ミニレビュー

糖尿病関連歯周炎の病態に及ぼす最終糖化産物の影響

木戸 淳一, 板東 美香, 坂本英次郎, 梶浦由加里, 永田 俊彦

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部再生修復医歯学部門顎口腔病態制御学講座歯周歯内治療学分野

Effects of advanced glycation end-products on pathogenesis of diabetes-associated periodontitis

Jun-ichi Kido, Mika Bando, Eijiro Sakamoto, Yukari Kajiura and Toshihiko Nagata

Department of Periodontology and Endodontology, Oral and Maxillofacial Dentistry Division of Medico-Dental Dynamics and Reconstruction, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School

キーワード：糖尿病関連歯周炎, 最終糖化産物, 歯周組織

はじめに

歯周病は中高齢者において罹患率の高い口腔感染性疾患であり, わが国では45~49歳の成人の87%が歯周病の所見を示す。一方, 糖尿病の患者数は720万人で, 疑われる人も含めると2200万人と言われ, 歯周病と同様にきわめて罹患率の高い生活習慣病である。近い将来, 歯周病および糖尿病の患者数は, 日本ばかりでなく世界レベルで増加することが予測されている。歯周病と糖尿病に関連する複数の調査や研究では, 糖尿病患者での歯周病罹患率が非糖尿病患者と比較して高いこと, 糖尿病患者の歯周炎(糖尿病関連歯周炎)では歯周組織の炎症や組織破壊が著しく, 重篤化しやす

いことが明らかとなっている¹⁻⁴⁾。これらのことから, 歯周病は糖尿病の第6番目の合併症であることが提唱され, 2008年には日本糖尿病学会においても, 主要な合併症である糖尿病性網膜症, 腎症および神経障害などと並んで歯周病が糖尿病の合併症として認定された^{5,6)}。

糖尿病関連歯周炎の重篤化の原因として, 糖尿病による高血糖状態下での歯周組織における好中球の機能障害, 微小血管障害, コラーゲンの合成抑制や構造変化, あるいは炎症を誘導する酸化ストレス反応の亢進などが考えられる⁷⁻⁹⁾。すなわち, 高血糖状態下で引き起こされる歯周組織の変化が, 細菌感染と免疫応答により誘導される炎症性組織破壊の過程に複雑に絡んで歯周炎が重篤化すると推測される。高血糖下で歯周

連絡先：木戸淳一

〒770-8504 徳島市蔵本町3-18-15

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部再生修復医歯学部門顎口腔病態制御学講座歯周歯内治療学分野

Jun-ichi Kido

Department of Periodontology and Endodontology, Oral and Maxillofacial Dentistry Division of Medico-Dental Dynamics and Reconstruction, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School

3-18-15 Kuramoto, Tokushima 770-8504, Japan

E-mail: kido.jun-ichi@tokushima-u.ac.jp

図1 糖尿病関連歯周炎患者の口腔内写真とエックス線写真

A：糖尿病関連歯周炎患者（42歳，男性）。多発性の浮腫性歯肉腫脹と重度の歯槽骨吸収。

B：糖尿病関連歯周炎患者（63歳，女性）。上顎前歯部のフラップ手術後の治癒不全。

組織の変化を引き起こす原因物質として、最終糖化産物（advanced glycation end-products：AGEs）や腫瘍壊死因子 α (TNF- α) およびインターロイキン-6 (IL-6) などのアディポサイトカインが挙げられる¹⁰⁾。以上の観点から、AGEs やサイトカインによる歯周組織構成細胞や炎症性細胞に及ぼす影響を明らかにすることは糖尿病関連歯周炎の病態の解明に繋がるものと考えられる。

本稿では、これまでに報告されている AGEs の歯周組織・細胞への作用について紹介し、私たちの知見も含め糖尿病関連歯周炎における AGEs の歯周組織での影響についてまとめてみたい。

