

終末糖化産物 (AGEs) と AGEs 受容体 (RAGE)

岡田 瑞恵¹, 岡田 悦政²

Advanced glycation end products and receptor of advanced glycation end products

Mizue Okada¹, Yoshinori Okada²

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た advanced glycation end products (AGEs) と、その受容体である receptor of advanced glycation end products (RAGE) の関係について、近年の報告は、reactive oxygen species (ROS) の生成, 老化促進, 糖尿病, アルツハイマー症をはじめ, 様々な疾病の進行に関与することを示している。また, RAGE は AGEs の受容体でありながら, 他のタンパクとも結合するマルチリガンドである。これらは, 疾病の進行において密接に関係している。本総説においては, AGEs と RAGE の種類, 特徴について, さらに, 幾つかの疾病を例に, 最新の報告から抜粋し概説する。また, 食事から摂取される AGEs の量や体内動向, 影響などについて触れ, 食生活から AGEs の量をコントロールできるか, その可能性についても言及する。

キーワード: 終末糖化産物 (AGEs), AGEs 受容体 (RAGE), アミノカルボニル反応, アミロイド β , 糖尿病

I. はじめに

Advanced glycation end products (AGEs) は代謝過程の終末で生じる糖化した異種性の化合物であり, アミノカルボニル反応 (=メイラード反応) の後期段階の生成物として確認された。アミノカルボニル反応は, タンパクのようにアミノ基を持つ化合物と, 還元糖のように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。この一連の反応は, 食品中の成分間反応として広く知られている。従って, アミノカルボニル反応の生成物である AGEs は, 食品貯蔵期間中, また, 調理過程において容易に生成される。幾つかの影響要因はあるものの, 特に, 焼く, 揚げるなど高温で調理する際により多く生成され, また, 醤油, 味噌等のアミノカルボニル反応による褐変は, 日本の食文化の象徴であり, 食材に独特の色味, 風味を加える好ましい反応として存在している。それら, AGEs の代表的なものとしては, pentosidine,

carboxymethyllysine, pyrraline, methylglyoxal-lysine dimers など幾つかの物質が報告されている (Sharma, Kaur, Thind, Singh & Raina, 2015)。

しかしながら, アミノカルボニル反応は, 食品中の成分間反応ばかりで無く, 生体内においても同様に起こり, 当然, AGEs も生成される。周知されている例として, 臨床検査に使用される血糖マーカーである HbA1c 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た形であり, 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 (Strickland, McFarland, Murtiashaw, Thorpe & Baynes, 1984)。また, AGEs は, それ自身フリーラジカルを生じ, 様々な病変の進行に関与し, その生体内レベルは糖尿病, 老化により増加することが知られている。一連の反応の進行は, 糖尿病による末梢血管障害の要である。長い時間, 過剰なグルコースが停滞し, 体温による恒温環境下において, 血管壁または, 遊離のアミノ基とグルコースのカルボニル基による成分間反応を引き起こし, その結果, 生成された攻撃性の高い reactive oxygen species (ROS: superoxide,

¹Yms Laboratory, Ageing and Nutrition Research (Nutrition Section), ²愛知県立大学看護学部 (健康管理学)

singlet oxygen, hydroxyl radicalなどの種類がある)が血管壁を攻撃することによって、炎症や壊死を引き起こす。

近年、第3の糖尿病ともいわれるアルツハイマー症(AD)にも、このAGEsの関与が指摘されている(Angeloni, Zamboni, & Hrelia, 2014)。アルツハイマー症の原因は、アミロイド前駆体タンパクAPPからセクレターゼによる切断を受けて生じるアミロイドβタンパク(Aβ)、また、タウタンパク(Tau)の異常凝集、そして、Aβから生成されたROSによって機能障害、細胞死が引き起こされる。老化に伴い、Aβ分解酵素(ネプリライシン)の低下によりAβの蓄積が進行する。ここ10年ほどの報告から、Aβの周りにはAGEsの存在が確認され、ADとAGEsの関連が指摘されている(Angeloni, Zamboni & Hrelia, 2014. Zlotek, Swieca & Jakubczyk, 2014)。つまり、Aβの周囲にAGEsが結合する形で分子が巨大化することになり、さらに、AGEsからも生じたROSが酸化や細胞死を誘導する(Tan et al., 2015)。また、細胞がこれらの巨大化した分子を抱え込み、物理的に機能不全に陥ることも推定される。ADの病因説は、必ずしもAβ蓄積とADの病理(神経細胞死)が関連しないことから、微小管結合タンパクの一種であるTauタンパクの異常がADの病因とする報告もあるが、未だ明らかではない。

