

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K11139

研究課題名(和文) 毒性をもつ終末糖化産物が引き起こす心筋細胞障害およびそのメカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidating the cardiomyocytes damage caused by Toxic Advanced Glycation End-products (TAGE) and the underlying mechanism

研究代表者

高田 尊信 (TAKATA, Takanobu)

金沢医科大学・総合医学研究所・講師

研究者番号：20515308

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：心筋細胞に対し、「毒性終末糖化産物(Toxic Advanced Glycation End-Products, Toxic AGEs, TAGE)」の前駆体であるグリセルアルデヒド(GA)を添加することにより、TAGE生成・蓄積依存的な拍動低下および細胞生存率が引き起こされることを明らかにした。さらに、TAGE生成・蓄積した細胞においては、オートファジーを阻害されている可能性が示唆された。一方で、血中TAGEのような細胞外TAGEは、生理的濃度においては、心筋細胞に対し、細胞死を引き起こさないことが明らかとなった。ほか高ブドウ糖や高果糖が心筋細胞に与える影響とTAGEとの関連を解析した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、ブドウ糖や果糖の過剰摂取をする生活習慣により、体内に毒性終末糖化産物(Toxic Advanced Glycation End-Products, TAGE)が生成することおよび血中のTAGE量が高い人は、動脈硬化を介する心血管疾患のリスクが高いことを報告していた。それに対し、本研究により、心筋細胞にTAGEが生成することおよび細胞内TAGEが拍動低下や細胞死を引き起こすことを明らかにした。この結果、新たな心疾患の概念を提唱し、国民の健康増進に寄与することができた。

また、心筋細胞の壊死に応答して心臓を防御する、心臓線維芽細胞とTAGEの関連を解析するための基礎をも築くことができた。

研究成果の概要(英文)：The reduced beating rate and the cell viability were dependent on Toxic Advanced Glycation End-Products (Toxic AGEs, TAGE) production/accumulation after the addition of glyceraldehyde (GA), a precursor of TAGE, to the culture of rat primary cardiomyocytes. Additionally, autophagy may be inhibited in cells with TAGE production/accumulation. In addition, extracellular TAGE, such as blood TAGE, did not cause apoptosis in cardiomyocytes at a physiological concentration.

Also, the effects of high glucose and fructose levels on cardiomyocytes were examined in relation to TAGE.

研究分野：健康科学

キーワード：毒性終末糖化産物 TAGE 心疾患 心筋細胞 拍動 細胞内TAGE 血中TAGE 細胞外TAGE

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

砂糖や果糖ブドウ糖液糖 (HFCS) 等の糖類を含む飲料 (甘味飲料) の習慣的・過剰摂取が生活習慣病の発症・進展に関与し、健康寿命延伸の阻害要因になっていることが報告されている。我々は、甘味飲料の摂取により糖代謝中間体のグリセルアルデヒド (GA) から生成する「毒性終末糖化産物 (toxic AGEs, TAGE)」が、心筋細胞内で生成・蓄積すると、「拍動低下と細胞死」を誘導することを明らかにした。

2. 研究の目的

本研究では、細胞内 TAGE 生成・蓄積による心筋細胞障害のメカニズムを解明し、TAGE を生成した細胞から放出された細胞外 TAGE が、細胞膜上の受容体を介して細胞障害を誘導する「細胞内 TAGE と細胞外 TAGE の連携」が起こるかを解析する。その後、HFCS や甘味飲料の摂取による心臓・血中 TAGE 量の増加/心筋細胞障害を動物実験で検証する。甘味飲料が引き起こす心疾患について、新たな概念を提唱することで健康寿命の延伸に寄与し、栄養学・健康科学研究の発展に貢献することを目指した。

3. 研究の方法

(1) 新生仔ラットの心筋細胞 (以下、「心筋細胞」) を回収して、 3.0×10^5 cells/mL の密度でディッシュに播種し、24 時間培養して安定化させた後、さらに線維芽細胞抑制剤を添加して 48 時間培養する。この状態の細胞を用いて、以下の実験を行った。

