

Original article

**Glycative stress and skeletal muscle dysfunctions;
as an inducer of “Exercise-Resistance”**Tatsuro Egawa¹⁾, Takeshi Ogawa²⁾, Takumi Yokokawa³⁾, Kohei Kido^{4,5)}, Mami Fujibayashi⁶⁾
Katsumasa Goto⁷⁾, Tatsuya Hayashi²⁾

- 1) Laboratory of Health and Exercise Sciences, Graduate School of Human and Environmental Studies, Kyoto University, Kyoto, Japan.
- 2) Laboratory of Sports and Exercise Medicine, Graduate School of Human and Environmental Studies, Kyoto University, Kyoto, Japan.
- 3) Division of Food Science and Biotechnology, Graduate School of Agriculture, Kyoto University, Kyoto, Japan.
- 4) Faculty of Sports and Health Science, Fukuoka University, Fukuoka, Japan.
- 5) Institute for Physical Activity, Fukuoka University, Fukuoka, Japan.
- 6) Faculty of Agriculture, Setsunan University, Osaka, Japan.
- 7) Department of Physiology, Graduate School of Health Sciences, Toyohashi SOZO University, Aichi, Japan.

Glycative Stress Research 2022; 9 (4): 199-205
(c) Society for Glycative Stress Research

(原著論文：日本語翻訳版)

糖化ストレスによる骨格筋機能低下：運動抵抗性誘導因子としての着目江川達郎¹⁾、小川岳史²⁾、横川拓海³⁾、木戸康平^{4,5)}、藤林真美⁶⁾、後藤勝正⁷⁾、林達也²⁾

- 1) 京都大学大学院人間・環境学研究科健康運動学研究室
- 2) 京都大学大学院人間・環境学研究科運動医学研究室
- 3) 京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻
- 4) 福岡大学スポーツ科学部
- 5) 福岡大学身体活動研究所
- 6) 摂南大学農学部食品栄養学科運動生理学研究室
- 7) 豊橋創造大学大学院健康科学研究科生理学研究室

抄録

体内最大の組織である骨格筋は、運動器としての役割に目を奪われがちであるが、ここ数十年の間に代謝器として重要な役割を持つことが明らかにされてきた。そして近年では、マイオカイン分泌により全身の臓器・器官の機能維持を司る内分泌器としての役割がクローズアップされている。私達の生命活動に欠かすことができない骨格筋であるが、その機能を維持するためには、骨格筋機能を低下させる因子を理解し、そのカウンターメジャーを構築する必要がある。骨格筋機能を低下させる因子として、糖化ストレスが最近着目されている。

連絡先：江川達郎
京都大学大学院人間・環境学研究科健康運動学研究室
〒606-8501 京都府京都市左京区吉田二本松町
TEL: 075-753-6613 e-mail: egawa.tatsuro.4u@kyoto-u.ac.jp
共著者：小川岳史 taketakemanu823@gmail.com; 横川拓海 yokokawa.takumi.8w@kyoto-u.ac.jp
木戸康平 kohei.kido110@gmail.com; 藤林真美 mami.fujibayashi@setsunan.ac.jp;
後藤勝正 goto@sozo.ac.jp; 林達也 tatsuya@kuhp.kyoto-u.ac.jp

Glycative Stress Research 2022; 9 (4): 199-205
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

骨格筋内での終末糖化産物 (AGEs, advanced glycation end products) の蓄積は、骨格筋収縮機能を低下させるとともに、筋形成能を低下させる。また、血中のAGEsは筋細胞に発現するAGEs受容体 (RAGE, receptor for AGEs) への結合を介して炎症性シグナルを惹起し、筋蛋白質分解をもたらす。このような糖化ストレスによる骨格筋への悪影響を和らげるためには、習慣的な運動が大切である。一方で、運動によって得られる有益な効果には個人差があることが知られている。運動の効果が得られにくい状態は「運動抵抗性 (exercise-resistance)」と呼ばれるが、私たちは糖化ストレスが運動抵抗性を生じさせる一因ではないかと考えている。本稿では、この運動抵抗性誘導因子としての糖化ストレスの可能性にふれつつ、糖化ストレスが骨格筋に与える影響について総括する。

KEY WORDS: 糖化ストレス、終末糖化産物、骨格筋、運動抵抗性、サルコペニア

はじめに： 健康維持・増進における骨格筋の重要性

骨格筋は体重の約40%を占める体内最大の組織であり、身体活動を生み出す運動器としての役割に加え、代謝器や内分泌器として個体の生命維持活動に大きく貢献している。例えば、血液中のグルコースの80%は骨格筋に取り込まれ、エネルギー産生に用いられたりグリコーゲンとして貯蔵されたりしている。このため、骨格筋代謝機能の低下

