

AGEs-RAGE 系によるがん発症リスクと 新規治療戦略

豊村 隆男^{1,2)}*, 渡邊 政博^{1,2)}, 森 秀治^{1,2)}

¹⁾ 就実大学薬学部生体情報学研究室, ²⁾ 就実大学大学院医療薬学研究科

The pathogenic mechanism of tumor by the AGEs-RAGE axis and a new therapeutic strategy

Takao Toyomura^{1,2)}*, Masahiro Watanabe^{1,2)}, Shuji Mori^{1,2)}

¹⁾ Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Shujitsu University,

²⁾ Graduate School of Clinical Pharmacy, Shujitsu University

(Received 15 November 2019; accepted 3 December 2019)

Abstract: Advanced glycation end-products (AGEs) are formed by the Maillard reaction, a non-enzymatic reaction between reducing sugar and the amino groups of proteins, which contribute to the pathological complications of diabetes mellitus (nephropathy, retinopathy and neuropathy). Diabetes mellitus has been identified as a risk factor for arteriosclerosis, opportunistic infection and malignant tumor. A recent study suggests that receptor for AGEs (RAGE), which is a member of immunoglobulin superfamily, is involved in underlying the cause of various types of tumors, in addition to AGEs-RAGE axis inducing pro-inflammatory reaction. Although RAGE is generally found to express in various tissues at lower levels, it is highly expressed in a few tissue or many types of tumors. Since AGEs-RAGE signal transduction cascade may be involved in the pathogenic mechanism of malignant tumor, decreasing AGEs production and/or inhibiting RAGE stimulation is expected to be a new therapeutic strategy in diabetic patients.

Keywords: AGEs (Advanced glycation end-products), RAGE (Receptor for AGEs), diabetes mellitus, complication, malignant tumor

糖尿病罹患者数の現状

厚生労働省による平成 29 年「国民健康・栄養

調査」の結果によると、日本国内で糖尿病が強く疑われる者（糖尿病予備群）の割合は、20 歳以

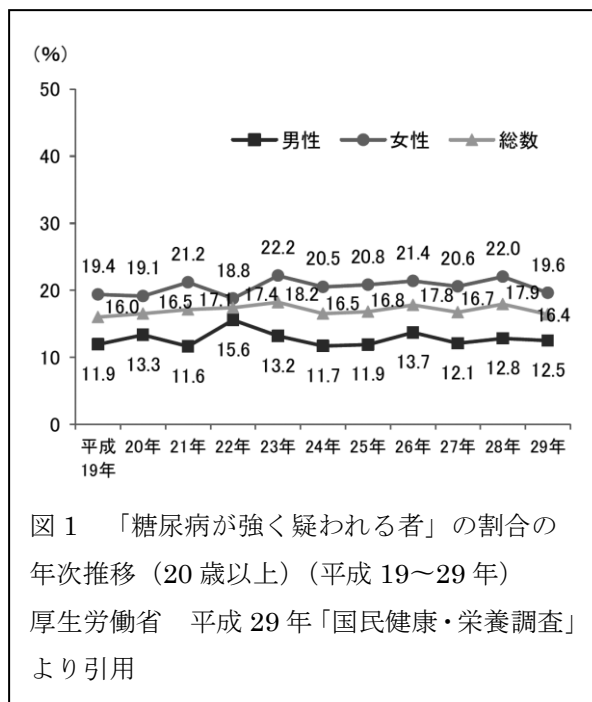


図1 「糖尿病が強く疑われる者」の割合の年次推移 (20歳以上) (平成19~29年)
厚生労働省 平成29年「国民健康・栄養調査」より引用

上の人口のうち、男性が12.5%、女性が19.6%となっており、この10年間で有意な増減は認められない(図1)。しかし、糖尿病の罹患者数は、平成29年「患者調査」の報告によると、約329万人となり、過去最多となっている(表1)。平成20年の報告では約237万人と報告されており、9年前と比較すると約90万人以上患者数が増えている。この著しい増加傾向は、保険医療費の増大も含め、社会問題の一つとなっている。慢性期の糖尿病患者においては、合併症発症リスクが伴うため、良好な血糖コントロールを維持する必要がある。高血糖状態が長期に持続すると、腎症・網膜症・神経障害といった微小血管障害由来の合併症(三大合併症)に加え、脳梗塞や心筋梗塞の原因となる動脈硬化(大血管障害)、日和見感染を含めた易感染症を発症するリスクが増大する。その他、認知症やがん等の発症リスクが高まることが報告されている^{1,2)}。しかし、それらの発症メカニズムについて、糖尿病(慢性的な高血糖状態)との関連性は、未だ充分には解明されていないのが現状である。

