

アミロイドβと終末糖化産物

Amyloid β and advanced glycation endproducts

岡田 瑞恵 Mizue Okada

(家政学部管理栄養学科/ 愛知県立大学客員共同研究員)

岡田 悦政 Yoshinori Okada

(愛知県立大学看護学部)

抄 録

終末糖化産物 (AGEs) は、アミノカルボニル反応の後期段階の生成物として確認され、その受容体である receptor of advanced glycation endproducts (RAGE) はマルチリガンドであり、他のタンパクとも結合する。多くの疾病の進行に関与する AGEs は、アルツハイマー病 (AD) の進行にも深く関与しており、AD の病因の一つとされるアミロイドβ (Aβ) と AGEs が結合した Aβ-AGEs の形成は、Aβ 単独よりも毒性が強く神経細胞の生存率を低下させ、アポトーシスを引き起こすことが明らかになっている。近年、食品成分による糖化抑制および RAGE 量に対する影響を検討した研究が散見している。本総説においては、糖化と AGEs、RAGE、Aβ と AGEs-RAGE および食品成分による糖化抑制と RAGE 量への影響について概説した。

キーワード

糖化 (Glycation)、終末糖化産物 (AGEs)、終末糖化産物レセプター (RAGE)、アミロイドβ (Amyloid β)、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease)、ポリフェノール (Polyphenols)

目 次

- 1 はじめに
- 2 糖化と終末糖化産物 (AGEs)
- 3 AGEs と AGEs レセプター (RAGE)
- 4 アミロイドβ (Aβ) と AGEs-RAGE
- 5 食品成分による糖化抑制および RAGE 量への影響
- 6 終わりに

1 はじめに

終末糖化産物 (AGEs) は、アミノカルボニル反応の後期段階の生成物として確認され、その受容体である receptor of advanced glycation endproducts (RAGE) は、他のタンパクとも結合するマルチリガンドである。AGEs と RAGE の反応は、reactive oxygen species (ROS)をはじめ、老化促進、アルツハイマー病 (AD)、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病など、様々な疾病の進行に関与することが示されている¹⁾²⁾³⁾。

アミノカルボニル反応は、アミノ基を持つ化合物

とカルボニル基をもつ化合物が縮合反応し、複雑な過程をたどり褐色物質を生成する非酵素的反応である。生体内における酸化ストレス条件下での ROS の上昇は、脂質過酸化や糖の酸化反応の誘導から、終末糖化産物、すなわち、反応性アルデヒドおよびその誘導体であるグリオキサール、メチルグリオキサール (MG)、マロンジアルデヒド (MDA)、4-ヒロキシ-ノネナールなどの産生が増加する傾向にある¹⁾。

AGEs 存在の周知されている例としては、臨床検査に使用される血糖マーカーである HbA1c があり、

これはヘモグロビンのβ鎖N末端のバリン残基にグルコースが結合しており、一連のアミノカルボニル反応のアマドリ転位した物質であることがすでに確認されている⁴⁾。また、AGEsはそれ自身ROSを産生する。糖尿病においてAGEsの生成は加速されることが知られ⁵⁾、タンパクおよび脂質や核酸を含む他の内在性の生体分子と架橋を形成し、糖尿病合併症の発症に大きく関連している⁶⁾。

一方、高齢人口が増加するにつれ、認知症のリスクも上昇する。全認知症のうち、アルツハイマー型認知症は約67%を占めている⁷⁾。ADは脳の神経細胞におけるインスリン抵抗性によるものとして捉えられ、第3の糖尿病という考え方がある。ADについても糖尿病同様、AGEsの関与が指摘されている。実際、AD患者の脳において、AGEsのレベルが高くなっており⁸⁾、さらにAβ周辺にはAGEsの存在が確認されている⁸⁾。また、AGEsのレセプターであるRAGEはニューロンを含む多くの組織で同定されており⁹⁾、AGEsから生じたROSが周囲の酸化や細胞死を誘導することは多くの知見からも推察される。この総説においては、AGEsおよびRAGEの概要、また、AβとAGEs-RAGE、さらに食由来成分の坑糖化、RAGE量への影響について概説する。

2 糖化と終末糖化産物 (AGEs)

「糖化」は糖分子がタンパクや脂質のアミノ酸残基やヒドロキシル基に結合することを指し、アミノカルボニル反応(メイラード反応)として知られる単純な反応である。調理作業の手段である「焼く、揚げる」などの一定の温度条件下における成分間の褐変現象として広く知られている。また、この反応は、翻訳後修飾の一時的な修飾であるが、長時間にわたる継続的な反応による架橋形成によりAGEsが生成され一時的ではない修飾、すなわち、残基を形成する。ゆえに、この一連のAGEs形成の反応は、長時間、一定の条件下で保蔵される食品中においても進行する。味噌、醤油に代表される日本の食文化は、アミノカルボニル反応を食品に独特の色、味、風味を与える好ましいものとして、古くから利用されてきた歴史がある。しかし、このようにアミノカルボニル反応が食品中の成分間反応ばかりでなく、生体内反応として広く知られたのは1969年のHbA1cの発見に由来する¹⁰⁾。現在、2型糖尿病、腎不全、ADなどの疾病に関与していることを確認した知見が蓄積されつつある。