この総説においては、AGEs及びRAGEの概要、また、AGEs及びRAGEが関わった幾つかの疾病を例にとり、また、食事とAGEs、食由来成分のRAGE量への影響についても概説する。

II. アミノカルボニル反応とadvanced glycation end products (AGEs)

アミノカルボニル反応は、カルボニル基を持つ化合物(還元糖、脂質酸化物など)とアミノ基を持つ化合物(タンパク質、ペプチド、アミノ酸)の間の一連の複合体を生じる非酵素的反応で、主として初期、中期、後期反応に分けられる。初期反応は、カルボニル化合物とアミノ化合物が縮合してシッフ塩基を形成し、イミンの二重結合が転位しアマドリ化合物が生じる。中期反応は、アマドリ化合物からアミノ基がはずれ(脱離)、脱水などによってα-ジカルボニル化合物が生じる。後期反応では、α-ジカルボニル化合物から生じたフルフラール類、フラノン類等に、アミノ化合物の付加及び重合等を経た結果、メラノイジン(褐色物質)が生成される。これら一連の

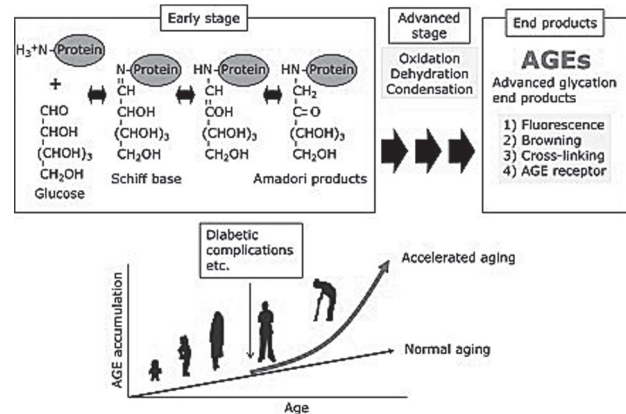


図1. メイラード反応

Nagai, R., Shirakawa, J., Fujiwara, Y., Ohno R., Moroishi, N., Sakata, N., & Nagai, M. (2014). Detection of AGEs as markers for carbohydrate metabolism and protein denaturation. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 55(1), 1-6. より引用

過程は複雑で未だ全てが明らかではない。AGEsはこの過程のアマドリ化合物を経て生成される。

AGEsには、様々な種類があり、現在数十種類が特定されている。食品の成分間または、生体内において、カルボニル基をもつ物質と、アミノ基をもつ物質であれば、理論上、膨大な組み合わせの種類が存在することになる。現在確認されている代表的な種類は、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持つ carboxymethyllysine (CML) と pyrraline そして、非蛍光性、架橋性の生成物であ

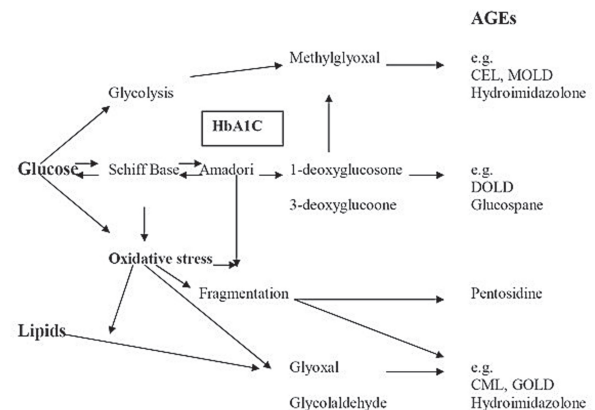


図2. AGEsの生成

CEL = carboxyethyllysine; MOLD = methylglyoxal lysine dimer; DOLD, 3-deoxyglucosone lysine dimer; CML, carboxymethyllysine; GOLD, glyoxal lysine dimer. Meerwaldt, R., Links T., Zeebregts, C., Tio, R., Hillebrands, J.L., & Smit, A. (2008). The clinical relevance of assessing advanced glycation endproducts accumulation in diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 7(29), 1-8. doi: 10.1186/1475-2840-7-29. より引用

る methylglyoxal-lysine dimers などが報告されている (Sharma et al., 2015).