終末糖化産物 AGEs とその受容体 RAGE

糖尿病合併症の発症ならびに増悪化因子の候

表1 「主な疾病の総患者数」

厚生労働省 平成29年「患者調査」より引用

主な疾病	総数	男	女
結核	18	8	10
ウイルス性肝炎	156	75	81
悪性新生物	1782	970	812
胃の悪性新生物(腫瘍)	196	135	61
結腸及び直腸の悪性新生物(腫瘍)	288	164	124
肝及び肝内胆管の悪性新生物(腫瘍)	56	38	19
気管、気管支及び肺の悪性新生物(腫瘍)	169	102	67
乳房の悪性新生物(腫瘍)	232	3	229
糖尿病	3289	1848	1442
脂質異常症	2205	639	1565
血管性及び詳細不明の認知症	142	49	93
統合失調症、統合失調症型障害及び妄想性障害	792	379	414
気分(感情)障害(躁うつ病を含む)	1276	495	781
アルツハイマー病	562	150	412
高血圧性疾患	9937	4313	5643
心疾患(高血圧性のものを除く)	1732	963	775
脳血管疾患	1115	556	558
慢性閉塞性肺疾患	220	154	66
喘息	1117	509	607
う蝕	1907	832	1075
歯肉炎及び歯周疾患	3983	1621	2363
肝疾患	249	127	123
慢性腎臓病	393	242	151
骨折	677	249	428

平成29年10月 (単位:千人)

補として、血糖値依存的に生体内に蓄積する終末糖化産物(Advanced glycation end-products, AGEs)と、その受容体である RAGE (Receptor for AGEs)の関与が知られている。AGEsは、還元糖(または糖代謝物)とタンパク質が非酵素学的な結合反応(メイラード反応)をすることで生じる産物であり、ヘモグロビン A_{1c}をはじめ、ペントシジン、カルボキシメチルリジン等が知られている。生体内に蓄積した AGEs が受容体 RAGE を慢性的に刺激し、体内で微小血管障害等の組織リモデリングイベントを引き起こすと考えられている^{3,4)}。

RAGEは、免疫グロブリンスーパーファミリーに属する一回膜貫通型の膜タンパク質である。一定の割合で細胞膜上の RAGE がプロセッシングされ、受容体の親水性部分だけが可溶性 RAGE (soluble RAGE) として遊離し、リガンドを吸収するデコイとして働くため、RAGE 活性をネガティブに自己調節する。RAGEは、AGEsだけでなく、糖尿病の病態とは直接関係の無い HMGB1 (High mobility group box protein 1) や S100 タンパク質、アミロイドβタンパク質といった様々な

表2 S100 タンパク質ファミリー分子と種々のがんとの関連性

S100A4	乳がん ¹¹⁾ , 肺がん ¹²⁾ , メラノーマ ¹³⁾ , 膵臓がん ¹⁴⁾
S100A6	メラノーマ ¹³⁾ , 直腸がん ¹⁵⁾
S100A8・S100A9 (hetero dimer)	直腸がん ¹⁶⁾ , 前立腺がん ¹⁷⁾
S100A10	甲状腺がん ¹⁸⁾
S100A12	膀胱がん ¹⁹⁾
S100A14	肝臓がん ²⁰⁾ , 食道がん ²¹⁾
S100P	乳がん ²²⁾ , 膵臓がん ²³⁾ , 結腸がん ²⁴⁾

分子に結合するパターン認識受容体である^{1, 5-7)}. それらリガンドのうち, S100 タンパク質は, 慢性炎症疾患やがん等の病態において, 高発現していることが知られており, がん発症検査マーカーとしても注目されている.