近年、活性化されたマクロファージがAGEsの供給源の一つであることが明らかにされ、また、マクロファージによって産生されたAGEs-アルブミンは、ADへの関与が示唆されている¹¹⁾。

2.1 AGEs

AGEsには様々な種類が存在する。現在、数十種類が特定されており、代表的な種類は、褐変と蛍光性、架橋性の基質であるpentosidine、非蛍光性、非架橋性の付加物をもつcarboxymethyllysine (CML)とpyrraline、また、非蛍光性、架橋性のmethylglyoxal-lysine dimersなど¹²⁾がある(Figure 1)。AGEsの前駆体であるmethylglyoxal(MG)は、ADのROSを増加させ、ADの開始と進行に関与していることが確認されている¹³⁾。食事に含有されるAGEsの平均的な量、例えば、現代の洋食の場合、多くはCMLとpyrralineの形で一日あたり1~10gまたはそれ以上のAGEsを消費していると考えられている¹⁴⁾。

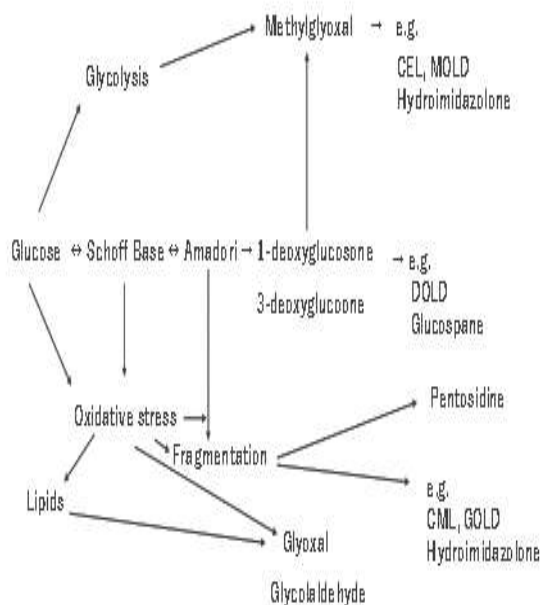


Figure 1 The formation of some advanced glycation endproducts(AGEs). CEL: carboxyethyllysine, MOLD: methylglyoxal lysine dimer, DGLD: 3-deoxyglucosone lysine dimer, CML: carboxymethyllysine, GOLD: glyoxal lysine dimer. Reorganized and quoted from the literature of Meerwaldt et al. Meerwaldt R, Links T, Zeebregts C, Tio R, Hillebrands JL, Smit A. The clinical relevance of assessing advanced glycation endproducts accumulation in diabetes. Cardiovasc Diabetol. 7:29. (2008). doi: 10.1186/1475-2840-7-29.

2.2 AGEsの生成

先にも簡単に触れたが、アミノカルボニル反応は、カルボニル基をもつ化合物とアミノ基をもつ化合物の間の複合物を生じる非酵素的反応である。反応は初期、中期、後期反応に分けられ、初期反応は、カルボニル化合物とアミノ化合物との縮合によりシッフ塩基を形成し、イミンの二重結合が転移してアマドリ化合物が生じる。中期はアマドリ化合物からアミノ基が脱離し、脱水などによってα-ジカルボニル化合物が生じる。後期は、α-ジカルボニル化合物からフルフラール類、4-フラノン類などにアミノ化合物の付加および重合などを経て、褐色物質のメラノイジンが生成される。

3 AGEs と AGEs レセプター (RAGE)

生体内においては、血清アルブミン、水晶体クリスタリン、細胞外マトリックスのコラーゲンなど、長寿命のタンパクは糖化されやすい傾向にある。

AGEs レセプターである RAGE は、1992 年、Nepper らによって、ウシ肺から最初に単離されたマルチリガンド細胞表面受容体として知られている¹⁶⁾。

AGEs の存在は、RAGE の発現を上昇させる¹⁷⁾。また、AGEs と RAGE の相互作用は、酸化ストレスや炎症反応および AD の病因の一つとされる AB やコラーゲンの線維化に関与しており¹⁷⁾、AGEs または RAGE あるいは AGEs-RAGE をコントロールすることが AD をはじめ、様々な疾病の抑制に繋がることが推察される。