17.5 mM の高ブドウ糖培地で培養する心筋細胞に対して、0、1、2、4 mM の GA を添加し、顕微鏡観察による拍動計測、WST-8 法による細胞生存率算出、抗 TAGE 抗体および Slot blot (SB) 法による細胞内 TAGE 定量、抗 TAGE 抗体を用いた免疫染色を行った。同時に、4 mM の GA を添加し、0、3、6、12、24 時間ごとの拍動、細胞生存率、細胞内 TAGE 定量、抗 TAGE 抗体による細胞免疫染色を行った。続いて、4 mM GA 添加して 0、3、6、12 時間後のオートファジー関連蛋白質 microtubule-associated protein light chain 3 (LC3) -I および II の発現/産生を Western blot (WB) 法により解析し、LC3-II/LC3-I の比率を算出した。同時に、GA の阻害剤であるアミノグアニジン (AG) を 16 mM で 2 時間前処理した心筋細胞に 2 mM の GA を添加し、24 時間後をエンドポイントとして、上記の実験に準じて、拍動、細胞生存率、細胞内 TAGE 量、LC3-I および LC3-II の発現/産生を解析した。

5.6 mM の通常ブドウ糖培地で培養する心筋細胞に対して、マニトール、ブドウ糖、果糖をそれぞれ 30 および 50 mM 添加して、120 時間培養した (24 時間ごとに培地交換をし、通算で 120 時間培養)。24 時間ごとに、顕微鏡観察下で拍動を計測し、120 時間のエンドポイントとして、WST-8 法により細胞生存率を測定し、さらに SB 法により細胞内 TAGE 定量を行った。

5.6 mM の通常ブドウ糖培地で培養する心筋細胞に、0 および 4 mM GA を添加し、0、3、6 時間後の拍動を観察した。6 時間をエンドポイントとし、2 次元電気泳動用ライセートを調製、蛋白質 50 μ g 分のライセートと抗 TAGE 抗体を用いて、独立して 2 回、蛋白質を 2 次元電気泳動で分離および抗 TAGE 抗体による、TAGE 化蛋白質の解析を行った。この解析を行うにあたり、「0 mM GA サンプル vs 4 mM GA サンプル」の比較を行うと同時に、「抗 TAGE 抗体により処理した PVDF vs 抗体中和液で処理した PVDF」の比較を行い、TAGE 化蛋白質である可能性が高いスポットを選別した。

5.6 mM の通常ブドウ糖培地で培養する心筋細胞に対して、正常な Wister/ST ラットの血中 TAGE の 50 および 100 倍に相当する、500 および 1000 μ g/mL の TAGE 化ウシ血清アルブミン (TAGE-BSA) を添加し、24 および 48 時間後の拍動を計測し、48 時間をエンドポイントとして、細胞生存率を測定した。

(2) ヒト正常心臓線維芽細胞 (市販品を購入。以下、「心臓線維芽細胞」) を 1.0×10^4 cells/cm² で専用培地 (8 mM の高ブドウ糖および線維芽細胞増殖因子配合) に、0、0.5、1、1.5、2 mM の GA を添加し、(1) の方法に準拠して、細胞生存率および SB 法による TAGE 定量を行った。同時に、健康人の血中 TAGE 量の 100 倍以上に相当する 1000 μ g/mL の TAGE-BSA を添加し、24 時間をエンドポイントとして、(1) の実験に準じて、細胞生存率を測定した。

(3) (1) の実験のための予備試験として、5.6 mM の通常ブドウ糖培地で培養する SD ラット初代培養肝実質細胞に対し、25 mM の果糖を添加 (対照群には 25 mM のマニトールを添加) し、120 時間培養した (24 時間ごとに培地交換をして、通算で 120 時間培養)。120 時間をエンドポイントとして、SB 法で細胞内 TAGE 量を測定した。

(4) 10%HFCS 水溶液を、11 週齢の Wister/ST ラットに 13 週間摂取させた。13 週目をエンドポイントとして、安楽死させ、心臓採血を行い、さらに心臓、肝臓、腎臓、脳を摘出した。血液から血清を調製し、外部委託により、ヒトの生化学的検査項目に準じる項目を解析した。同時に、ELISA 法で血中 TAGE を定量した。SB 法により心臓、肝臓、腎臓、脳の TAGE 定量を行った。SB 法