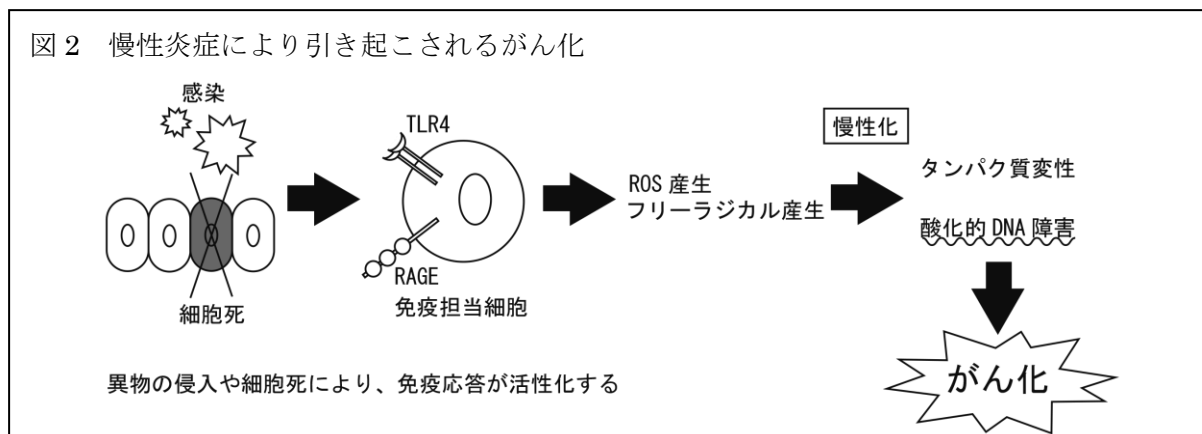
S100 タンパク質とがん研究

S100 タンパク質は, 脊椎動物のみで発現が認められる2つのEF-handモチーフを持つカルシウム結合タンパク質である. カルシウムイオン調節に関与し, 20種類以上のメンバーからなるファミリーを形成すると報告されており, 細胞の増殖や分化, アポトーシスの制御に関わるとされている⁸⁾. S100 タンパク質は, 当初, 脳腫瘍において特異的な発現をするタンパク質の一つとして発見された⁹⁾. その後, メラノーマの培養細胞株においても見つか¹⁰⁾, 現在では, S100 タンパク質ファミリーが, 様々ながん種において発現していることが明らかになっている(表2). S100 タンパク質は, 固形がんに限らず白血病のような血液がんにおいても発現しており, 関連性が報告されている²⁵⁾.

また, S100 タンパク質は, 受容体 RAGE を介して炎症応答を活性化することが報告されている. S100 タンパク質でヒト臍帯静脈内皮細胞株 HUVEC 細胞を刺激すると, 転写因子 NF-κB の活性化を介し, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) といった炎症応答に関与する遺伝子について, 有意に発現量が上昇することが観察さ

れた⁶⁾. さらに, S100 タンパク質は, 食食によって食細胞が活性化した際に分泌され, エンドトキシンに対する炎症応答 (TNF-α の分泌) を促進した. その際には, 食細胞上の受容体 TLR4 (Toll-like receptor 4) と結合することで, MyD88 (myeloid differentiation primary response 88) を介した NF-κB の活性化を引き起こし, オートクラインに働いていることがわかった²⁶⁾. しかし, 炎症性疾患において S100 タンパク質の発現がなぜ亢進するのか, メカニズムは不明なままである.

潰瘍性大腸炎と大腸がん, あるいは C 型肝炎と肝がん等の組み合わせのように, 慢性炎症とがんの発症については, 密接な関係があると考えられている. 生体内では, 細菌の侵入や細胞死によって炎症が引き起こされる. 抗原となる異物の排除が終われば, 炎症反応は速やかに収束するが, 慢性化する場合もある. 持続する不必要な炎症機構は, 一酸化窒素等のフリーラジカルを産生し, 継続的な酸化的 DNA 損傷を引き起こす. 結果として, DNA 損傷した細胞ががん化するというメカニズムである²⁷⁾(図2). これまでの報告より, S100 タンパク質が炎症反応を亢進し, さらにがん発症へと進展させるのに, 大きく寄与していると推論できる. 最近, S100 タンパク質のアミノ酸配列由来の合成ペプチド RAP (RAGE antagonist peptides) が, RAGE シグナル伝達による NF-κB の活性化を抑制するとともに, 膵臓がん細胞株 (MPanc96, MOH, 及び HPAF II) の増殖を抑制することがわかった. また, ヌードマウ