RAGE は AGEs の受容体でマルチリガンドであり、AB にも結合する¹⁸⁾。また、免疫グロブリンスーパーファミリー（機能は異なるが構造や配列が似た遺伝子の大きな集団）の一つである¹⁸⁾。RAGE には幾つかのバリエーションが存在し、大別して細胞膜貫通型と可溶型があり、さらにそれらは C 領域と V 領域からなる。細胞膜貫通型は、V 領域の欠損している N-terminally truncated RAGE (N-RAGE)、V 領域及び C 領域から成る全長型 RAGE (full length RAGE) が存在し、soluble RAGE には、V 領域及び C 領域から成る cleaved-type soluble RAGE (CL-RAGE) と内在性タイプの endogenous secretory RAGE (esRAGE)、C 領域のみの C-terminally truncated RAGE (C-RAGE) が存在する¹⁹⁾。細胞膜貫通型 RAGE は AGEs などの結合により、疾病のプロモーターになる可能性があるが（あるいは、Aβ が結合する）、一方、soluble RAGE は、

full length RAGE のデコイとして作用することで、full length RAGE の有害な作用に対抗する。すなわち、full length RAGE に AGEs が結合すると、複数のタンパクを介して細胞内から核内へ情報が伝えられるが、soluble RAGE はデコイとしての作用を介し、核内まで情報が伝達することを阻害することができる。

4 アミロイドβ (Aβ) と AGEs-RAGE

AD は脳における老人斑と神経原繊維変化に特徴付けられ、現在、それに起因する物質が Aβ の蓄積と Tau タンパクの沈着と考えられている²⁰⁾。この章では、AGEs-RAGE との関連が深い Aβ について述べる。

Aβ は結合するアミノ酸の数によって Aβ1-40、Aβ1-42、Aβ1-43 などが存在し、長い不溶性繊維で構成されており、その他連なるアミノ酸数の異なる亜種も存在する。Aβ は β-セクレターゼと γ-セクレターゼによって、膜タンパクであるアミロイド前駆体タンパク (APP) から、切断物として生成される分子量が約 4 kDa のペプチドである。通常、タンパク分解酵素（プロテアーゼ）のネプリライシンによって、さらに分解され除去される。しかし、加齢を含め、酵素活性の低下、インスリンとの競合による関係性、産生と分解の均衡が崩れると Aβ 蓄積が進むと考えられている。

また、Aβ の凝集物は、毒性が高いことから神経損傷の原因となることが明らかになっている。このような Aβ 凝集は、高いインスリン濃度、酸、pH、そして温度の上昇において、βシートの多いアミロイド繊維形成へ転化することが確認されている²¹⁾。

次に、Aβ と糖化について着目すると、糖化した Aβ は、Aβ 単独よりも毒性が強いことが分かっている。ラット海馬の神経細胞における実験では、Aβ-AGEs が Aβ 単独よりも細胞生存率を減少させ、アポトーシスを増加させている。また、MG は Aβ の βシート構造を増加させ、Aβ の凝集サイズを増加させたことが報告されている²²⁾。

一方、RAGE はアテローム生成、血管新生反応、血管損傷、および炎症反応の調節を通して、糖尿病の微小血管合併症に関与することも知られている。しかし、AGEs-RAGE はシステムとして機能することは未だ完全には理解されていない。多くの知見は、AGEs が RAGE に結合すると ROS が生成されることを示している。すなわち、RAGE と Aβ が結合す

ることは、生成された ROS によって、AD 進行のアクセラレーションになることが推察される。

糖化反応において、AGEs、特に MG (AGEs の前期生成物) はグルコースより 20,000 倍糖化活性が高く²³⁾、さらに、脳における Aβ の AGEs 付加生成物 (Aβ-AGEs) 量については、AD 患者群と健康な同年のコントロール群を比較した結果、AD 患者の場合、コントロール群より約 3 倍高い Aβ-AGEs 量の存在が報告されている⁸⁾。

5 食品成分による糖化抑制および RAGE 量への影響

糖化を抑制することは、様々な疾病の開始を抑制することに繋がる可能性がある。また、AGEs、さらにそのレセプターである RAGE 量のコントロールが食成分によって可能となるならば、食生活から健康寿命の延長に繋がる手掛かりになるかも知れない。

5.1 糖化抑制

我々は AGEs 生成の初期段階を想定して、D-ribose×ウシ血清アルブミン(BSA)及び D-ribose×ラクトアルブミン(LAB)のモデル系により、タンパクへの糖化抑制について *in vitro* スクリーニングを行った。試料はスプラウト(花蕾を含む)である buckwheat-sprout, red cabbage-sprout, broccoli-sprout, brussels-sprout, Japanese butterburs-sprout (flower buds) (JBB) の水抽出成分を使用した。結果は、BSA×D-ribose の系(Figure 2)及び LAB×D-ribose 系ともに 5 種のスプラウトのうち JBB 抽出成分のみがコントロールに対し、それぞれおよそ 67%、59%と、糖化を有意に減少させた²⁴⁾。

