

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08968

研究課題名(和文) 機能性アプタマーによる包括的心血管病の制御

研究課題名(英文) Development of functional aptamers as a comprehensive therapeutic agent for cardiovascular disease

研究代表者

山岸 昌一 (YAMAGISHI, SHO-ICHI)

昭和大学・医学部・教授

研究者番号：40281026

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：終末糖化産物は老化蛋白の一つで、老年病の発症と進展に関わることが明らかとなりつつある。本研究では、グリセルアルデヒド由来ピリジニウムおよびフルクトースより形成される終末糖化産物が、血管の内皮細胞や腎臓尿細管の上皮細胞において酸化ストレスを介して炎症反応を引き起こすことを明らかにし、その作用は研究代表者が開発したDNAアプタマーを投与することで阻害できることを実証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人口が高齢化しつつある我が国において、老年病への対策は重要な問題となっている。DNAアプタマーは、抗体医薬品に比べて安価で、大量に調整もできることから、次世代のバイオ医薬品として注目を集めている。本研究によって、グリセルアルデヒド由来ピリジニウムやAGEsと結合してその機能を阻害するDNAアプタマーの有用性が示され、包括的に老年病を制御する治療法の開発につながると予想される。

研究成果の概要(英文)：Advanced glycation end products (AGEs) are proteins formed by non-enzymatic glycation of free amino groups by sugars and aldehydes, and accumulation of AGEs is associated with the development and progression of various age-related diseases. We found that glyceraldehyde-derived pyridinium (GLAP) and fructose-derived AGEs induced inflammatory responses in vascular endothelial cells and renal proximal tubular epithelial cells through generation of oxidative stress. In addition, we developed DNA aptamers that can bind to GLAP or AGEs, and demonstrated that these aptamers inhibited inflammatory responses induced by GLAP and AGEs.

研究分野：アンチエイジング

キーワード：DNAアプタマー グリセルアルデヒド由来ピリジニウム 終末糖化産物

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々は、これまでの一連の研究から、(1)加齢、肥満、炎症、糖尿病に伴って促進的に形成される老化蛋白の一つである終末糖化産物(advanced glycation end products、以下、AGEs)が、細胞表面受容体である RAGE を介して作用し、糖尿病血管症、インスリン抵抗性や骨粗鬆症、アルツハイマー病、癌の増殖・転移など多岐にわたる老年疾患の発症・進展に関わること(Cancer Epi Bio Prev 2015, 24, 1855-63; Am J Pathology 2013, 182, 132-41; Diabetologia 2006, 49, 3094-9; Kidney Int 2004, 66, 2137-47; FASEB J 2002, 16, 1928-30; JCI 2001, 108, 261-8; Nature 2000, 404, 787-90)、(2)血中や組織 AGEs レベルが各種炎症マーカーや血管合併症の重症度や予後、癌の発症リスクと関連すること(Int J Cardiol 2015, 185, 263-8; Diabetes Care 2015, 38, 119-25; Diabetes Care 2012, 35, 2618-25)、(3)新規に同定されたアディポサイトカインの一つである PEDF(pigment epithelium-derived factor、以下、PEDF)が、血管細胞や脂肪細胞において NADPH オキシダーゼに由来する活性酸素種の産生をブロックすることで、血管傷害、血栓傾向、血管透過性の亢進、病的血管新生、炎症反応、インスリン抵抗性などを抑え、AGEs による臓器障害を軽減する一方で、生体内では AGEs により PEDF 抵抗性が惹起されること(JCEM 2015, 100, E739-47; Am J Pathol 2011, 178, 591-8; Am J Pathol 2007, 170, 2159-70; JBC 2006, 281, 20213-20; JCEM 2006, 91, 2447-50; Diabetologia 2003, 46, 284-7)、(4)ラミニニン受容体(アミノ酸残基 205-229 番; LR205-229)が PEDF の抗酸化・抗炎症作用を担う細胞表面受容体であることを報告してきた(Am J Pathol 2014, 184, 1094-103; BBRC 2014, 443, 847-51)。

