Glycative Stress Research

Online edition : ISSN 2188-3610
Print edition : ISSN 2188-3602
Received : July 22, 2022
Accepted : August 14, 2022
Published online : September 30, 2022
doi:10.24659/gsr.9.3_129

Review article

Generation of short chain aldehydes and glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH)

Kenji Sato [1], Yifeng Zheng [1], Agustin Martin-Morales [1], Toshio Taira [2], Yoshikazu Yonei [3]

1) Division of Applied Biosciences, Graduate School of Agriculture, Kyoto University, Kyoto, Japan
2) Sapporo Division, Cosmo Bio Co., Ltd., Otaru, Hokkaido, Japan
3) Anti-Aging Medical Research Center/Glycative Stress Research Center,
Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University, Kyoto, Japan

Glycative Stress Research 2022; 9 (3): 129-134

（総説論文：日本語翻訳版）

生体内での短鎖アルデヒドの生成と Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH)

佐藤健司 [1]、Zheng Yifeng [1]、Martin-Morales Agustin[1]、平 敏夫 [2]、米井嘉一 [3]

1) 京都大学大学院農学研究科　応用生物科学
2) コスモ・バイオ株式会社　札幌事業部
3) 同志社大学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

グリセルアルデヒド 3-リン酸デヒドロゲナーゼ（GAPDH）は、解糖系に関与する酵素である。GAPDHの基質からは、グリセルアルデヒドやメチルグリオキサールのような有害なアルデヒドが生成されることがある。HCT116細胞のGAPDHをコニン酸で阻害すると、グリセルアルデヒドが増加した。動物実験では、高脂肪食を与えたマウスでは、過酸化脂質の増加、肝障害、肝システインの不足とともに、肝GAPDHがタンパク質レベルで有意に減少することが示された。一方、クロレラの水抽出物とその成分（フェネチルアミン）は、高脂肪食によるGAPDHの低下とその後の病理学的事象を改善した。これらの化合物の投与は、肝臓のメチルグリオキサールを有意に減少させた。システインは、メチルグリオキサールを含む短鎖グリセルアルデヒドと反応し、無毒な代謝物に変換することができる。これらの事実は、GAPDHの減少が肝臓の有害なアルデヒドを増加させ、肝障害を誘発することを示し、いくつかの食品化合物はGAPDHを回復することによって肝障害を改善することができることを示している。

連絡先：佐藤健司　教授
京都大学大学院農学研究科　応用生物科学
〒606-8502 京都市左京区北白川追分町
TEL：075-753-6444　e-mail：sato.kenji.7x@kyoto-u.ac.jp
共著者：Zheng Y, zhengyifeng1989@yeah.net;
Martin-Morales A, agusmartinmorales@gmail.com;
平 敏夫 primarycelltaira@gmail.co;
米井嘉一 yyonei@mail.doshisha.ac.jp

Glycative Stress Research 2022; 9 (3): 129-134
本論文を引用する際はこちらを引用してください。

KEY WORDS: グリセルアルデヒド 3-リン酸デヒドロゲナーゼ（GAPDH）、グリセルアルデヒド、メチルグリオキサール、短鎖アルデヒド、高脂肪食

1. 背景

グルコースをピルビン酸に代謝する解糖系はほとんどの生物が持っている。解糖系は酸素を必要とせずにATPを得ることができる。解糖系で得られるグルコース1分子当たり2分子のATPは解糖系の中間産物であるグリセルアルデヒド 3-リン酸を補酵素であるnicotinamide adenine dinucleotide（NAD^+）により酸化し、その際に新たなリン酸を結合することで生じる1, 3-ジホスホグリセリン酸から1位のリン酸基を遊離させて3-ホスホグリセリン酸を生成する反応に共役して合成される。この1, 3-ジホスホグリセリン酸の生成を触媒する酵素がグリセルアルデヒド 3-リン酸脱水素酵素（glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase: GAPDH）である。GAPDHは従来、ハウスキーピング遺伝子と考えられ、Western blotおよびqPCR 分析において内部標準として用いられてきた。しかし、GAPDHは、アポトーシスの誘導作用などの解糖系酵素として以外の機能も見出されている[1)]。また高脂肪食摂取等により肝臓のGAPDHの発現が変動することなどが報告されている[2, 3)]。そのためGAPDHを内部標準として用いることには疑問が生じている。

