

## 新規糖化蛋白分子種による血管障害機序の解明

著者	渡邊 琢夫
著者別表示	Watanabe Takuo
雑誌名	平成15(2003)年度 科学研究費補助金 基盤研究(C) 研究成果報告書
巻	2002-2003
ページ	17p.
発行年	2004-03
URL	<a href="http://doi.org/10.24517/00057029">http://doi.org/10.24517/00057029</a>

---

# 新規糖化蛋白分子種による 血管障害機序の解明

---

課題番号 14580645

平成14～15年度科学研究費補助金（基盤研究（C）（2））

研究成果報告書

平成16年5月



はしがき

平成 14～15 年度科学研究費補助金（基盤研究C）により、糖尿病状態の組織や血液中で加速的に形成・蓄積される後期糖化反応生成物(Advanced Glycation Endproducts, AGE)とその細胞受容体である RAGE (Receptor for AGE)が、糖尿病血管合併症・進展において果たしている役割について詳細な解析を行った。この研究の結果、新たに見出された AGE 分子種が RAGE を介して糖尿病血管障害を引き起こしている可能性を示した。また、RAGE ノックアウトマウスを作製し、さらに糖尿病を引き起こすことにより、RAGE 欠損マウスでは糖尿病腎症の進行が抑制されることを見出し、AGE-RAGE 系が糖尿病腎症の発症・進展に深く関与していることを示した。さらに、分泌型の RAGE 蛋白アイソフォーム、esRAGE (endogenous secretory RAGE) を新たに同定し、esRAGE が細胞外で RAGE リガンドを捕捉することにより血管細胞保護作用を持つことを示し、体内での esRAGE 産生量が糖尿病血管症罹患感受性の個人差の要因である可能性を提唱した。esRAGE ELISA 定量系を開発し、生活習慣病患者の血中 esRAGE 量を解析したところ、血中 esRAGE 量と一部の生活習慣病およびその合併症の罹患リスクとの間に有意な相関が見出され、血中 esRAGE 量が生活習慣病罹患リスクマーカーとして有用である可能性を初めて示した。血中 esRAGE 量の生活習慣病罹患リスクマーカーとしての臨床応用に関する特許出願を平成 16 年 5 月に予定している。

研究組織

研究代表者：渡邊 琢夫（金沢大学大学院医学系研究科・助教授）  
 研究分担者：米倉 秀人（金沢大学大学院医学系研究科・助教授）  
 研究分担者：山本 靖彦（金沢大学大学院医学系研究科・助手）  
 研究分担者：竹内 正義（北陸大学薬学部・講師）

交付決定額（配分額）

（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成 14 年度	2,600	0	2,600
平成 15 年度	1,400	0	1,400
総計	4,000	0	4,000