スに C6 グリオーマ細胞を移植した実験において RAP を投与すると、細胞増殖を抑制することが示された²⁸⁾。これらのことから、RAGE 受容体は、抗がん薬の新規創薬シーズの一つとして期待されている。

HMGB1 とがん研究

HMGB1 は、核内に局在する非ヒストン型タンパク質であり、転写調節に関わると考えられてきた²⁹⁾。HMGB1 は、細胞死とともに細胞外へ放出される DAMPs (Damage-associated molecular patterns) ファミリー分子の一つであり、受容体 RAGE を介し、炎症を増悪化する因子として働くことが知られている³⁰⁾。HMGB1 の働きを抑制することで、炎症を基盤とする組織リモデリング病態の増悪が抑制されると期待される。実際に、ラットに人為的に脳虚血を引き起こした場合、抗 HMGB1 抗体によって神経細胞死が減少し、予後が改善されることが報告されている³¹⁾。また、S100 タンパク質と同様に、がんの発症においても、その関連性が報告されている³²⁾。結腸がんにおいて、血管新生の盛んな部位から単離した内皮細胞について正常内皮細胞と比較したところ、過剰発現を示す遺伝子の一つに HMGB1 が含まれていた。HMGB1 の発現抑制は、結腸がんの増殖に関して効果は認められなかったが、血管新生を抑制することがわかった³³⁾。

HMGB1 阻害が、がん増殖抑制に効果を示す報告もある。ピルビン酸エチルが、HMGB1 の発現

を抑制すると共に、NF- κ B / STAT3 経路を抑制することで、非小細胞肺癌細胞株 NSCLC 細胞の増殖を阻害し、アポトーシスを誘導することが示されている³⁴⁾。また、フラボノイドの一種であるケルセチンが、HMGB1 によって引き起こされる炎症応答を抑制することが報告されている。

BALB/c マウスに LPS を腹腔内注射し、敗血症モデルマウスを用いて実験を行ったところ、ケルセチンの前投与マウスにおいて、濃度依存的に致死率を減少させた。血清中の HMGB1 量を定量したところ、ケルセチン処理によって著しく HMGB1 量が減少していた。LPS 投与後 4 時間でケルセチンを投与した場合でも、致死率の減少が見られたが、12 時間後では効果は認められなかった。敗血症による死は、未だメカニズムの全体像はわかっていないが、HMGB1/RAGE 阻害が臨床的意義を持つことが明らかとなった³⁵⁾。ケルセチンはタマネギなどに含まれ、抗炎症作用の他に抗酸化作用や抗動脈硬化作用等、様々な作用が報告され、健康サプリメントとしても注目されている。

ケルセチンは、過酸化水素による酸化ストレスによって引き起こされるネクローシスに対して保護効果を示すとともに、アポトーシスを促進する。細胞がアポトーシスを起こす際、ネクローシスに比べてクロマチンからの HMGB1 の遊離が減少するため、このことが、HMGB1 の過剰な血中遊離を抑制していると考えられる。ケルセチン処理した乳がん細胞株 MCF-7 細胞において、HMGB1 の発現を低下させることによって、細胞

増殖を抑制することも報告されている³⁶⁾。これらの知見は、HMGB1の発現や細胞外への遊離、RAGEへの刺激が、がんの増殖に大きく関わっていることを示唆している。

以上のことから、HMGB1の放出や発現の抑制が、抗がん薬治療の新規標的になる可能性が期待される。

AGEs とがん研究

受容体 RAGE は、名前の通り AGEs の受容体として同定された³⁷⁾。RAGE の働きを抗 RAGE 抗体で抑制することにより、グリオーマの増殖を抑制できることが報告されている³⁸⁾。HMGB1 と同様に、AGEs は RAGE だけでなく TLR4 や TLR2³⁹⁾と結合するのに加え、Scavenger receptor (SR-A⁴⁰⁾ や CD36⁴¹⁾、ガレクチン-3⁴²⁾等、様々な受容体や分子と結合することがわかっている(図3)。それらの受容体の内、膵臓がん⁴³⁾、前立腺がん⁴⁴⁾、肝臓がん⁴⁵⁾、肺がん⁴⁶⁾等について、AGEs-RAGE 系の関与のみが報告されている。