これらの事実は、増加の一途をたどり国民の健康を脅かす多くの心血管病に対して、AGEs の蓄積の阻止や PEDF の投与・補充、PEDF 抵抗性の改善などが新しい治療戦略となりうることを示唆している。しかしながら、分子量 50kDa の PEDF 蛋白を大量に精製するには多大なコストと時間を要し、長期にわたり安定して高分子蛋白をデリバリーするシステムも確立されていない。また、PEDF 蛋白やペプチドの大量投与は、免疫原性、安全性の問題も懸念され、PEDF 抵抗性存在下で臨床応用するにあたり、大きな障壁となってくる。加えて、高齢者では既にある程度 AGE が蓄積してしまった状態にあり、AGE による臓器障害の進展を抑えていくためには、AGEs の除去、排泄系を高める治療手段の開発も必要となる。

2. 研究の目的

我々は既に GLAP が、内皮細胞障害をひきおこす主たる RAGE リガンドであること、マクロファージによる AGE の除去、分解効率が AGEs アプタマーの存在下で亢進することを見だし、(Cardiovasc Diabetol 2015, 14, 1; Diabetes 2013, 62, 3241-50)。このような背景を踏まえ、「機能性アプタマーを用いて、PEDF-ラミニニン受容体系を刺激し、かつ、GLAP を除去してより強固に GLAP-RAGE 系を阻害できれば、包括的に血管疾患を制御できるのではないか」と着想するに至った。DNA アプタマーは標的蛋白との結合親和性が高く、免疫原性も低いため毒性の強い蛋白に対しても応用でき、抗体に比べて安価に大量に調整もできることから、次世代のバイオ医薬品として注目を集めている。そこで本研究では、ラミニニン受容体あるいは GLAP に特異的に結合し、それぞれの機能を刺激あるいは阻害するアプタマーを開発して、モデル動物に投与することで、当該アプタマーの血管疾患に対する有効性を検証しようとするものである。

3. 研究の方法

(1) 研究方法の概要

まず、ラミニニン受容体刺激アプタマーならびにコントロールアプタマーの作製ならびにスクリーニングを行う。我々は既に、内皮細胞において GLAP が RAGE を介して認識され、酸化ストレスと NF- κ B の活性化を誘導させることで病的シグナルを伝達することを明らかにしている。そこで GLAP による酸化ストレス産生と NF- κ B の活性化を抑えうるかどうかを指標として、ラミニニン受容体刺激アプタマーを絞り込んでいく。同時に、既に開発済みの GLAP アプタマーの中から、より強力にマクロファージによる GLAP の分解効率を高めるアプタマーを試験管内で選別していく。連携研究者の松井はアプタマーの調整に精通しており、これまでにいくつかの機能性アプタマーの大量精製に成功してきた実績を有する(Diabetes 2013, 62, 3241-50; Microvas Res 2007, 74, 65-9)。ついで、ストレプトゾトシン糖尿病ラットにラミニニン受容体アプタマー \pm GLAP アプタマーあるいはコントロールアプタマーを腹腔内に投与し、糖尿病網膜症・腎症に及ぼすラミニニン受容体アプタマー \pm GLAP アプタマーの効果について、生理学的、分子生物学的、病理学的解析を加える。山岸は、長年、糖尿病血管合併症モデル動物の病態解析の研究に携わっており、準備は万全である。さらに、バルーン傷害モデルを用いてアプタマーの血管リモデリングに及ぼす影響についても検討する(Am J Pathology 2007, 170, 2159-70; Am J Pathology 2011, 178, 591-8)。

(2) ラミニニン受容体アプタマー・GLAP アプタマーの作製およびスクリーニング

我々は、すでに GLAP の RAGE への結合を阻害し、RAGE 以降の情報伝達系を阻害する GLAP アプタマーをいくつか見だし、(Cardiovasc Diabetol 2015, 14, 1)。その中から、マクロファージによる GLAP の分解効率を高めるアプタマーを既報の方法で試験管内で選別する(Diabetes 2013, 62, 3241-50)。

PEDF のラミニン受容体結合ドメイン(LR205-229)を含む可溶性ラミニン受容体 cDNA をクローニングし、発現ベクターに入れてラミニン受容体蛋白を精製する。同蛋白をカップリング法を用いてアガロースビーズに固定化する。