は全身の耐糖能異常につながり、糖尿病などの代謝疾患を誘発する要因となる。また近年では、骨格筋から分泌される生理活性物質 (マイオカイン) が、骨格筋のみならず全身の様々な臓器の機能調節に関わることが明らかになっている。50歳を過ぎると骨格筋量は1年間に1-2%程度、筋力は1.5-5%程度低下していくため¹⁾、骨格筋の量ならびに質を維持することが、健康長寿の必要条件となっている (Fig. 1)。

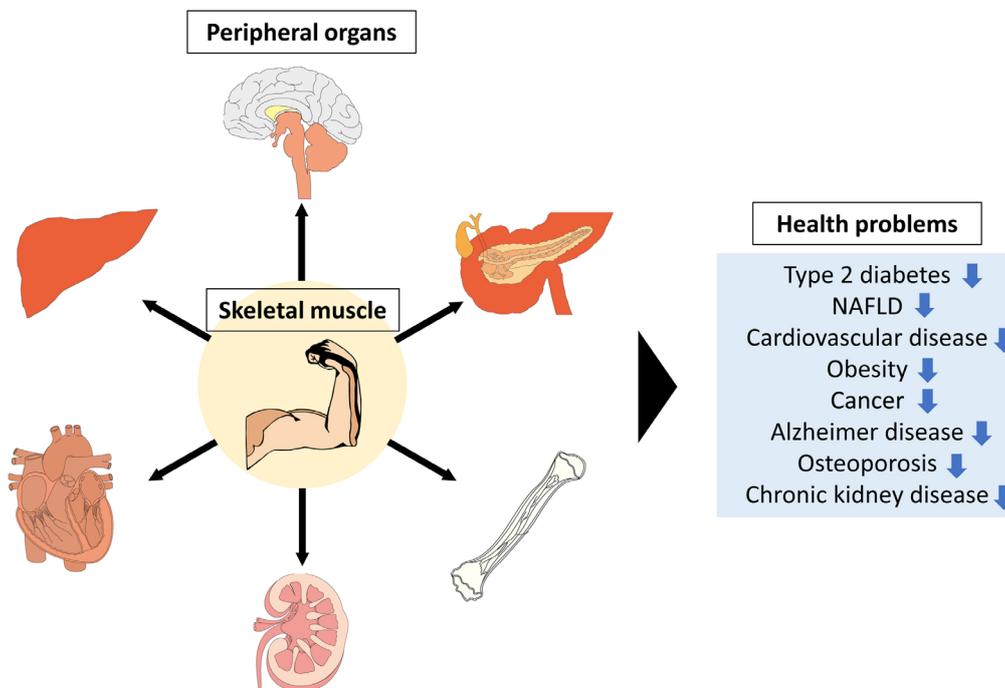


Fig. 1. Skeletal muscle and metabolic health.

Skeletal muscle has an important responsibility for maintaining our health as not only locomotor system but also metabolic and endocrine systems. NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease.

糖化ストレスと運動機能および骨格筋機能の低下

蛋白質の advanced glycation end products (AGEs) 修飾は不可逆反応であり、基本的に蛋白質分解システムにより代謝されている。しかし、加齢とともに蛋白質ターンオーバー機能が低下するため、体内へのAGEs蓄積は年々進行して生体機能に悪影響をおよぼす。加齢に伴うAGEs蓄積と運動機能ならびに骨格筋機能との関係性については、米国ジョンホプキンス大学のRichard Sembaが率いる研究チームにより、血中N^ε-(carboxymethyl) lysine (CML) 値の上昇が筋力や歩行能力低下のリスク因子であることが報告されたのが最初である²⁻⁴⁾。その後の中高齢者を対象にした多

くの疫学調査によっても、血中AGEsや皮下AGEs (SAF, skin autofluorescence) の上昇が筋力や運動機能の低下と相関することが確認されており (Table 1)、体内へのAGEs蓄積は運動機能ならびに骨格筋機能低下のバイオマーカーであると考えられている。

また最近の研究では、中高齢者のみならず小児、若年者でも、皮下AGEs蓄積状態と運動機能および骨格筋機能低下との間に関連性が存在することが確認されている。1,075名の小児 (6~8歳) を対象にしたスイスの研究チームの調査では、SAFが高値である子供ほど全身持久力の低下が見られた⁵⁾。また、20名の大学生 (18~20歳) を対象にした私達の調査では、SAFと脚筋力に負の相関関係があることを確認している⁶⁾。つまり、糖化ストレスによる運