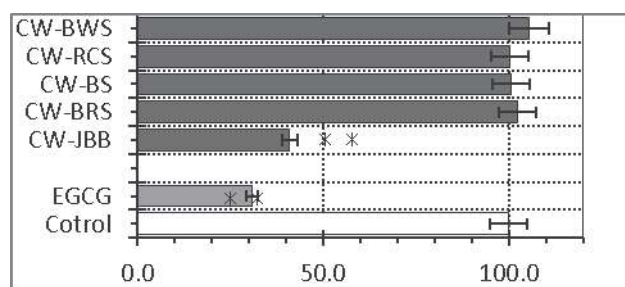


Figure 2 Changes in the fluorescence of BSA+D-ribose treated with plant sprouts' aqueous extracts (PSAE).

BSA (final concentration 10 mg/mL) in the presence of

D-ribose (final concentration 1 M) was kept at 37°C in Tris-HCl buffer (pH 7.4). PSAE was mixed with samples of BSA+D-ribose for up to 24 h. The fluorescence intensity of glycation was recorded (λ_{ex} 360 nm; λ_{em} 465 nm). BSA and D-ribose were used as a control. Aliquots were taken for measurements of fluorescence spectra (λ_{ex} = 360 nm). Values are mean \pm SD of the three measurements.

** P < 0.01 compared with the controls.

さらに、同モデル反応系において、14 種の食用植物乾燥種子の水抽出成分のスクリーニングを行い、D-ribose×BSA(Figure 3) および D-ribose×LAB 両系ともに、crown daisy-seed がそれぞれおよそ 59%、44%の糖化抑制効果を示した²⁵⁾。

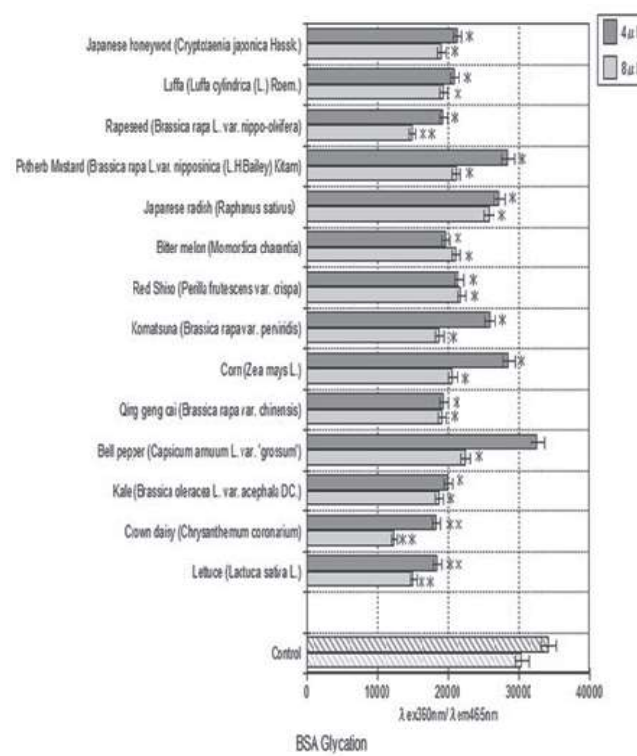


Figure 3 Changes in the fluorescence of bovine serum albumin treated with aqueous extracts from plant seeds. Bovine serum albumin (final concentration 10 mg/mL) in the presence of D-ribose (final concentration 1M) was kept at 37°C in Tris-HCl buffer (pH 7.4). Aqueous extracts from plant seeds (4 μ L: Blue columns and 8 μ L: Yellow columns) was mixed with samples of bovine serum albumin +D-ribose for up to 10 days. The fluorescence intensity of glycation was recorded (λ_{ex} 360 nm; λ_{em} 465 nm). Bovine serum albumin and D-ribose were used as a control. Aliquots were taken for measurements of fluorescence spectra (λ_{ex} = 360 nm). Values are the mean \pm standard deviation of the three measurements. **P < 0.01, *P < 0.05 compared with the controls

また、Starowicz と Zieliński²⁶⁾は、さまざまなポリフェノールの供給源としてハーブが AGEs を阻害する能力を測定した。ヨーロッパ料理で一般的に使用されている 14 種類のハーブを、50%エタノール溶液で抽出し、抗糖化特性は、BSA-グルコースと