SELEX 法により、40 残基のランダム領域とその両側に各 25 残基のプライマー部位を含む計 90 残基の一本鎖ランダム DNA のプールから、ラミニン受容体 LR205-229 に結合する高親和性のフォスフォロチオエート化した DNA アプタマーをカラム操作を約 10 回繰り返し行うことで探索していく。約 1000 兆個からなるランダムな塩基配列の一本鎖 DNA のプールから、KD 値が 1-10 nM オーダーの高親和性のアプタマーを 50 個ほど拾い上げ、それぞれに関して機能解析を行う予定であるが、目標とするアプタマーが得られない場合は、50 残基のランダム領域をもつ一本鎖 DNA から実験をスタートさせライブラリーとなる DNA プール数を増やしたり、カラム操作の回数を増やしたりして対応する。

候補 DNA アプタマーを発現ベクターへ導入し、クローン化して配列を決定した後、化学合成する。

QCM 水晶発振子マイクロバランスや表面プラズモン共鳴法などにより、当該アプタマーとラミニン受容体蛋白との結合特異性を確認する。さらに、ラミニン受容体アプタマーにより、PEDF と LR205-229 との結合特異性を確認する。さらに、ラミニン受容体アプタマーにより、PEDF と LR205-229 との結合が抑制されるかどうかについて確認を行う。

50 個程からなる候補アプタマーの中から、機能性アプタマーを絞り込み、その塩基配列を決定していく。具体的には、10 $\mu\text{g/ml}$ の GLAP に内皮細胞を 4-24 時間暴露させ、PEDF 様抗酸化・抗炎症作用を持つラミニン受容体アプタマー(アゴニストアプタマー)を絞り込んでいく。GLAP による酸化ストレス産生(DCFDA 法、DHE 法などで計測)、NF- κ B の活性化(ルシフェラーゼ活性や活性型 p65 の免疫染色法などで計測)、MCP-1 遺伝子の発現誘導(RT-PCR 法で検討)などを完全に抑える DNA アプタマーを同定し、その塩基配列を決定していく。得られたラミニン受容体アプタマーを大量に化学合成する。

(3) 糖尿病モデル動物への投与

6 週齢の Sprague-Dawley (SD) rat に 60mg/kg のストレプトゾトシンを腹腔内に投与して、糖尿病モデルラットを作製する。投与 24 時間後に血糖を測定し、血糖が 250mg/dl 以上となったものを糖尿病モデルとする。このラットに腹腔内にラミニン受容体アプタマー、GLAP アプタマー(1 で同定したもの)あるいはコントロールアプタマーを投与し(30-300 fmol/hr、浸透圧ポンプで持続的に投与)、経時的に(約 5 ヶ月間)以下の項目について評価し、非糖尿病コントロールラットと比較検討する。実験は、コントロールラット+コントロールアプタマー、糖尿病モデルラット+コントロールアプタマー、糖尿病モデルラット+ラミニン受容体アプタマー、糖尿病モデルラット+ラミニン受容体アプタマー+GLAP アプタマーの 4 群とする。ストレプトゾトシン糖尿病ラットは、3 ヶ月目以降は少量のインスリン投与(2 単位皮下投与/週)を併用し、長期にわたる観察が可能となる様、最低限の血糖コントロールに努める。

糖尿病網膜症に対する効果解析

1. Fluorescein で標識したコンカナバリン A レクチンにより網膜血管へ接着した白血球を可視化するとともに、蛍光造影眼底検査で、血管透過性亢進の程度を定量化する(1、3 ヶ月目)。
2. 血管透過性の亢進と網膜血管への白血球の接着には、VEGF や ICAM-1 の発現亢進が重要であることが知られている。そこで、real-time PCR ならびに western blot 法を用いて、両因子発現に及ぼす機能性アプタマーの効果について検討する(1、3 ヶ月目)。
3. トリプシン消化標本にて、周皮細胞の選択的消失や acellular capillary の程度を組織学的に定量評価する(5 ヶ月目)。
4. 網膜電図を用いて、視細胞から誘発される a 波、Muller 細胞あるいは双極細胞から誘発される b 波の振幅の低下や b 波上の律動様小波の潜時の延長に及ぼすラミニン受容体アプタマー ± GLAP アプタマーの効果を検討する(1、3 ヶ月目)。