Table 1. Association between glycative stress and muscle function

Reference	Characteristics	AGE type	Impacts on muscle function
Dalal et al., 2009 ²⁾	women, age ≥ 65 years (n = 559)	serum CML	lower grip strength
Semba et al., 2010 ³⁾	age ≥ 65 years (n = 944)	plasma CML	slower walking speed
Momma et al., 2011 ³⁰⁾	men, median age 46.0 years (n = 232)	SAF	lower grip strength and leg extension power
Sun et al., 2012 ⁴⁾	women, age ≥ 65 years (n = 394)	serum CML	severe walking disability
Whitson et al., 2014 ³¹⁾	mean age 78.1 ± 4.8 years (n = 3,373)	serum CML	physical frailty
Kato et al., 2017 ³²⁾	men, mean age 57 ± 10 years; women, 60 ± 11 years (n = 132)	SAF	lower muscle mass
Mori et al., 2017 ³³⁾	mean age 55.7 ± 10.3 years (n = 36)	SAF	lower knee extension strength
Drenth et al., 2018 ³⁴⁾	age ≥ 65 years (n = 5,624)	SAF	lower physical function
Ebert et al., 2019 ³⁵⁾	aged 43–83 years (n = 1,770)	plasma AGE	lower physical function
Eguchi et al., 2019 ³⁶⁾	women with sarcopenia, age 72.7 ± 10.1 years (n = 47); controls, age 77.2 ± 7.2 years (n = 23)	serum pentosidine	lower muscle mass
Mori et al., 2019 ³⁷⁾	mean age 63.2 ± 12.3 years (n = 166)	SAF	lower muscle mass, strength, and physical performance
Yang et al., 2019 ³⁸⁾	age ≥ 65 years (n = 104)	urinary CML	lower grip strength
Tabara et al., 2019 ³⁹⁾	mean age 57.8 ± 12.4 years (n = 9,203)	SAF	lower muscle mass and grip strength
Moriwaki et al., 2021 ⁴⁰⁾	men, 75.0 ± 8.9 years (n = 157); women, 73.6 ± 8.1 years (n = 97)	urinary pentosidine	walking disability and lower grip strength

Results are expressed as mean ± SD. AGE, advanced glycation end product; CML, N^ε-(carboxymethyl) lysine; SAF, skin autofluorescence; SD, standard deviation.

動機能および骨格筋機能への影響は年齢に関係なく生じている可能性がある。一方、1,542名の思春期児童を対象にした調査により、AGEs蓄積が筋力低下を誘発するのではなく、低筋力がAGEs蓄積を促すことが報告されており⁷⁾、両者の因果関係の解明にはさらなる研究が必要である。

糖化ストレスによる運動機能および骨格筋機能低下の分子機序

AGEs蓄積による運動機能および骨格筋機能の低下が起こる要因としては、第一に、ミオシンやアクチン、トロポミオシンなどの筋収縮蛋白質自身がAGEs修飾を受け収縮機能が低下してしまうことが挙げられる⁸⁻¹¹⁾。また、細胞外マトリックス構造の変化やATPase活性の低下^{9,12)}、運動神経伝達機能の低下¹³⁾が関与することも示唆されている(Fig. 2)。

私達の最近の研究では、糖化ストレスにより筋形成や蛋白質合成シグナルが影響を受けることを報告している。この研究では、マウスに通常の5倍程度のAGEsを含む食餌を16週間摂取させたところ、筋形成を促進する役割を持つmyogenic factor 5 (Myf5) および myogenic differentiation 1 (MyoD) の発現低下や、蛋白質合成を促進する役割を持つ

insulin-like growth factor 1 (IGF-1) シグナル伝達の減弱が認められ、筋量の低下が生じた^{14,15)}。また、AGEs前駆体であるメチルグリオキサールをマウスに20週間摂取させた実験では、筋量低下に付随して炎症性サイトカインであるinterleukin-1 β (IL-1 β) やIL-6の遺伝子発現が増加することを確認しており¹⁶⁾、糖化ストレスは炎症性シグナルを介して蛋白質の異化作用を惹起する可能性が示唆される。

これらの研究で見られた変化は、主に速筋で生じていることから、糖化ストレスによる骨格筋への影響には筋タイプ特異性がある可能性が考えられる。こうした速筋優位に生じる筋形成能の低下や蛋白質合成能の低下、炎症誘発性の異化作用の亢進が、加齢に伴って生じる速筋選択的な筋機能低下、いわゆるサルコペニアの誘因になっているのかもしれない。