1. 糖尿病関連歯周炎の臨床所見

糖尿病関連歯周炎の特徴として、発赤を伴う浮腫性の歯肉膿瘍の多発、付着破壊による深い歯周ポケットの存在および著しい歯槽骨吸収などがある（図1A）。また、血糖コントロールが不良な糖尿病患者に対して歯周外科治療を行った場合も歯肉の発赤や腫脹が残存し、創傷部の治癒不全や遅延が生じる（図1B）。これらの重篤な糖尿病関連歯周炎の臨床症状は、高血糖に起因して過剰に産生された AGEs や炎症性サイトカインが引き起こす歯周組織の病的変化によって生じるものと考えられる。すなわち、糖尿病関連歯周炎では、AGEs やアディポサイトカインなどが歯周組織の微小血管や血管内皮細胞に作用し血管透過性を変化させたり、歯肉上皮および結合組織の構造変化や接着機能の病的変性を誘導するとともに、免疫細胞の機能不全により歯周組織の細菌感染防御能を低下させる。このような作用が、歯周炎の重篤な臨床所見に反映されているものと考えられる。

2. 最終糖化産物（AGEs）とは

AGEs は糖尿病をはじめ、認知症、高血圧症や腫瘍などの発症に関与している¹¹⁾。糖尿病では血液は高

血糖状態となり、血液中のグルコースなどの過剰な還元糖が、蛋白質、脂質あるいは核酸などの分子との間で複数のステップからなる非酵素的な糖化反応（メイラード反応）を起こし AGEs が産生される。図2Aで示すように蛋白質と還元糖との反応では、初期段階でグルコースなどの還元糖のカルボニル基と蛋白質のアミノ基とが反応しシッフ基（C=N）が形成され、その後アマドリ転位により還元糖と蛋白質の結合からアマドリ化合物が形成される。代表的なアマドリ化合物として、グリコヘモグロビン（HbA1c）およびグリコアルブミン（GA）が知られている。糖尿病で血糖値が高くなれば HbA1c や GA のレベルが上昇するためこれらの糖化蛋白質は血糖コントロール状態を評価する重要な糖尿病診断マーカーとして用いられている。

この糖化反応の後期段階では、アマドリ化合物が酸化、脱水および縮合などの化学反応を受け AGEs が産生される。AGEs の化学的な特徴として黄色～茶褐色を呈し、蛍光を発するものがある（図2B）。AGEs には複数の種類があり、代表的なものとしてイミダゾロン、カルボキシメチルリジン、クロスリン、ピラリン、ピロピリジンおよびペントシジンなどがある。

これらの AGEs は、糖尿病合併症が生じる血管、網膜、腎臓あるいは末梢神経組織などに高濃度に蓄積し、酸化ストレス反応を誘導したり、炎症性サイトカインの発現を増加させることにより炎症反応を引き起こす。AGEs の存在は歯周組織においても認められており、そのレベルは糖尿病患者の歯肉組織中において非糖尿病患者よりも高い¹²⁾。また、糖尿病患者の歯周組織の上皮や血管あるいは歯肉線維芽細胞では AGEs の蓄積が顕著に認められ、その量は糖尿病の罹患期間と相関することが報告されている¹³⁾。このように、歯周組織中の AGEs の蓄積は、糖尿病の他の合併症の場合と同様に歯周病の増悪化に深く関与している。

図2 AGEの生成経路とAGE-BSA

A: 蛋白質の糖化反応による AGEs の生成経路。B: ウシ血清アルブミン (BSA, 左) の糖化反応から生成された AGE (右)。

3. 最終糖化産物の歯周組織への影響

糖尿病によって様々な器官・組織に蓄積された過剰な AGEs は、細胞表面に存在する AGE 受容体 (receptor for AGE: RAGE) との結合によりシグナルを伝達し、炎症反応を誘導することで種々の合併症が引き起こされる^{14,15)}。例えば、AGEs は全身の血管の内皮細胞や平滑筋細胞に作用し、血管の収縮や硬化の促進、血栓の形成を介して心臓や腎臓を含む多くの器官において血流障害を起こし、臓器機能不全の一因となる。歯周組織の微小血管においても、AGEs は透過性亢進を伴った血管障害を起こして白血球の遊走や歯肉組織への栄養供給を阻害することにより、炎症を増悪させ、創傷治癒を遅延させる^{7,8)}。また、AGEs は、脳や網膜の内皮細胞において活性酸素の産生を促し、酸化ストレスを惹起させたり、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) の発現を増加させ血管形成を促進させる^{11,16)}。糖尿病患者では、網膜や腎臓などの組織ばかりでなく歯周組織においても VEGF の発現が上昇している^{9,11,17)}。これらのことは、糖尿病関連歯周炎の歯肉で見られる発赤を伴った浮腫性の腫脹が AGEs による血管への作用に起因している可能性を示唆している。