難治性がんであり、著効を示す治療薬がほとんど知られていない膵臓がんの発症メカニズムの解析のため、マウスの膵臓がん易発症モデルマウス (Kras マウス) を用いて検討を行った。AGEs を投与し RAGE を高発現状態にすると、膵臓がんの発症率が有意に亢進することが明らかとなった⁴⁷⁾。しかし、本モデル実験では、RAGE のアンタゴニストである RAP を用いて RAGE 受容体を阻害しても、膵臓がんの発症に関して、抑制効果が示されなかった⁴⁸⁾。このことから、AGEs によるがんの進展・悪性化に関しては、RAGE のみならず他の受容体に関わっている可能性が示唆されている。

おわりに

S100 タンパク質や HMGB1 に比べて、AGEs とがんの進展・悪性化との関連性は、いまだ未解明な部分が多い。RAGE が様々なリガンドと結合するパターン認識受容体であると共に、AGEs が

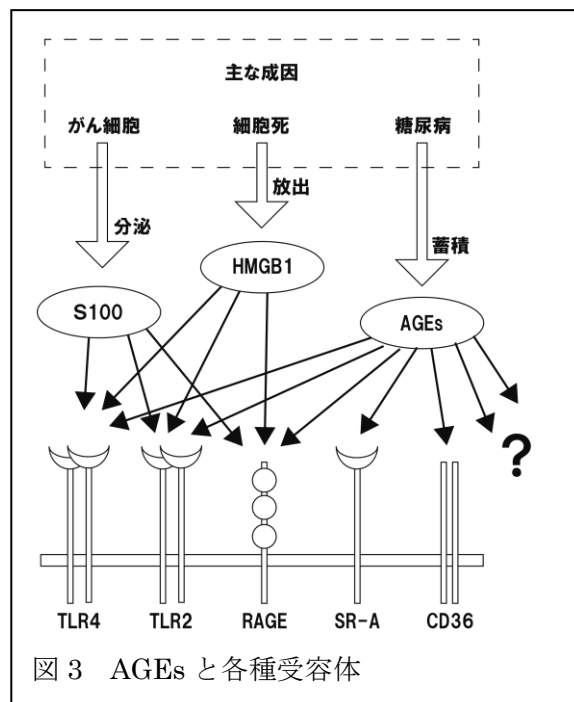


図3 AGEs と各種受容体

様々な受容体を刺激する可能性を持つことが、その解析を難しくしている。その一方で、がんによっては抗 RAGE 抗体や RAGE アンタゴニストペプチドが有意な増殖抑制効果を示すことから、AGEs-RAGE 系は、がん予防・治療の新規標的分子として有望であると考えられる。糖尿病患者の合併症対策を含め、今後の更なる研究発展が期待される。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Yan SD., Chen X., Fu J., Chen M., Zhu H., Roher A., Slattery T., Zhao L., Nagashima M., Morser J., Migheli A., Nawroth P., Stern D., Schmidt AM.: RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease., *Nature*, 382(6593) 685-691 (1996)
- 2) Giovannucci E., Harlan DM., Archer MC., Bergental RM., Gapstur SM., Habel LA., Pollak M., Regensteiner JG., Yee D.: Diabetes and cancer: a consensus report., *Diabetes Care*, 33(7) 1674-1685 (2010)