による組織内 TAGE 定量の改良を検討するため、Wister/ST ラットの近縁系統である Wister ラット (11 週齢) を 8 週間飼育して、上記実験に準じて、血中 TAGE の定量、肝臓および腎臓の TAGE 定量を行った。

(5) 我々は、肝臓において生成する 1,5-アンヒドロ-D-果糖から、AGEs が生成する可能性を提唱しており、これを 1,5-AF-AGEs と命名していた。1,5-AF-AGEs に対する抗体を作製し、一方で、ヒト株化肝実質細胞 HepG2 に 1,5-アンヒドロ-D-果糖を添加して、現在 TAGE 定量のために確立した SB 法により、HepG2 細胞内 1,5-AF-AGEs を定量した。この実験は、1,5-AF-AGEs の存在を証明するだけでなく、現在の SB 法により、TAGE 以外の AGEs を定量することが可能であるかを検討し、現行法の SB 法よりも検出感度を高めた方法を考案するためのデータ収集を目的とした。

(6) 心筋細胞と同じ横紋筋に属するマウス株化骨格筋筋芽細胞 C2C12 を 5.6 mM の通常ブドウ糖培地に 1.9×10^4 cells/cm² で播種して 24 時間後に 0、0.5、1、1.5、2 mM の GA を添加、24 時間をエンドポイントとして、(1) に準じて細胞生存率と細胞内 TAGE 定量を行った。次に、8 mM の AG を 2 時間前処理して 0、1、1.5 mM の GA を添加し、24 時間をエンドポイントとして、細胞生存率と細胞内 TAGE 定量を行った。脂肪肝炎モデルマウスを外部委託して作製し、その血中 TAGE を測定した。肝臓に炎症および線維化が引き起こされたマウスの血中 TAGE 量の、約 2、5、10 倍の TAGE-BSA を添加して 24 時間をエンドポイントとして、細胞生存率を WST-8 法で解析した。

4. 研究成果

(1) の実験の結果、心筋細胞は細胞内 TAGE 生成依存的に拍動低下と細胞生存率低下を引き起こした (図 1, 2)。AGEs 生成阻害剤である AG 前処理により、拍動低下、細胞生存率低下および TAGE 生成が阻害されたことから、細胞内 TAGE こそが、拍動低下、細胞死を引き起こすことが証明された。心筋細胞に TAGE が生成すること、それにより拍動と細胞死が引き起こされることを初めて明らかにしたものであり、心筋細胞内 TAGE が直接的に心臓機能を低下させる可能性があることを示唆するものである。4 mM GA 添加 3 時間の時点で、拍動は約 50%に、細胞生存率は 64%に低下した (図 2a, b)。6 時間の時点では、細胞生存率は 39%であったが、拍動は完全に停止した (図 2a, b)。このことから、拍動の停止は、すべてが細胞死によるものではなく、生細胞においても拍動低下が引き起こされていることが示唆された。また、TAGE 生成をした心筋細胞において、オートファジー初期段階において低下することが知られる、LC3-II/LC3-I の比率低下が引き起こされた (図 3) ことから、細胞内 TAGE はオートファジーを阻害する可能性があることを示唆した。これらの成果は、*Scientific Reports* 9(1) 2121(2019)において発表した。ただし、論文発表の時点では、報告者は、細胞内 TAGE 生成が、拍動低下と細胞死を、ほぼ同時に引き起こすという考察を行ったが、最終年度の実験により、この考察に修正を加える必要があるとの考えに至った (後述)。

