グライコミクスによる糖尿病合併症発症の新機序の解明

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2021-11-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 山本, 靖彦, Yamamoto, Yasuhiko メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00061062

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.

グライコミクスによる糖尿病合併症発症の新機序の解明

Research Project

All

Project/Area Number

16790183

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)

2004 – 2005

Project Status

Completed (Fiscal Year 2005)

Budget Amount *help

¥3,500,000 (Direct Cost: ¥3,500,000)
Fiscal Year 2005: ¥1,600,000 (Direct Cost: ¥1,600,000)
Fiscal Year 2004: ¥1,900,000 (Direct Cost: ¥1,900,000)

Keywords

advanced glycation endproducts(AGE) / receptor for AGE(RAGE) / 糖鎖 / 糖尿病合併症 / advanced glycation endproducts (AGE) / Receptor for AGE (RAGE)

Research Abstract

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)を介して糖尿病合併症の発症・進展に関わることが明らかになってきた。RAGEは一回膜貫通型受容体で、その細胞外領域に2本のN-結合型糖鎖構造をもち、これらの糖鎖付加部位に挟まれたごく狭い領域がAGEリガンド結合部位である。本研究の目的は、RAGEの糖鎖修飾がリガンド結合に与える影響を明らかにすることである。
(1)培養血管内皮細胞株ECV304細胞に、野生型、それぞれ片方の糖鎖付加部位(-NXS/T-)のNをAにした変異導入型、両変異導入型の計4種類の組み換えRAGE蛋白を強制発現した。N末端側から2番目のN型糖鎖結合部位への変異導入によって、AGE-BSAに対するVEGF mRNAの発現増強が生じた。
(2)培養血管内皮細胞で発現するRAGEの糖鎖修飾には、高血糖、AGE刺激、インスリン負荷のいずれにおいても、あるいは3者同時負荷においても影響が生じなかった。しかし、50mg/dl以下の低血糖暴露で糖鎖修飾がほぼ完全に阻害されることが明らかになった。
(3)糖尿病あるいは非糖尿病正常マウスの脳、肺、腎、小腸からタンパクを抽出し、RAGE糖鎖修飾の有無をウエスタンブロットで推定した。その際に、N型糖鎖を酵素的に外すglycopeptidase-Fを使用した。腎臓においては糖鎖修飾のないRAGEも発現していた。

RAGEのN-結合型糖鎖付加修飾がないと、AGEリガンドのRAGEへの結合能が亢進することが明らかとなった。低血糖暴露がRAGEのN-結合型糖鎖付加修飾を阻害する一因子であった。RAGEのリガンド結合部位の糖鎖付加修飾の多様性が糖尿病血管症の発症・進展に関わることがはじめて分子レベルで証明された。

Report (2 results)

2005 Annual Research Report

2004 Annual Research Report

Research Products (31 results)

All | 2006 | 2005 | 2004

All | Journal Article | Patent(Industrial Property Rights)

[Journal Article] A severe diabetic nephropathy model with early development of nodule-like lesions induced by megsin overexpression in the RAGE/iNOS transgenic mice. 2006

[Journal Article] Development of an ELISA for esRAGE and Its Application to Type 1 Diabetic Patients. 2006

[Journal Article] Identification of mouse ortholog of endogenous secretory receptor for advanced glycation endproducts : structure, function and expression. 2006

[Journal Article] Isoflavones inhibit nicotine C-oxidation catalyzed by human CYP2A6. 2006

[Journal Article] 糖尿病性腎症とRAGE 2006

[Journal Article] グリケーションと糖尿病腎症 2006

[Journal Article] 合併症におけるRAGE 2006

[Journal Article] Plasma level of endogenous secretory receptor for advanced glycation endproducts (esRAGE) is associated with components of the metabolic syndrome and atherosclerotic arterial wall thickness. 2005

[Journal Article] The N-terminal domain of thrombomodulin sequesters high-mobility group-B1 protein, a novel antiinflammatory mechanism. 2005

[Journal Article] Expression profiling of endogenous secretory receptor for advanced glycation end products in human organs. 2005

[Journal Article] Roles of the receptor for advanced glycation endproducts in diabetes-induced vascular injury. 2005

[Journal Article] Blockage of diabetic vascular injury by controlling of AGE-RAGE system. 2005

[Journal Article] Receptor for advanced glycation end products is a promising target of diabetic nephropathy.. 2005

[Journal Article] The N-terminal domain of thrombomodulin sequesters high mobility group-B1. 2005

[Journal Article] Roles of the receptor for advanced glycation endproducts in diabetes-induced vascular injury. 2005

[Journal Article] Blockade of diabetic vascular injury by controlling of AGE-RAGE system. 2005

[Journal Article] RAGE is a promising target of diabetic nephropathy. 2005

[Journal Article] AGE-RAGE系 2005

[Journal Article] 『糖尿病腎症の発症と進展』糖尿病腎症におけるAGE-RAGE相互作用 2005

[Journal Article] AGE down-regulation of monocyte RAGE expression and its association with diabetic complications in type 1 diabetes. 2004

[Journal Article] Advanced glycation end products increase collagen-specific chaperone protein in mouse diabetic nephropathy. 2004

[Journal Article] Possible participation of pICln in the regulation of angiogenesis through alternative splicing of VEGF receptor mRNAs. 2004

[Journal Article] Nurture vs. nature in diabetic vasculopathy : roles of advanced glycation endproducts and the receptor for them. 2004

[Journal Article] 第10章細小血管症の分子機構 2004

[Journal Article] AGE研究の最近の進歩 2004

[Journal Article] 糖化蛋白による血管障害とその防止の分子機構 2004

[Patent(Industrial Property Rights)] RAGEポリペプチドの新規用途 2006

[Patent(Industrial Property Rights)] RAGE阻害剤 2006

[Patent(Industrial Property Rights)] RAGEポリペプチドの新規用途 2006

[Patent(Industrial Property Rights)] 早期肺癌の術後予後検査方法 2005

[Patent(Industrial Property Rights)] 生活習慣病予知因子 2004

URL: https://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PROJECT-16790183/

Published: 2004-03-31 Modified: 2016-04-21