AGEs による結合組織への作用についてもコラーゲン代謝、骨代謝、あるいは歯肉線維芽細胞、骨芽細胞や破骨細胞の機能や分化などへの影響が知られている。AGEs はヒト歯肉線維芽細胞のタイプ I および III 型のコラーゲンの遺伝子および蛋白質の発現を抑制する¹⁸⁾。Yu ら¹⁹⁾は、AGEs が歯肉線維芽細胞においてコラーゲンの分解酵素であるマトリックスメタルプロテアーゼ 1 (MMP-1) の発現を増加させること、糖尿病患者の歯肉組織中で RAGE や炎症反応に関係

深い転写因子である NF- κ B のレベルが非糖尿病患者のものより高いことを示し、AGEs が RAGE との結合や NF- κ B の活性化を介して MMP-1 の発現を増加させることを示唆した。また、高濃度の血糖がコラーゲンと反応すると、コラーゲンの架橋構造を変化させコラーゲンの溶解性を低下させることによりコラーゲン代謝にも影響を与えたり、糖化コラーゲンによってヒト歯根膜細胞での酸化ストレス活性が高まり、炎症反応に影響することが報告されている^{9,20)}。一方、私たちは、ヒト歯肉線維芽細胞に AGE を作用させた場合、活性酸素および RAGE 発現が上昇し、細胞中の IL-6 遺伝子および蛋白質の発現が有意に増加することを見出し、この増加は AGE と *P. gingivalis* 由来 LPS との併用で、より増強された (図 3A, B)。さらに、AGEs は活性酸素、MAP キナーゼや転写因子の FOXO1 など活性化し、ヒト皮膚線維芽細胞のアポトーシスを誘導することから²¹⁾、歯肉線維芽細胞においても AGEs によるアポトーシスへの作用が推測される。このような AGEs の線維芽細胞への複数の作用は、AGEs が歯周病病態において、炎症反応や組織破壊の誘導に重要な影響を及ぼしていることを示唆している。

AGE 受容体の RAGE は歯周組織の血管内皮細胞や歯肉線維芽細胞だけでなく上皮細胞にも発現しているが²²⁾、AGEs による口腔上皮細胞への影響はほとんど報告されていない。私たちは、歯肉線維芽細胞と比較して軽度ではあるが、AGE が口腔上皮細胞の IL-6 発現を増加させることを見出した (図 3C)。この結果は、AGEs が口腔内の初期感染防御を担う上皮細胞に対しても炎症反応の誘導作用を有することを示しているの

図3 ヒト歯肉線維芽細胞と口腔上皮細胞でのIL-6およびRAGE発現に及ぼすAGEとLPSの影響

A: ヒト歯肉線維芽細胞をAGE (500 $\mu\text{g/ml}$)や*P. gingivalis*由来LPS (1 $\mu\text{g/ml}$)とともに培養し、抽出したRNAからRT-PCR法によりIL-6とRAGEのmRNA発現に及ぼす影響を検討した。B: ヒト歯肉線維芽細胞をAGE (500 $\mu\text{g/ml}$)や*P. gingivalis*由来LPS (1 $\mu\text{g/ml}$)とともに培養し、ELISA法によりIL-6蛋白質発現への影響を検討した。C: ヒト口腔上皮細胞 (TR146細胞)をAGE (500 $\mu\text{g/ml}$)とともに培養し、抽出したRNAからRT-PCR法によりIL-6 mRNA発現に及ぼす影響を検討した。

かもしれない。

AGEsは、骨組織や骨代謝に対してもカタボリックな影響を与える。骨組織のコラーゲンの糖化は、骨の脆弱化を招くとともに細胞レベルでも骨形成の減少を起こす⁹⁾。ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットの歯周組織では非糖尿ラットと比較して多くのAGEs蓄

図4 ラット骨髄由来骨芽細胞でのIL-1 β , resistinおよびオステオカルシンのmRNA発現に及ぼすAGEとLPSの影響

ラット骨髄由来骨芽細胞をAGE (500 $\mu\text{g/ml}$)や*P. gingivalis*由来LPS (1 $\mu\text{g/ml}$)とともに培養し、抽出したRNAからRT-PCR法によりIL-1 β , resistinおよびオステオカルシン (OCN)のmRNA発現に及ぼす影響を検討した。