糖尿病腎症に対する効果解析

1. 腎機能、腎重量、血圧、尿中微量アルブミン量ならびに尿中ネフリン排泄や尿細管障害マーカー排泄に及ぼす影響を検討する(1、3、5 ヶ月目)。
2. 微量アルブミン尿の出現やポドサイトの障害には、酸化ストレスの産生や炎症反応が関わることが知られている。そこで、酸化ストレスマーカーである 8-OHdG の尿中排泄量や腎組織における VEGF、MCP-1 の発現を ELISA 法や real-time PCR ならびに western blot 法を用いて検討する(1、3 ヶ月目)。
3. 組織学的に糸球体硬化症や尿細管間質病変に及ぼす機能性アプタマーの効果について検討する。合わせてポドサイトロス程度や足突起の癒合についても形態学的な検討を加える(3、5 ヶ月目)。

バルーン傷害後血管リモデリングに対する効果解析

1. 糖尿病ならびにコントロールラットにバルーン傷害モデルを作製後、ラミニン受容体アプタマー ± GLAP アプタマーあるいはコントロール DNA アプタマーを投与し、2、4 週間目に屠殺し、障害部位血管を摘出する。ヘマトキシリン-エオジン染色後、血管内腔面積、内膜/中膜比を測定し、機能性アプタマーにより血管リモデリングが抑制されるかどうかを検討する(2、4 週目)。

2. 次いで組織学的にマクロファージの浸潤や平滑筋細胞の増殖・遊走が抑えられているかどうかマクロファージや平滑筋細胞に特異的なマーカーの免疫染色法を用いて定量化する。さらに血管リモデリングに関わることが知られている MCP-1 や PDGF-B の発現を real-time PCR ならびに western blot 法を用いて検討する。

上記いずれのモデルにおいてもラミニン受容体アプタマー ± GLAP アプタマーの投与により、組織での GLAP や RAGE の発現レベルが低下し、情報伝達を担う分子である NADPH オキシダーゼの発現や NF- κ B の活性化が抑制されているかどうかを免疫染色法、real-time PCR、western blot 法、酵素法などで検討する。

4. 研究成果

PEDF のラミニン受容体結合ドメイン(LR205-229)を含む可溶性ラミニン受容体蛋白質を精製し、SELEX 法により、SELEX 法によりアプタマーの作製をおこなった。得られた候補 DNA アプタマーを発現ベクターへ導入し、クローン化して配列を決定した後、化学合成し、QCM 水晶発振子マイクロバランスや表面プラズモン共鳴法などにより、当該アプタマーとラミニン受容体蛋白質との結合特異性の確認を検討し、候補アプタマーを 50 個程に絞り込んだ。次に、PEDF 様抗酸化・抗炎症作用を持つラミニン受容体アプタマー(アゴニストアプタマー)を絞り込むために、10 μ g/ml の GLAP にヒト血管内皮細胞を 4-24 時間暴露させ、GLAP による酸化ストレス産生(DCFDA 法、DHE 法などで計測)、NF- κ B の活性化(ルシフェラーゼ活性や活性型 p65 の免疫染色法などで計測)、MCP-1 遺伝子の発現誘導(RT-PCR 法で検討)を評価したが、GLAP の作用を抑制する効果を有するクローンは見つからなかった。そこで、残りの候補アプタマーについて、再度アプタマーを化学合成し、GLAP によるヒト血管内皮細胞の酸化ストレス産生の抑制効果を再検討した。その結果、いくつかの候補アプタマーが酸化ストレスの抑制効果を示したが、MCP-1 遺伝子の発現誘導を有意に抑制するものは得られなかった。

