

AGEs・RAGE と血管病変

山岸 昌一

要 旨：慢性的な高血糖状態では、循環血液中や組織で終末糖化産物(advanced glycation end products, 以下 AGEs)が促進的に形成、蓄積される。AGEs は、細胞表面受容体である receptor for AGEs (RAGE) によって認識され、酸化ストレスや炎症反応を惹起させて血管障害に関与することが推定されている。AGEs-RAGE 系の長期間にわたる活性化は、「高血糖の記憶(metabolic memory)」の主体であると考えられる。AGEs-RAGE 系を阻害することで糖尿病患者における血管合併症の進展を抑えることができるかもしれない。

(J Jpn Coll Angiol, 2010, 50: 555-559)

Key words: AGEs, RAGE, oxidative stress, diabetic vascular complications

はじめに

2007 年度の糖尿病実態調査により、わが国には予備軍まで含めて推定 2,210 万人の糖尿病患者が存在することが明らかとなった。今や成人の約 20%が何らかの糖代謝の異常をもつ時代を迎えたことになる。これに伴い、大小血管合併症をかかえた患者数も激増の一途を辿っている。糖尿病は、インスリンの分泌障害や標的臓器における作用不全によって慢性の高血糖が引き起こされる代謝疾患群である。しかしながら、患者の QOL と生命予後の観点からみれば、糖尿病は心血管病であるともいえる。事実、糖尿病腎症は 1998 年以降新規透析導入の原因疾患の第 1 位を占め、その罹患人口は増加の一途を辿っているし、網膜症によっても年間約 4,000 人の方が失明に至っている。また、糖尿病患者の約 40~50%の方が心筋梗塞や脳血管障害等の心血管系の疾患が原因で死亡したり、寝たきりや認知症に陥っているのが現状である。さらに糖尿病では、健康で若々しく過ごせる寿命「健康寿命」が男女とも約 15 年短いことも知られている。したがって、糖尿病においては、心血管イベントを含めた血管合併症を未然に防いでいくことが治療戦略上、重要な課題であると考えられる。

本稿では、終末糖化産物(advanced glycation end products,

以下 AGEs)とその受容体である RAGE(receptor for AGEs)に焦点を当て、糖尿病性血管合併症の進展メカニズムについて概説するとともに、血管症阻止を目指した治療戦略に関しても触れていく。

Metabolic memory

ごく最近、糖尿病性血管合併症の病態を考えるうえで興味深い報告がなされた。DCCT 試験を follow-up した EDIC-DCCT 研究によれば、1 型糖尿病患者の初期 6.5 年間の血糖コントロールが不良であると、その後血糖コントロールの改善が図られても、血管合併症の進行を十分には抑えられないことが明らかにされた。実際、DCCT 期間中血糖コントロールが不十分であった通常療法群では、初期からの血糖コントロールが図られた強化療法群に比して、DCCT 終了後 8 年間にわたり細小血管症の進展リスクが高く、11 年後の心血管イベント、死亡のリスクも 2 倍以上となることが報告されている¹⁾。これらの事実は、糖尿病患者においては、ある程度の期間高血糖に曝露されてしまうと生体がそれを「高血糖のつけ・借金」として記憶し、その後血糖コントロールを行っても必ずしも血管合併症の進展が抑えられないことを意味している。つまり、ヒトの糖尿病性血管合併症においても実験動物同様「高血糖の記憶(metabolic memory)」という

現象が存在することが示唆される。さらに2型糖尿病患者においてもUKPDS33の10年間にわたるfollow-up研究であるUKPDS80により、初期からの厳格な血糖管理が長期にわたり血管合併症に対して抑制的に作用し、いわゆる遺産効果(legacy effect)を及ぼしていることが明らかにされている²⁾。AGEsは、血糖コントロールの程度とその持続期間により不可逆的に生体内で生成、蓄積され、一度形成されるときわめてゆっくりにしか代謝されないため、‘metabolic memory’や‘legacy effect’という現象を最もよく説明できる物質だといえる。つまり、初期からの血糖コントロールが厳格であると、AGEsの形成が低く抑えられ、その後の血管合併症の進展にブレーキがかかり、legacy effectが観察されるのであろう。