## 研究発表

(1) 学会誌等	1-33
(2) 口頭発表	1-47
(3) 出版物	1-11

計 91 編

## (1) 学会誌等

1. Yamagishi, S., Amano, S., Inagaki, Y., Okamoto, T., Koga, K., Sasaki, N., Yamamoto, H., Takeuchi, M., Makita, Z.: Advanced glycation end products-induced apoptosis and overexpression of vascular endothelial growth factor in bovine retinal pericytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 290(3):973-982(2002).
2. Yamamoto, Y., Kato, I., Doi, T., Yonekura, H., Ohashi, S., Takeuchi, M., Watanabe, T., Sakurai, S., Yasui, K., Petrova, R.G., Abedin, Md.J., Li, H., Rahman, A.K.M. A., Takasawa, S., Okamoto, H. and Yamamoto, H.: The role of AGE-RAGE system in the development of diabetic nephropathy *in vivo*. *Excerpta Medica International Congress Series 1245, The Maillard Reaction in Food Chemistry and Medical Science: Update for The Postgenomic Era* (Horiuchi S, et al., eds), Elsevier Science B.V., Amsterdam, pp45-50 (2002).
3. Sakurai, S., Yonekura, H., Yamamoto, Y., Watanabe, T., Petrova, R.G., Abedin, Md.J., Yasui, K., Li, H., Rahman, A.K.M.A., Obata, K-I. And Yamamoto, H.: Identification of a novel AGE-capturable soluble variant of the receptor for AGE in human sera. *Excerpta Medica International Congress Series 1245, The Maillard Reaction in Food Chemistry and Medical Science: Update for The Postgenomic Era* (Horiuchi S, et al., eds), Elsevier Science B.V., Amsterdam, pp163-167 (2002).
4. Yonekura, H., Yamamoto, Y., Sakurai, S., Yasui, K., Petrova, R.G., Abedin, Md. J., Li, H., Watanabe, T., Makita, Z., Takeuchi, M. and Yamamoto, H.: RAGE engagement and vascular cell derangement by short chain sugar-derived advanced glycation endproducts. *Excerpta Medica International Congress Series 1245, The Maillard Reaction in Food Chemistry and Medical Science: Update for The Postgenomic Era* (Horiuchi S, et al., eds), Elsevier Science B.V., Amsterdam, pp129-135 (2002).
5. Petrova, G.R., Yamamoto, Y., Muraki, K., Yonekura, H., Sakurai, S., Watanabe, T., Li, H., Takeuchi, M., Makita, Z., Kato, I., Takasawa, S., Okamoto, H., Imaizumi, Y. and Yamamoto, H.: Advanced glycation endproduct-induced calcium handling impairment in mouse cardiac myocytes. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 34(10):1425-1431(2002).

6. Okamoto, T., Yamagishi, S., Inagaki, Y., Amano, S., Koga, K., Abe, R., Takeuchi, M., Ohno, S., Yoshimura, A., and Makita, Z.; Angiogenesis induced by advanced glycation end products and its prevention by cerivastatin. *FASEB J.* 16: 1928-1930 (2002)
7. Yamagishi, S., Amano, S., Inagaki, Y., Okamoto, T., Takeuchi, M., and Makita, Z.: Beraprost sodium, a prostaglandin I<sub>2</sub> analogue, protects against advanced glycation endproducts-induced injury in cultured retinal pericytes. *Mol. Med.* 8: 546-550 (2002)
8. Okamoto, T., Yamagishi, S., Inagaki, Y., Amano, S., Takeuchi, M., Kikuchi, S., Ohno, S., and Yoshimura, A.: Incadronate disodium inhibits advanced glycation end products-induced angiogenesis *in vitro*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 297: 419-424 (2002)
9. Yamagishi, S., Inagaki, Y., Amano, S., Okamoto, T., Takeuchi, M., and Makita, Z.: Pigment epithelium-derived factor protects cultured retinal pericytes from advanced glycation. end product-induced injury through its anti-oxidative properties. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 296: 877-882 (2002)
10. Miyoshi, H., Taguchi, T., Sugiura, M., Takeuchi, M., Yanagisawa, K., Watanabe, Y., Miwa, I., Makita, Z., and Koike, T.: Aminoguanidine pyridoxal adduct is superior to aminoguanidine for preventing diabetic nephropathy in mice. *Horm. Metab. Res.* 34: 371-377 (2002)
11. Kikuchi, S., Shinpo, K., Ogata, A., Tsuji, S., Takeuchi, M., Makita, Z., and Tashiro, K.: Detection of N epsilon-(carboxymethyl)lysine (CML) and non-CML advanced glycationend - products in the anterior horn of amyotrophic lateral sclerosis spinal cord. *Amyotroph. Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord.* 3: 63-68 (2002)
12. Sasaki, N., Takeuchi, M., Choei, H., Kikuchi, S., Hayashi, Y., Nakano, N., Ikeda, H., Yamagishi, S., Kitamoto, T., Saito, T., and Makita, Z.: Advanced glycation end products (AGE) and their receptor (RAGE) in the brain of patients with Creutzfeldt-Jakob disease with prion plaques. *Neurosci. Lett.* 326: 117-120 (2002)

