

# マルチリガンド受容体RAGEによる細胞内シグナル生成機構の解明

著者	渡邊 琢夫
著者別表示	Watanabe Takuo
雑誌名	平成19(2007)年度 科学研究費補助金 基盤研究(C) 研究成果報告書
巻	2006-2007
ページ	9p.
発行年	2008-05
URL	<a href="http://doi.org/10.24517/00057027">http://doi.org/10.24517/00057027</a>

---

# マルチリガンド受容体 R A G E による 細胞内シグナル生成機構の解明

---

課題番号 18590260

平成 18 ～ 19 年度科学研究費補助金(基盤研究(C))  
研究成果報告書

平成 20 年 5 月

金沢大学附属図書館



1300-05190-6

著者 渡邊 琢夫  
医学系研究科 准教授)

N  
1  
}

## はしがき

平成 18～19 年度科学研究費補助金(基盤研究(C))により、細胞表面受容体 RAGE (receptor for advanced glycation endproducts) を介する細胞内情報生成機構の解析を行った。RAGE は AGE (advanced glycation endproducts)、HMGB-1 (high mobility group box-1)、アミロイド  $\beta$  など多様なリガンドと結合し、糖尿病血管症、炎症性疾患、アルツハイマー病などの発症・進展に重要な役割を果たしていると考えられている。RAGE とリガンドの結合によって MAP キナーゼ群の活性化や転写因子 NF- $\kappa$ B の活性化が起こることが報告されているものの、どのようにしてこれらの細胞内シグナルが生成されるのかは不明であった。

本研究の結果、まず AGE との結合活性が RAGE の 2 カ所の N 型糖鎖の有無によって変化し細胞内シグナル生成も影響されること、RAGE 分子がピノサイトーシスの関与する機構によって恒常的に細胞内に取り込まれていること、さらに FRET (fluorescence resonance energy transfer) 解析により、細胞表面 RAGE 分子がリガンド結合によって互いに会合しオリゴマー化することが明らかになった。また、RAGE のオリゴマー化を引き起こさないと予想される低分子リガンドは RAGE を介する細胞内シグナルを惹起せず、むしろ高分子リガンドによるシグナル生成に対して阻害作用を示した。

これらの新知見から、高分子リガンドによる RAGE のオリゴマー化が細胞内シグナル生成の最初のステップであることが強く示唆され、臨床的応用が期待される RAGE 阻害剤開発の基本原理が明らかになった。

### 研究組織

研究代表者: 渡邊 琢夫 (金沢大学医学系研究科・准教授)

研究分担者: 米倉 秀人 (金沢医科大学医学部・教授)

研究分担者: 山本 靖彦 (金沢大学医学系研究科・講師)

### 交付決定額(配分額)

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 18 年度	2,000,000	0	2,000,000
平成 19 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
総 計	3,600,000	480,000	4,080,000

著 者 寄 贈

## 研究発表

(1) 学会誌等	1 - 18
(2) 口頭発表	1 - 16

計 34 編

(1) 学会誌等 (本報告書に収載した文献の番号をイタリック体で示す。)

英文

1. Harashima, A., Yamamoto, Y., Cheng, C., Tsuneyama, K., Myint, KM, Takeuchi, A., Yoshimura, K., Li, H., Watanabe, T., Takasawa, S., Okamoto, H., Yonekura, H., Yamamoto, H.: Identification of mouse orthologue of endogenous secretory receptor for advanced glycation end-products: structure, function and expression. *Biochem. J.* 396: 109-115 (2006)
2. Sakurai, S., Yamamoto, Y., Tamei, H., Matsuki, H., Obata, K.I., Hui, L., Miura, J., Osawa, M., Uchigata, Y., Iwamoto, Y., Watanabe, T., Yonekura, H., Yamamoto, H.: Development of an ELISA for esRAGE and its application to type 1 diabetic patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 73: 158-165 (2006)
3. Inagi, R., Yamamoto, Y., Nangaku, M., Usuda, N., Okamoto, H., Kurokawa, K., Charles van Ypersele de Strihou, Yamamoto, H., Miyata, T.: A severe diabetic nephropathy model with early development of nodule-like lesions induced by megsin overexpression in the RAGE/iNOS transgenic mice. *Diabetes* 55: 356-366 (2006)
4. Nakajima, M., Itoh, M., Yamanaka, H., Fukami, T., Tokudome, S., Yamamoto, Y., Yamamoto, H., Yokoi, T.: Isoflavones inhibit nicotine C-oxidation catalyzed by human CYP2A6. *J. Clin. Pharmacol.* 46: 337-344 (2006)
5. Shoji, T., Koyama, H., Morioka, T., Tanaka, S., Kizu, A., Motoyama, K., Mori, K., Fukumoto, S., Shioi, A., Shimogaito, N., Takeuchi, M., Yamamoto, Y., Yonekura, H., Yamamoto, H., Nishizawa, Y.: Receptor for advanced glycation end products is involved in impaired angiogenic response in diabetes. *Diabetes* 55: 2245-2255 (2006)
6. Myint, K.M., Yamamoto Y., Doi, T., Kato, I., Harashima, A., Yonekura, H., Watanabe, T., Shinohara, H., Takeuchi, M., Tsuneyama, K., Hashimoto, N., Asano, M., Takasawa, S., Okamoto, H., Yamamoto, H.: RAGE control of diabetic nephropathy in a mouse model: Effects of RAGE gene disruption and administration of low-molecular weight heparin. *Diabetes* 55: 2510-2522(2006)