解糖系酵素としてのGAPDHが減少すれば、GAPDHの基質であるグリセルアルデヒド 3-リン酸およびその異性体であるジヒドロキシアセトンリン酸が代謝を受けず蓄積すると考えられる。グリセルアルデヒド 3-リン酸およびジヒドロキシアセトンリン酸からは反応性の高いグリセルアルデヒドおよびメチルグリオキサールなどの短鎖アルデヒドが生成することが知られている[4)]。これらの短鎖アルデヒドは蛋白質のアミノ基、チオール基と反応して蛋白質の機能を低下させると考えられている[5)]。また、その反応物（advanced glycation endproducts: AGEs）が、血管内皮細胞内や免疫応答細胞の受容体（RAGE）に結合し、炎症反応を引き起こす、いわゆる糖化ストレスを生じると考えられる[6)]。そのため解糖系のGAPDHの減少、または活性低下が糖化ストレスを引き起こす可能性がある。しかし、GAPDHと短鎖アルデヒドとの関係は、赤血球においてGAPDH活性とメチルグリオキサール生成量が逆相関することが報告されている程度であり[7)]、これまであまり注目されてこなかった。本報ではGAPDH阻害剤による細胞培養系と、高脂肪食を用いたマウスの肝臓における短鎖アルデヒドの生成についての最近の知見を紹介する。

2. 生体内のグリセルアルデヒド、メチルグリオキサール含量

ジカルボニル化合物であるメチルグリオキサールは2, 3-diaminonaphthalene（DAN）による誘導化法により高感度で定量されている[8)]。メチルグリオキサールは肝臓中には数十μmol/kg程度存在するが、血漿中には検出限界（数μmol/L）程度存在することが示されている。また糖尿病患者では血漿メチルグリオキサール含量が増加することも示されている[9)]。一方、モノカルボニル化合物であるグリセルアルデヒドの高感度測定は困難であった。最近、1-phenyl-3-methyl-5-pyrazolone（PMP）誘導化の条件を最適化することで生体内のグリセルアルデヒドの安定した高感度定量が可能となった[10)]。この手法を用いて、健常人および2型糖尿病患者の血漿中のグリセルアルデヒド含量が報告されている。その含量は2～20μM程度であり、2型糖尿病患者では血糖と非常に強い相関が報告されている[10)]。血糖（約100 mg/dL）に比べると血漿中のグリセルアルデヒド含量は当然かなり少ない。しかし、グルコースの大部分はヘミアセタール構造をとっており、溶液中の直鎖のアルデヒド型のグルコース（全グルコースの0.001％～0.003％）[11)]はグリセルアルデヒドよりかなり少ない[10)]。そのため血管への糖化ストレスはグルコース（血糖）よりも短鎖アルデヒドであるグリセルアルデヒドの方が高いことになる。これまでにも糖尿病のモデル動物や患者においてグリセルアルデヒド由来の終末糖化産物（AGEs）が増加することが免疫染色により示されていた。このグリセルアルデヒドに由来するAGEをToxic AGE（TAGE）と呼ぶことも提案されている[12, 13)]。実際に糖尿病患者の血中でアルデヒド型のグルコースよりグリセルアルデヒド含量が高いという前述の結果は短鎖アルデヒドが糖化ストレスに重要な役割を果たすという上記仮説を強く支持する。

3. In vitroでのGAPDH活性と短鎖アルデヒド生成

前述のように赤血球においてGAPDH活性とGAPDHの基質から生成するメチルグリオキサールの生成には逆の相関が示されている[7)]。ヒト結腸腺癌由来細胞HCT116細胞を用いた*in vitro*の実験おいてもGAPDHと短鎖アルデヒド

の生成が調べられている。HCT116細胞の培地にGAPDHの阻害剤であるコニン酸（koningin acid: KA）を100 μMまで添加したところ、*Fig. 1-a, b*に示すようにKAが20 μMまでグリセルアルデヒドの細胞内濃度が増加した。また細胞外へのグリセルアルデヒドの放出もKAの添加により見られた。KAが20 μM以上では細胞内のグリセルアルデヒドはむしろ減少しているが、*Fig. 1-d, e*に示すようにこれらの濃度ではHCT116細胞が浮き上がり、細胞死によりグリセルアルデヒドの生成が減少したと考えられる。そのため *in vitro* の実験においてもGAPDHの阻害によりメチルグリオキサールまたはグリセルアルデヒドが生成することが示されている。