13. Yamagishi, S., Inagaki, Y., Okamoto, T., Amano, S., Koga, K., Takeuchi, M., and Makita, Z.: Advanced glycation end product-induced apoptosis and overexpression of vascular endothelial growth factor and monocyte chemoattractant protein-1 in human cultured mesangial cells. *J. Biol. Chem.* 277: 20309-20315 (2002)
14. Yonekura, H., Yamamoto, Y., Sakurai, S., Petrova, G.R., Abedin, Md. J., Li, H., Yasui, K., Takeuchi, M., Makita, Z., Takasawa, S., Okamoto, H., Watanabe, T. and Yamamoto, H.: Novel splice variants of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury. *Biochem. J.* 370(3): 1097-1109 (2003)
15. Miura J, Yamagishi S, Uchigata Y, Takeuchi M, Yamamoto H, Makita Z, Iwamoto Y: Serum levels of non-carboxymethyllysine advanced glycation endproducts are correlated to severity of microvascular complications in patients with Type 1 diabetes. *J. Diabetes Complications* 17(1):16-21 (2003).
16. Kim, Y.M., Watanabe, T., Allen, P.B., Kim, Y.M., Lee, S.J., Greengard, P., Nairn, A.C., and Kwon, Y.G.: PNUTS, a protein phosphatase 1 (PP1) nuclear targeting subunit: Characterization of its PP1- and RNA-binding domains and regulation by phosphorylation. *J. Biol. Chem.* 278(16):13819-13828 (2003)
17. Watanabe, T., da Cruz e Silva, E.F., Huang, H.-B., Starkova, N., Kwon, Y.-G., Horiuchi, A., Greengard, P., and Nairn, A.C.: Preparation and characterization of recombinant Protein Phosphatase 1. *Meth. Enzymol.* 366:321-338 (2003)
18. Sakurai, S., Yonekura, H., Yamamoto, Y., Watanabe, T., Tanaka, N., Li, H., Rahman, A.K.M., Myint, K.M., Kim, C.H., Yamamoto, H.: The AGE-RAGE system and diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 14:S259-S263 (2003)
19. Unoki, H., Furukawa, K., Yonekura, H., Ueda, Y., Katsuda, S., Mori, M., Nakagawara, K., Mabuchi, H. and Yamamoto, H.: Up-regulation of *cyr61* in vascular smooth muscle cells of spontaneously hypertensive rats. *Lab. Invest* 83(7): 973-982 (2003).

20. Yonemura, Y., Sakurai, S., Yamamoto, H., Endou, Y., Kawamura, T., Bandou, E., Elnemr, A., Sugiyama, K., Sasaki, T., Akiyama, T., Takasawa, S., Okamoto, H.: *REG* gene expression is associated with the infiltrating growth of gastric carcinoma. *Cancer*, 98 (7): 1394-1400 (2003)
21. Kikuchi, S., Shinpo, K., Takeuchi, M., Yamagishi, S., Makita, Z., Sasaki, N., and Tashiro, K.: Glycation—a sweet tempter for neuronal death. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 41: 306-323 (2003)
22. Takeuchi, M., Watai, T., Sasaki, N., Choei, H., Iwaki, M., Ashizawa, T., Inagaki, Y., Yamagishi, S., Kikuchi, S., Riederer, P., Saito, T., Bucala, R., and Kameda, Y.: Neurotoxicity of acetaldehyde-derived advanced glycation end-products for cultured cortical neurons. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 62: 486-496 (2003)
23. Yamagishi, S., Inagaki, Y., Okamoto, T., Amano, S., Koga, K., and Takeuchi, M.: Advanced glycation end products inhibit *de novo* protein synthesis and induce TGF- $\beta$  overexpression in proximal tubular cells. *Kidney Int.* 63: 464-473 (2003)
24. Inagaki, Y., Yamagishi, S., Okamoto, T., Takeuchi, M., and Amano, S.: Pigment epithelium-derived factor prevents advanced glycation end products-induced monocyte chemoattractant protein-1 production in microvascular endothelial cells by suppressing intracellular reactive oxygen species generation. *Diabetologia* 46: 284-287 (2003)
25. Miura, J., Uchigata, Y., Yamamoto, Y., Takeuchi, M., Sakurai, S., Watanabe, T., Yonekura, H., Yamagishi S., Makita Z., Sato, A., Omori, Y., Yamamoto, H., Iwamoto, Y.: AGE down-regulation of monocyte RAGE expression and its association with diabetic complications in type 1 diabetes. *J. Diabetes Complications* 18(1): 53-59 (2004) Jan-Feb
26. Abe ,R., Shimizu, T., Yamagishi, S., Shibaki, A., Amano, S., Inagaki, Y., Watanabe, H., Nakamura, H., Takeuchi, M., Imaizumi, T., and Shimizu, H.: Overexpression of pigment epithelium-derived factor decreases angiogenesis and inhibits the growth of human malignant melanoma cells *in vivo*. *Am. J. Pathol.* 164: 1225-1232 (2004)