一方で、私達の別の研究では、主に遅筋優位に生じる廃用性筋萎縮に対しても糖化ストレスが関与することを報告している¹⁷⁾。この研究では、1週間の後肢懸垂処置により廃用性筋萎縮を誘導したマウスでは、遅筋優位な筋萎縮ならびにreceptor for AGEs (RAGE) 発現の増加が生じた。またRAGE拮抗剤投与により、筋中のAGEs蓄積が減少するとともに廃用性筋萎縮が部分的に緩和された。つまり、廃用性筋萎縮はRAGE依存的な糖化ストレスの増大によって惹起されているものと考えられる。

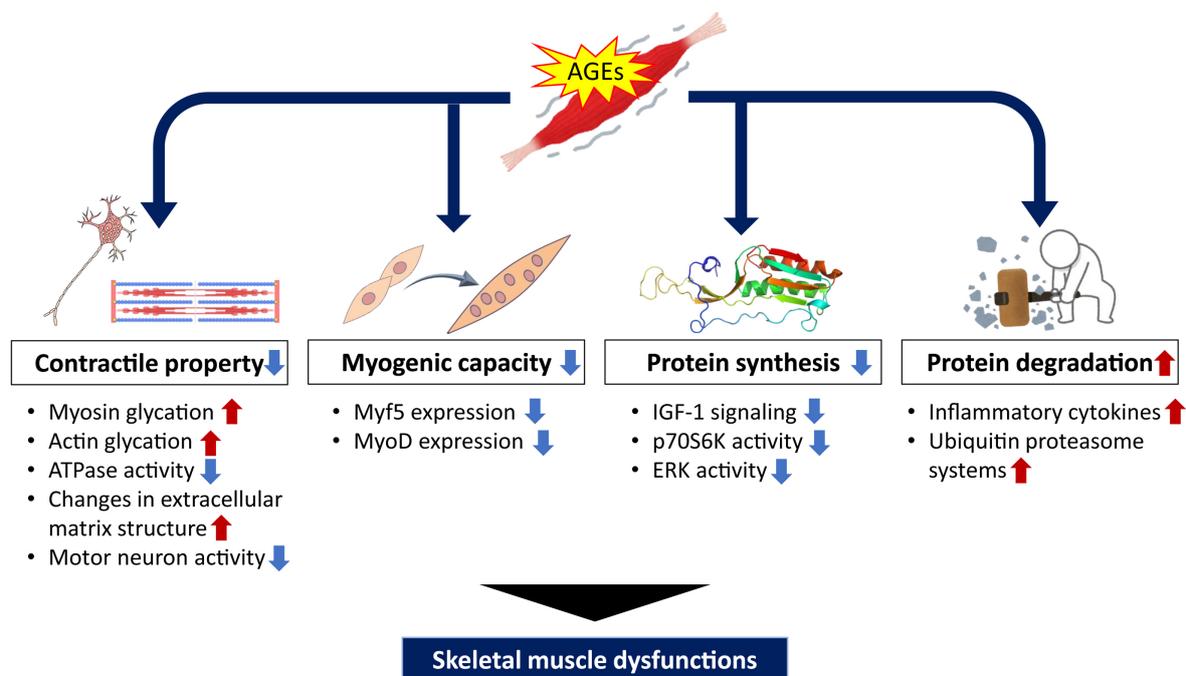


Fig. 2. Molecular mechanisms underlying AGEs-induced muscle dysfunctions.

Myf5, myogenic factor 5; MyoD, myogenic differentiation 1; IGF-1, insulin-like growth factor 1; p70S6K, 70kDa ribosomal protein s6 kinase; ERK, extracellular signal-regulated kinase.

運動抵抗性の誘導因子としての糖化ストレス

運動が健康増進の強力な生体刺激であることに疑いの余地はない。実際、糖化ストレスの軽減においても習慣的な運動は有効である^{18,19}。一方で、運動の健康増進効果には個人差があることも事実である。特に、糖尿病患者や高齢者では幅広い個人差が見られ、5人に1人程度は十分な運動効果が得られにくいことが知られている²⁰⁻²³。このような運動効果が得られにくい、つまり運動実施による身体適応が生じにくい状態は「運動抵抗性 (exercise-resistance)」、そして生じにくい人は「ノンレスポnder (non-responder)」と呼ばれる。この運動抵抗性の介在因子としては、年齢や人種、遺伝的素因などの先天的要因、あるいは運動の種類や強度、食事習慣、睡眠習慣、インスリン感受性などの後天的要因が考えられているが明確になっていない^{20,23}。