4. 食事（食餌）による短鎖グリセルアルデヒド生成

生体内でのグリセルアルデヒド含量の測定が可能になったため摂食によるグリセルアルデヒドをはじめとする短鎖アルデヒドの生成が調べられている。健常者では100 gの米飯を摂取した後、血漿中のグリセルアルデヒド含量には有意な変動は認められなかった[10]。マウスおよびラットでは肝臓中のグリセルアルデヒド含量（約80～90 μmol/kg）は血漿（約8～9 μM）より高いことが示されている。一晩の絶食により肝臓のグリセルアルデヒド含量は有意に減少するが、血漿では有意な差は認められなかった[10]。この結果は前述のヒト試験での食事摂取後に血漿中のグリセルアルデヒド含量が有意に変化しなかったことと一致している。CB57/b6マウスに長期（8週間）の高脂肪食（カロリーベースで60％）を投与した場合には肝臓中のグリセルアルデヒド含量は通常食群との間には有意な差は認められなかったが、意外なことに血漿中のグリセルアルデヒド含量は有意に増加することが示されている（*Fig. 2-a,b*）。この飼育条件では肝障害が誘発され血漿ALT、ASTの有意な上昇が生じている（*Fig. 2-c,d*）[10]。これらの結果は肝細胞内では食事由来成分の代謝によりかなりグリセルアルデヒドが生成するが、血中への放出は生理条件下では抑制されていることを示している。しかし、肝障害が生じた場合は肝細胞からグリセルアルデヒドが漏出されると考えられている[10]。この仮説は肝機能低下が糖尿病の進行に関わる現象を説明でき魅力的である。今後、安定同位体トレーサー等を用いてこの仮設を証明してゆく必要がある。

前述のように高脂肪食を持続してCB57/b6マウスに投与すると肝障害を生じる。その際に肝臓中の抗酸化酵素であるスーパーオキシドディスムターゼ（SOD）およびグルタチオンパーオキシダーゼ（GPX）活性が低下していた（*Fig. 3-a,b*）[14]。蛋白質レベルでの両酵素の発現を調べるためWestern blot解析で両酵素量を調べた。その際、内部標準として当初GAPDHを用いたが、SOD, GPXの蛋白質含量に有意な差は見られなかったが、高脂肪食摂取によりマウス肝臓中のGAPDHが有意に減少していた（*Fig. 3-c, d, e*）。そこで肝臓中のグリセルアルデヒドとメチルグリオキサール含量を調べたところ、長期の高脂肪食の摂取により肝臓中のグリセルアルデヒド（*Fig. 2-a*）およびメチルグリオキサール含量は有意には変化しなかった（*Fig. 4-a*）。この一因として普通食が高脂肪食に比べ炭水化物の比率が高いことが影響していると考えられる。高脂肪食で低下したマウス肝臓GAPDHは次節に示す機能性食品およびその活性成分で回復し、MGOが有意に低下することから[14]、同じ糖質負荷条件ではGAPDHが低下すると、MGOが増加すると考えられる。

メチルグリオキサールは酸化ストレスを生じさせることも知られている[15, 16]。高脂肪食により肝臓中のリノール酸の酸化物であるマロンジアルデヒドを2-thiobarbituric acid reactive substances（TBARS）として定量すると、高脂肪食によりTBARSが有意に増加する（*Fig. 4-b*）[14]。そのため、高脂肪食によりGAPDHが低下することによりメチルグリオキサールがさらに他の短鎖アルデヒドの生成を促進している可能性がある。肝臓においてGAPDHの低下によりグリセルアルデヒドよりメチルグリオキサールの生成が増加した理由は不明である。今後メチルグリオキサールがグリセルアルデヒドを介して生成しているのか否かを調べて行く必要がある。

メチルグリオキサール等の短鎖アルデヒドは酵素的に代謝され無毒化されるともにシステインと反応して安定なチアゾリン化合物を生成することも知られている[17]。この反応は短鎖アルデヒドの解毒作用の一つとして考えられている。そこで肝臓中のシステイン含量をチオール基およびアミノ基をそれぞれ4-ビニルピリジン（4-vinylpyridine）および6-amino quinolyl-N-hydroxysuccinimidyl carbamate（AccQ）でラベル化して測定した。その結果、高脂肪食では肝臓中のシステインが1/10程度に激減していた（*Fig. 4-c*）[14]。そのためGAPDHの減少により生じたメチルグリオキサール、マロンジアルデヒドが無毒化に必要なシステインを枯渇させ、その結果短鎖アルデヒドを無毒化できず、肝機能の低下を生じたと考えられる。