の実験の結果、通常ブドウ糖培地で培養する心筋細胞は、30 mM のブドウ糖あるいは果糖を添加して 120 時間経過しても、拍動低下や細胞死を引き起こさなかった。一方で、50 mM のブドウ糖あるいは果糖を添加して 120 時間後には、拍動が約 50%に低下したが、細胞死は引き起こされなかった。後者の細胞内 TAGE 量を定量したところ、の実験における 4 mM GA 添加 3 時間における心筋細胞内 TAGE 量とほぼ同じ値であった。心筋細胞内の拍動は、50 mM のブドウ糖あるいは果糖添加により、約 50%に低下した。これは 4 mM の GA 添加 3 時間後と同じ状態を再現できたと考えられる。しかしながら、WST-8 法で解析する細胞生存率のみは再現できなかった。また、細胞内 TAGE は 50 mM のブドウ糖および果糖添加により増加傾向にあった。細胞生存率について再現できなかった点について今後検討をしなければならないが、生理的な条件の範囲内と言える、50 mM のブドウ糖あるいは果糖添加という条件により、細胞内 TAGE の生成・蓄積が増加する傾向を示し、それともなう拍動低下の現象を再現できたことにより、HFCS をはじめとする甘味飲料の過剰摂取により、心筋細胞内に TAGE が生成・蓄積し、その結果として心筋細胞の拍動低下が起こり、心臓機能低下を誘導する可能性があることを示唆した。

の実験の結果、5.6 mM の通常ブドウ糖培地で培養した心筋細胞は、4 mM の GA を添加されることにより、拍動は 3 時間後に約 50%になり、6 時間後には完全に停止した。それに対し、細胞生存率は 3 および 6 時間後において低下しなかった。における、17.5 mM の高ブドウ糖培地で培養した心筋細胞に対する 4 mM の GA 添加実験と比較して、拍動については同じ傾向を示したが、細胞生存率において大きく異なる結果となった。この点についてデータを解析したところ、17.5 mM の高ブドウ糖培地で培養した心筋細胞は、WST-8 法における 450 nm の波長吸収の値が、5.6 mM の通常ブドウ糖培地で培養した心筋細胞のそれよりも数倍になることがわかった。この事実は、心筋細胞を 17.5 mM の高ブドウ糖培地で培養すると、5.6 mM の通常ブドウ糖培地で培養する心筋細胞に比べて、細胞内ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NADH) が増加することを示した。WST-8 試薬は NADH と反応してホルマゼン色素を産生し、WST-8 法はこの色素の量を測定することにより、生細胞の存在比率を算出する。17.5 mM の高ブドウ糖培地で培養する心筋細胞に GA を添加すると、TAGE 生成・蓄積依存的に、GA 濃度依存的および GA 添加時間経時的に NADH 産生量が減少することが明らかになった。対して、5.6 mM の通常ブドウ糖培地で培養する心筋細胞では、細胞内 NADH の産生量をもともと低く、GA を添加して 3 および 6 時間後において

も、NADH の低下が起こらないことが分かった。そのため、細胞生存率の算出には WST-8 法だけでなく、フローサイトメトリー解析や、死細胞から放出される乳酸脱水素酵素 (LDH) 量の解析なども組み合わせることが重要であるとの結論に至った。そして、GA 添加実験においても、まず拍動の低下が起こり、その後に細胞死が起こる可能性が示唆された。0 および 4 mM の GA 添加後 6 h の心筋細胞ライセート中のタンパク質を 2 次元電気泳動で分離し、抗 TAGE 抗体および中和化抗体を用いて WB 解析した画像を比較した結果、等電点 7~10、分子量 20~200 kDa の TAGE 化蛋白質のスポットを 5 つ検出した。今回得られたデータをもとに、質量分析による解析を進めることにより、今後、心筋細胞内に生成する TAGE 化蛋白質を初めて明らかにすることが期待される。

の実験の結果、生活習慣病患者において血中 TAGE レベルが上昇していたとしても、心筋細胞に対して直接的に拍動低下や細胞死を引き起こさないことが明らかとなった。同時に、in vitro の GA 添加実験において引き起こされた細胞死は、細胞内 TAGE により引き起こされており、細胞外へと逸脱 / 漏出した TAGE が、受容体を介してさらなる細胞死を引き起こしたわけではないことが明らかとなった。