この因子について、私達は解糖系産物の一つであるメチルグリオキサール (MGO) に着目している。MGOは反応活性の高いジカルボニル化合物であり、糖化反応においてはグルコースの20,000倍の反応性を有する²⁴。また、骨格筋細胞や他の組織においてミトコンドリア機能低下や炎症を誘導することが報告されており^{25,26}、生体における正常な適応変化を妨げる因子となり得る可能性が示唆される。MGOを摂取させたマウスに自発走トレーニングを4週間実施した私達の研究では、摂取させなかった対照マウスと比べて運動量に差異はなかったにもかかわらず、運動トレーニングに伴う骨格筋中のミトコンドリア呼吸鎖複合体の増加が抑制された (Fig. 3)²⁷。また、ミトコンドリア生成のマスターレギュレーターである peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α (PGC1 α) 発現やクエン酸合成酵素活性も同様の結果となった。つまり、MGOが通常より多く存在する状態では、運動をして

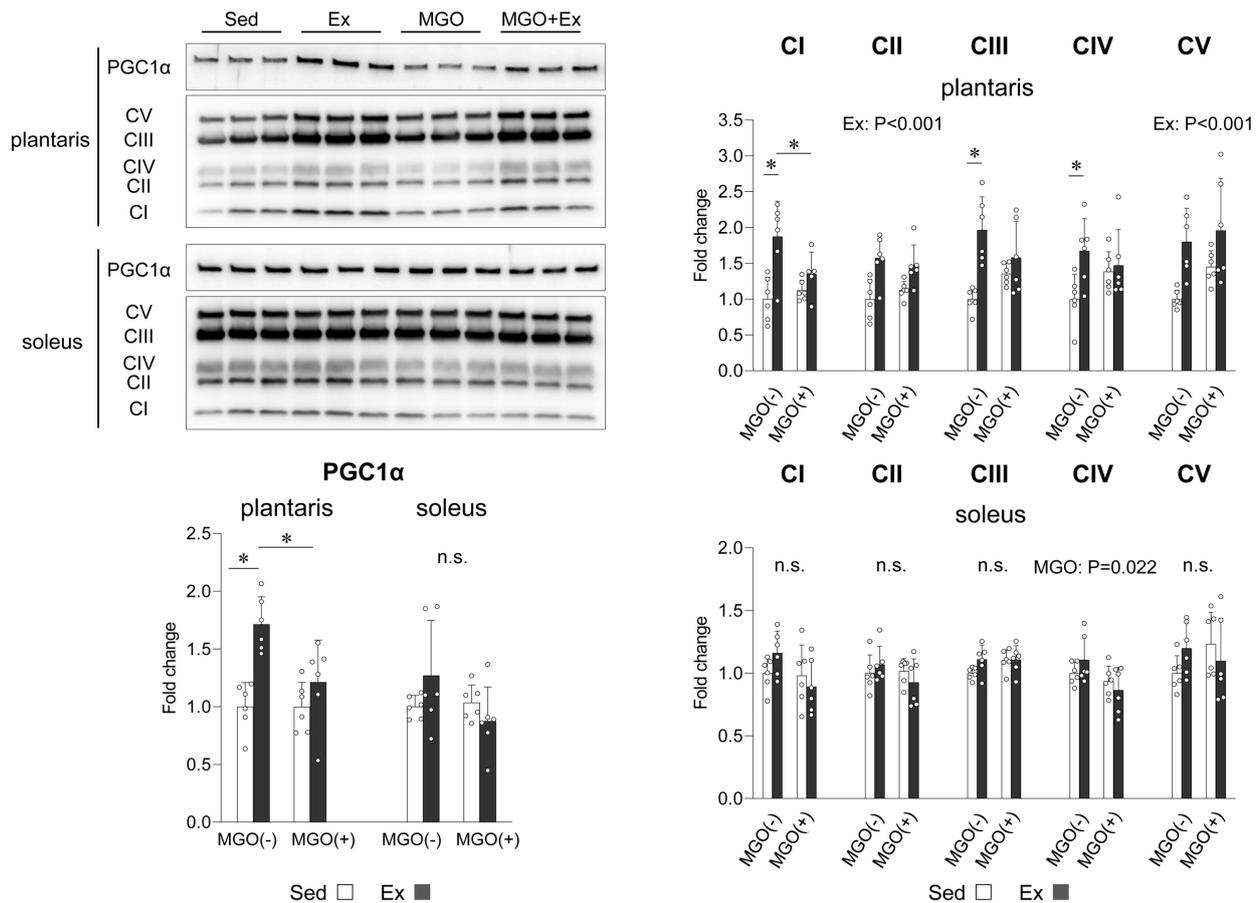


Fig. 3. Methyglyoxal suppresses exercise-induced mitochondrial adaptations in skeletal muscle.