近年の西洋食の場合, 多くは, N-ε-(6)-carboxymethyllysine (CML) と pyrraline の形で, 一日当たり 1 ~ 10g またはそれより多くのアミノカルボニル反応による産物を消費していると考えられており, そして, それは大きなポリマーで, 最大約 80% まで消化を逃れると推定されている (Liska et al., 2016). 調理した食品中に含まれる AGEs 成分の健康に対する功罪は, 抗酸化, 抗炎症効果, 抗老化などが報告される一方で, ROS の生成, 老化促進, 糖尿病, アルツハイマー症をはじめ様々な疾病の進行に作用している報告が多く存在する. AGEs の一つである methylglyoxal (MG) は単独で細胞障害を引き起こし, さらに糖化することが知られている (Ahmed et al., 2005). AGEs の体内レベルや, 重合体の構造などによって, リスクと恩恵は, 簡単に線引きすることは難しい. これからの研究が待たれるところである.

III. AGEs と receptor for advanced glycation end products (RAGE)

Receptor for advanced glycation end products (RAGE) は, AGEs の受容体であるが, 興味深いことに RAGE はマルチリガンドでもあり, アミロイド β ペプチドも結合する (Sakurai et al., 2003). 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性型があり, さらにそれは, C 領域と V 領域から成る. 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 (Koyama, Yamamoto & Nishizawa, 2007). 細胞膜貫通型 RAGE は AGEs の結合により (あるいは, Aβ が結合する), 疾病のプロモーターになる可能性もあるが, 一方 soluble RAGE は, full length RAGE の結合を阻害するデコイ (擬似体) として作用することで, full length RAGE の有害な作用に対抗する. つまり, full length RAGE に AGEs が結合すると, 複数のタンパクを介し細胞内から核内へ情報が伝えられるが, soluble RAGE は AGEs が結合しても, 核内まで情報が伝わらな

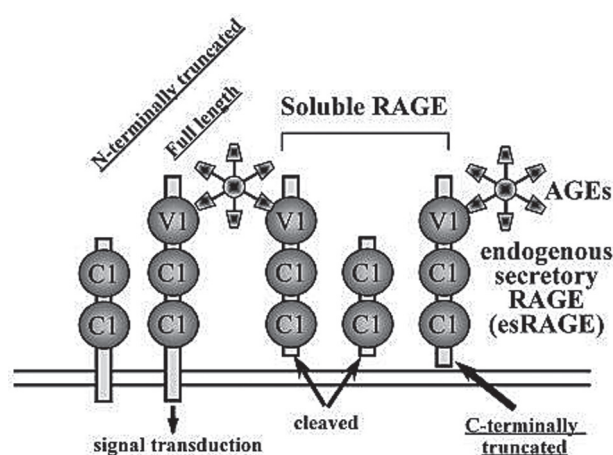


図 3. RAGE の種類

Koyama, H., Yamamoto, H., & Nishizawa, Y. (2007). RAGE and Soluble RAGE: Potential Therapeutic Targets for Cardiovascular Diseases. *Mol Med.*, 13(11-12), 625-635. より引用

い.

Soluble RAGE は, もう一つのスプライシングである esRAGE によって, あるいは, 細胞膜結合型レセプターのタンパク分解性の切断によって産生される (Lee et al., 2015). Soluble RAGE の存在は, 生体にとって有り難くない現象を抑制してくれる可能性があり, 細胞膜貫通型 RAGE 介在による疾患の進行を妨げることが可能かも知れない.