5. 食品成分による短鎖アルデヒド生成の抑制

クロレラの熱水抽出物には脂質代謝を改善する作用が知られている[18]。またクロレラの熱水抽出物中はスーパーオキシドディスムターゼ遺伝子 *Sod* をノックダウンした短命なショウジョウバエの生存期間を延長させる作用があることが見出されている[19]。フェニルアラニンの脱炭酸物であるフェネチルアミンが *Sod* ノックダウンショウジョウバエの

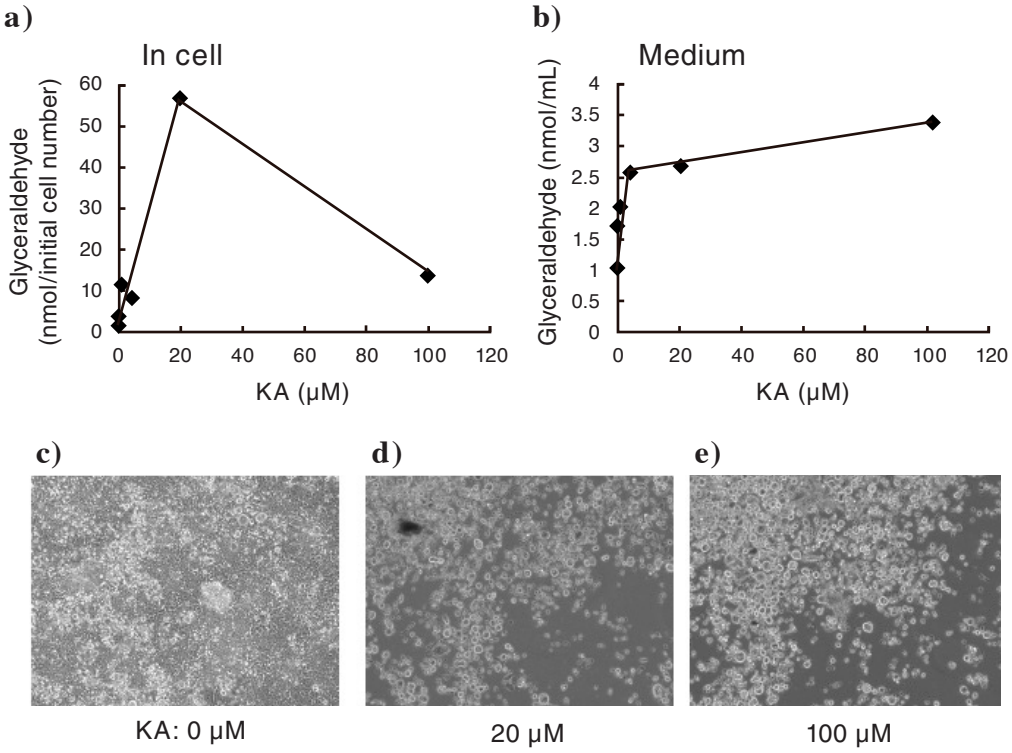

Fig. 1. **Effect of KA on HCT116 cell intracellular and medium GA.**

HCT116 cells (1×10^5) were inoculated on 24 well plate and incubated in a high glucose DMEM medium containing 10 % fetal bovine serum. KA was added to the medium one day after inoculation. Cells were harvested 7 days after inoculation and washed with the medium. Intracellular GA was extracted with 75% ethanol. The intracellular (**a**) and medium (**b**) GA was quantified by the method of Martin-Morales *et al*. (Reference 10). Cells after 6-day incubation with KA (**c**: 0 μM, **d**: 20 μM, and **e**: 100 μM) were photographed (lower). Non-published data. KA, koningin acid; GA, glyceraldehyde.