7. Kobayashi, S., Kubo, H., Suzuki, T., Ishizawa, K., Yamada, M., He, M., Yamamoto, Y., Yamamoto, H., Sasano, H., Sasaki, H., Suzuki, S.: Endogenous secretory receptor for advanced glycation end products in non-small cell lung carcinoma. *Am. J. Respir Crit Care Med.* 175: 184-189 (2007)
8. Miura, J., Yamamoto, Y., Osawa, M., Watanabe, T., Yonekura, H., Uchigata, Y., Yamamoto, H., Iwamoto, Y.: Endogenous secretory receptor for advanced glycation endproducts levels are correlated with serum pentosidine and CML in patients with type 1 diabetes. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 27: 253-254 (2007)
9. Kaji, Y., Usui, T., Ishida, S., Yamashiro, K., Moore, T.C.B., Moore, J., Yamamoto, Y., Yamamoto, H., Adamis, A.P.: Inhibition of diabetic leukostasis and blood-retinal barrier breakdown with a soluble form of a receptor for advanced glycation end products. *Inves. Ophthalmol. Vis. Sci.* 48: 858-865 (2007)
10. Yamamoto, Y., Yonekura, H., Watanabe, T., Sakurai, S., Li, H., Harashima, A., Myint, K.M., Osawa, M., Takeuchi, A., Takeuchi, M., Yamamoto, H.: Short-chain aldehyde-derived ligands for RAGE and their actions on endothelial cells. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 77 Suppl. 1: S30-S40 (2007)
11. Takeuchi A, Yamamoto Y, Tsuneyama K, Cheng C, Yonekura H, Watanabe T, Shimizu K, Tomita K, Yamamoto H, Tsuchiya H.: Endogenous secretory receptor for advanced glycation end-products as a novel prognostic marker in chondrosarcoma. *Cancer* 109: 2532-2540 (2007)
12. Yamamoto, Y., Miura, J., Matsuki, H., Tamei, H., Obata, K., Sakurai, S., Watanabe, T., Uchigata, Y., Iwamoto, Y., Koyama, H., Yamamoto, H.: Assaying soluble forms of receptor for advanced glycation endproducts. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 27: e33-e34 (2007)
13. He, M., Kubo, H., Ishizawa, K., Hegab, A.E., Yamamoto, Y., Yamamoto, H., Yamaya, M.: The role of the receptor for advanced glycation end-products in lung fibrosis.: *Am. J. Physiol. Lung Cull. Mol. Physiol.* 293: L1427-1436 (2007)

14. Yamamoto, H., Watanabe, T., Yamamoto, Y., Yonekura, H., Munesue, S., Harashima, A., Ooe, K., Hossain, S., Saito, H., Murakami, N.: RAGE in diabetic nephropathy. *Curr. Mol. Med.* 7: 752-757 (2007)
15. Osawa, M., Yamamoto, Y., Munesue, S., Murakami, N., Sakurai, S., Watanabe, T., Yonekura, H., Uchigata, Y., Iwamoto, Y., Yamamoto, H.: De-N-glycosylation or G82S mutation of RAGE sensitizes its interaction with advanced glycation end products. *Biochim. Biophys. Acta.* 1770: 1468-1474 (2007)
16. Nozaki I, Watanabe, T., Kawaguchi, M., Akatsu, H., Tsuneyama, K., Yamamoto, Y., Ohe, K., Yonekura, H., Yamada, M., Yamamoto, H.: Reduced expression of endogenous secretory receptor for advanced glycation endproducts in hippocampal neurons of Alzheimer's disease brains. *Arch. Histol. Cytol.* 70: 279-290 (2007)
17. Tsuruoka, M., Yamato, R., Sakai, Y., Yoshitake, Y., Yonekura, H.: Promotion by collagen tripeptide of type I collagen gene expression in human osteoblastic cells and fracture healing of rat femur. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 71: 2680-2687 (2007)
18. Watanabe, T. and Yamamoto, H.: esRAGE, a multipotential guardian of cells.: *IMARS Highlights in press*