27. Abe, R., Shimizu, T., Sugawara, H., Watanabe, H., Nakamura, H., Choei, H., Sasaki, N., Yamagishi, S., Takeuchi, M., and Shimizu, H.: Regulation of human malignant melanoma growth and metastasis by AGE-AGE receptor Interactions. *J. Invest. Dermatol.* 122: 461-467 (2004)
28. Takeuchi, M., Kikuchi, S., Sasaki, N., Suzuki, T., Watai, T., Iwaki, M., Bucala, R., and Yamagishi, S.: Involvement of advanced glycation end-products (AGEs) in Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res.* 1: 39-46 (2004)
29. Li, H., Yonekura, H., Kim, C-H., Sakurai, S., Yamamoto, Y., Takiya, T., Futo, S., Watanabe, T. and Yamamoto, H.: Possible participation of *p1Cln* in the regulation of angiogenesis through alternative splicing of VEGF receptor mRNAs. *Endothelium*, (2004) in press.
30. Ohashi, S., Abe, H., Takahashi, T., Yamamoto, Y., Takeuchi, M., Arai, H., Nagata, K., Kita, T., Okamoto, H., Yamamoto, H. and Doi, T.: Advanced glycation end products increase collagen-specific chaperone protein in mouse diabetic nephropathy. *J. Biol. Chem.* (2004) in press
31. Yamamoto, Y., Yasui, K., Sakurai, S., Petrova, G.R., Watanabe, T., Abedin, Md. J., Li, H., Makita, Z., Takeuchi, M., Yonekura, H. and Yamamoto, H.: Roles of the AGE-RAGE system in diabetes-induced vascular injury. II. Newly identified, short-chain aldehyde-derived ligands for RAGE and their actions on endothelial cells and pericytes. (2004) submitted
32. 山本靖彦, 櫻井 繁, 渡邊琢夫, 米倉秀人, 山本 博: AGE-RAGE 系を標的とした糖尿病血管障害抑制の可能性 「日本薬理学会誌」 121(1): 49-56 (2003)
33. 渡邊琢夫, 米倉秀人, 山本靖彦, 櫻井 繁, 山本 博: 糖尿病血管症の分子機構—AGE-RAGE 系を中心として— 「生化学」 75(10):1361-1370, 2003 日本生化学会

## (2) 口頭発表

1. Hideto Yonekura, Hui Li, Shigeru Sakurai, Yasuhiko Yamamoto, Takuo Watanabe, Pingsheng Wu, Yasuko Tomono, Ichiro Naito, Yoshifumi Ninomiya and Hiroshi Yamamoto: Autocrine regulation of angiogenesis. XIIth International Vascular Biology Meeting. May 12-16, (2002) Karuizawa
2. Yasuhiko Yamamoto, Hideto Yonekura, Takuo Watanabe, Shigeru Sakurai, Toshio Doi, Md. Joynal Abedin, A.K.M. Azadur Rahman, Zenji Makita, Masayoshi Takeuchi and Hiroshi Yamamoto: Roles of the AGE-RAGE system in diabetes-induced vascular injury. XIIth International Vascular Biology Meeting. May 12-16, (2002) Karuizawa
3. Yamamoto, H.: Clinical Pathway of Peritoneal Dissemination from Gastric Cancer. Peritoneal Dissemination Symposium. Nov. 23 (2002) Shizuoka
4. 山本靖彦、山本 博  
AGE-RAGE 系のもたらすインパクト(The roles of AGE-RAGE system in diabetic complications)  
第 45 回日本腎臓学会学術集会 シンポジウム 1: 糖尿病性腎症の成因と治療 平成 14 年 5 月 23-25 日 (大阪)
5. 渡辺琢夫, 米倉秀人, 山本靖彦, 櫻井 繁, 牧田善二, 竹内正義, 山本 博  
AGE-RAGE シグナルと血管障害  
第 45 回日本糖尿病学会年次学術集会 シンポジウム 平成 14 年 5 月 18 日 (東京)
6. 山本 博  
糖尿病性血管障害における AGE-RAGE 系の役割  
第 34 回日本動脈硬化学会総会 シンポジウム 平成 14 年 7 月 19 日 (神戸)  
プログラム・抄録集 p27
7. 山本 博: 糖尿病血管症の克服原理を求めて, 第 4 回分子病態制御研究会  
特別講演 平成 14 年 12 月 11 日 (大阪)