(文献27から引用、一部改変)

積とRAGE発現がみられ、歯槽骨量や骨梁数が著しく減少する²³⁾。また、実験的歯周炎を発症させた糖尿病ラットの歯周組織では、非糖尿病ラットでの歯周炎の場合と比較して強い炎症性細胞浸潤や骨吸収が認められる²⁴⁾。さらに、Lallaら²⁵⁾は、*P. gingivalis*を感染させ歯周炎を発症させた糖尿病マウスを用いて、RAGE発現を阻害することで歯槽骨吸収が抑制されることを明らかにしている。これらの報告は、AGEsが歯周炎での歯槽骨吸収の増悪化と深く関連していることを示している。一方、AGEsの作用を分子・細胞レベルでみると、AGEsがヒト骨由来細胞でIL-6発現を促進することや²⁶⁾、ラット骨芽細胞ではIL-1 β , レジスチンや複数のケモカインの発現を上昇させることから (図4)²⁷⁾、AGEsは骨芽細胞に対して炎症反応を誘導させるように働いていると考えられる。また、AGEsは骨芽細胞の骨様結節形成やアルカリフォスファターゼ活性を低下させ、コラーゲンやオステオカルシンなどの骨基質蛋白質の合成を減少させることから^{27,28)}、骨芽細胞の分化や骨組織の代謝にも影響を及ぼしている。さらに、AGEsは骨芽細胞のアポトーシスを誘導したり²⁹⁾、破骨細胞を活性化し骨吸収を促進するだけでなく³⁰⁾、*P. gingivalis*由来LPSの存在下では、AGEs単独より強く骨芽細胞のIL-1 β レベルを増加させ、オステオカルシンの発現を減少させた (図4)²⁷⁾。このようにAGEsは、LPSなどの歯周病原因子とともに骨代謝に対してカタボリックな作用を示し、歯周病での歯槽骨吸収を増悪させることが考えられる。

図5 糖尿病関連歯周炎への AGEs の関わり

糖尿病患者や糖尿病関連歯周炎患者では、多形核白血球の遊走性や貪食能が非患者のものより低下している^{31,32)}。AGEs の一種である糖化した $\beta 2$ -マクログロブリンは、マクロファージでの IL-6 の合成や分泌を促進する³³⁾。また、カルボキシメチルリジンやグリコアルブミンはヒト単球系細胞株 THP-1 に作用し、TNF- α 、IL-8 および VEGF の発現や分泌を増加させる³⁴⁾。このような AGEs の白血球や単球/マクロファージに対する作用により宿主の歯周病原細菌に対する生体防御機能が低下し、炎症性サイトカインの増加と併せて炎症反応の悪化が生じると考えられる。以上のように糖尿病により過剰に産生された AGEs は、歯周組織の血管、上皮、結合組織、骨組織などの細胞や浸潤した炎症性細胞に対して様々な影響を及ぼし、炎症および組織破壊を促進させる (図5)。

4. RAGE の糖尿病関連歯周炎への関与

AGEs はその受容体である RAGE との結合によりシグナルを伝達し、網膜や腎臓など様々な組織の血管系に変化を起こし、炎症性サイトカインなどを誘導した結果、組織に障害を与えることによって糖尿病の合併症を引き起こす^{15,35)}。ヒト歯周組織においても血管内皮細胞および上皮の有棘層や基底層で RAGE の発現が認められており、RAGE mRNA の発現は糖尿病関連歯周炎と非糖尿病歯周炎とを比較した場合、糖尿病関連歯周炎患者の歯肉組織で増加している^{22,36)}。糖尿病関連歯周炎では臨床的に重度の歯周炎所見を認める場合が多いが、その歯周組織中には炎症性細胞の数が多く、これらの細胞では強い RAGE の発現が認められる³⁷⁾。また、ヒト歯肉線維芽細胞においても RAGE mRNA の発現が認められており、さらにこの