- 3) Kislinger T., Fu C., Huber B., Qu W., Taguchi A., Du Yan S., Hofmann M., Yan SF., Pischetsrieder M., Stern D., Schmidt AM.: N(epsilon)-(carboxymethyl) lysine adducts of proteins are ligands for receptor for advanced glycation end products that activate cell signaling pathways and modulate gene expression., *J Biol Chem*, 274(44) 31740-31749 (1999)
- 4) Yeh CH., Sturgis L., Haidacher J., Zhang XN., Sherwood SJ., Bjercke RJ., Juhasz O., Crow MT., Tilton RG., Denner L.: Requirement for p38 and p44/p42 mitogen-activated protein kinases in RAGE-mediated nuclear factor-kappaB transcriptional activation and cytokine secretion., *Diabetes*, 50(6) 1495-1504 (2001)
- 5) Huttunen HJ., Fages C., Rauvala H.: Receptor for advanced glycation end products (RAGE)-mediated neurite outgrowth and activation of NF-kappaB require the cytoplasmic domain of the receptor but different downstream signaling pathways., *J Biol Chem*, 274(29) 19919-19924 (1999)
- 6) Hofmann MA., Drury S., Fu C., Qu W., Taguchi A., Lu Y., Avila C., Kambham N., Bierhaus A., Nawroth P., Neurath MF., Slattey T., Beach D., McClary J., Nagashima M., Morser J., Stern D., Schmidt AM.: RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides., *Cell*, 97(7) 889-901 (1999)
- 7) 森秀治, 豊村隆男: AGEsによる炎症関連疾患の増悪化と制御. *就実大学薬学雑誌* 2 31-38 (2015)
- 8) Donato R., Cannon BR., Sorci G., RiuZZi F., Hsu K., Weber DJ., Geczy CL.: Functions of S100 proteins., *Curr Mol Med*, 13(1) 24-57 (2013)
- 9) Haglid KG., Carlsson CA.: An immunological study of some human brain tumours concerning the brain specific protein S100., *Neurochirurgia (Stuttg)*, 14(1) 24-27 (1971)
- 10) Gaynor R., Irie R., Morton D., Herschman HR.: S100 protein is present in cultured human malignant melanomas., *Nature*, 286(5771) 400-401 (1980)
- 11) Grigorian M., Ambartsumian N., Lykkesfeldt AE., Bastholm L., Elling F., Georgiev G., Lukanidin E.: Effect of mts1 (S100A4) expression on the progression of human breast cancer cells., *Int J Cancer*, 67(6) 831-841 (1996)
- 12) Takenaga K., Nakamura Y., Sakiyama S.: Expression of antisense RNA to S100A4 gene encoding an S100-related calcium-binding protein suppresses metastatic potential of high-metastatic Lewis lung carcinoma cells., *Oncogene*, 14(3) 331-337 (1997)
- 13) Maelandsmo GM., Flørenes VA., Mellingsaeter T., Hovig E., Kerbel RS., Fodstad O.: Differential expression patterns of S100A2, S100A4 and S100A6 during progression of human malignant melanoma., *Int J Cancer*, 74(4) 464-469 (1997)
- 14) Rosty C., Ueki T., Argani P., Jansen M., Yeo CJ., Cameron JL, Hruban RH. Goggins M.: Overexpression of S100A4 in pancreatic ductal adenocarcinomas is associated with poor differentiation and DNA hypomethylation., *Am J Pathol*, 160(1) 45-50 (2002)
- 15) Komatsu K., Andoh A., Ishiguro S., Suzuki N., Hunai H., Kobune-Fujiwara Y., Kameyama M., Miyoshi J., Akedo H., Nakamura H.: Increased expression of S100A6 (Calcyclin), a calcium-binding protein of the S100 family, in human colorectal adenocarcinomas., *Clin Cancer Res*, 6(1) 172-177 (2000)
- 16) Stulík J., Osterreicher J., Koupilová K., Knízek, Macela A., Bures J., Jandík P., Langr F., Dedic K., Jungblut PR.: The analysis of S100A9 and S100A8 expression in matched sets of macroscopically normal colon mucosa and