BSA-MGの2つのモデル反応系を使用して *in vitro* で研究した。BSA-MG アッセイでは、最も強力な糖化阻害剤は、スターアニス (88%)、シナモン (85%)、クローブ (79%) であり、BSA-グルコース測定では、オレガノが糖化プロセスの非常に効果的な阻害剤であったことを示した。糖化を阻害する能力は、BSA-MG および BSA-グルコースアッセイの総フェノール含有量と高い相関があった (それぞれ $r = 0.84$ および 0.76)。すなわち、シナモン、クローブの高い糖化防止効果が示された。

さらに、Yang²⁷⁾らは中国の薬用および食用植物であるツバキ属ツバキ科に属する *Camellia nitidissima* Chi flowers (CNC) について 5 つの CNC 花画分と 3 つの単離された化合物の AGEs 形成に対する阻害効果を検討した。これらの 3 つの化合物は、2 つのフラボノイドグリコシドと 1 つのフラバノール (ケンフェロール 3-O- [2,3,4-トリ-O-アセチル- α -L-ラムノピラノシル- (1 \rightarrow 3) -2,4-ジ-O-アセチル- α -L-ラムノピラノシル- (1 \rightarrow 6)]- β -D-グルコピラノシド、ケンフェロール 3-O- [2,3,4-トリ-O-アセチル- α -L-ラムノピラノシル- (1 \rightarrow 3) -4-O-アセチル- α -L-ラムノピラノシル- (1 \rightarrow 6)]- β -D-グルコピラノシド) およびカテキンである。5 つの CNC 花画分の中では、酢酸エチル画分は最も高い総フェノール含有量を示し、AGEs 形成に対する抑制効果を示した。BSA-グルコースおよび BSA-MG は 1mg/mL が、それぞれ 74.49% および 34.3% の AGEs 形成を阻害した。主成分である 3 つの化合物は AGEs 形成の進行に対し顕著な阻害効果を示した。結果は CNC が AGEs の形成に対して顕著な阻害効果を持っていることを示し、構造上の活性成分については、グリコシドがケンフェロールと比較して AGEs 形成の阻害効果を低減できた。

これらの抗糖化の効果を示す成分は、抗酸化成分と共通しており、JBB、シナモン、クローブは高い総フェノール含有量であり、また、抗酸化活性も高いこととの相関性が示されている。糖化反応の過程において、ROS が生成されることが明らかになっており、抗酸化成分が ROS 消去に寄与することが、一つの糖化反応の抑制機構であることが推察される。

5.2 食成分による RAGE 発現への影響

現在までに、RAGE 発現は幾つかの化合物によって阻害される可能性があることが報告されている。これらには、ビタミン A²⁸⁾、n-3 多不飽和脂肪酸²⁹⁾、

イチヨウ葉エキス³⁰⁾やハイビスカスサブダリファ³¹⁾などの薬用植物など幾つかの抽出物が含まれている。

その他、最近の代表例としてレスベラトロール由来化合物とカテキンによる研究がある。

フタバガキ科に由来するポリフェノールである 4'-メトキシレスベラトロール (4'MR) について、RAW264.7 マクロファージを使用して、AGEs 誘発性炎症モデルにおける 4'MR の保護的役割に対する検討を行った実験がある³²⁾。4'MR は NADPH オキシダーゼのダウンレギュレーションを介した ROS 生成抑制などにより酸化ストレスを大幅に減少させた。また、4'MR が MG-BSA によって誘発された RAGE の過剰発現を減弱させた。その機構は、RAGE 発現の下流シグナル、特に p38 や Jun-N-terminal kinase (JNK) を含むマイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) をブロックし、その後、核因子 κ B (NF- κ B) の活性化を抑制することによると報告されている。

また、Wu ら³³⁾は、Caco-2 (結腸がん由来) 細胞における様々な種類の食事由来 AGEs の吸収が (+) カテキン (CC) によって抑制されるか否かについて研究した。ペプチド結合 AGEs (ペプチド-AGEs) に対する CC の吸収抑制を検討した結果、20 および 50 μ M CC で処理すると 36.24% および 32.21% に吸収を低下させた。

さらに、CC は、RAGE、MAPK および NF- κ B のタンパク発現を著しく低下させた。これらの結果は、CC が AGEs の吸収を阻害し、Caco-2 細胞の RAGE \rightarrow MAPK \rightarrow NF- κ B のシグナル伝達を回避させる可能性があることを示した。

5.3 ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVECs)における高グルコース誘発 RAGE 産生に対する食用植物メタノール抽出物(MEEP)の影響

我々³⁴⁾は、ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVECs)における、高グルコース誘発 RAGE 産生に対する食用植物メタノール抽出物(MEEP)29 種の影響について、スクリーニングを行った。HUVEC について、MEEP の RAGE 産生への結果を Figure 4 に示す。