(2) の実験の結果、心臓線維芽細胞も心筋細胞と同様に細胞内 TAGE を生成することおよび、TAGE 生成量依存的に細胞生存率が低下することがわかった。心臓線維芽細胞は、心筋細胞が障害を受けた場合や壊死を起こした場合に、心臓線維芽細胞に分化して、心臓を保護する機能をもつ。しかしながら、心臓線維芽細胞も心筋細胞と同様に細胞内 TAGE が生成・蓄積し、それにとめない細胞死を引き起こすことから、TAGE により引き起こされる心疾患のメカニズムは、心筋細胞の拍動低下や細胞死を引き起こすファーストヒットと、心臓線維芽細胞の細胞死により、「心筋細胞障害に対する防御機構」が働かないセカンドヒットとの 2 つの要因により誘導されている可能性がある。これは、我々が科研費申請段階で立てた「心筋細胞内への TAGE 生成が、心臓疾患を引き起こす」という仮説を、さらに発展させた仮説の構築を可能とする。また、心筋細胞と同じく、心臓線維芽細胞においても、非生理的な高濃度の TAGE-BSA が細胞死を引き起こさなかったことから、GA 添加実験による心臓線維芽細胞の細胞死は、細胞内 TAGE の生成・蓄積が原因であることが明らかとなった。これは、血中 TAGE が高濃度であっても、心臓線維芽細胞に対して、直接的な細胞死を引き起こすわけではないことを示唆する。ただし、心臓線維芽細胞には TAGE の受容体である RAGE が発現しているため、細胞内へのシグナル伝達を介して、細胞障害を引き起こしている可能性はある。

(3) の実験の結果、in vitro レベルの実験において、高果糖培地で培養する初代培養正常肝実質細胞に、TAGE が生成・蓄積することを明らかにした。これまで、株化肝実質細胞を用いた実験は報告されている。しかし、この実験は、初代培養細胞を用いたという点において、初めての報告である。この実験の成功により、高果糖が細胞内 TAGE 生成を促進するという従来説の証明ができ、さらには初代培養心筋細胞においても、高ブドウ糖 / 高果糖培地で細胞内 TAGE 生成を引き起こすための条件検討をする上で、貴重なデータを得ることができた。この研究成果は、*Nutrients* 11(7) 1612 (2019)において発表した。

(4) の実験の結果、11 週齢の Wister/ST ラットに 10%HFCS を摂取させると、肝臓内 TAGE の生成・蓄積の増加と血中 TAGE の増加が引き起こされた (*Nutrients* 11(7) 1612 (2019))。ただし、肝臓の組織切片の解析より、脂肪滴や線維化が認められなかったため、脂肪肝などの病的な所見を示す段階ではないと考えられた。この理由につき、脂肪肝を引き起こすレベルの TAGE 量が生成・蓄積していなかったか、TAGE の生成・蓄積のみでは脂肪肝や脂肪肝炎を引き起こすことはできず、脂肪の過剰摂取が必要とされることが考えられた。一方で、心臓内 TAGE は、増加傾向を示したものの、有意な増加ではなかった (論文未発表)。Wister/ST ラットの近縁系統である Wister ラット (11 週齢) に 10%HFCS を 8 週間摂取させる実験においても、肝臓内の TAGE 生成・蓄積の増加と血中 TAGE の増加が引き起こされた (*Nutrients* 13(1) 80 (2021))。なお腎臓内 TAGE の定量を行ったが、現在の SB 法では TAGE を検出することができなかった。肝臓は TAGE 生成の主たる臓器であるので、生成・蓄積する TAGE 量が他の臓器よりも多いと推測された。

(5) の実験の結果、1,5-アンヒドロ-果糖は、HepG2 内で 1,5-AF-AGEs を生成することを、初めて明らかにした。また、現在の SB 法により、TAGE 以外にも、1,5-AF-AGEs を定量することが可能であることが明らかとなった。この研究成果は、*Scientific Reports* 9(1) 19094 (2019)において発表した。