- colorectal carcinoma: the S100A9 and S100A8 positive cells underlie and invade tumor mass., *Electrophoresis*, 20(4-5) 1047-1054 (1999)
- 17) Hermani A., Hess J., De Servi B., Medunjanin S., Grobholz R., Trojan L., Angel P., Mayer D.: Calcium-binding proteins S100A8 and S100A9 as novel diagnostic markers in human prostate cancer., *Clin Cancer Res*, 11(14) 5146-5152 (2005)
- 18) Ito Y., Arai K., Nozawa R., Yoshida H., Higashiyama T., Takamura Y., Miya A., Kobayashi K., Kuma K., Miyauchi A.: S100A10 expression in thyroid neoplasms originating from the follicular epithelium: contribution to the aggressive characteristic of anaplastic carcinoma., *Anticancer Res*, 27(4C) 2679-2683 (2007)
- 19) Khorramdelazad H., Bagheri V., Hassanshahi G., Karami H., Moogooei M., Zeinali M., Abedinzadeh M.: S100A12 and RAGE expression in human bladder transitional cell carcinoma: a role for the ligand/RAGE axis in tumor progression?, *Asian Pac J Cancer Prev*, 16(7) 2725-2729 (2015)
- 20) Zhao FT., Jia ZS., Yang Q., Song L., Jiang XJ.: S100A14 promotes the growth and metastasis of hepatocellular carcinoma., *Asian Pac J Cancer Prev*, 14(6) 3831-3836 (2013)
- 21) Chen H., Ma J., Sunkel B., Luo A., Ding F., Li Y., He H., Zhang S., Xu C., Jin Q., Wang Q., Liu Z.: S100A14: novel modulator of terminal differentiation in esophageal cancer., *Mol Cancer Res*, 11(12) 1542-1553 (2013)
- 22) Guerreiro Da Silva ID., Hu YF., Russo IH., Ao X., Salicioni AM., Yang X., Russo J.: S100P calcium-binding protein overexpression is associated with immortalization of human breast epithelial cells in vitro and early stages of breast cancer development *in vivo.*, *Int J Oncol*, 16(2) 231-240 (2000)
- 23) Arumugam T., Simeone DM., Van Golen K., Logsdon CD.: S100P promotes pancreatic cancer growth, survival, and invasion., *Clin Cancer Res*, 11(15) 5356-5364 (2005)
- 24) Fuentes MK., Nigavekar SS., Arumugam T., Logsdon CD., Schmidt AM., Park JC., Huang EH.: RAGE activation by S100P in colon cancer stimulates growth, migration, and cell signaling pathways., *Dis Colon Rectum*, 50(9) 1230-1240 (2007)
- 25) Sansoni P., Rowden G., Manara GC., Ferrari C., Torresani C., De Panfilis G.: Immunoelectronmicroscopic demonstration of S-100 protein in hairy cell leukemia cells., *Am J Clin Pathol*, 89(3) 374-377 (1989)
- 26) Vogl T., Tenbrock K., Ludwig S., Leukert N., Ehrhardt C., van Zoelen MA., Nacken W., Foell D., van der Poll T., Sorg C., Roth J.: Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock., *Nat Med*, 13(9) 1042-1049 (2007)
- 27) Shalapour S., Karin M.: Immunity, inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil., *J Clin Invest*, 125(9) 3347-3355 (2015)
- 28) Arumugam T., Ramachandran V., Gomez SB., Schmidt AM., Logsdon CD.: S100P-derived RAGE antagonistic peptide reduces tumor growth and metastasis., *Clin Cancer Res*, 18(16) 4356-4364 (2012)
- 29) Einck L., Bustin M.: Inhibition of transcription in somatic cells by microinjection of antibodies to chromosomal proteins., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 80(22) 6735-6739 (1983)
- 30) Palumbo R., Sampaoli M., De Marchis F., Tonlorenzi R., Colombetti S., Mondino A., Cossu G., Bianchi ME.: Extracellular HMGB1, a signal of tissue damage, induces mesoangioblast migration and proliferation., *J Cell Biol*, 164(3) 441-449 (2004)