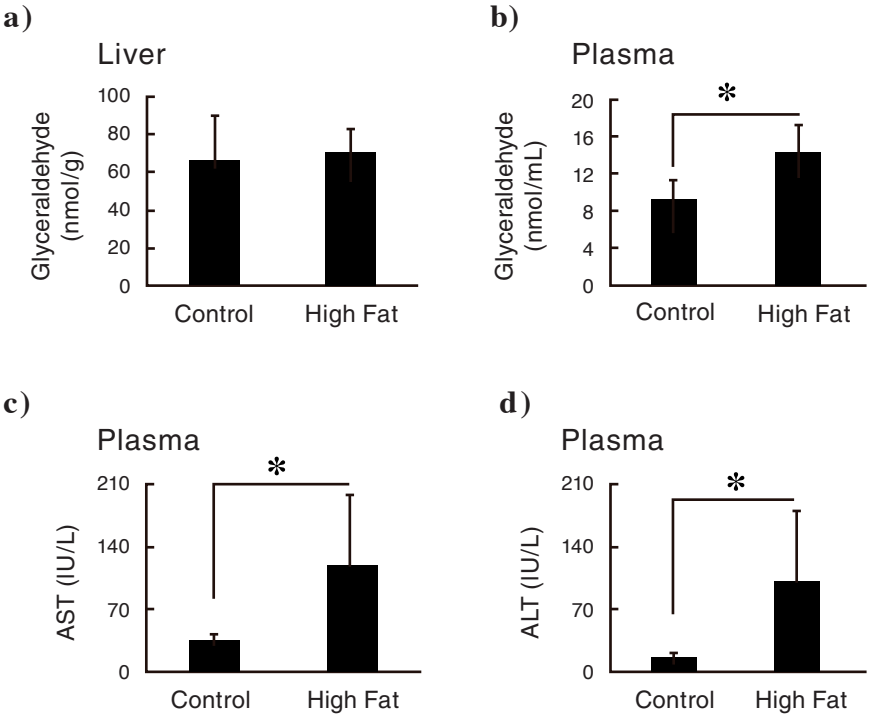

Fig. 2. **Effects of long-term HFD on CB57/b6 mice.**

Liver (**a**) and blood plasma (**b**) GA contents in mice fed control diet and HFD (60 % in calorie) for 8 weeks with plasma AST (**c**) and ALT (**d**). The figure was adapted with permission from Martin-Morales *et al*. (Reference 10). HFD, high fat diet; GA, glyceraldehyde; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

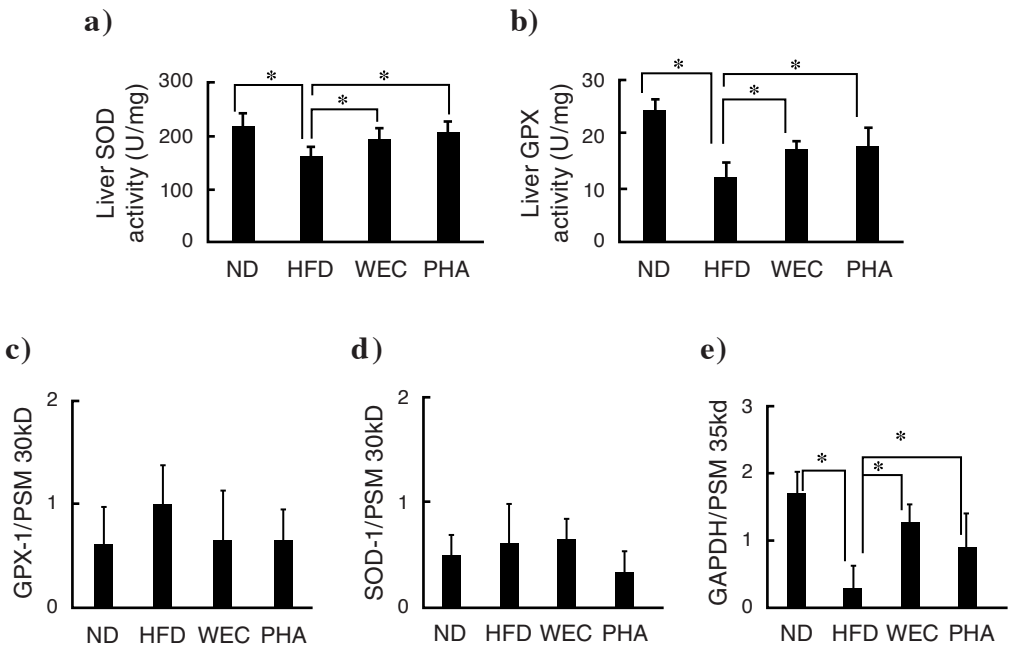

Fig. 3. **Effects of WEC and PHA on liver dysfunction in HFD feeding mice: Changes of SOD, GPX and GAPDH.**

Liver SOD (**a**) and GPX (**b**) activities and their protein levels (**c**, **d**) with protein levels of GAPDH (**e**) in mice fed ND, HFD, HFD with 100 mg/kg body weight of WEC, and HFD with 10 μg/kg body weight of PHA for 12 weeks. The figure was adapted with permission from Zheng *et al*. (Reference 14). SOD, superoxide dismutase; GPX, glutathione peroxidase; HFD, high fat diet; ND, normal diet; WEC, hot water extract of chlorella; PHA, phenethylamine; GAPDH, glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase.