IV. AGEs, RAGE と疾病

近年, AGEs, RAGE のそれぞれ単独で, または AGEs-RAGE 軸として, 幾つかの疾病の進行に関連する報告が見られる.

1. AGEs, RAGE とアルツハイマー症

Aβ が, 酸化ストレスや神経変性を誘導し細胞死を招くことは広く知られているが, 近年の報告は, AD と AGEs, RAGE の関連性を指摘し, AGEs とその受容体が, 進行の鍵になっていることを示唆している.

アルツハイマー症において, AGEs が, 神経突起アミロイドのプラークと神経原繊維のタンゲル (もつれたもの) を伴って神経細胞とアストログリアに蓄積していることが示された (Huang et al., 2013). また, AGEs がアミロイドプラークと共存していることも示されている (Reber et al., 2003). 前述したように, RAGE がマルチリガンドであり Aβ が結合することは, これら

2つの報告からも証明される。さらに、 $A\beta$ 単独よりも $A\beta$ -AGEs のほうがより毒性が強く、細胞生存率が減少しアポトーシスが増加することも証明されている (Li & Holscher, 2007)。RAGE という受容体の存在なしに AGEs が直接 $A\beta$ に結合することは、アミノカルボニル反応のタンパクと糖の基本的な関係性である。多くの報告からもタンパクの糖化 (糖修飾) は珍しい現象ではない。Krautwald と Münch は、AGEs が、AD の病理に対し、2つの異なる方法で関与していることを説明している。一つは、AGEs が細胞骨格のタンパクと架橋を作り、神経細胞の機能障害と細胞死を招くこと。そして、二つ目は、 $A\beta$ の沈着物がマイクログリアとアストログリア細胞を慢性的に刺激し、活性化させることで神経細胞死を誘導していることである (Krautwald & Münch, 2010)。RAGE を介し $A\beta$ 、AGEs が沈着することによって、大きな分子を作り上げることは物理的にも神経細胞の機能を障害することは容易に想像される。

2. AGEs, RAGE と呼吸器系疾患

AGEs と慢性気管支炎との間に高い相関があることが近年報告されている。AGEs が肺の炎症とその病態生理に関連しているという先行報告 (Morbini et al., 2006) から、Dechristopher らは、過剰な遊離の果糖性 AGEs の生体内形成が肺の炎症に関連しているのではないかとこの仮説を立て、高果糖シロップの摂取と慢性気管支炎に対する研究を行った。20-55歳のアメリカの成人を対象とした横断的分析によって、果糖シロップが高添加されたソフトドリンク類の摂取量の増加と関連して、慢性気管支炎の発症率が高くなることを報告した (DeChristopher, Uribarri, & Tucker, 2015)。また、同研究者らは2-9歳のアメリカの小児を対象として喘息との関連性を報告している (DeChristopher, Uribarri, & Tucker, 2016)。同様に、横断的分析によって検討された結果は、リンゴジュース、果物飲料、ソーダなど果糖シロップが高添加された飲料は、喘息のリスクを有意に増加させることを示した。これらの AGEs と一部の呼吸器系の疾患との関連性を示唆する報告は、免疫機構のみではなく、前述のように、AGEs は ROS を生成するため、炎症の促進に密接な関係があるものと推察される。これらの報告から、炎症を伴う疾患は AGEs の摂取過多によって、症状の進行を進める可能性があることが考えられる。

3. 糖尿病を伴った疾病における AGEs, RAGE

Ⅱ型糖尿病に関連した疾病への AGEs, RAGE の関与する機構が報告されている。Ⅱ型糖尿病介在の血管へのカルシウム沈着について、AGEs, RAGE の関与が示された (Kay, Simpson & Stewart Jr, 2016)。AGE/RAGE のシグナル伝達は、種々の酸化ストレス応答に関わり、NADPH から superoxide を生成させる Nox-1 (NADPH oxidase-1) の活性化と、細胞質に存在し superoxide を分解する酵素である SOD-1 (superoxide dismutase-1) の減少を通して、糖尿病が介在する血管へのカルシウム沈着を促進させるため、酸化ストレスを増加させると述べている。AGE/RAGE のシグナル伝達が superoxide の量を結果的にコントロールしている可能性がある。