10 μ l の MEEP は、多くのサンプルが RAGE の生成に大きな影響を及ぼしていた。結果は、比較対象とした 10 μ M ゲニステインとエピガロカテキンガレート(EGCG)をはじめ、Eggplant、Carrot-peel、Young sweet corn、Broad beans、Radish-taproot

および Radish sprout の抽出物が、RAGE 産生を増加させた一方、抑制効果は、Onion (rhizome)

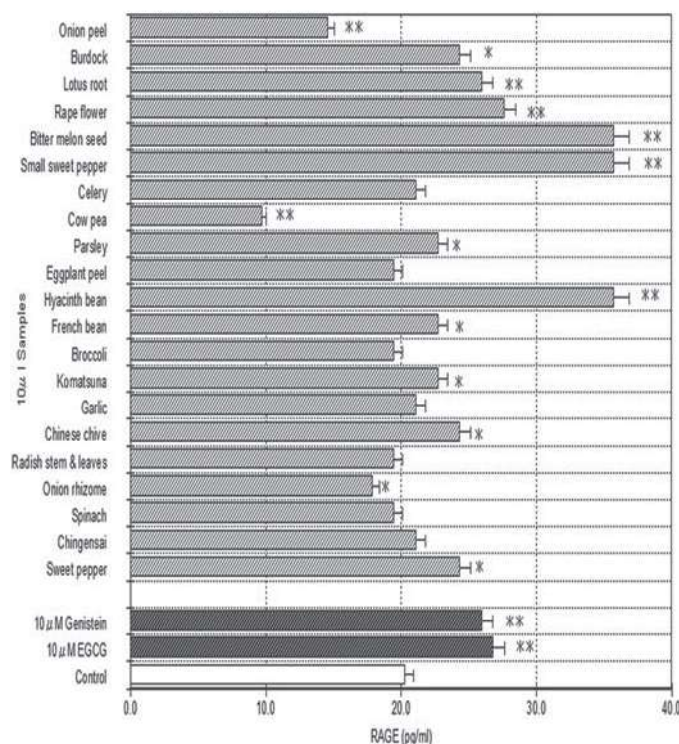


Figure 4 Effect of methanolic extracts from eight plants on endogenous secretory receptor for advanced glycation end products (RAGE) production in human umbilical vein endothelial cells cultured in high glucose.

The RAGE productions of control (dimethyl sulfoxide) and samples in human umbilical vein endothelial cells cultured in high (4.5 g/L) glucose are indicated by unshaded and shaded columns, respectively. Two groups of experiments were formed, one receiving continuous 10 μL methanolic extracts from edible plants (MEEP) Values are the mean ± standard deviation of three measurements. **P < 0.01, *P < 0.05 compared with the controls.

Onion-peel、Cowpea で確認された。これまでの研究は、RAGE 産生を減少させた植物の知見は少ない。そのなかで、ハイビスカスサブダリア フォリフェノール抽出物が RAGE の発現を阻害した Peng らの報告があり³¹⁾、また、Lee と Lee³⁵⁾ は SH-SY5Y (ヒト神経芽細胞腫) において、10μM EGCG が RAGE 発現を下方制御することを示した。Lee らの研究は、EGCG が RAGE 産生を抑制する傾向にあるが、我々の実験系では、10μM EGCG は RAGE 産生を増加させており、RAGE 産生と EGCG の間に必ずしも逆相関があることは確認されなかった。これは、細胞種の異なりなのか、実験系の異なりなのかは不明であるが、我々は、10μM EGCG による RAGE 産生の増加を認めた。同細胞種による検討が必要と考える。

6 終わりに

高齢人口が増えるにつれ、AD をはじめとする神経変性疾患を発症するリスクが上昇する傾向にある。それらの疾患のリスクをコントロールするためには、AGEs の過剰な生成を抑制することが重要であると考える。この総説では、AGEs とその生成、AGEs のレセプターである RAGE、Aβ と AGEs-RAGE の関係性、さらに、糖化や RAGE の食からのコントロールの可能性について述べた。食からの健康寿命延伸のための一助になれば幸いと考える。