発現は AGE により増加する (図 3A)³⁸⁾。Pollreis ら³⁹⁾は、マウス大動脈内皮細胞に *P. gingivalis* を感染させ RAGE 発現を調べた結果、RAGE レベルは AGE や単球走化性蛋白質 (MCP-1) のレベルと同様に増加することを示した。彼らの結果から、*P. gingivalis* 感染による歯周炎では RAGE 発現が高まっており、糖尿病で蓄積された AGEs の反応性が亢進することが考えられる。また、Taylor ら⁴⁰⁾の総説では、RAGE の過剰発現が酸化ストレス系や破骨細胞発現に関与する破骨細胞分化因子/オステオプロテジェリン (RANKL/OPG) 系に作用して歯周組織破壊を加速させることが示されている。これらの RAGE に関連する生体反応は、糖尿病による歯周炎の増悪化を示す重要な機構の1つであるかもしれない。一方、RAGE の阻害や RAGE ノックアウトマウスの研究から、糖尿病合併症や糖尿病誘発性のアテローム性動脈硬化症の進行を防止する可能性が示されている^{41,42)}。これらの研究は、RAGE の阻害が糖尿病関連歯周炎の治療に繋がる可能性を示唆している。

おわりに

糖尿病と歯周病との関連については以前から研究が行われてきたが、近年、ペリオドンタルメディシンの概念のもとに分子・細胞レベルでの糖尿病関連歯周炎の病態の解明が行われている。高血糖状態から生じる AGEs は、歯周組織の細胞に対し様々な影響を及ぼし、炎症反応を悪化させ、歯周組織破壊を引き起こす。今後、さらに、糖尿病患者の歯周組織における AGEs や炎症性サイトカインなどの複雑な役割について研究が進めば、糖尿病関連歯周炎の一層の病態解明に繋がる

と考えられる。また、現在、私たちが取り組んでいる歯肉溝滲出液中のアマドリ化合物を用いた糖尿病関連歯周炎の診断研究は、客観的な診断を可能にすることが予想される。このように詳細な病態解明と診断により糖尿病関連歯周炎の幅広いレベルでの治療法が確立されることが期待される。

文 献

- 1) Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, Saad MF, Genco RJ, Knowler WC : Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care*, 13 : 836-840, 1990.
- 2) Nishimura F, Kono T, Fujimoto C, Iwamoto Y, Murayama Y : Negative effects of chronic inflammatory periodontal disease on diabetes mellitus. *J Int Acad Periodontol*, 2 : 49-55, 2000.
- 3) Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, Koga T : The severity of periodontal disease is associated with the development of glucose intolerance in non-diabetics : the Hisayama study. *J Dent Res*, 83 : 485-490, 2004.
- 4) Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ : Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics : a meta-analysis. *J Diabetes Complications*, 20 : 59-68, 2006.
- 5) Loe H : The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 16 : 329-334, 1993.
- 6) 日本糖尿病学会 : 糖尿病合併症とその対策, 5 歯周病, 日本糖尿病学会, 糖尿病治療ガイド 2008-2009, 文光堂, 東京, 2008, 74.
- 7) Lalla E, Lamster IB, Drury S, Fu C, Schmidt AM : Hyperglycemia, glycooxidation and receptor for advanced glycation endproducts : potential mechanisms underlying complications, including diabetes-associated periodontitis. *Periodontology* 2000, 23 : 50-62, 2000.
- 8) Ryan ME, Camu O, Kamer A : The influence of diabetes on the periodontal tissues. *J Am Dent Assoc*, 134 : 34S-40S, 2003.
- 9) Gurav A, Jadhav V : Periodontitis and risk of diabetes mellitus. *J Diabetes*, 3 : 21-28, 2011.
- 10) 西村英紀 : 糖尿病と歯周病, 日本糖尿病学会, 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013, 南江堂, 東京, 2013, 141-149.
- 11) 竹内正義 : Toxic advanced glycation end-products : TAGE の多様な疾患への関与. *日薬理誌*, 139 : 193-197, 2012.