(6) の実験の結果、マウス株化骨格筋芽細胞 C2C12 は、GA 濃度依存的に細胞生存率が低下し、TAGE 生成・蓄積が増加した。8 mM の AG 前処理により、細胞生存率の低下および細胞内 TAGE 生成を完全に阻害することができた。これは、GA 添加による細胞死が、TAGE 生成により引き起こされたことを示唆する。また、生理的濃度の 50 倍以上の TAGE-BSA を添加しても、C2C12 に細胞死が引き起こされなかったことから、血中 TAGE レベルが上昇しても、筋芽細胞の細胞死を引き起こすことはないことが示唆された。これらの研究成果は、*Diabetology & Metabolic Syndrome* 12 54 (2020)において報告され、筋芽細胞内に TAGE が生成・蓄積しうること、筋芽細胞の細胞死が筋肉の萎縮を招く可能性があることを社会に警鐘することができた。さらに心疾患との関連では、近年、臨床研究において、患者本人から回収した筋芽細胞でシートを形成し、心臓に接着させて心筋細胞の代替として機能させる再生医療手術が挙げられる。生活習慣病の患者においては、上記の手術のために筋芽細胞の回収を試みても、細胞数が健常人よりも減少している可能性や、筋芽細胞が心臓に接着した後に、高ブドウ糖 / 高果糖を摂取する生活を続ける

ことで、筋芽細胞が細胞死を引き起こせば、心臓機能の回復の目的が達せられない可能性があることが推察される。

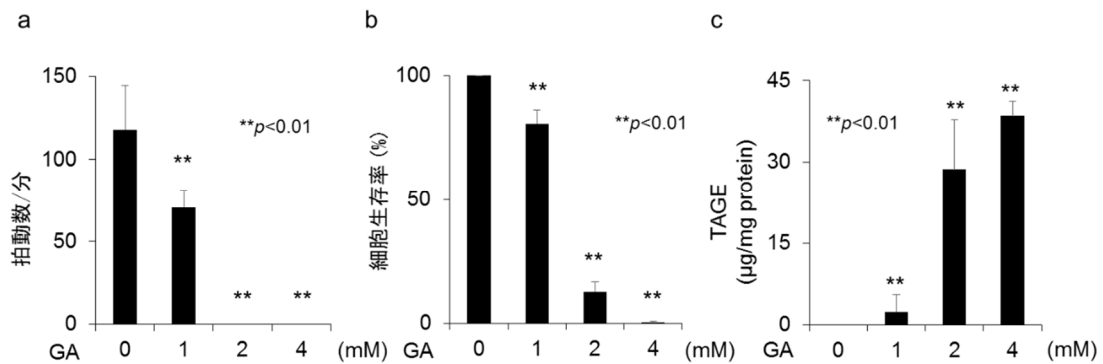


図 1. GA 添加 24 時間後の拍動数/分、細胞生存率および細胞内 TAGE 量。(a)顕微鏡観察で測定した拍動数/分、(b)WST-8 法による細胞生存率、(c)Slot blot (SB)法による細胞内 TAGE 量 (a-c) テューキー検定を用いて、有意水準 $p < 0.05$ とした (*Sci. Rep.* 9(1) 2121 (2019) 改変)。

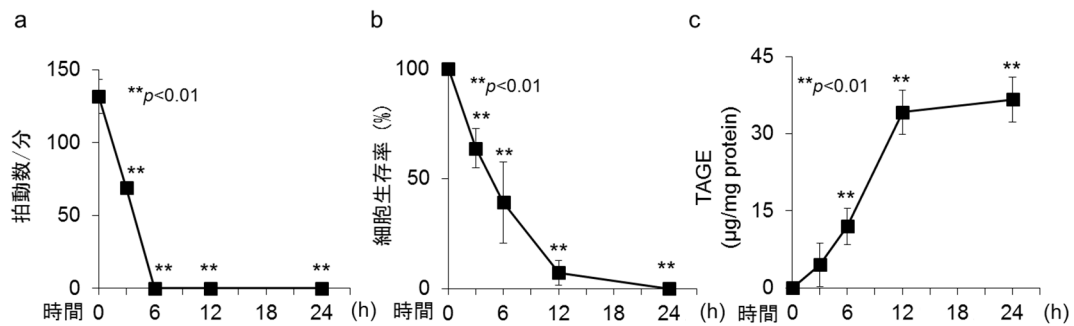


図 2. GA 添加 0、3、6、12、24 時間後の拍動数/分、細胞生存率および細胞内 TAGE 量。(a)顕微鏡観察で測定した拍動数/分、(b)WST-8 法による細胞生存率、(c)Slot blot (SB)法による細胞内 TAGE 量。(a-c) テューキー検定を用いて、有意水準 $p < 0.05$ とした (*Sci. Rep.* 9(1) 2121 (2019) 改変)。