Methylglyoxal (MGO) intake (1% drinking water) suppressed 4-week voluntary exercise-induced upregulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha (PGC1 α) and mitochondria complex proteins (CI, CII, CIII, CIV, and CV) in plantaris muscle but not in soleus muscle. Data are presented as mean \pm SD (n = 6 per group). Individual data points are indicated on the bar graph. Representative immunoblots are shown. Statistical significance was analyzed using two-way ANOVA with exercise and MGO treatment as main factors. *: P < 0.05 with simple effects tests, n.s.: not significant. Sed, sedentary control group; Ex, voluntary exercise group. This figure was adapted from Egawa et al.²⁷ with permission of the publisher.

もミトコンドリアの適応が生じにくいということを示している。その他にも、インスリンシグナル伝達分子のリン酸化亢進や heat shock protein (HSP72) の発現増加、MGOの代謝酵素である glyoxalase 1 の発現増加など、運動によって生じる適応応答が広範に減弱することが認められた。MGOがこのような運動抵抗性を生じさせる分子機序は明確ではないが、運動実施による健康増進効果に対して糖化ストレスが影響をおよぼす可能性が初めて示された。

また、筋力トレーニングに対する影響についても私達は興味深い結果を得ている。協働筋腱切除により下肢足底筋の代償性肥大を誘導した筋力トレーニングモデルマウスに対して、処置1週間前から1日1回グリセルアルデヒド由来のAGEs (0.5 mg/g/day) を投与しておく、代償性の筋肥大ならびに筋核の増加が抑制される結果となった²⁸⁾。つまり、AGEsは筋力トレーニングの効果を妨げる運動抵抗性を有していることを示している。また、予想外の変化としてAGEsを投与したマウスの一部では筋肥大に伴い筋細胞膜の破壊が認められた (Egawa et al., unpublished data)。培養骨格筋細胞を用いた検討においても、AGEs添加により筋細胞膜が脆弱化することを確認しており、糖化ストレスは運動抵抗性を生じさせることはもとより、筋細胞構造にダメージを与えるものと考えられる。

総括と結語

サルコペニアに代表される運動器疾患は要介護状態を招く重要因子である。骨格筋は内分泌器官として、全身の様々な臓器とコミュニケーションを取りあい身体機能を維持している。すなわち、骨格筋の量的ならびに質的な衰えは全身の衰えにつながる。本稿で示した通り、糖化ストレスは年齢に関係なく骨格筋に悪影響をおよぼすようである。若年期から生じる骨格筋内の糖化ストレスは、代謝関連分子や筋細胞構造に継続的かつ徐々にダメージを与え続け、そのダメージが蓄積する高齢期に破綻を来し、筋萎縮や筋機能低下をもたらしているものと私達は推察している。したがって、糖化ストレスへの対処は中高齢期からではなく若年期から取り組んでいくべき課題である。骨格筋での糖化ストレスへの対策としては、第一に運動が挙げられるであろう。しかし、糖化ストレスにより運動抵抗性が生じることから、糖化ストレスが増大した状態で運動を実施しても十分な効果が得られない可能性がある (Fig. 4)。幸いなことに、私達の研究報告では、男子大学生に週3回12週間の筋力トレーニングを実施すると、身体の糖化ストレス状態にかかわらず筋力増強効果が認められた²⁹⁾。したがって、若年期から運動を中心とした糖化ストレス対策を行っていくことで、高齢期に顕在化する糖化ストレス関連疾患の予防につながっていくことが期待できる。

