

# 発生工学的手法を用いた糖尿病性血管合併症発症機構の解明

著者	山本 靖彦
著者別表示	Yamamoto Yasuhiko
雑誌名	平成13(2001)年度 科学研究費補助金 奨励研究(A) 研究概要
巻	2000 2001
ページ	3p.
発行年	2016-04-21
URL	<a href="http://doi.org/10.24517/00064436">http://doi.org/10.24517/00064436</a>



# 発生工学的手法を用いた糖尿病性血管合併症発症機構の解明

Research Project

All

## Project/Area Number

12770054

## Research Category

Grant-in-Aid for Encouragement of Young Scientists (A)

## Allocation Type

Single-year Grants

## Research Field

General 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)

2000 - 2001

## Project Status

Completed (Fiscal Year 2001)

## Budget Amount \*help

¥2,100,000 (Direct Cost: ¥2,100,000)

Fiscal Year 2001: ¥1,000,000 (Direct Cost: ¥1,000,000)

Fiscal Year 2000: ¥1,100,000 (Direct Cost: ¥1,100,000)

## 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 / トランスジェニックマウス / ノックアウトマウス

## Research Abstract

山本らは先に、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、AGE)がAGE特異受容体(receptor for AGE、RAGE)を介して糖尿病細小血管障害に特徴的な細胞変化を引き起こすことを血管細胞を用いたin vitroの系で明らかにした。

本研究の目的は、このような糖尿病血管障害の発症進展とAGE-RAGE系の機能的関わりを発生工学的手法を用いてin vivoで検証することである。初年度には、RAGE過剰発現トランスジェニックマウスが糖尿病腎症・網膜症の増悪を示すことを証明した。本年度はRAGE欠損マウスの作製と解析を中心に行った。その結果、

1. 昨年度までに選択、分離したマウスRAGE遺伝子変異導入ES細胞株とマウス8細胞期胚とを凝集させ、偽妊娠マウスの子宮に戻すことでキメラマウスを計23匹作製した。
2. キメラマウスからES細胞由来の次世代が得られる生殖系列伝播をPCR解析およびサザンブロット解析により確認した。
3. 2で得られたマウスの中からRAGE遺伝子欠損ヘテロマウスを選別し、次にそのヘテロマウス同士をかけ合わせることによって、RAGE遺伝子欠損ホモマウスを得た。
4. 3で得られたRAGE遺伝子欠損ホモマウスから臓器・組織を摘出し、RT-PCR法、ウェスタン法によりRAGEの欠損を確認した。
5. RAGE遺伝子欠損ホモマウスは見かけ上正常に発生・成長し、肉眼的・組織学的には主要臓器に形態異常を認めなかった。
6. RAGE遺伝子欠損ホモマウス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と交配した。

7.6で得られた糖尿病発症RAGE遺伝子欠損ホモマウスと同腹の糖尿病発症野生マウスの腎症・網膜症につき解析を行った。

以上の解析により、糖尿病合併症の発症におけるAGE-RAGE系の機能的関わりがさらに明らかにされ、本研究で開発されたトランスジェニックマウスや遺伝子欠損マウスが本疾患の病態・予防・治療解明のための有用なモデルとなると期待される。

## Report (2 results)

2001 Annual Research Report

2000 Annual Research Report

## Research Products (16 results)

All Other  
All Publications

[Publications] Yamamoto Y: "Development and prevention of diabetic nephropathy in RAGE-overexpressing mice"J. Clin. Invest.. 108. 261-268 (2001) ▼

[Publications] Yamamoto Y: "The role of AGE-RAGE system in the development of diabetic nephropathy in vivo"7^<th> International Symposium on the Maillard Reaction-Excerpta Medica International Congress Series, ELSEVIER SCIENCE. (in press). (2002) ▼

[Publications] Yonekura H: ""Antisense display"-A new method for functional gene screen and its application to angiogenesis-related gene isolation"Ann. N. Y. Acad. Sci.. 947. 382-386 (2001) ▼

[Publications] Sakurai S: "Identification of a novel AGE-capturable soluble variant of the receptor for AGE in human sera"7^<th> International Symposium on the Maillard Reaction-Excerpta Medica International Congress Series, ELSEVIER SCIENCE. (in press). (2002) ▼

[Publications] Yonekura H: "RAGE engagement and vascular cell derangement by short chain sugar-derived advanced glycation endproducts"7^<th> International Symposium on the Maillard Reaction-Excerpta Medica International Congress Series, ELSEVIER SCIENCE. (in press). (2002) ▼

[Publications] 山本靖彦: "「日本糖尿病合併症」:糖尿病血管合併症の分子標的"日本糖尿病合併症学会. 122 (2001) ▼

[Publications] 山本靖彦: "「分子糖尿病学の進歩」:糖尿病合併症の発症とRAGE"金原出版. 187 (2001) ▼

[Publications] 山本靖彦: "「ゲノム」: Development and prevention of diabetic nephropathy in RAGE-overexpressing mice"文部科学省科学研究費特定領域研究C「ゲノム」4領域広報委員会. 88 (2002) ▼

[Publications] Yamamoto,Y.: "Roles of the AGE-RAGE system in vascular injury in diabetes."New York Academy of Sciences. 902. 163-172 (2000) ▼

[Publications] Tanaka,N.: "The receptor for advanced glycation endproducts is induced by the glycation products themselves and TNF- $\alpha$  through NF- $\kappa$ B, and by 17 $\beta$ -estradiol through Sp-1 in human vascular endothelial cells."J.Biol.Chem.. 275 · 33. 25781-25790 (2000) ▼

[Publications] Abedin,Md.J.: "Molecular heterogeneity of the receptor for advanced glycation endproducts."J.Biochem.Mol.Biol.Biophys.. 4. 373-381 (2000) ▼

[Publications] Nakajima,M.: "Relationship between interindividual differences of nicotine metabolism and CYP2A6 genetic polymorphism in humans."Clin.Pharmacol.Ther.. 69 · 1. 72-78 (2001) ▼

[Publications] 山本靖彦: "「実験医学増刊号"血管研究の最前線2000"」:糖尿病の血管障害"羊土社. 201 (2000) ▼

[Publications] 卯木浩之: "「臨床検査」:AGEレセプター"医学書院. 115 (2000) ▼

[Publications] 山本靖彦: "「糖尿病合併症」:AGEレセプター過剰発現糖尿病マウスにおける糖尿病性腎症の増悪"糖尿病合併症学会. 134 (2000) ▼

[Publications] 櫻井繁: "「血管医学」:AGE受容体シグナリングと血管壁細胞障害"メディカルレビュー社. 113 (2001) ▼