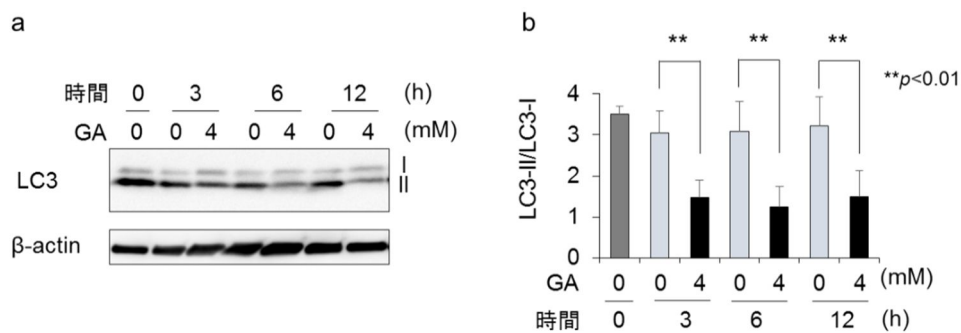


図 3. 0 および 4 mMGA 添加 0、3、6、12 時間後の LC3-I および LC3-II の発現 / 産生。(a)LC3-I および LC3-II の Western blot 解析。(b)LC3-II/LC3-I の比率。(a,b) テューキー検定を用いて、有意水準 $p < 0.05$ とした (*Sci. Rep.* 9(1) 2121 (2019) 改変)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Takanobu Takata, Akiko Sakasai-Sakai, Jun-ichi Takino, Masayoshi Takeuchi	4. 巻 11
2. 論文標題 Evidence for Toxic Advanced Glycation End-Products Generated in the Normal Rat Liver	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 1612
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu.11071612	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Akiko Sakasai-Sakai, Takanobu Takata, Hirokazu Suzuki, Ikuro Maruyama, Yoshihiro Motomiya, Masayoshi Takeuchi	4. 巻 9
2. 論文標題 Immunological evidence for in vivo production of novel advanced glycation end-products from 1,5-anhydro-D-fructose, a glycogen metabolite.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19094
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-46333-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 逆井（坂井）亜紀子, 高田尊信, 鈴木宏一, 丸山征郎, 田中賢治, 本宮善恢, 竹内正義	4. 巻 26
2. 論文標題 第3のグリコゲン代謝物1,5-アンヒドロ-D-フルクトース（1,5-AF）の謎を探る	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本未病学会雑誌	6. 最初と最後の頁 67-72
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takanobu Takata, Akiko Sakasai-Sakai, Tadashi Ueda, Masayoshi Takeuchi	4. 巻 9
2. 論文標題 Intracellular toxic advanced glycation end-products in cardiomyocytes may cause cardiovascular disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2121
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-39202-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Akiko Sakasai-Sakai, Takanobu Takata, Jun-ichi Takino, Masayoshi Takeuchi	4. 巻 11
2. 論文標題 The relevance of toxic AGEs (TAGE) cytotoxicity to NASH pathogenesis: A Mini-Review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu.11020462	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Masayoshi Takeuchi, Akiko Sakasai-Sakai, Takanobu Takata, Jun-ichi Takino, Yoshiki Koriyama, chigusa Kikuchi, Ayako Frukawa, Kentaro Nagamine, Takamitsu Hori, Tamihide Matsunaga	4. 巻 11
2. 論文標題 Intracellular Toxic AGEs (TAGE) Triggers Numerous Type of Cell Damage	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom11030387	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shinya Inoue, Takanobu Takata, Yusuke Nakazwa, Yuka Nakamura, Xin Guo, Sosuke Yamada, Yasuhiro Ishigaki, Masayoshi Takeuchi, Katsuhito Miyazawa	4. 巻 13
2. 論文標題 Poteintial of an Interorgan Network Mediated by Toxic Advanced Glycation End-Products in a Rat Model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13010080	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Akiko Sakasai-Sakai, Takanobu Takata, Masayoshi Takeuchi	4. 巻 21