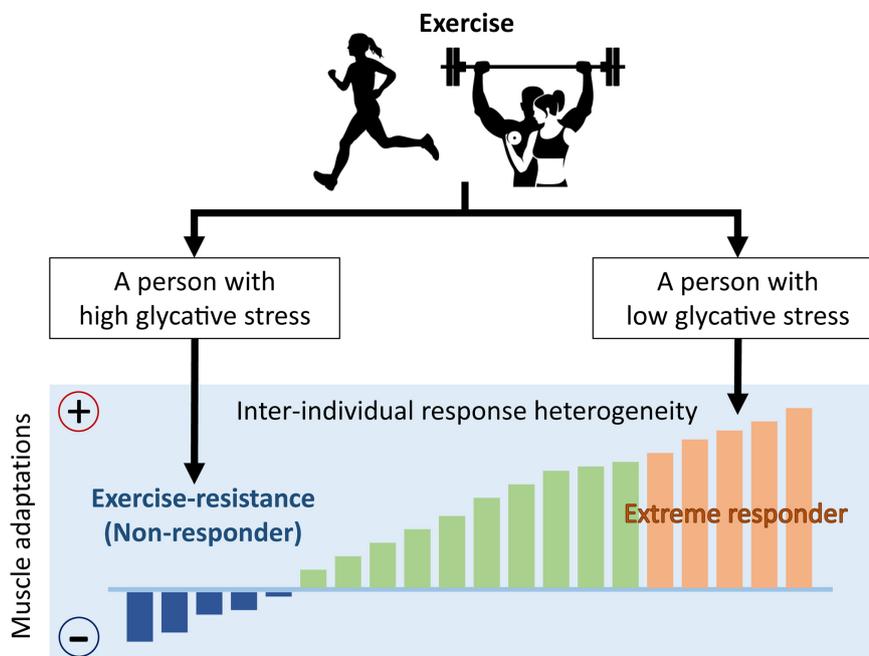


Fig. 4. Possible involvement of glycolytic stress in exercise resistance.

Exercise-induced skeletal muscle adaptations may not occur in some cases, a condition known as exercise-resistance (also called non-responder). Exercise-resistance means that adaptive responses driven by exercise are diminished due to the heterogeneity of factors such as endogenous factors (age, sex, etc.), exogenous factors (exercise intensity, duration, etc.), and molecular responses (proteins, genes, metabolites, etc.). Glycolytic stress may be a new exogenous factor that reflects exercise-resistance.

謝辞

本研究は日本学術振興会科学研究費（22H03474、22K18413、22K19722、22K19750、21H03319、19KK0254）ならびに生産開発科学研究所（Research Institute for Production Development）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。

利益相反申告

すべての著者には利益相反がないことを表明する。

参考文献

- 1) Keller K, Engelhardt M. Strength and muscle mass loss with aging process. Age and strength loss. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2013; 3: 346-350.
- 2) Dalal M, Ferrucci L, Sun K, et al. Elevated serum advanced glycation end products and poor grip strength in older community-dwelling women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009; 64: 132-137.
- 3) Semba RD, Bandinelli S, Sun K, et al. Relationship of an advanced glycation end product, plasma carboxymethyl-lysine, with slow walking speed in older adults: The InCHIANTI study. *Eur J Appl Physiol.* 2010; 108: 191-195.
- 4) Sun K, Semba RD, Fried LP, et al. Elevated serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, predicts severe walking disability in older women: The Women's Health and Aging Study I. *J Aging Res.* 2012; 2012: 586385.
- 5) Kochli S, Endes K, Trinkler M, et al. Association of physical fitness with skin autofluorescence-derived advanced glycation end products in children. *Pediatr Res.* 2020; 87: 1106-1111.
- 6) Egawa T, Kido K, Yokokawa T, et al. The effect of glycation stress on skeletal muscle. In: Takada A, editor. *Psychology and patho-physiological outcomes of eating.* London: IntechOpen; 2021. p. 97769.
- 7) Suzuki K, Yamasaki S, Miyashita M, et al. Role of advanced glycation end products in the longitudinal association between muscular strength and psychotic symptoms among adolescents. *Schizophrenia (Heidelb).* 2022; 8: 44.
- 8) Syrový I, Hodny Z. *In vitro* non-enzymatic glycosylation of myofibrillar proteins. *Int J Biochem.* 1993; 25: 941-946.
- 9) Syrový I. Glycation of myofibrillar proteins and ATPase activity after incubation with eleven sugars. *Physiol Res.* 1994; 43: 61-64.
- 10) Ramamurthy B, Hook P, Jones AD, et al. Changes in myosin structure and function in response to glycation. *FASEB J.* 2001; 15: 2415-2422.
- 11) Snow LM, Fugere NA, Thompson LV. Advanced glycation end-product accumulation and associated protein modification in type II skeletal muscle with aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62: 1204-1210.
- 12) Haus JM, Carrithers JA, Trappe SW, et al. Collagen, cross-linking, and advanced glycation end products in aging human skeletal muscle. *J Appl Physiol (1985).* 2007; 103: 2068-2076.
- 13) Nishizawa Y, Wada R, Baba M, et al. Neuropathy induced by exogenously administered advanced glycation end-products in rats. *J Diabetes Investig.* 2010; 1: 40-49.
- 14) Egawa T, Tsuda S, Goto A, et al. Potential involvement of dietary advanced glycation end products in impairment of skeletal muscle growth and muscle contractile function in mice. *Br J Nutr.* 2017; 117: 21-29.
- 15) Egawa T, Ohno Y, Yokoyama S, et al. The effect of advanced glycation end products on cellular signaling molecules in skeletal muscle. *J Phys Fitness Sports Med.* 2018; 7: 229-238.
- 16) Egawa T, Ohno Y, Yokoyama S, et al. The protective effect of Brazilian propolis against glycation stress in mouse skeletal muscle. *Foods.* 2019; 8(10).
- 17) Egawa T, Kido K, Yokokawa T, et al. Involvement of receptor for advanced glycation end products in microgravity-induced skeletal muscle atrophy in mice. *Acta Astronautica.* 2020; 176: 332-340.
- 18) Yoshikawa T, Miyazaki A, Fujimoto S. Decrease in serum levels of advanced glycation end-products by short-term lifestyle modification in non-diabetic middle-aged females. *Med Sci Monit.* 2009; 15: PH65-73.
- 19) Russell RD, Hu D, Greenaway T, et al. Skeletal muscle microvascular-linked improvements in glycemic control from resistance training in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2017; 40: 1256-1263.
- 20) Bohm A, Weigert C, Staiger H, et al. Exercise and diabetes: Relevance and causes for response variability. *Endocrine.* 2016; 51: 390-401.
- 21) Stephens NA, Sparks LM. Resistance to the beneficial effects of exercise in type 2 diabetes: Are some individuals programmed to fail? *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 43-52.