一方、AGEs の形成と蓄積が高血糖状態下の疾病の進行に大きく関係することは周知の通りであり、AGEs が高血糖に暴露された累積性を反映するマーカーともなりうる。AGEs が修飾したコラーゲンは固くなり劣化し、長期間、糖尿病患者の血管、腎臓、心臓において残存することを Yamagishi らは述べている (Yamagishi, Nakamura & Matsui, 2016)。さらに、同様に、AGEs が蓄積するのは臓器ばかりでは無く、骨のコラーゲン (タンパク) への修飾が問題となり、糖尿病における長期にわたる高血糖状態はさらに深刻になる。コラーゲンに結合した AGEs は、ROS を生成し骨組織を攻撃することから、骨細胞の実質的な死を招き密度の低下を引き起こす。AGEs による骨のコラーゲンは繊維化を通して、骨組成の質の低下を招き、また、これら AGEs の結合したコラーゲンは、RAGE に対するアゴニストとして作用し、骨代謝の抑制を行う (Yamamoto & Sugimoto, 2016)。これらは、骨密度低下による骨折リスクに関連している。高い濃度の AGEs は、さらなる RAGE の発現を誘導し、悪い循環を引き起こし、糖尿病における骨代謝の抑制と骨折のメカニズムとなっている。

V. 食事摂取と体内 AGEs

糖尿病の場合、血漿中における AGEs の量は、健常者と比較して多いことが知られている。糖尿病患者と健常者を比較した Uribarri らによるデータがある。彼らは、まず、560 の食品中の AGEs 量及び調理法の違いによる AGEs 量をデータベース化した。糖尿病患者と健常者 (コントロール群) である被験者は、それぞれさらに、一般食群と AGEs 制限食群 (一般食の 50% AGEs

量)に分けられ、一般食群には3日間の食事摂取を記録してもらい、全群に対し、3日後の血清中のAGEs量(carboxymethyllysine: CML, methylglyoxal: MG)を測定した。結果は、健常者であるコントロール群と比較して、糖尿病患者の場合は一般食、AGEs制限食共に、そしてAGEs (CML, MG) 量とも高い値であるものの、一般食群と制限食群の比較は、制限食群の方が血漿中AGEs濃度は著しく低かった (Uribarri et al., 2011)。つまり、食事由来のAGEs量は、直接体内AGEs量に影響することが理解される。食事から摂取されたAGEsの約10%が吸収され、唯一1/3が腎臓によって排泄される (Koschinsky et al., 1997. Ottum & Mistry, 2015)。また、食事由来のAGEsの約6%が体内に保持され、体内AGEsの総量に付加されることになる (Ottum & Mistry, 2015)。食物から摂取されたAGEsの動向について、興味深い報告がある。ラットに高脂肪食を与え、さらに体重kg当たり60mg/dayのAGEs (CML) の投与によって、体内にどれだけの量の、そして体内のどこに蓄積するかを検討した (Li et al., 2015)。AGEs (CML) とタンパク結合物質は、腎臓、心臓、肺、膵臓そして筋肉に蓄積した。また、それらにおけるAGEs (CML) 蓄積量は、それぞれ 178 ± 36 , 161 ± 2 , 106 ± 11 , 39 ± 8 そして $141 \pm 20 \mu\text{g/g}$ (乾燥物gあたり)を示した。一方、コントロール群においては、それぞれ 86 ± 9 , 127 ± 10 , 89 ± 6 , 23 ± 2 そして $95 \pm 3 \mu\text{g/g}$ (乾燥物gあたり)であり、AGEs (CML) 投与群はコントロール群と比較し有意に高い値を示した。この結果は、AGEs (CML) の集積が脂質の摂取量に大きく影響されることを示している。AGEsの一種であるCMLは、糖化されたタンパクのリジン残基がROSによって酸化されることにより生じ、糖尿病、アルツハイマー症の進行に関与することが示唆されており、CML及び高脂質含有の食事に対し、警鐘を鳴らすデータと言える。