- 31) Zhang J., Takahashi HK., Liu K., Wake H., Liu R., Maruo T., Date I., Yoshino T., Ohtsuka A., Mori S., Nishibori M.: Anti-high mobility group box-1 monoclonal antibody protects the blood-brain barrier from ischemia-induced disruption in rats., *Stroke*, 42(5) 1420-1428 (2011)
- 32) Riuzzi F., Sorci G., Donato R.: The amphoterin (HMGB1)/receptor for advanced glycation end products (RAGE) pair modulates myoblast proliferation, apoptosis, adhesiveness, migration, and invasiveness. Functional inactivation of RAGE in L6 myoblasts results in tumor formation *in vivo.*, *J Biol Chem*, 281(12) 8242-8253 (2006)
- 33) van Beijnum JR., Dings RP., van der Linden E, Zwaans BM., Ramaekers FC., Mayo KH., Griffioen AW.: Gene expression of tumor angiogenesis dissected: specific targeting of colon cancer angiogenic vasculature., *Blood*, 108(7) 2339-2348 (2006)
- 34) Liu Q., Huo Y., Zheng H., Zhao J., Jia L., Wang P.: Ethyl pyruvate suppresses the growth, invasion and migration and induces the apoptosis of non-small cell lung cancer cells via the HMGB1/RAGE axis and the NF- κ B/STAT3 pathway., *Oncol Rep*, 42(2) 817-825 (2019)
- 35) Tang D., Kang R., Xiao W., Zhang H., Lotze MT., Wang H., Xiao X.: Quercetin prevents LPS-induced high-mobility group box 1 release and proinflammatory function., *Am J Respir Cell Mol Biol*, 41(6) 651-660 (2009)
- 36) Dhumale SS., Waghela BN., Pathak C.: Quercetin protects necrotic insult and promotes apoptosis by attenuating the expression of RAGE and its ligand HMGB1 in human breast adenocarcinoma cells., *IUBMB Life*, 67(5) 361-373 (2015)
- 37) 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) 14998-15004 (1992)
- 38) Taguchi A., Blood DC., del Toro G., Canet A., Lee DC., Qu W., Tanji N., Lu Y., Lalla E., Fu C., Hofmann MA., Kislinger T., Ingram M., Lu A., Tanaka H., Hori O., Ogawa S., Stern DM., Schmidt AM.: Blockade of RAGE-amphoterin signalling suppresses tumour growth and metastases., *Nature*, 405(6784) 354-360 (2000)
- 39) van Zoelen MA., Yang H., Florquin S., Meijers JC., Akira S., Arnold B., Nawroth PP., Bierhaus A., Tracey KJ., van der Poll T.: Role of toll-like receptors 2 and 4, and the receptor for advanced glycation end products in high-mobility group box 1-induced inflammation *in vivo.*, *Shock*, 31(3) 280-284 (2009)
- 40) Ohgami N., Nagai R., Miyazaki A., Ikemoto M., Arai H., Horiuchi S., Nakayama H.: Scavenger receptor class B type I-mediated reverse cholesterol transport is inhibited by advanced glycation end products., *J Biol Chem*, 276(16) 13348-13355 (2001)
- 41) Ohgami N., Nagai R., Ikemoto M., Arai H., Miyazaki A., Hakamata H., Horiuchi S., Nakayama H.: CD36, serves as a receptor for advanced glycation endproducts (AGE)., *J Diabetes Complications*, 16(1) 56-59 (2002)
- 42) Vlassara H., Li YM., Imani F., Wojciechowicz D., Yang Z., Liu FT., Cerami A.: Identification of galectin-3 as a high-affinity binding protein for advanced glycation end products (AGE): a new member of the AGE-receptor complex., *Mol Med*, 1(6) 634-646 (1995)
- 43) Yamamoto Y., Yamagishi S., Hsu CC., Yamamoto H.: Advanced glycation end products-receptor interactions stimulate the growth of human pancreatic cancer cells through the induction of platelet-derived growth factor-B., *Biochem Biophys Res Commun*, 222(3) 700-705 (1996)

- 44) Ishiguro H., Nakaigawa N., Miyoshi Y., Fujinami K., Kubota Y., Uemura H.: Receptor for advanced glycation end products (RAGE) and its ligand, amphoterin are overexpressed and associated with prostate cancer development., *Prostate*, 64(1) 92-100 (2005)
- 45) Sakuraoka Y., Sawada T., Okada T., Shiraki T., Miura Y., Hiraishi K., Ohsawa T., Adachi M., Takino J., Takeuchi M., Kubota K.: MK615 decreases RAGE expression and inhibits TAGE-induced proliferation in hepatocellular carcinoma cells., *World J Gastroenterol*, 16(42) 5334-5341 (2010)
- 46) Ishibashi Y., Matsui T., Takeuchi M., Yamagishi S.: Metformin inhibits advanced glycation end products (AGEs)-induced growth and VEGF expression in MCF-7 breast cancer cells by suppressing AGEs receptor expression via AMP-activated protein kinase., *Horm Metab Res*, 45(5) 387-390 (2013)
- 47) Azizan N., Suter MA., Liu Y., Logsdon CD.: RAGE maintains high levels of NFκB and oncogenic Kras activity in pancreatic cancer., *Biochem Biophys Res Commun*, 493(1) 592-597 (2017)
- 48) Menini S., Iacobini C., de Latouliere L., Manni I., Ionta V., Blasetti Fantauzzi C., Pesce C., Cappello P., Novelli F., Piaggio G., Pugliese G.: The advanced glycation end-product N(epsilon)-carboxymethyllysine promotes progression of pancreatic cancer: implications for diabetes-associated risk and its prevention., *J Pathol*, 245(2) 197-208 (2019)