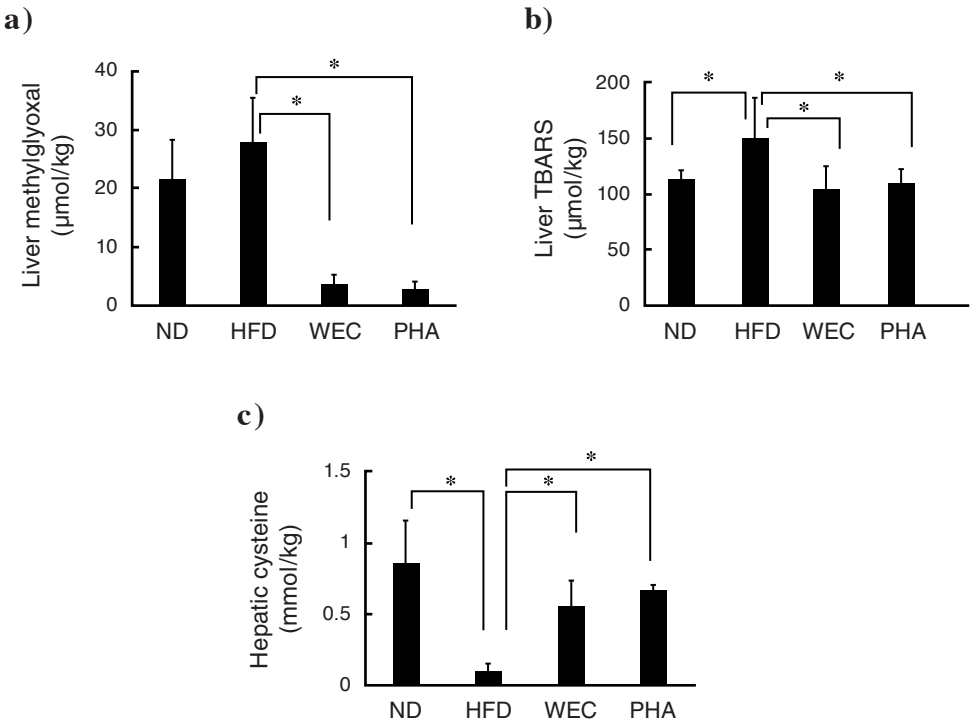

Fig. 4. **Effects of WEC and PHA on liver dysfunction in HFD feeding mice: Changes of MGO, TBARS and cysteine.**

Liver MGO (**a**), TBARS (**b**), and cysteine (**c**) levels in mice fed ND, HFD, HFD with 100 mg/kg body weight of WEC, and HFD with 10 μg/kg body weight of PHA for 12 weeks. The figure was adapted with permission from Zheng *et al*. (Reference 14). MGO, methylglyoxal; TBARS, malondialdehyde; HFD, high fat diet; ND, normal diet; WEC, hot water extract of chlorella; PHA, phenethylamine.

生存期間延長効果を示す物質として最近同定されている[19]。クロレラの熱水抽出物（WEC）およびフェネチルアミン（PHA）をそれぞれ経口投与で高脂肪食を摂取したCB57/b6マウスに100 mg/kgおよび10 µg/kgで投与したところ、いずれの投与においても血漿LDLコレステロールの低下が見られ脂質代謝の改善が見られている（*Fig. 5-a*）[14]。またPHAの投与により肝臓中の中性脂質含量（*Fig. 5-b*）、肝障害マーカー（AST, ALT）の低下（*Fig. 5-c, d*）、肝中のTBARS値の低下（*Fig. 4-b*）が生じ肝臓での酸化ストレスが改善し、肝機能が保持されていることが示されている。さらに興味深いことにWECおよびPHAの投与により高脂肪食により減少したGAPDHが回復しており（*Fig. 3-e*）、その結果肝臓中のメチルグリオキサール含量も減少している（*Fig. 4-a*）。さらに短鎖アルデヒドと反応するシステインの枯渇が有意に改善している（*Fig. 4-c*）[14]。この結果は、前節で述べたGAPDHが減少することで短鎖アルデヒドが生成し、肝障害が生じるという仮説を支持している。また食品成分によりGAPDHの低下を抑制することで肝機能の保護が可能であることを示している。