糖尿病性血管合併症における AGEs-RAGE系の関与

グルコースなどの還元糖は蛋白質のアミノ基と非酵素的に反応してSchiff塩基、アマドリ化合物を形成する。その後この反応は緩徐にはあるが、不可逆的な脱水、縮合を繰り返し特有の蛍光を持つ黄褐色の物質、AGEを形成するに至る。近年、AGEはグルコースからだけでなく、グルコースの自動酸化および分解産物より生成したグリオキサール、メチルグリオキサール、3-デオキシグルコソン等のジカルボニル化合物やグリセルアルデヒドやグリコールアルデヒド等の α -ヒドロキシアルデヒドからも生成されることが報告されてきている³⁾。慢性的な高血糖状態では、循環血液中や組織でAGEsが促進的に形成、蓄積され、臓器障害に関与することが推定されている³⁾。さらに、AGEs自身によりRAGEの発現が亢進することも報告されている⁴⁾。AGEs-RAGE系の持続的な活性化が、長期にわたるmetabolic memoryやlegacy effectを形作っていることが予想される。

AGEsは、内皮細胞上に存在する受容体RAGEによって認識された後、NADPHオキシダーゼを活性化させ細胞内酸化ストレスの産生を促し、NF- κ Bの活性化を介してさまざまなサイトカインや増殖因子の分泌、接着因子の発現亢進を誘導する³⁾。また、AGEs-RAGE系によってもたらされる酸化ストレスの産生亢進は一酸化窒素(NO)を不活性化させ、炎症反応や血栓傾向をさらに増悪させて動脈硬化症の進展に関わるものと考えられる。

加えてAGEsは、内皮細胞における血管内皮増殖因子(VEGF)のオートクライン産生を促進させて、病的血管

新生を誘導する⁵⁾。近年、VEGFが動脈硬化巣における粥腫の増大に関与することが報告された。さらに、粥腫内での血管新生を抑えることで動脈硬化症の進展が抑えられることも明らかとなってきた。これらの事実は、AGEs-RAGE系がVEGFの産生亢進を介して粥腫内での血管新生を促しプラーク内の炎症を増悪させ、粥腫の増大や粥腫内の出血などにも関与する可能性を示唆している。

さらにAGEs-RAGE系は、内皮細胞におけるプロスタサイクリン(PGI₂)の産生を抑える一方、プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1(PAI-1)の*de novo*合成を促進し、線溶活性を阻害して血栓の安定化にも関与する⁶⁾。AGEsは血小板の凝集を高めるとともに、組織因子の産生亢進を介して凝固系のカスケードを促進させることも知られている。

また、AGEsにより酸化、糖化変性をうけたLDLは、スカベンジャー受容体などによって認識され、マクロファージの泡沫化を促進する。泡沫化したマクロファージからはさまざまなケモカインや増殖因子が分泌され、平滑筋細胞の遊走・増殖やさらなる単球の内皮下への侵入を促進させる⁷⁾。AGEsは、血管壁細胞に作用して骨芽細胞への分化を促し、動脈硬化巣における石灰化病変の発症にも関与することが想定されている³⁾。

高血糖下では、(1)ジアシルグリセロールの*de novo*合成が亢進し、protein kinase C- β (PKC β)が活性化されたり、(2)ポリオール経路が亢進して細胞内にソルビトールやフルクトースが蓄積することなどが知られている³⁾。PKC β の活性化は、NADPHオキシダーゼの活性を亢進させ、AGE-RAGE系とクロストークして血管障害を増強することが予想される。また、フルクトースはグルコースに比べ10倍以上強いグリケーション活性を持ちうることから、フルクトースによる細胞内蛋白のAGEs化が血管障害に関わるかも知れない。

大量の可溶性RAGE(soluble form of RAGE, 以下sRAGE)を外因性に投与してAGEs-RAGE系をブロックすることで、糖尿病モデル動物における動脈硬化症の発症・進展が抑えられることが報告されている⁴⁾。また、RAGEノックアウトマウスでは、バルーン障害後のリモデリングが抑制される。さらに糖尿病患者においては、血糖コントロールの悪化に比例して動脈硬化巣におけるRAGEの発現亢進が認められること、RAGE発現レベルとプラーク内の炎症細胞浸潤の程度やマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)活性が相関することなどが見いだされてきている⁴⁾。

AGEs-RAGE 系とレニン・アンジオテンシン系 (RAS) のクロストーク

われわれは最近, AGEs-RAGE 系による酸化ストレスの産生亢進がレニン・アンジオテンシン系(RAS)を活性化させて血管障害をひきおこすだけでなく, RAS の活性化がやはり NADPH オキシダーゼ由来の酸化ストレスを惹起させ AGEs の産生や RAGE の発現を増強して臓器障害を増悪させることを明らかにした⁸⁾。これらの事実は, RAS 阻害剤による臓器保護作用の一部に AGEs-RAGE 系のブロックが関わっていることを示唆している。

