動脈硬化における内皮障害と石灰化の分子機構

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2022-05-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Yamamoto, Hiroshi メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00065982

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

動脈硬化における内皮障害と石灰化の分子機構

Research Project

All

Project/Area Number

09281211

Research Category

Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas

Allocation Type

Single-year Grants

Research Institution

Kanazawa University

Principal Investigator

山本 博 金沢大学, 医学部, 教授 (00115198)

Co-Investigator(Kenkyū-buntansha)

山岸 昌一 金沢大学, 医学部, 講師 (40281026)
米倉 秀人 金沢大学, 医学部, 助教授 (80240373)

Project Period (FY)

1997

Project Status

Completed (Fiscal Year 1997)

Budget Amount *help

¥1,800,000 (Direct Cost: ¥1,800,000)
Fiscal Year 1997: ¥1,800,000 (Direct Cost: ¥1,800,000)

Keywords

AGE / RAGE / 動脈硬化

Research Abstract

1.内皮細胞障害におけるAGE-RAGE系の役割
(1)AGE-BSA)をヒト皮膚微小血管内皮細胞に投与したところ、内皮細胞の増殖、管腔形成が有意に促進された。AGE-BSAの増殖促進活性は抗体AGE-BSA抗体のみならず抗AGE-RNaseA抗体でも同様に消去されたことから、AGEに共通する特異構造が内皮細胞増殖促進活性を有するものと考えられた。また、AGEは内皮細胞における血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)遺伝子の発現を誘導し、AGEがもつ血管新生活性が抗VEGF抗体で中和されることが見い出された。さらに、AGEは微小血管内皮細胞のプロスタサイクリン産生を阻害するとともに、プロスミノーゲンアクチベーター-インヒビター(PAI-1)産生を亢進させた。

(2)内皮細胞におよぼすAGE効果はreceptor for AGE(RAGE)に対するアンチセンスDNAでほぼ完全に制御された。したがって、これらのAGEはRAGEを介して認識され、内皮細胞に作用するものと推定された。
(3)ヒトRAGE遺伝子を内皮細胞で特異的に働くkdrプロモーターの下流に連結して受精卵に移入し、RAGEを過剰発現するトランスジェニックマウウスを作製した。
2.動脈硬化病巣石灰化の分子機構
AGEは濃度依存的にウシ網膜周皮細胞に作用し、骨芽細胞形質のマーカーであるalkaline phosphataseの遺伝子発現と活性を誘導し、Ca沈着を促進させた。
以上より、AGEは内皮細胞表面に存在するRAGEとの相互作用によりオートクリンVEGFを介して血管新生を誘導する一方、プロスタサイクリン産生を低下させ、PAI-1産生を上昇させることで血栓傾向をもたらし、周皮細胞への作用と相俟って糖尿病性細小管症の発症、進展を促すものと結論づけられた。さらに、動脈硬化病巣における血管新生や血栓形成、石灰化にもAGE-RAGE系が関与している可能性が示唆された。

Report (1 results)

1997 Annual Research Report

Research Products (13 results)

All Other

All Publications (13 results)

[Publications] Sho-ichi Yamagishi, Hideto Yonekura, Hiroshi Yamamoto et al.: "Advanced glycation endproducts-driven angiogenesis in vitro" J.Biol.Chem.272. 8723-30 (1997)

[Publications] Yutaka Yonemura, Hiroshi Yamamoto et al.: "A possible role of cytokines in the formation of peritoneal dissemination." International Journal of Oncology. 11. 349-58 (1997)

[Publications] Hisamitsu Ogawa, Hiroshi Yamamoto et al.: "Functional properties of the unc-64 gene encoding a Caenorhabditis elegans syntaxin." J.Biol.Chem.273. (1998)

[Publications] Sho-ichi Yamagishi, Hideto Yonekura, Hiroshi Yamamoto et al.: "AGE and endothelial cells." J.Arterioscler.Thromb.(in press).

[Publications] Sho-ichi Yamagishi, Hideto Yonekura, Hiroshi Yamamoto et al.: "Advanced Glycation Endproducts Inhibit Prostacyclin Production and Induce Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Human Microvascular Endothelial Cells." Diabetologia. (in press).

[Publications] Yasunori Segawa, Sho-ichi Yamagishi, Hiroshi Yamamoto et al.: "Upregulation of retinal vascular endothelial growth factor mRNAs in spontaneously diabetic rats" Ophthalmic,Res.(in press).

[Publications] Tsuguhisa Kaneko, Hiroshi Yamamoto: "Cytidine kinase : A novel pyrimidine ribonucleotide phosphorylating enzyme in Escherichia coli" Nucleosides & Nucleotides. (in press).

[Publications] 山岸昌一、米倉秀人、山本 博 他: "Advanced Glycation Endproductsの血管新生活性について" 「分子糖尿病学」. 8. 243-9 (1997)

[Publications] 山本靖彦、山岸昌一、米倉秀人、山本 博: "糖尿病-AGE受容体" 「現代医療」. 30(1). 144-7 (1998)

[Publications] 山岸昌一、山本 博: "糖尿病と血管新生" Ther.Res.19(2). 59-62 (1998)

[Publications] 藤森英希、山岸昌一、米倉秀人、山本 博: "AGEと内皮応答" 「血管と内皮」. (印刷中).

[Publications] 山岸昌一、米倉秀人、山本 博: "実験医学増刊号「血管研究の最前線'98」" 羊土社(印刷中),

[Publications] 米倉秀人: "Key Word 1998-99「高脂血症-動脈硬化」" 先端医学社(印刷中),

URL: https://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PROJECT-09281211/

Published: 1997-03-31 Modified: 2016-04-21