## (2) 口頭発表

### 国際学会

1. Yamamoto, Y., Harashima, A., Takeuchi, A., Yonekura, H., Watanabe, T., Kato, I., Takasawa, S., Okamoto, H., Yamamoto, H.: Roles of advanced glycation endproducts and their receptor in diabetes-induced kidney injury. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, June 18-23 (2006) Kyoto, Japan
2. Yonekura, H., Li, H., Ohe, K., Hossain, H., Nozaki, I., Takiya, T., Futo, S., Watanabe, T., Yamamoto, H.: Identification of a new human angiogenic gene by the Antisense Display method: piCln, a regulator of alternative 3'-end processing of VEGF receptor pre-mRNAs. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, June 18-23 (2006) Kyoto, Japan
3. Harashima, A., Harashima, A., Yamamoto, Y., Tsuneyama, K., Watanabe, T., Yonekura, H., Takasawa, S., Okamoto, H., Yamamoto, H.: Lipopolysaccharide (LPS) induction of septic shock is mediated by its interaction with the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE). 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, June 18-23 (2006) Kyoto, Japan

### 国内学会

4. 山本靖彦, Myint Khin Mar, 原島 愛, 渡邊琢夫, 米倉秀人, 高澤 伸, 岡本 宏, 山本 博: 低分子ヘパリンの糖尿病腎症抑制効果について. 第49回日本糖尿病学会年次学術集会 平成18年5月25-27日(東京)
5. 大澤真里, 三浦順之助, 山本靖彦, 植田太郎, 米倉秀人, 内潟安子, 山本博, 岩本安彦: 経口糖負荷後の血清 esRAGE の動態. 第49回日本糖尿病学会年次学術集会 平成18年5月25-27日(東京)



6. 庄司拓仁, 小山英則, 森岡与明, 田中新二, 木津あかね, 元山宏華, 森 克仁, 福本真也, 塩井 淳, 山本靖彦, 米倉秀人, 山本 博, 西沢良記: 糖尿病と血管新生障害: RAGE 欠失マウスを用いた病態・機序の解析. 第 49 回日本糖尿病学会年次学術集会 平成 18 年 5 月 25-27 日(東京)
7. 原島 愛, 山本靖彦, 常山幸一, 唐澤忠宏, 渡邊琢夫, 米倉秀人, 山本 博: LPS 誘発 septic shock における RAGE の役割. 日本生化学会北陸支部 第 24 回大会 平成 19 年 5 月 27 日 (富山)
8. 棟居聖一, 大澤真理, 山本靖彦, 村上奈穂, 櫻井 繁, 渡邊琢夫, 米倉秀人, 内瀉安子, 岩本安彦, 山本 博: RAGE 糖鎖付加部位変異導入による AGE 反応性の増強 第 22 回日本糖尿病合併症学会 平成 19 年 10 月 26 日 (つくば)
9. 大江和代, 渡邊琢夫, 原田真市, 棟居聖一, 山本靖彦, 米倉秀人, 山本 博: Regulation of alternative splicing of RAGE mRNA. 第 17 回アンチセンスシンポジウム 平成 19 年 12 月 3-4 日 (金沢)
10. 吉竹佳の, 鶴岡直樹, 米倉秀人: ヒト毛細血管内皮細胞で発現する miRNA の同定と内皮管腔形成による発現変化. 第 17 回アンチセンスシンポジウム 平成 19 年 12 月 3-4 日 (金沢)
11. 大江和代, 渡邊琢夫, 原田真市, 棟居聖一, 山本靖彦, 米倉秀人, 山本 博: Regulation of alternative splicing of RAGE mRNA. 第 80 回日本生化学会大会 平成 19 年 12 月 11-15 日 (横浜)
12. 齋藤英仁, 渡邊琢夫, 大江和代, 棟居聖一, 山本靖彦, 米倉秀人, 山本 博: FRET を用いた細胞表面受容体 RAGE の挙動の解析. 第 80 回日本生化学会大会 平成 19 年 12 月 11-15 日 (横浜)
13. 村上奈穂, 大澤真里, 山本靖彦, 棟居聖一, 櫻井 繁, 渡邊琢夫, 米倉秀人, 内瀉安子, 岩本安彦, 山本 博: RAGE のリガンド応答におけるアスパラギン酸結合糖の役割 第 80 回日本生化学会大会 平成 19 年 12 月 11-15 日 (横浜)

14. 鶴岡直樹, 吉竹佳の, 渡邊琢夫, 山本 博, 米倉秀人:血管新生抑制因子可溶性 VEGF 受容体 mRNA 選択的 3'端プロセシングの制御機構. 第 80 回日本生化学会大会 平成 19 年 12 月 11-15 日 (横浜)