血管障害マーカーとしての AGEs と sRAGE

血中の AGEs レベルは, 2 型糖尿病患者において内皮機能障害の独立した危険因子であることが報告されている。さらに血中 AGEs レベルが, 女性の 2 型糖尿病や非糖尿病患者において 18 年後の心血管イベント死を予測する独立した因子であることも明らかにされた⁹⁾。また, 1 型糖尿病患者では, 血中の AGEs レベルが左室拡張障害, 血管の stiffness と関連することも知られている。

最近われわれは, (1)2 型糖尿病患者において, 血中の AGEs と sRAGE レベルが上昇し, これらが monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)などのケモカインレベルと相関すること, (2)sRAGE が, 血中 tumor necrosis factor- α (TNF- α)や可溶性 vascular cell adhesion molecule-1(sV-CAM-1)レベルとも相関し, 冠動脈合併糖尿病患者では, その上昇の程度が顕著であること, (3)非糖尿病患者においても血中の AGEs と sRAGE レベルとが相関し, AGEs レベルと血栓マーカーである PAI-1 や fibrinogen レベルとの間にも正の相関があることなどを見いだしている¹⁰⁻¹²⁾。血中 sRAGE のレベルは, 循環中の AGEs をデコイとしてトラップできる濃度の 1/1000~1/5000 程度しか存在しないことから, sRAGE は, 組織の RAGE の発現を反映して上昇し, 血管障害の程度を予測させる新たなバイオマーカーとなりうるかもしれない。さらに, われわれはグリセルアルデヒド等の α -ヒドロキシアルデヒドに由来する AGEs が食後高血糖のスパイクに伴って形成され, 内皮細胞障害を招き血栓傾向を惹起しうることを見いだしている。グリセルアルデヒドに由来する AGEs は, 過去 2~3 カ月間の食後高血糖の程度を反映する新たな診断マーカーとなりうるかもしれない¹³⁾。

食事由来 AGEs と血管障害

AGEs は, 酸化ストレスや炎症, 高血糖下で内因性に産生されるだけでなく, 外因性に食品中からも摂取される。最近の報告によれば, 食事由来 AGEs のうち約 6~7% は, 生体内にある程度の期間残存することが明らかにされた¹⁴⁾。食事記録とインタビューから推定された AGEs 摂取量と血清 AGEs レベルとが正の相関を示すこと, 調理法を指導して低 AGEs 食を取るよう指示すると血清 AGEs レベルは約 4 週間後に前値の約 2/3 程度にまで低下すること, また, それに伴い血管障害や炎症マーカーのレベルが低下することなどが報告されている。これらの事実は, 食事由来の AGEs 摂取量を減らすことで臓器障害を抑制できる可能性のあることを示唆している。

おわりに

辞書で「rage」を引くと, 「些細なことから急に怒りを爆発させて切れた状態になること」とある。本来は, 神経発生や分化, 組織修復に関わる high mobility group box 1 (HMGB1) (alarmin, amphoterin と呼ばれる) の受容体として機能すべき RAGE が, 高血糖や加熱調理した AGEs リッチな食品を口にするとといった些細なこと(?) から AGEs の情報伝達を担う受容体へとシフトし, 延々と続く激しい組織障害を媒介する受容体へと変貌していく様がこの言葉から窺い知れる。「一度生体内で形成されるとなかなか代謝されず組織に長くとどまる AGEs」と「AGEs により持続的にその発現が亢進する RAGE」が ‘metabolic memory’ の本体であると考えれば, 「RAGE」という呼称はまさに病態の本質をついたネーミングともいえる。

最近 Steno グループから, 2 型糖尿病患者を対象にした集学的治療の成績が報告された。それによると血糖コントロール以外に, 高血圧や脂質異常症の管理を行い, 定期的な運動と禁煙を患者に指示して食事療法を徹底させることで, 心血管系イベントの発症を半減できることが明らかにされた。しかもこれらの効果も, 介入試験終了後, 数年間持続するという¹⁵⁾。以上のことから, 集学的なリスク管理の恩恵にも AGEs-RAGE 系の抑制を介した legacy effect が関与しているのかもしれない。