8. 山本靖彦、米倉秀人、櫻井 繁、渡辺琢夫、安井 潔、李 慧、  
A.K.M. Azadur Rahman 、牧田善一、竹内正義、山本 博  
RAGE の AGE リガンド結合領域の解析  
第 45 回日本糖尿病学会年次学術集会 平成 14 年 5 月 17-19 日 (東京)
9. 櫻井 繁、山本靖彦、米倉秀人、渡辺琢夫、為井弘範、小幡賢一、山本 博  
ヒト内在性可溶性 RAGE の存在証明と測定法の開発  
第 45 回日本糖尿病学会年次学術集会 平成 14 年 5 月 17-19 日 (東京)
10. 櫻井 繁、山本靖彦、渡辺琢夫、安井 潔、Ralica G. Petrova、李 慧、  
A.K.M. Azadur Rahman 、米倉秀人、山本 博  
糖尿病性血管障害の発生と防止の分子機構  
第 3 回北陸血管病変研究会 平成 14 年 2 月 28 日 (金沢)
11. 米倉秀人、李 慧、呉 平生、櫻井 繁、山本靖彦、渡邊琢夫、山本 博  
血管新生のオートクリン制御  
第 20 回放射性同位元素研究連絡会要録、p31 (2002.3)  
金沢大学放射性同位元素研究連絡会、アイソトープ総合センター
12. 山本靖彦、櫻井 繁、安井 潔、Ralica G. Petrova、李 慧、Md. Joynal Abedin、A.K.M.  
Azadur Rahman、田中伸茂、渡邊琢夫、米倉秀人、山本 博  
糖尿病血管合併症の発症と防止の分子機構  
第 20 回放射性同位元素研究連絡会要録、p32 (2002.3)  
金沢大学放射性同位元素研究連絡会、アイソトープ総合センター
13. 山本靖彦、米倉秀人、渡邊琢夫、櫻井 繁、竹内正義、加藤一郎、高澤 伸、岡本 宏、  
土井俊夫、山本 博  
遺伝子改変動物を用いた糖尿病血管症発症機構解明へのアプローチ  
日本生化学会北陸支部 第 20 回大会 平成 14 年 5 月 25 日 (金沢)
14. 山本 博、米倉秀人、渡邊琢夫、山本靖彦、櫻井 繁、山岸昌一、田中伸茂、土井  
俊夫、大橋誠治、加藤一郎、高澤 伸、岡本 宏、竹内正義  
糖尿病腎症モデル動物

第二回糖尿病性血管障害の機構の解明に関する研究会 平成 14 年 6 月 1 日 (京都)