VI. 食由来成分によるAGEs, RAGE, esRAGE量のコントロールは可能か?

アミノカルボニル反応の抑制、つまりは、タンパクの糖化を抑制することは、様々な疾病のプロモーターとなりうる現象を抑制することに繋がる。また、AGEs, RAGE量のコントロールが食成分によって可能であるならば、食生活から健康寿命の延長に繋げるヒントになるかも知れない。まず、糖化抑制から幾つかの例を挙げる。

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) のモデル系を使用し、タンパクへの糖化抑制について我々が過去に行ったスクリーニングの結果がある。試料は、buckwheat-sprout, red cabbage-sprout, broccoli-sprout, brussels-sprout, Japanese butterburs-prout (flower buds) (JBB) の水抽出成分を使用した。結果は、BSA×D-riboseの系及びLAB×D-riboseの系ともに5種のスプラウトのうちJapanese butterburs-prout (flower buds) 抽出成分のみがコントロールに対し、それぞれ67.2%, 59.0%と、糖化を有意に減少させた ($p < 0.01$) (Okada M & Okada Y, 2016)。さらに、同モデル反応系において、14種の乾燥種子熱水抽出成分のスクリーニングによる結果は、両系ともに、crown daisy-seedがそれぞれ59.0%, 44.2%の糖化抑制効果を示した ($p < 0.01$) (Okada Y & Okada M, 2016)。また、Suantaweeらは、野菜、果物に含まれるアントシアニンの一種、cyanidinを使用し、グルコース×BSA及びMG (AGEs)×BSAの系において、糖化を抑制するか否かを報告している。0.125–1mM濃度において、どちらの系においても、有意に糖化を抑制している (Suantawee, Cheng & Adisakwattana, 2016)。さらに、AwasthiとSaraswathiは、アブラナ科植物に含まれるsinigrinが、BSAと水晶体タンパク (クリスタリン) の非酵素的糖化を防御することを報告している (Awasthi & Saraswathi, 2016)。ここに示したこれらの抗糖化の効果を示す成分は、抗酸化を示す成分と共通しており、JBB, cyanidin, sinigrin共に抗酸化成分である。タンパクの糖化反応の初期段階において、フリーラジカルが生成されることが知られており、抗酸化成分がフリーラジカル消去を経て、糖化反応を抑制することに由来することが、糖化抑制の機構の一つとして推察される。

一方、soluble RAGEは、前述したようにfull length RAGEのデコイとして働き、AGEsの与える影響を減少させる (Lee et al., 2015)。esRAGE量のコントロールが可能であれば、AGEsのリスクを減少させることが期待できる。高血糖状態の血管内皮細胞におけるesRAGEレベルに対し、食用植物29種の抽出成分が変化を与えるか否かを検討した結果がある。10 μL White radish sprout抽出成分は、コントロールに対し約2.4倍のesRAGEレベルの増加を示した (Okada, Y & Okada, M, 2016)。効果を示した29種のうち、全8種の試料は、peroxynitrite levelと総フェノール量に相関が見られた

ことから、フェノール性成分の機能性によるものと推察された。また、sulforaphaneが、抗酸化機構を経て、膜貫通型RAGEの発現を抑制すること、さらに、AGEs-RAGEを遮断することをMaedaらは報告した (Maeda, Matsui, Ojima, Takeuchi & Yamagishi, 2014)。食事由来成分によるAGEsの有害性を抑制する可能性が示されつつある。In vivoにおけるさらなる研究が必要である。

VII. おわりに

高温調理（特に、焼く、揚げる）することにより、アミノカルボニル反応の過程において多くのAGEsが生成される。風味、色味をもたらす、また、醤油、味噌などにおける「熟成」は日本の食文化にとって、長く継承されてきた技の部分でもある。ひとくくりにリスクだけを説くことは出来ない一方で、*in vitro*, *in vivo*において示された疾病との関連性、及びリスクに関する研究結果が存在することも事実である。AGEsの生体内レベルを上げないためにも、日常の食生活において、食事後の血糖値を急激に上げないこと、様々な食品の持つ機能性の恩恵によって、体内の過度のフリーラジカルを抑制することは、疾病を抱えている場合だけでなく、健常者にとっても大変重要なことであろう。糖分の多い菓子や飲料が溢れる現代人の日常の食環境を鑑みて、ヘルスプロモーションとしての健康的な「食」の方向性を示唆する一助になればと考える。