文 献

- 1) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1

- diabetes. *N Engl J Med*, 2005, **353**: 2643–2653.
- 2) Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, **359**: 1577–1589.
 - 3) Yamagishi S, Imaizumi T: Diabetic vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy. *Current Pharm Des*, 2005, **11**: 2279–2299.
 - 4) Yamagishi S, Nakamura K, Matsui T: Receptor for advanced glycation end products (RAGE): a novel therapeutic target for diabetic vascular complication. *Curr Pharm Des*, 2008, **14**: 487–495.
 - 5) Yamagishi S, Nakamura K, Matsui T et al: Pigment epithelium-derived factor inhibits advanced glycation end product-induced retinal vascular hyperpermeability by blocking reactive oxygen species-mediated vascular endothelial growth factor expression. *J Biol Chem*, 2006, **281**: 20213–20220.
 - 6) Takenaka K, Yamagishi S, Matsui T et al: Role of advanced glycation end products (AGEs) in thrombogenic abnormalities in diabetes. *Curr Neurovasc Res*, 2006, **3**: 73–77.
 - 7) Yamagishi S, Nakamura K, Matsui T: Regulation of advanced glycation end product (AGE)-receptor (RAGE) system by PPAR-gamma agonists and its implication in cardiovascular disease. *Pharmacol Res*, 2009, **60**: 174–178.
 - 8) Yamagishi S, Nakamura K, Matsui T: Potential utility of telmisartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker with peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-gamma)-modulating activity for the treatment of cardiovascular metabolic disorders. *Curr Mol Med*, 2007, **7**: 463–469.
 - 9) Kilhovd BK, Juutilainen A, Lehto S et al: Increased serum levels of advanced glycation endproducts predict total, cardiovascular and coronary mortality in women with type 2 diabetes: a population-based 18 year follow-up study. *Diabetologia*, 2007, **50**: 1409–1417.
 - 10) Nakamura K, Yamagishi S, Adachi H et al: Serum levels of sRAGE, the soluble form of receptor for advanced glycation end products, are associated with inflammatory markers in patients with type 2 diabetes. *Mol Med*, 2007, **13**: 185–189.
 - 11) Yamagishi S, Adachi H, Takeuchi M et al: Serum level of advanced glycation end products is an independent determinant of plasminogen activator inhibitor-1 in nondiabetic general population. *Horm Metab Res*, 2007, **39**: 845–848.
 - 12) Yamagishi S, Matsui T, Nakamura K: Kinetics, role and therapeutic implications of endogenous soluble form of receptor for advanced glycation end products (sRAGE) in diabetes. *Curr Drug Targets*, 2007, **8**: 1138–1143.
 - 13) Tsunosue M, Mashiko N, Ohta Y et al: An alpha-glucosidase inhibitor, acarbose treatment decreases serum levels of glyceraldehyde-derived advanced glycation end products (AGEs) in patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Med*, 2010, **10**: 139–141.
 - 14) Yamagishi S, Ueda S, Okuda S: Food-derived advanced glycation end products (AGEs): a novel therapeutic target for various disorders. *Curr Pharm Des*, 2007, **13**: 2832–2836.
 - 15) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH et al: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, **358**: 580–591.

Role of AGEs-RAGE System in Vascular Complications in Diabetes

Sho-ichi Yamagishi

Department of Pathophysiology and Therapeutics of Diabetic Vascular Complications,
Kurume University School of Medicine, Fukuoka, Japan

Key words: AGEs, RAGE, oxidative stress, diabetic vascular complications

DCCT-EDIC Research, has revealed that original intensive therapy during the DCCT reduces the risk of cardiovascular events by about 50 % in type 1 diabetic patients 11 years after the end of the trial. Further, in the follow-up study of UKPDS33, despite an early loss of glycemic differences between original intensive therapy and conventional one, a continued reduction in microvascular risk and emergent risk reductions for myocardial infarction and death from any cause were observed in type 2 diabetic patients. These clinical studies have substantiated the concept of 'metabolic memory' in the pathogenesis of vascular complications in diabetes. Among various biochemical pathways activated under diabetic conditions, the process of formation and accumulation of advanced glycation end products (AGEs) and their mode of action are most compatible with the theory 'metabolic memory'. Further, there is a growing body of evidence that AGEs and their receptor RAGE interaction plays an important role in diabetic vascular complications. In this paper, we review the pathological role of the AGEs-RAGE axis and its therapeutic interventions in vascular complications in diabetes. (J Jpn Coll Angiol, 2010, **50**: 555–559)