6. 今後の課題

本報では培養細胞とマウスを用いた動物実験により細胞中に多量に含まれるGAPDHの減少がその基質であるグリセルアルデヒド 3-リン酸、ジヒドロアセトンリン酸から生じるグリセルアルデヒドまたはメチルグリオキサールを増加させ、その結果、酸化ストレスの増加、肝機能の低下が生じることを示した。解糖系の制限酵素はホスホフルクトキナーゼ等のキナーゼである。それにもかかわらず細胞中に多量のGAPDHが存在する理由は十分に理解されていなかった。本報で紹介した事実はGAPDHの基質から有害な短鎖アルデヒド類の生成を抑制するために過剰のGAPDHが存在することを示唆する。この現象が他の臓器や他の動物モデルでも生じるのか、特に高脂肪食を摂取したヒトの肝臓でも生じるのかを今後調べてゆく必要がある。ヒトでも高脂肪食の摂取により肝臓中のGAPDHの減少および短鎖アルデヒドの生成増加が生じているなら非アルコール性肝炎等において短鎖アルデヒドによる直接および間接的なhitsが生じている可能性がある。また細胞中のシステイン含量の維持がこのhitsの指標となる可能性がある。

高脂肪食でマウスの肝臓中でGAPDHが減少した理由は不明である。GAPDHは活性中心にシステイン残基を持つ。このシステイン残基はNOによるニトロシル化[20]、フマル酸によるサクシニル化[21]などの修飾を受けることが知られている。高脂肪食によりこのような修飾が生じるかは不明であるが、このような修飾がGAPDHの低下に関わっているのかもしれない。また前述のように短鎖アルデヒドはシステインのチオール基と反応する。そのため生じた短鎖アルデヒドがGAPDHを修飾した可能性もある。これらのGAPDHのチオール基の修飾がGAPDHの減少の直接の原

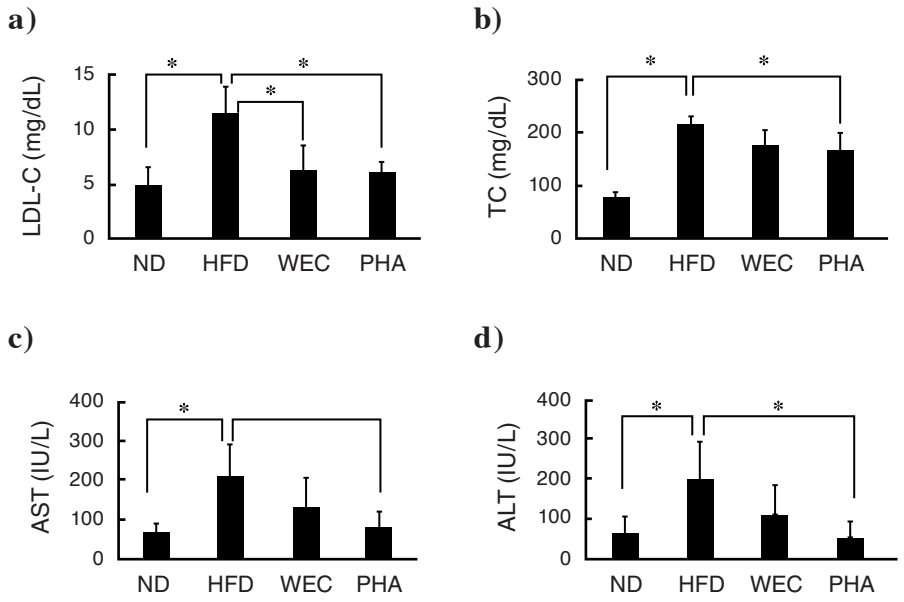

Fig. 5. **Effects of WEC and PHA on liver dysfunction in HFD feeding mice: Changes of blood plasma LDL-C, TC, AST, and ALT.**

Blood plasma LDL-C (**a**) and TC (**b**), AST (**c**), and ALT (**d**) levels in mice fed ND, HFD, HFD with 100 mg/kg body weight of WEC, and HFD with 10 µg/kg body weight of PHA for 12 weeks. The figure was adapted with permission from Zheng *et al*. (Reference 14). LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; TC, total cholesterol; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; HFD, high fat diet; ND, normal diet; WEC, hot water extract of chlorella; PHA, phenethylamine.