- 22) Montero D, Lundby C. Refuting the myth of non-response to exercise training: 'Non-responders' do respond to higher dose of training. *J Physiol*. 2017; 595: 3377-3387.
- 23) Lavin KM, Roberts BM, Fry CS, et al. The importance of resistance exercise training to combat neuromuscular aging. *Physiology (Bethesda)*. 2019; 34: 112-122.
- 24) Thornalley PJ. Dicarbonyl intermediates in the maillard reaction. *Ann NY Acad Sci*. 2005; 1043: 111-117.
- 25) Todoriki S, Hosoda Y, Yamamoto T, et al. Methylglyoxal induces inflammation, metabolic modulation and oxidative stress in myoblast cells. *Toxins (Basel)*. 2022; 14(4).
- 26) Wang H, Liu J, Wu L. Methylglyoxal-induced mitochondrial dysfunction in vascular smooth muscle cells. *Biochem Pharmacol*. 2009; 77: 1709-1716.
- 27) Egawa T, Ogawa T, Yokokawa T, et al. Methylglyoxal reduces molecular responsiveness to 4 weeks of endurance exercise in mouse plantaris muscle. *J Appl Physiol (1985)*. 2022; 132: 477-488.
- 28) Egawa T, Ogawa T, Kido K, et al. Exercise-resistance effect of glycation stress: Suppression of skeletal muscle hypertrophy in mice. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*. 2021; 10: 311.
- 29) Egawa T, Fujibayashi M, Ito R, et al. The effect of glycation state on strength training effect in young male. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*. 2020; 9: 325.
- 30) Momma H, Niu K, Kobayashi Y, et al. Skin advanced glycation end product accumulation and muscle strength among adult men. *Eur J Appl Physiol*. 2011; 111: 1545-1552.
- 31) Whitson HE, Arnold AM, Yee LM, et al. Serum carboxymethyl-lysine, disability, and frailty in older persons: The Cardiovascular Health Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014; 69: 710-716.
- 32) 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.
- 33) 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(3): 377-382.
- 34) Drenth H, Zuidema SU, Krijnen WP, et al. Advanced glycation end products are associated with physical activity and physical functioning in the older population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018; 73: 1545-1551.
- 35) Ebert H, Lacruz ME, Kluttig A, et al. Advanced glycation end products and their ratio to soluble receptor are associated with limitations in physical functioning only in women: Results from the CARLA cohort. *BMC Geriatr*. 2019; 19: 299.
- 36) 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*. 2021; 33: 328-340.
- 37) Mori H, Kuroda A, Ishizu M, et al. Association of accumulated advanced glycation end-products with a high prevalence of sarcopenia and dynapenia in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2019; 10: 1332-1340.
- 38) Yang CW, Li CI, Liu CS, et al. Relationship among urinary advanced glycation-end products, skeletal muscle mass and physical performance in community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2019; 19: 1017-1022.
- 39) Tabara Y, Ikezoe T, Yamanaka M, et al. Advanced glycation end product accumulation is associated with low skeletal muscle mass, weak muscle strength, and reduced bone density: The Nagahama Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019; 74: 1446-1453.
- 40) Moriwaki K, Matsumoto H, Tanimura C, et al. Urinary pentosidine level is associated with grip strength and gait speed in community-dwelling adults: A cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021; 22: 392.