15. 山本靖彦, 米倉秀人, 櫻井 繁, 渡邊琢夫, 大澤真里, 李 慧,  
A.K.M. Azadur Rahman, 竹内正義, 山本 博  
糖化蛋白レセプター: RAGE のリガンド結合領域の解析と拮抗性ペプチド の  
探索  
第 75 回日本生化学会大会 平成 14 年 10 月 14-17 日 (京都)
16. 櫻井 繁, 山本靖彦, 米倉秀人, 渡邊琢夫, 李 慧, A.K.M. Azadur Rahman 為井弘  
範, 小幡賢一, 内瀧安子, 岩本安彦, 山本 博  
新規ヒト内在性分泌型 RAGE 蛋白測定系の開発とその意義  
第 75 回日本生化学会大会 平成 14 年 10 月 14-17 日 (京都)
17. 山本 博  
糖尿病細小血管症の分子機構, 第 18 回 Wako ワークショップ糖尿病におけるトラン  
スレーショナルリサーチの展望  
平成 14 年 11 月 19 日 (大阪)
18. 山本 博  
「糖尿病合併症一石川発世界初の克服戦略創出を目指して」,  
第 15 回石川サイエンス・アンド・テクノロジーフォーラム  
平成 14 年 11 月 22 日 (辰口町)
19. Sakurai, S., Yonekura, H., Yamamoto, Y., Watanabe, T., Tanaka, N., Li, H., Rahman, A.K.M.,  
Myint, K.M., Kim, C.H., Yamamoto, H.:  
The AGE-RAGE System and Diabetic Nephropathy.  
The 5th HKL International Diabetes Symposium January 18-19, (2003) Seoul, Korea
20. Yamamoto, Y., Yonekura, H., Sakurai S., Tanaka, N., Li, H., Myint, K.M., Kim, C.H.,  
Harashima, A., Osawa, M., Takeuchi, M., Watanabe, T., Yamamoto, H.:  
Nurture vs nature in diabetic vasculopathy: roles of advanced glycation endproducts and the  
receptor for them.  
XIIIth International Symposium on Atherosclerosis (ISA) 35271 Sep. 28-Oct. 2, (2003),

Kyoto

21. Yonekura, H., Yamamoto, Y., Sakurai S., Watanabe, T., Li, H., Kim, C.H., Myint, K.M., Tokuda, T., Tsuchiya, F., Sagara, A., Yamamoto, H.:  
Regulations of human RAGE as a potential target in diabetes-induced vascular injury.  
XIIIth International Symposium on Atherosclerosis (ISA) 35271 Sep. 28-Oct. 2, (2003),  
Kyoto
22. Yamamoto, Y., Doi, T., Kato, I., Sakurai, S., Yonekura, H., Watanabe, T., Myint, K.M., Takasawa, S., Okamoto, H., Asano, M., Shinohara, H., Yamamoto, H.:  
Advanced glycation endproducts and RAGE have a central role in the development of diabetic vascular complications.  
XIIIth International Symposium on Atherosclerosis (ISA) 35271 Sep. 28-Oct. 2, (2003),  
Kyoto
23. Yamamoto, H.: RAGE transgenic mice  
Diabetis Complications: Progress through Animal Models meeting October 20-21, 2003  
(U.S.A.)
24. 山本靖彦, 櫻井 繁, 渡邊琢夫, 米倉秀人, 山本 博  
糖尿病腎症における AGE-RAGE 系の役割  
第 17 回日本糖尿病動物年次学術集会 ワークショップ I「動物モデルから見た糖尿病合併症糖尿病腎症における AGE-RAGE 系の役割」  
平成 15 年 1 月 17-18 日 (弘前)
25. 山本 博  
糖尿病細小血管症の分子メカニズム, 腎血管セミナー 特別講演  
平成 15 年 2 月 8 日 (新潟)
26. 山本 博  
糖尿病血管合併症の分子生物学, 徳島県糖尿病合併症を考える会  
平成 15 年 4 月 25 日 (徳島)

27. 山本 博  
糖尿病性血管障害の環境因子と遺伝素因  
第2回バイオサイエンスシンポジウム 基調講演  
平成15年5月9日(金沢)
28. 山本 博  
糖尿病と血管内皮細胞機能障害  
平成15年度日本血管細胞生物学会・Vascular Medicine学会合同シンポジウム  
平成15年9月28日(京都)
29. 山本 博  
高血糖による酸化ストレスと血管障害機構,  
第18回日本糖尿病合併症学会・京都糖尿病医会・  
バイエル薬品株式会社主催 イブニングセミナー  
平成15年10月10日(京都)
30. Li, H., Yonekura, H., Sakurai, S., Yamamoto, Y., Takita, T., Futo, S., Watanabe, T. and Yamamoto, H.  
Screening of human angiogenesis-related genes by the improved Antisense Display method  
第13回アンチセンスシンポジウム 講演要旨集 p32 平成15年12月1-2日(大阪)
31. 山本 博  
糖尿病細小血管症におけるRAGEの意義  
第13回日本メイラード反応研究会 講演抄録集 p10  
平成15年12月4-5日(静岡)
32. 山本靖彦, 土井俊夫, 加藤一郎, 櫻井 繁, 米倉秀人, 渡邊琢夫, 高澤 伸, 岡本 宏, 橋本憲佳, 浅野雅秀, 山本 博  
糖尿病腎症におけるRAGEの意義. RAGEノックアウトマウスを用いた解析  
第18回日本糖尿病動物研究会年次学術集会 シンポジウム2 抄録集 p58 平成16年1月23-24日(和歌山)