引用文献

- Ahmed, N., Ahmed, U., Thornalley, P. J., Hager, K., Fleischer, G., & Munch, G. (2005). Protein glycation, oxidation and nitration adduct residues and free adducts of cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease and link to cognitive impairment. *J Neurochem*, 92, 255-263.
- Angeloni, C., Zamboni, L., & Hrelia, S. (2014). Role of methylglyoxal in Alzheimer's disease. *Biomed Res Int*, 2014: 238485.
- Awasthi, S., & Saraswathi, N. T. (2016). Sinigrin, a major glucosinolate from cruciferous vegetables restrains non-enzymatic glycation of albumin. *Int J Biol Macromol*, 83, 410-415.
- DeChristopher, L. R., Uribarri, J., & Tucker, K. L. (2015). Intake of high fructose corn syrup sweetened soft drinks is associated with prevalent chronic bronchitis in U.S. Adults ages 20-55 y. *Nutr J*, 14, 107.
- DeChristopher, L. R., Uribarri, J., & Tucker, K. L. (2016). Intakes of apple juice, fruit drinks and soda are associated with prevalent asthma in US children aged 2-9 years. *Public Health Nutr*, 19, 123-130.
- Huang, Y. J., Jin, M. H., Pi, R. B., Zhang, J. J., Ouyang, Y., Chao, X. J., ...Qin, J. (2013). Acrolein induces Alzheimer's disease-like pathologies in vitro and in vivo. *Toxicol Lett*, 217, 184-191.
- Kay, A. M., Simpson, C. L., & Stewart, J. A. Jr. (2016). The Role of AGE/RAGE Signaling in Diabetes-Mediated Vascular Calcification. *J Diabetes Res*, 2016: 6809703.
- Koschinsky, T., He, C. J., Mitsuhashi, T., Bucala, R., Liu, C., Buenting, C., Heitmann, K., & Vlassara, H. (1997). Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94, 6474-6479.
- Koyama, H., Yamamoto, H., & Nishizawa, Y. (2007). RAGE and soluble RAGE: potential therapeutic targets for cardiovascular diseases. *Mol Med*, 13, 625-635.
- Krautwald, M., & Münch, G. (2010). Advanced glycation end products as biomarkers and gerontotoxins - A basis to explore methylglyoxal-lowering agents for Alzheimer's disease? *Exp Gerontol*, 45, 744-751.
- Lee, A. C., Lam, J. K., Shiu, S. W., Wong, Y., Betteridge, D. J., & Tan, K. C. (2015). Serum Level of Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products Is Associated with A Disintegrin And Metalloproteinase 10 in Type 1 Diabetes. *PLoS One*, 10: e0137330.
- Li, L., Holscher, C. (2007). Common pathological processes in Alzheimer disease and type 2 diabetes: a review. *Brain Res Rev*, 56, 384-402.
- Li, M., Zeng, M., He, Z., Zheng, Z., Qin, F., Tao, G., Zhang, S., & Chen, J. (2015). Effects of Long-Term