- 12) Schmidt AM, Weidman E, Lalla E, Yan SD, Hori O, Cao R, Brett JG, Lamster IB : Advanced glycation endproducts (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva : a potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. *J Periodontol Res*, 31 : 508-515, 1996.
- 13) Zizzi A, Tirabassi G, Aspriello SD, Piemontese M, Rubini C, Lucarini G : Gingival advanced glycation end-products in diabetes mellitus-associated chronic periodontitis : an immunohistochemical study. *J Periodontol Res*, 48 : 293-301, 2013.
- 14) Schmidt AM, Vianna M, Gerlach M, Brett J, Ryan J, Kao J, Esposito C, Heqarty H, Hurley W, Clauss M, Wang F, Pan YCE, Tsang TC, Stern D : Isolation and characterization of two binding proteins for advanced glycosylation end products from bovine lung which are present on the endothelial cell surface. *J Biol Chem*, 267 : 14987-14997, 1992.
- 15) Hofmann MA, Drury S, Fu C, Qu W, Taguchi A, Lu Y, Avila C, Kambham N, Bierhaus A, Nawroth P, Neurath MF, Slattery T, Beach D, McClary J, Nagashima M, Morser J, Stem D, Schmidt AM : RAGE mediates a novel proinflammatory axis : a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell*, 97 : 889-901, 1999.
- 16) Niiya Y, Abumiya T, Yamagishi S, Takino J, Takeuchi M : Advanced glycation end products increase permeability of brain microvascular endothelial cells through reactive oxygen species-induced vascular endothelial growth factor expression. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 21 : 293-298, 2012.
- 17) Ünlü F, Güneri PG, Hekimgil M, Yeşibek B, Boyacıoğlu H : Expression of vascular endothelial growth factor in human periodontal tissues : comparison of healthy and diabetic patients. *J Periodontol*, 74 : 181-187, 2003.
- 18) Ren L, Fu Y, Deng Y, Qi L, Jin L : Advanced glycation end products inhibit the expression of collagens type I and III by human gingival fibroblasts. *J Periodontol*, 80 : 1166-1173, 2009.
- 19) Yu S, Li H, Ma Y, Fu Y : Matrix metalloproteinase-1 of gingival fibroblasts influenced by advanced glycation end products (AGEs) and their association with receptor for AGEs and nuclear factor- κ B in gingival connective tissue. *J Periodontol*, 83 : 119-126, 2012.
- 20) Chang PC, Chien LY, Chong LY, Kuo YP, Hsiao JK : Glycated matrix up-regulates inflammatory signaling similarly to *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide. *J Periodontol Res*, 48 : 184-193, 2013.
- 21) Alikhani M, Maclellan CM, Raptis M, Vora S, Trackman PC, Graves DT : Advanced glycation end products induce apoptosis in fibroblasts through activation of ROS, MAP kinases, and the FOXO1 transcription factor. *Am J Physiol Cell Physiol*, 292 :