33. 山本 博  
糖尿病合併症治療の新戦略新展開 (1)AGE 阻害薬  
第 38 回糖尿病学の進歩 シンポジウム  
平成 16 年 2 月 7 日 (福岡)
34. 山本 博  
糖尿病血管合併症の分子標的  
第 5 回糖尿病合併症と Vascular Biology 研究会  
平成 16 年 3 月 6 日 (東京)
35. 山本 博  
糖尿病合併症の分子メカニズム (Molecular Mechanisms of Diabetic Angiopathy)  
平成 14 年度研究成果公開シンポジウム「成人病-遺伝素因と環境因子の解明」  
Genetic and environmental factors in diseases prevalent in adults and elderly: Molecular and  
cellular mechanism of vascular complications. Book of Abstracts p21  
主催：日本学術振興会 平成 15 年 2 月 15 日 (東京)
36. Li, H., Yonekura, H., Kim, C.H., Sakurai, S., Yamamoto, Y., Takiya, T., Futo, S., Watanabe, T.,  
Yamamoto, H.  
Isolation of an angiostatic gene by the improved antisense display method  
第 76 回日本生化学会大会  
平成 15 年 10 月 15-18 日 (横浜)
37. Watanabe, T., Harashima, A., Yonekura, H., Yamamoto, H.  
Profiling of heme proteins on PC12 cell plasma membrane  
第 76 回日本生化学会大会 平成 15 年 10 月 15-18 日 (横浜)
38. Yamamoto, Y., Doi, T., Kato, I., Sakurai S., Yonekura, H., Watanabe, T., Myint, K.M.,  
Takasawa, S., Okamoto, H., Shinohara, H., Hashimoto, N., Asano, M., Yamamoto, H.  
Disruption of RAGE prevents the development of diabetic nephropathy  
第 76 回日本生化学会大会 平成 15 年 10 月 15-18 日 (横浜)
39. Sakurai, S., Yamamoto, Y., Tsuneyama, K., Cheng, C., Watanabe, T., Tamei, H., Obata, K.,

Yonekura, H., Yamamoto, H.

Function and distribution of esRAGE in the vascular system

第76回日本生化学会大会

平成15年10月15-18日(横浜)

40. 山本靖彦, 櫻井 繁, 渡邊琢夫, 米倉秀人, 山本 博  
RAGE を標的とした糖尿病血管合併症克服へのアプローチ  
Wakayama Forum on Type 2 Diabetes-New Insight on Diabetic Complication-  
平成15年10月17日(和歌山)
41. 山本 博  
アンチセンスディスプレイ法に基づく新規疾患関連遺伝子の探索  
JST 異分野研究者交流フォーラム「ゲノムケミストリーに基づく総合的遺伝子診断・  
治療法の新技術創出」  
平成16年1月21-23日(和歌山)
42. 渡邊琢夫, Hui Li, 大木敬章, Chul-Hee Kim, 櫻井 繁, 山本靖彦,  
米倉秀人, 山本 博  
Antisense Display 法による新規血管新生制御遺伝子の探索  
第5回金沢遺伝子医療研究会  
平成16年2月21日(金沢)
43. Li, H., Yonekura, H., Sakurai, S., Yamamoto, Y., Watanabe, T. and Yamamoto, H.: Antisense  
Display isolation of a potentially new angiostatic gene whose product may act on RNA  
splicing.  
第5回 北陸血管病変研究会  
平成16年2月26日(金沢)
44. 山本靖彦, 土井俊夫, 加藤一郎, 櫻井 繁, 米倉秀人, 渡邊琢夫,  
Myint Khin Mar, 原島 愛, 高澤 伸, 岡本 宏, 竹内正義, 橋本憲佳,  
浅野雅秀, 山本 博  
糖尿病腎症における RAGE の役割の解明-RAGE ノックアウトマウス (RAGE) を  
用いて-