2. 論文標題 Intracellular Toxic Advanced Glycation End-Products Promote the production of Reactive Oxygen Species in HepG2 Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4861
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21144861	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takanobu Takata, Akiko Sakasa-Sakai, Masayoshi Takeuchi	4. 巻 12
2. 論文標題 Impact of intracellular toxic advanced glycation end-products (TAGE) on murine myoblast cell death	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetology & Metabolic Syndrome	6. 最初と最後の頁 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13098-020-00561-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計12件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 高田尊信, 逆井(坂井)亜紀子, 竹内正義
2. 発表標題 心筋細胞内毒性終末糖化産物 (Toxic AGEs) が心血管疾患を発症させる
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹内正義, 逆井(坂井)亜紀子, 高田尊信, 鈴木宏一, 丸山征郎, 田中賢治, 本宮善恢
2. 発表標題 Glycogen代謝中間体1,5-Anhydro-D-fructose由来新規AGEsの免疫学的証拠
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹内正義, 逆井(坂井)亜紀子, 高田尊信, 鈴木宏一, 丸山征郎, 田中賢治, 本宮善恢
2. 発表標題 第3のグリコーゲン代謝物1,5-アンヒドロ-D-フルクトース (1,5-AF) の謎を探る
3. 学会等名 第26回未病システム学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高田尊信, 逆井(坂井)亜紀子, 竹内正義
2. 発表標題 Toxic AGEs (TAGE) 生成・蓄積が引き起こす心筋細胞障害
3. 学会等名 第21回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高田尊信, 竹内正義, 逆井(坂井)亜紀子, 兵庫秀幸, 神野正雄
2. 発表標題 血中Toxic AGEs (TAGE) は生活習慣病予防/健康寿命延伸の新規バイオマーカー
3. 学会等名 第19回日本抗加齢医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高田尊信
2. 発表標題 TAGEの生成・蓄積により誘導されるラット初代培養心筋細胞障害
3. 学会等名 金沢医科大学医学会第54回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹内正義, 逆井(坂井)亜紀子, 高田尊信
2. 発表標題 Toxic AGEs (TAGE) は新規未病マーカー
3. 学会等名 第25回日本未病システム学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹内正義、逆井（坂井）亜紀子、高田尊信、瀧野純一、郡山恵樹、菊池千草、古川絢子、長嶺憲太郎、堀隆光、松永民秀
2. 発表標題 細胞内Toxic AGEs (TAGE) の生成・蓄積は各種細胞障害のトリガーとなる
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 逆井（坂井）亜紀子、高田尊信、竹内正義
2. 発表標題 Intracellular toxic advanced glycation end-products promote the production of reactive oxygen species in HepG2 cells
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 逆井（坂井）亜紀子、高田尊信、鈴木宏一、丸山征郎、田中賢治、本宮善恢、竹内正義
2. 発表標題 グリコーゲン代謝物1,5-アンヒドロ-D-フルクトース (1,5-AF)由来AGEsを捉える
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高田尊信、逆井（坂井）亜紀子、鈴木宏一、丸山征郎、田中賢治、本宮善恢、竹内正義
2. 発表標題 グリコーゲン代謝中間体1,5-Anhidro-D-fructose (1,5-AF) の生理的意味合い
3. 学会等名 第20回日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹内正義、逆井（坂井）亜紀子、高田尊信、鈴木征郎、田中賢治、本宮善恢
2. 発表標題 血糖コントロールマーカー1,5-AG前駆体1,5-Anhydro-D-fructose (1,5-AF) 由来新規AGEsの生理作用
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------