- Exposure to Free N ϵ -(Carboxymethyl) lysine on Rats Fed a High-Fat Diet. *J Agric Food Chem* 63, 10995–11001.
- Liska, D. J., Cook, C. M., Wang, D. D., & Szpylka, J. (2016). Maillard reaction products and potatoes: have the benefits been clearly assessed? *Food Sci Nutr*, 4, 234–249.
- Maeda, S., Matsui, T., Ojima, A., Takeuchi, M., & Yamagishi, S. (2014). Sulforaphane inhibits advanced glycation end product-induced pericyte damage by reducing expression of receptor for advanced glycation end products. *Nutr Res.*, 34(9), 807–13.
- Meerwaldt, R., Links T., Zeebregts, C., Tio, R., Hillebrands, J. L., & Smit, A. (2008). The clinical relevance of assessing advanced glycation endproducts accumulation in diabetes. *Cardiovasc Diabetol.*, 7(29), 1–8. doi: 10.1186/1475-2840-7-29.
- Morbini, P., Villa, C., Campo, I., Zorzetto, M., Inghilleri, S., & Luisetti, M. (2006). The receptor for advanced glycation end products and its ligands: A new inflammatory pathway in lung disease? *Zmol Pathol.*, 19, 1437–45.
- Nagai, R., Shirakawa, J., Fujiwara, Y., Ohno R., Moroishi, N., Sakata, N., & Nagai, M. (2014). Detection of AGEs as markers for carbohydrate metabolism and protein denaturation. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 55(1), 1–6.
- Okada, Y., & Okada, M. (2015). Effects of methanolic extracts from edible plants on endogenous secretory receptor for advanced glycation end products induces by the high glucose incubation in human endothelial cells. *J Pharm Bioallied Sci*, 7, 145–150.
- Okada, M., & Okada, Y. (2016). Potential Properties of Plant Sprout Extracts on Amyloid beta. *Biochem Res Int*, 2016: 9347468.
- Okada, Y., & Okada, M. (2016). In vitro screening on amyloid beta modulation of aqueous extracts from plant seeds. *J Pharm Bioallied Sci*, 8, 141–145.
- Ottum, M. S., & Mistry, A. M. (2015). Advanced glycation end-products: modifiable environmental factors profoundly mediate insulin resistance. *J Clin Biochem Nutr*, 57, 1–12.
- Reber, F., Geffarth, R., Kasper, M., Reichenbach, A., Schleicher, E. D., Siegner, A., & Funk, R. H. (2003). Graded sensitiveness of the various retinal neuron populations on the glyoxal-mediated formation of advanced glycation end products and ways of protection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 241, 213–225.
- Sakurai, S., Yonekura, H., Yamamoto, Y., Watanabe, T., Tanaka, N., Li, H., Yamamoto, H. (2003). The AGE-RAGE system and diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 14, S259–63.
- Sharma, C., Kaur, A., Thind, S. S., Singh, B., & Raina, S. (2015). Advanced glycation End-products (AGEs): an emerging concern for processed food industries. *J Food Sci Technol*, 52, 7561–7576.
- Strickland, A. L., McFarland, K. F., Murtiashaw, M. H., Thorpe, S. R., & Baynes, J. W. (1984). Changes in blood protein glycosylation during a diabetes summer camp. *Diabetes Care*, 7, 183–185.
- Suantawee, T., Cheng, H., & Adisakwattana, S. (2016). Protective effect of cyanidin against glucose- and methylglyoxal-induced protein glycation and oxidative DNA damage. *Int J Biol Macromol*, 93, 814–821.
- Tan, X., Gu, J., Zhao, B., Wang, S., Yuan, J., Wang, C., Jia, X. (2015). Ginseng improves cognitive deficit via the RAGE/NF-kappaB pathway in advanced glycation end product-induced rats. *J Ginseng Res*, 39, 116–124.
- Uribarri, J., Cai, W., Ramdas, M., Goodman, S., Pyzik, R., Chen, X., Vlassara, H. (2011). Restriction of advanced glycation end products improves insulin resistance in human type 2 diabetes: potential role of AGER1 and SIRT1. *Diabetes Care*, 34, 1610–1616.
- Yamagishi, S. I., Nakamura, N., & Matsui, T. (2016). Glycation and cardiovascular disease in diabetes: A perspective on the concept of metabolic memory. *J Diabetes.*, 1–8, doi: 10.1111/1753-0407.12475.
- Yamamoto, M., & Sugimoto, T. (2016). Advanced Glycation End Products, Diabetes, and Bone Strength. *Curr Osteoporos Rep*, 1–7, doi: 10.1007/

s11914-016-0332-1.

Zlotek, U., Swieca, M., & Jakubczyk, A. (2014). Effect of abiotic elicitation on main health-promoting

compounds, antioxidant activity and commercial quality of butter lettuce (*Lactuca sativa* L.). *Food Chem*, 148, 253-260.