因であるのかもしれないが、他の要因でGAPDHが減少したことにより短鎖アルデヒドが増加し、さらにGAPDHが減少したのかもしれない。一方、ごく微量（体重あたり10μg/kg）のフェネチルアミンの投与で高脂肪食摂取下でも肝臓中のGAPDHが維持されている。その理由についても不明である。これらの変動のメカニズムの解明は糖代謝と肝臓の機能維持について重要な理解を与えると考えられる。

利益相反申告

著者らは、本研究に関して申告すべき利益相反はない。

謝辞

本研究は、農林水産省学際研究（grant number 14532022）の支援を受けて実施した。本研究の一部は、第25回糖化ストレス研究会（2022年9月10日、京都）にて発表した。

参考文献

1) Sirover MA. Moonlighting glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase: Posttranslational modification, protein and nucleic acid interactions in normal cells and in human pathology. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2020; 55: 354-371.
2) Araujo LCC, Bordin S, Carvalho CRO. Reference gene and protein expression levels in two different NAFLD mouse models. *Gastroenterol Res Pract*. 2020; 2020: 1093235.
3) Fan X, Yao, H, Liu X, et al. High-fat diet alters the expression of reference genes in male mice. *Front Nutr*. 2020; 7: 589771.
4) Schalkwijk CG, Stehouwer CDA. Methylglyoxal, a highly reactive dicarbonyl compound, in diabetes, its vascular complications, and other age-related diseases. *Physiol Rev*. 2020; 100: 407-461.
5) Vasdev S, Stuckless J. Role of methylglyoxal in essential hypertension. *Int J Angiol*. 2010; 19: e58-65.
6) Patel R, Baker SS, Liu W, et al. Effect of dietary advanced glycation end products on mouse liver. *PLoS One*. 2012; 7: e35143.
7) Beisswenger PJ, Howell SK, Smith K, et al. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase activity as an independent modifier of methylglyoxal levels in diabetes. *Biochim Biophys Acta*. 2003; 1637: 98-106.
8) Chen SJ, Aikawa C, Matsui T. Quantitative analysis of methylglyoxal, glyoxal and free advanced glycation end-products in the plasma of Wistar rats during the oral glucose tolerance test. *Biol Pharm Bull*. 2015; 38: 336-339.
9) Han Y, Randell E, Vasdev S, et al., Plasma methylglyoxal and glyoxal are elevated and related to early membrane alteration in young, complication-free patients with Type 1 diabetes. *Mol Cell Biochem*. 2007 305: 123-131.
10) Martin-Morales A, Arakawa T, Sato M, et al. Development of a method for quantitation of glyceraldehyde in various body compartments of rodents and humans. *J Agric Food Chem*. 2021; 69: 13246-13254.
11) Silva AM, da Silva EC, da Silva COA. A theoretical study of glucose mutarotation in aqueous solution. *Carbohydr Res*. 2006; 341: 1029-1040.
12) Takeuchi, M., Yamagishi, S. TAGE (toxic AGEs) hypothesis in various chronic diseases. *Med Hypotheses*. 2004; 63: 449-452.
13) Sakasai-Sakai A, Takata T, Takino J, et al. The relevance of toxic AGEs (TAGE) cytotoxicity to NASH pathogenesis: A mini-review. *Nutrients*. 2019; 11: 462.
14) Zheng Y, Martin-Morales A, Wang J, et al. Phenethylamine in chlorella alleviates high-fat diet-induced mouse liver damage by regulating generation of methylglyoxal. *NPJ Sci Food*. 2021; 5: 22.
15) Suh KS, Choi EM, Jung WW, et al. Deoxyactein protects pancreatic β-cells against methylglyoxal-induced oxidative cell damage by the upregulation of mitochondrial biogenesis. *Int J Mol Med*. 2017; 40: 539-548.
16) Cha SH, Hwang Y, Heo SJ, et al. Diphlorethohydroxycarmalol attenuates methylglyoxal-induced oxidative stress and advanced glycation end product formation in human kidney cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2018; 2018: 3654095.
17) Henle T, Walter AW, Haeßner R, et al. Detection and identification of a protein-bound imidazolone resulting from the reaction of arginine residues and methylglyoxal. *Z Lebensm-Unters Forsch*. 1994; 199: 55-58.
18) Cherng JY, Shih MF. Preventing dyslipidemia by *Chlorella pyrenoidosa* in rats and hamsters after chronic high fat diet treatment. *Life Sci*. 2005; 76: 3001-3013.
19) Zheng Y, Inoue YH, Kohno N, et al. Phenethylamine in hot water extract of *Chlorella pyrenoidosa* expands lifespan of SOD1 mutant adults of *Drosophila melanogaster* at very low dose. *J Food Bioact*. 2020; 9: 52-57.
20) Sen T, Saha P, Sen N. Nitrosylation of GAPDH augments pathological tau acetylation upon exposure to amyloid-β. *Sci Signal*. 2018; 11: eaao6765.
21) Yonei Y, Yagi M, Takabe W. Stop the “Vicious Cycle” induced by glycative stress. *Glycative Stress Res*. 2020; 7: 13-21.