

遺伝子ターゲティングによる糖尿病血管合併症の原因・治療の解明

著者	山本 靖彦
著者別表示	Yamamoto Yasuhiko
雑誌名	平成15(2003)年度 科学研究費補助金 若手研究(B) 研究概要
巻	2002 2003
ページ	2p.
発行年	2016-04-21
URL	http://doi.org/10.24517/00061181

[◀ Back to previous page](#)

遺伝子ターゲティングによる糖尿病血管合併症の原因・治療の解明

Research Project

Project/Area Number	14770058	All
Research Category	Grant-in-Aid for Young Scientists (B)	
Allocation Type	Single-year Grants	
Research Field	Pathological medical chemistry	
Research Institution	Kanazawa University	
Principal Investigator	山本 靖彦 金沢大学, 医学系研究科, 助手 (20313637)	
Project Period (FY)	2002 - 2003	
Project Status	Completed (Fiscal Year 2003)	
Budget Amount *help	¥3,300,000 (Direct Cost: ¥3,300,000) Fiscal Year 2003: ¥1,700,000 (Direct Cost: ¥1,700,000) Fiscal Year 2002: ¥1,600,000 (Direct Cost: ¥1,600,000)	
Keywords	糖尿病 / 合併症 / 血管障害 / 後期糖化反応生成物(AGE) / レセプター / RAGE / ノックアウトマウス	

Research Abstract

山本らは、糖尿病状態で促進的に形成される後期糖化反応生成物(advanced glycation endproducts、以下AGE)が、AGE特異受容体(receptor for AGE、以下RAGE)を介して、糖尿病に特徴的な血管細胞変化を来すことを見出した。また、RAGEを過剰発現するトランスジェニックマウスを作製して糖尿病を誘発すると、腎症の発症・進展が加速されることを証明した(J.Clin.Invest.2001)。したがって、AGE-RAGE系は糖尿病血管合併症克服のための分子標的候補と考えられ、RAGE遺伝子の制御によって糖尿病血管合併症は抑制可能と推定された。

本研究では、将来的にRAGEをターゲットとした遺伝子治療を目指し、糖尿病血管合併症の新しい予防・治療原理を導くことを目的とする。本年度は前年度までに作製したRAGE欠損マウスに糖尿病を誘発し、その糖尿病血管合併症の進展の程度を解析することで以下の結果を得た。

- 前年度までに作製した全身型RAGE欠損マウス(以下RAGE(-/-))に糖尿病を誘発するため、インスリン依存型糖尿病を遺伝的に発症するトランスジェニックマウス(J.Biol.Chem.1998)と交配した。具体的にはまず、糖尿病発症RAGE(+/-)を作製し、続いてそのマウスとRAGE(+/-)とを掛け合わせることで糖尿病発症あるいは非発症のRAGE(+/+), RAGE(+/-), RAGE(-/-)の計6群を得た。各群において以下の解析を行った。
- 糖尿病発症群において血糖、HbA1cは非発症群に比べて有意に高値を示したが、糖尿病発症群間においては差がなかった。血中AGE値も糖尿病発症群間で差を認めなかった。
- 糖尿病腎症の解析を行った結果、糖尿病発症RAGE(-/-)は、糖尿病発症RAGE(+/-)と比べて腎腫大、尿中アルブミン排泄、組織学的な糸球体肥大、糸球体硬化病変、さらに血清クレアチン値の上昇のすべての指標において有意な抑制を示した。その抑制効果はRAGE遺伝子の発現低下レベルと相関していた。以上の結果から、RAGEの抑制により糖尿病血管合併症、殊に腎症の発症・進展が防止されることが明らかとなり、今後、RAGEをターゲットとした糖尿病血管合併症の予防・治療法の有用性が確信されるに至った。

Report (2 results)

2003 Annual Research Report

2002 Annual Research Report

Research Products (21 results)

All Other

All Publications

[Publications] Yamamoto, Y.: "Nurture vs. nature in diabetic vasculopathy : roles of advanced glycation endproducts and the receptor for them."International Congress Series (03427). In press. (2004) ▼

[Publications] Miura, J.: "AGE downregulation of monocyte expression of RAGE mRNA and its association with diabetic complications in type 1 diabetes."J. Diabetes Complication. 18・1. 53-60 (2004) ▼

[Publications] Sakurai, S.: "The AGE-RAGE system and diabetic nephropathy."J.Am.Soc.Nephrol.. 14(suppl.3). S259-S263 (2003) ▼

[Publications] Ohashi, S.: "Advanced glycation end products increase collagen-specific chaperone protein in mouse diabetic nephropathy."J.Biol.Chem.. In press. (2004) ▼

[Publications] Li, H.: "Possible participation of p1Cln in the regulation of angiogenesis through alternative splicing of VEGF receptor mRNAs."Endothelium. IN press. (2004) ▼

[Publications] 山本 靖彦: "AGE-RAGE系と糖尿病血管合併症"生化学. 75・9. 1230-1233 (2003) ▼

[Publications] 渡辺 琢夫: "糖尿病血管合併症の分子機構-AGE-RAGE系を中心にして-"生化学. 75・10. 1361-1370 (2003) ▼

[Publications] 山本 靖彦: "内科キーワード2003、代謝、AGE/RAGE"内科. 91・6. 1419-1420 (2003) ▼

[Publications] 山本 靖彦: "医学のための基礎医学分子細胞生物学/コレステロールとリポタンパク質"南山堂. (2003) ▼

[Publications] 山本 靖彦: "医学大辞典、分担執筆"医学書院. (104, 2292, 2302) (2003) ▼

[Publications] Yonekura, 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. 1097-1109 (2003) ▼

[Publications] Miura, J.: "AGE downregulation of monocyte expression of RAGE mRNA and its association with diabetic complications in type 1 diabetes"J. Diabetes Complication. (In press). (2003) ▼

[Publications] Sakurai, S.: "The AGE-RAGE system and diabetic nephropathy"J.Am.Soc.Nephrol.. (In press). (2003) ▼

[Publications] Petrova, R.: "Advanced glycation endproduct-induced calcium handling impairment in mouse cardiac myocytes"J.Mol.Cell.Cardiol.. 34. 1425-1431 (2002) ▼

[Publications] Yamamoto, Y.: "The role of AGE-RAGE system in the development of diabetic nephropathy in vivo"Excerpta Medica International Congress Series. 1245. 45-50 (2002) ▼

[Publications] Yonekura, H.: "RAGE engagement and vascular cell derangement by short chain sugar-derived advanced glycation endproducts"Excerpta Medica International Congress Series. 1245. 129-135 (2002) ▼

[Publications] Sakurai, S.: "Identification of a novel AGE-capturable soluble variant of the RAGE in human sera"Excerpta Medica International Congress Series. 1245. 163-167 (2002) ▼

[Publications] 山本 靖彦: "糖尿病学2002「RAGE トランスジェニック糖尿病マウスにおける糖尿病腎症」"診断と治療社. 4 (2002) ▼

[Publications] 渡辺 琢夫: "Diabetes Frontier「高血糖による細胞内酸化ストレス増強機序 1.終末糖化産物」"メディカルレビュー社. 5 (2002) ▼

[Publications] 大澤 真理: "Annual Review腎臓「新しい糖尿病腎症モデル」"中外医学社. 5 (2003) ▼

[Publications] 山本 靖彦: "日本薬理学雑誌「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. 8 (2003) ▼

URL:

Published: 2002-03-31 Modified: 2016-04-21