引用文献

- 1) Moldogazieva NT, Mokhosoev IM, Mel'nikova TI, Porozov YB, Terentiev AA. Oxidative Stress and Advanced Lipoxidation and Glycation End Products (ALEs and AGEs) in Aging and Age-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* ID 3085756 (2019). doi: 10.1155/2019/3085756.
- 2) Prasad K. AGE-RAGE stress: a changing landscape in pathology and treatment of Alzheimer's disease. *Mol Cell Biochem.* 459(1-2):95-112 (2019). doi: 10.1007/s11010-019-03553-4.
- 3) Hudson BI, Lippman ME. Targeting RAGE Signaling in Inflammatory Disease. *Annu Rev Med.* 29;69:349-364 (2019). doi: 10.1146/annurev-med-041316-085215.
- 4) Strickland A L, McFarland K F, Murtiashaw M H, Thorpe S R, Baynes J W. Changes in blood protein glycosylation during a diabetes summer camp. *Diabetes Care.* 7(2):183-185 (1984). doi: 10.2337/diacare.7.2.183.
- 5) Bierhaus A, Hofmann MA, Ziegler R, Nawroth PP. AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. *Cardiovasc Res.* 37(3):586-600 (1998). doi: 10.1016/s0008-6363(97)00233-2.
- 6) Papachristoforou E, Lambadiari V, Maratou E, Makrilakis K. Association of Glycemic Indices (Hyperglycemia, Glucose Variability, and Hypoglycemia) with Oxidative Stress and Diabetic Complications. *J Diabetes Res.* 2020:7489795 (2020). doi: 10.1155/2020/7489795.
- 7) 厚生労働省老健局平成元年6月20日認知症施策の総合的な推進について (参考資料) <https://www.mhlw.go.jp/content/12300000/000519620.pdf>
- 8) Angeloni C, Zambonin L, Hrelia S. Role of methylglyoxal in Alzheimer's disease. *Biomed Res Int.* 2014:238485. doi: 10.1155/2014/238485.
- 9) Piras S, Furfaro AL, Domenicotti C, Traverso N,

- Marinari UM, Pronzato MA, Nitti M. RAGE Expression and ROS Generation in Neurons: Differentiation versus Damage. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;9348651 (2016). doi: 10.1155/2016/9348651.
- 10) Lenters-Westra E, Schindhelm RK, Bilo HJ, Slingerland RJ. Haemoglobin A1c: Historical overview and current concepts. *Diabetes Res Clin Pract*. 99(2):75-84 (2013). doi: 10.1016/j.diabres.2012.10.007.
- 11) Byun K, Yoo Y, Son M, Lee J, Jeong GB, Park YM, Salekdeh GH, Lee B. Advanced glycation end-products produced systemically and by macrophages: A common contributor to inflammation and degenerative diseases. *Pharmacol Ther*. 177:44-55 (2007). doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.030.
- 12) Sharma C, Kaur A, Thind SS, Singh B, Raina S. Advanced glycation End-products (AGEs): an emerging concern for processed food industries. *J Food Sci Technol*. 52(12):7561-7576 (2015). doi: 10.1007/s13197-015-1851-y.
- 13) Jiang L, Wang J, Wang Z, Huang W, Yang Y, Cai Z, Li K. Role of the Glyoxalase System in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 66(3):887-899 (2018). doi: 10.3233/JAD-180413.
- 14) Liska DJ, Cook CM, Wang DD, Szpylka J. Maillard reaction products and potatoes: have the benefits been clearly assessed? *Food Sci Nutr*. 4(2):234-249 (2015). doi: 10.1002/fsn3.283. eCollection 2016 Mar.
- 15) Ilea A, Băbțan AM, Boșca BA, Crișan M, Petrescu NB, Collino M, Sainz RM, Gerlach JQ, Cămpian RS. Advanced glycation end products (AGEs) in oral pathology. *Archives of Oral Biology*. Vol 93, 22-30 (2018). doi: org/10.1016/j.archoralbio.2018.05.013
- 16) Neeper M, Schmidt AM, Brett J, Yan SD, Wang F, Pan YC, Elliston K, Stern D, Shaw A. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem*. 267(21):14998-5004 (1992).
- 17) Yamagishi S, Fukami K, Matsui T. Crosstalk between advanced glycation end products (AGEs)-receptor RAGE axis and dipeptidyl peptidase-4-incretin system in diabetic vascular complications. *Cardiovasc Diabetol*. 13:14:2 (2015). doi: 10.1186/s12933-015-0176-5.
- 18) Sakurai S, Yonekura H, Yamamoto Y, Watanabe T, Tanaka N, Li H, Rahman AK, Myint KM, Kim CH, Yamamoto H. The AGE-RAGE system and diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 14, S259-263 (2003).
- 19) Koyama, H., Yamamoto, H., & Nishizawa, Y. RAGE and soluble RAGE: potential therapeutic targets for cardiovascular diseases. *Mol Med*, 13, 625-635. (2007).
- 20) Gallardo G, Holtzman DM. Amyloid-β and Tau at the Crossroads of Alzheimer's Disease. *Adv Exp Med Biol*. 1184:187-203 (2019). doi: 10.1007/978-981-32-9358-8_16.
- 21) Zako T, Sakono M, Hashimoto N, Ihara M, Maeda M. *Biophysical Journal*. 96,3331-3340 (2009). doi: 10.1016/j.bpj.2008.12.3957.
- 22) Banerjee S, Maity S, Chakraborti AS. Methylglyoxal-induced modification causes aggregation of myoglobin. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 155:1-10 (2016) doi: 10.1016/j.saa.2015.10.022
- 23) Thornalley PJ. Dicarbonyl intermediates in the maillard reaction. *Ann NY Acad Sci* 1043:111-117 (2005). doi: 10.1196/annals.1333.014. (2005)
- 24) Okada, M. Okada, Y. Potential Properties of Plant Sprout Extracts on Amyloid beta. *Biochem Res Int*, 2016:9347468.25 (2016).
- 25) Okada, Y. Okada, M. In vitro screening on amyloid beta modulation of aqueous extracts from plant seeds. *J Pharm Bioallied Sci*, 8, 141-145 (2016).
- 26) Starowicz M, Zieliński H. Inhibition of Advanced Glycation End-Product Formation by High Antioxidant-Leveled Spices Commonly Used in European Cuisine. *Antioxidants (Basel)*. 8(4):100 (2019).doi: 10.3390/antiox8040100.
- 27) Yang R, Wang WX, Chen HJ, He ZC, Jia AQ. The inhibition of advanced glycation end-products by five fractions and three main flavonoids from *Camellia nitidissima* Chi flowers. *J Food Drug Anal*. 26(1):252-259 (2018).doi: 10.1016/j.jfda.2017.03.007. Epub 2017 Apr 18.
- 28) de Bittencourt Pasquali MA, Gelain DP, Zeidan-Chulia F, Pires AS, Gasparotto J, Terra SR et al. Vitamin A (retinol) downregulates the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) by oxidant-dependent activation of p38 MAPK and NF-κB in human lung cancer A549 cells. *Cell Signal*. 25:939-954 (2013).
- 29) Wei W, Zhu Y, Wang J, Guo M, Li Y, Li J. Six-month feeding of low-dose fish oil decreases vascular expression of high mobility group box1 and receptor for advanced glycation end-products in rat chronic allograft vasculopathy. *Transplant. Proc*. 45:1771-1775 (2013).
- 30) Yan FL, Zheng Y, Zhao FD. Effects of ginkgo biloba extract EGb761 on expression of RAGE and LRP-1 in cerebral microvascular endothelial cells under chronic hypoxia and hypoglycemia. *Acta. Neuropathol*. 116: 529-535 (2008).