- C850-C856, 2007.
- 22) Katz J, Yoon TY, Mao S, Lamont RJ, Caudle RM : Expression of the receptor of advanced glycation end products in the gingival tissue of smokers with generalized periodontal disease and after nornicotine induction in primary gingival epithelial cells. *J Periodontol*, 78 : 736-741, 2007.
 - 23) Chang PC, Chung MC, Wang YP, Chien LY, Lim JC, Liang K, Chong LY, Kuo MYP, Chen CH, Chiang HC : Patterns of diabetic periodontal wound repair : a study using micro-computed tomography and immunohistochemistry. *J Periodontol*, 83 : 644-652, 2012.
 - 24) Chang PC, Chien LY, Yeo JF, Wang YP, Chung MC, Chong LY, Kuo MYP, Chen CH, Chiang HC, Ng BN, Lee QQ, Phay YK, Ng JR, Erk KY : Progression of periodontal destruction and the roles of advanced glycation end products in experimental diabetes. *J Periodontol*, 84 : 379-388, 2013.
 - 25) Lalla E, Lamster IB, Feit M, Huang L, Spessot A, Qu W, Kislinger T, Lu Y, Stern DM, Schmidt AM : Blockade of RAGE suppresses periodontitis-associated bone loss in diabetic mice. *J Clin Invest*, 105 : 1117-1124, 2000.
 - 26) Takagi M, Kasayama S, Yamamoto T, Motomura T, Hashimoto K, Yamamoto H, Sato B, Okada S, Kishimoto T. Advanced glycation endproducts stimulate interleukin-6 production by human bone-derived cells. *J Bone Miner Res*, 12 : 439-446, 1997.
 - 27) 坂本英次郎 : ラット骨芽細胞の分化発現に及ぼす最終糖化産物とリポ多糖の影響. *四国歯誌*, 26 : 1-14, 2013.
 - 28) Franke S, Siggelkow H, Wolf G, Hein G : Advanced glycation endproducts influence the mRNA expression of RAGE, RANKL and various osteoblastic genes in human osteoblasts. *Arch Physiol Biochem*, 113 : 154-161, 2007.
 - 29) Alikhani M, Alikhani Z, Boyd C, MacLellan CM, Raptis M, Liu R, Pischon N, Trackman PC, Gerstenfeld L, Graves DT. Advanced glycation end products stimulate osteoblast apoptosis via the MAP kinase and cytosolic apoptotic pathways. *Bone*, 40 : 345-353, 2007.
 - 30) Mitaya T, Notoya K, Yoshida K, Horie K, Maeda K, Kurokawa K, Taketomi S : Advanced glycation end products enhance osteoclast-induced bone resorption in cultured mouse unfractionated bone cells and in rats implanted subcutaneously with devitalized bone particles. *J Am Soc Nephrol*, 8 : 260-270, 1997.
 - 31) Bagdade JD, Nielson KL, Bulger RJ : Reversible abnormalities in phagocytic function in poorly controlled diabetic patients. *Am J Med Sci*, 263 : 451-456, 1972.
 - 32) Manouchehr-Pour M, Spagnuolo PJ, Rodman HM, Bissada NF : Impaired neutrophil chemotaxis in diabetic patients with severe periodontitis. *J Dent Res*, 60 : 729-730, 1981.
 - 33) Iida Y, Miyata T, Inagi R, Sugiyama S, Maeda K : Beta 2-microglobulin modified with advanced glycation end products induces interleukin-6 from human macrophages : role in the pathogenesis of hemodialysis-associated amyloidosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 201 : 1235-1241, 1994.
 - 34) Pertyńska-Marczewska M, Kiriakidis S, Wait R, Beech J, Feldmann M, Paleolog EM : Advanced glycation end products upregulate angiogenic and pro-inflammatory cytokines production in human monocytes/macrophages. *Cytokine*, 28 : 35-47, 2004.
 - 35) Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM : Receptor for AGE (RAGE) and its ligands-cast into leading roles in diabetes and the inflammatory response. *J Mol Med*, 87 : 235-247, 2009.
 - 36) Katz J, Bhattacharyya I, Farkhondeh-Kish F, Perez FM, Caudle RM, Heft MW : Expression of the receptor of advanced glycation end products in gingival tissues of type 2 diabetes patients with chronic periodontal disease : a study utilizing immunohistochemistry and RT-PCR. *J Clin Periodontol*, 32 : 40-44, 2005.
 - 37) Abbass MM, Korany NS, Salama AH, Dmytryk J, Safiejko-Mroccka B : The relationship between receptor for advanced glycation end products expression and the severity of periodontal disease in the gingiva of diabetic and non diabetic periodontitis patients. *Arch Oral Biol*, 57 : 1342-1354, 2012.
 - 38) Katz J, Caudle RM, Bhattacharyya I, Stewart CM, Cohen DM : Receptor for advanced glycation end product (RAGE) upregulation in human gingival fibroblasts incubated with nornicotine. *J Periodontol*, 76 : 1171-1174, 2005.
 - 39) Pollreisz A, Hudson BI, Chang JS, Qu W, Cheng B, Papapanou PN, Schmidt AM, Lalla E : Receptor for advanced glycation end products mediates pro-atherogenic responses to periodontal infection in vascular endothelial cells. *Atherosclerosis*, 212 : 451-456, 2010.
 - 40) Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E : A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Periodontol*, 84 : S113-S134, 2013.
 - 41) Yan SF, Ramasamy R, Bucciarelli LG, Wendt T, Lee LK, Hudson BI, Stern DM, Lalla E, Yan SD, Rong LL, Naka Y, Schmidt AM : RAGE and its ligands : a

- lasting memory in diabetic complications? Diabetes Vasc Dis Res, 1 : 10-20, 2004.
- 42) Soro-Paavonen A, Watson AMD, Li J, Paavonen K, Koitka A, Calkin AC, Barit D, Coughlan MT, Drew BG, Lancaster GI, Thomas M, Forbes JM, Nawroth PP, Bierhaus A, Cooper ME, Jandeleit-Dahm KA : Receptor for advanced glycation end products (RAGE) deficiency attenuates the development of atherosclerosis in diabetes. Diabetes, 57 : 2461-2469, 2008.
-