim Biophys Acta.* 2000; 1523: 128-134.
- 21) Nagai R, Brock JW, Blatnik M, et al. Succination of protein thiols during adipocyte maturation: A biomarker of mitochondrial stress. *J Biol Chem.* 2007; 282: 34219-34228.
- 22) Frizzell N, Rajesh M, Jepson MJ, et al. Succination of thiol groups in adipose tissue proteins in diabetes: Succination inhibits polymerization and secretion of adiponectin. *J Biol Chem.* 2009; 284: 25772-25781.
- 23) 野田裕生. 糖化ストレスが膵β細胞のinsulin産生に与える影響. 同志社大学大学院 修士論文. 2018.
- 24) Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N. The physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in the peripheral tissues and CNS. *FEBS Lett.* 2008; 582: 74-80.

- 25) 谷岡利裕, 野場悠司, 當間聡子, 他. アディポネクチン分泌は HSP47 により制御されている. 昭和大学薬学雑誌. 2010; 1: 53-62.
- 26) Stinghen AE, Massy ZA, Vlassara H, et al. Uremic toxicity of advanced glycation end products in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27: 354-370.
- 27) Rabbani N, Thornalley PJ. Advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018; 93: 803-813.
- 28) Tezuka Y, Nakaya I, Nakayama K, et al. Methylglyoxal as a prognostic factor in patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2019; 24: 943-950.
- 29) Kato M, Kawaguchi K, Nakai S, et al. Potential therapeutic system for Alzheimer's disease: Removal of blood A β s by hemodialyzers and its effect on the cognitive functions of renal-failure patients. *J Neural Transm (Vienna)*. 2012; 119: 1533-1544.
- 30) Kitaguchi N, Hasegawa M, Ito S, et al. A prospective study on blood A β levels and the cognitive function of patients with hemodialysis: A potential therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2015; 122: 1593-1607.
- 31) Nakagawa T, Hasegawa Y, Uekawa K, et al. Chronic kidney disease accelerates cognitive impairment in a mouse model of Alzheimer's disease, through angiotensin II. *Exp Gerontol*. 2017; 87(Pt A): 108-112.
- 32) Fukami K, Yamagishi S, Ueda S, et al. Role of AGEs in diabetic nephropathy. *Curr Pharm Des*. 2008; 14: 946-952.
- 33) Kumar Pasupulati A, Chitra PS, Reddy GB. Advanced glycation end products mediated cellular and molecular events in the pathology of diabetic nephropathy. *Biomol Concepts*. 2016; 7: 293-309.
- 34) Nakajima H, Itakura M, Kubo T, et al. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) aggregation causes mitochondrial dysfunction during oxidative stress-induced cell death. *J Biol Chem*. 2017; 292: 4727-4742.
- 35) Nakano T, Goto S, Takaoka Y, et al. A novel moonlight function of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) for immunomodulation. *Biofactors*. 2018; 44: 597-608.
- 36) Miwa I, Kito Y, Okuda J. Purification and characterization of triokinase from porcine kidney. *Prep Biochem*. 1994; 24: 203-223.
- 37) Blatnik M, Thorpe SR, Baynes JW. Succination of proteins by fumarate: mechanism of inactivation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1126: 272-275.
- 38) Adam J, Ramracheya R, Chibalina MV, et al. Fumarate hydratase deletion in pancreatic β cells leads to progressive diabetes. *Cell Rep*. 2017; 20: 3135-3148.
- 39) Inoue Y, Kimura A. Methylglyoxal and regulation of its metabolism in microorganisms. *Adv Microb Physiol*. 1995; 37: 177-227.
- 40) Thornalley PJ. Glyoxalase I: Structure, function and a critical role in the enzymatic defence against glycation. *Biochem Soc Trans*. 2003; 31: 1343-1348.
- 41) Inagi R. RAGE and glyoxalase in kidney disease. *Glycoconj J*. 2016; 33: 619-626.
- 42) Gallagher D, Belmonte D, Deurenberg P, et al. Organ-tissue mass measurement allows modeling of REE and metabolically active tissue mass. *Am J Physiol*. 1998; 275: E249-258.
- 43) 堀之内孝広, 真崎雄一, 寺田晃士, 他. エンドセリンによる骨格筋でのインスリン抵抗性の発症機序. *日本薬理学雑誌*. 2018; 151: 140-147.
- 44) 植木浩二郎. 生活習慣病としての骨粗鬆症: サルコペニアからみた糖代謝異常・骨粗鬆症. *The Bone*. 2018; 31: 375-378.
- 45) Mesinovic J, Zengin A, De Courten B, et al. Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus: A bidirectional relationship. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019; 12: 1057-1072.
- 46) 豊島堅志, 荒木 厚. 高齢者疾患の予防・治療に向けたサルコペニア対策: 糖尿病. 診断と治療. 2018; 106: 725-730.
- 47) Ramamurthy B, Larsson L. Detection of an aging-related increase in advanced glycation end products in fast- and slow-twitch skeletal muscles in the rat. *Biogerontology*. 2013; 14: 293-301.
- 48) Mori H, Kuroda A, Araki M, et al. Advanced glycation end-products are a risk for muscle weakness in Japanese patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2017; 8: 377-382.
- 49) Kato M, Kubo A, Sugioka Y, et al. Relationship between advanced glycation end-product accumulation and low skeletal muscle mass in Japanese men and women. *Geriatr Gerontol Int*. 2017; 17: 785-790.
- 50) Eguchi Y, Toyoguchi T, Inage K, et al. Advanced glycation end products are associated with sarcopenia in older women: Aging marker dynamics. *J Women Aging*. 2019; 2019: 1-13.
- 51) Mori H, Kuroda A, Matsuhisa M. Clinical impact of sarcopenia and dynapenia on diabetes. *Diabetol Int*. 2019; 10: 183-187.