第 47 回日本糖尿病学会年次学術集会 平成 16 年 5 月 13-15 日 (東京)

45. 大澤真里, 山本靖彦, 櫻井 繁, 米倉秀人, 渡邊琢夫, 内瀉安子, 岩本安彦, 山本 博  
RAGE の N 型糖鎖修飾および G82S 変異がリガンド結合能に与える影響の検討  
第 47 回日本糖尿病学会年次学術集会  
平成 16 年 5 月 13-15 日 (東京)
46. 庄司拓仁, 小山英則, 森岡与明, 福本真也, 田中新二, 前野孝明,  
木津あかね, 塩井 淳, 山本靖彦, 山本 博, 西沢良記  
糖尿病性血管形成障害に receptor for AGE (RAGE) が関与する  
第 47 回日本糖尿病学会年次学術集会  
平成 16 年 5 月 13-15 日 (東京)
47. 庄司拓仁, 小山英則, 森岡与明, 福本真也, 木津あかね, 塩井 淳,  
山本靖彦, 山本 博, 西沢良記  
Receptor for AGE (RAGE) は糖尿病性血管形成障害に関与する  
第回日本動脈硬化学会  
平成 16 年 7 月 23-24 日 (福岡)

### (3) 出版物

1. 米倉秀人, 山本 博: 新しい機能性遺伝子スクリーニング法—アンチセンスディスプレイ法—の開発と新規遺伝子探索への適用 バイオサイエンスとインダストリー (財) バイオインダストリー協会) 60(7):36-37 (2002)
2. 大澤真里, 山本靖彦, 山本 博: 新しい糖尿病腎症モデル「Annual Review 2003 腎臓」、中外医学社 pp.75-79 (2003)
3. 山田外史, 山本 博, 細野隆次, 原田真市: 低周波強電磁界と生化学「生体と電磁界」(上野照剛, 重光 司, 岩坂正和編) 学会出版センター pp.51-75 (2003)
4. 山本 博: アンビギュイティ p84, 鋳型 p92, 構造変化 p809, 修飾遺伝子 p1111, 自律複製配列 p1213, 米倉秀人: トレーサー p1799, ポジショナルクローニング p2285,

- 山本靖彦:補足遺伝子 p2292, ホモ接合性 p2302, 櫻井 繁:トロンボキサン A2 p1802,  
原田真市:構成性分泌経路 p806, SEC 遺伝子 p1400 「医学書院医学大辞典」(伊藤  
正男・井村裕夫・高久史磨 編) 医学書院 (2003)
5. 徐 成金, 二階堂 修, 山本 博:糖尿病血管合併症の環境因子と遺伝子 「Diabetes  
Journal」 31(1):1-6 (2003)
  6. 李 慧, 米倉秀人, 金 哲希, 山本 博:血管新生系制御 「血管医学」4(2):41-46, (2003)  
メディカルレビュー社
  7. 竹内正義, 山岸昌一, 山本 博:高血糖と AGE:新しい治療戦略 「Bio Clinica」 18(7):  
47-51, 2003
  8. 山本靖彦, 山本 博: AGE-RAGE 「内科」 91(6): 1419-1420, 2003 南江堂
  9. 山本 博:高血糖による酸化ストレスと血管障害機構, 「Medical Tribune」  
36(49):18-19 (2003)
  10. Hatakeyama, H., Watanabe, T.: Hyporeninemic hypoaldosteronism, The Encyclopedia of  
Endocrinology and Endocrine Diseases, Academic Press, San Diego, (2004) in press
  11. Yamamoto, Y., Yonekura, H., Sakurai S., Tanaka, N., Li, H., Myint, K.M., Kim, C.H.,  
Harashima, A., Osawa, M., Takeuchi, M., Watanabe, T., Yamamoto, H.: Nurture vs. nature in  
diabetic vasculopathy: roles of advanced glycation endproducts and the receptor for them.  
International Congress Series (2004) in press