- 31) Peng CH, Chyau CC, Chan KC, Chan TH, Wang CJ, Huang CN. Hibiscus sabdariffa polyphenolic extract inhibits hyperglycemia, hyperlipidemia, and glycation-oxidative stress while improving insulin resistance. *J. Agric. Food. Chem.* 59:9901-9909 (2011).
- 32) Yu W, Tao M, Zhao Y, Hu X, Wang M. 4'-Methoxyresveratrol Alleviated AGE-Induced Inflammation via RAGE-Mediated NF-kappaB and NLRP3 Inflammasome Pathway. *Molecules.* 23(6):1447 (2018). doi: 10.3390/molecules23061447.
- 33) Wu Q, Chen Y, Ouyang Y, He Y, Xiao J, Zhang L, Feng N. Effect of catechin on dietary AGEs absorption and cytotoxicity in Caco-2 cells. *Food Chem.* 355:129574 (2021). doi: 10.1016/j.foodchem.2021.129574.
- 34) Okada Y, Okada M. Effects of methanolic extracts from edible plants on endogenous secretory receptor for advanced glycation end products induced by the high glucose incubation in human endothelial cells. *J Pharm Bioallied Sci.* 7(2):145-150 (2015). doi: 10.4103/0975-7406.148783.
- 35) Lee S.J, Lee, K.W. Protective effect of (-)-epigallocatechin gallate against advanced glycation endproducts-induced injury in neuronal cells, *Biol. Pharm. Bull.* 30, 1369-1373 (2007).

Abstract

Advanced glycation end products (AGEs) have been identified as late-stage products of the aminocarbonyl reaction, and its receptor, the receptor of advanced glycation endproducts (RAGE), is a multiligand and binds to other proteins as well. AGEs, which are involved in the progression of many diseases, are also deeply involved in the progression of Alzheimer's disease (AD). It has been shown that it is more toxic than A β alone, reduces the survival rate of nerve cells, and causes apoptosis. In recent years, there have been some studies examining the effects of food ingredients on saccharification suppression and the amount of RAGE. This review outlines the effects of saccharification and AGEs, RAGE, A β and AGEs-RAGE, and food components on glycation suppression and RAGE content.

Keyword: Glycation, advanced glycation end products (AGEs), Advanced glycation endproduct receptors (RAGE), Amyloid β (A β), Alzheimer's disease, Polyphenols

(原稿受理年月日 : 2022 年 1 月 11 日)