一方、グリセルアルデヒドやフルクトースにより形成される AGEs や GLAP が、血管内皮細胞やヒト腎近位尿細管細胞において酸化ストレスを誘導し、炎症反応や血栓傾向を惹起すること、これらの作用が GLAP アプタマーやフルクトース由来 AGEs アプタマーの投与で抑えられることが見いだされた。

今後は、ラミニン受容体結合ドメイン(LR205-229)に対するアプタマーを作製する際、SELEX 法の条件(DMSO 濃度、MgCl₂ 濃度)を複数検討すると共に、ラミニン受容体の組換え体について各種フラグメントを作製し、SELEX 法をそれぞれのフラグメントについておこなうことで、候補アプタマーを再度作製し、検討を進めていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yamagishi SI, Koga Y, Sotokawauchi A, Hashizume N, Fukahori S, Matsui T, Yagi M	4. 巻 25
2. 論文標題 Therapeutic potential of pigment epithelium-derived factor in cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Current Pharmaceutical Design	6. 最初と最後の頁 313 ~ 324
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2174/1381612825666190319112106	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamagishi Sho-ichi, Sotokawauchi Ami, Matsui Takanori	4. 巻 19
2. 論文標題 Pathological role of advanced glycation end products (AGEs) and their receptor axis in atrial fibrillation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mini-Reviews in Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 1040 ~ 1048
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2174/1389557519666190311140737	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamagishi Sho-ichi	4. 巻 18
2. 論文標題 Concerns about clinical efficacy and safety of warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cardiovascular Diabetology	6. 最初と最後の頁 12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12933-019-0818-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tahara Nobuhiro, Kojima Ruchia, Yoshida Risa, Bekki Munehisa, Sugiyama Yoichi, Tahara Atsuko, Maeda Shoko, Honda Akihiro, Igata Sachiyo, Nakamura Tomohisa, Sun Jiahui, Matsui Takanori, Fukumoto Yoshihiro, Matsui Toshiro, Yamagishi Sho-Ichi	4. 巻 22
2. 論文標題 Serum Levels of Protein-Bound Methylglyoxal-Derived Hydroimidazolone-1 are Independently Correlated with Asymmetric Dimethylarginine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Rejuvenation Research	6. 最初と最後の頁 431 ~ 438
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1089/rej.2018.2152	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamagishi Sho-ichi	4. 巻 75
2. 論文標題 Are Finger Skin Fluorophores Other Than Advanced Glycation End Products (AGEs) Associated With Impaired Musculoskeletal Properties?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journals of Gerontology: Series A	6. 最初と最後の頁 401 ~ 402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/gerona/gly280	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamagishi Sho-ichi、Matsui Takanori	4. 巻 11
2. 論文標題 Role of Hyperglycemia-Induced Advanced Glycation End Product (AGE) Accumulation in Atherosclerosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Vascular Diseases	6. 最初と最後の頁 253 ~ 258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3400/avd.ra.18-00070	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sotokawauchi Ami、Ishibashi Yuji、Matsui Takanori、Yamagishi Sho-ichi	4. 巻 2018
2. 論文標題 Aqueous Extract of Glucoraphanin-Rich Broccoli Sprouts Inhibits Formation of Advanced Glycation End Products and Attenuates Inflammatory Reactions in Endothelial Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine	6. 最初と最後の頁 1 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2018/9823141	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamagishi Sho-ichi、Matsui Takanori	4. 巻 24
2. 論文標題 Therapeutic Potential of DNA-aptamers Raised Against AGE-RAGE Axis in Diabetes-related Complications	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Current Pharmaceutical Design	6. 最初と最後の頁 2802 ~ 2809
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1381612824666180829110124	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamagishi Sho-ichi	4. 巻 34
2. 論文標題 Sex disparity in cardiovascular mortality rates associated with diabetes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Diabetes/Metabolism Research and Reviews	6. 最初と最後の頁 e3059 ~ e3059
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/dmrr.3059	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kaifu Kumiko, Ueda Seiji, Nakamura Nobutaka, Matsui Takanori, Yamada-Obara Nana, Ando Ryotaro, Kaida Yusuke, Nakata Masami, Matsukuma-Toyonaga Maki, Higashimoto Yuichiro, Fukami Kei, Suzuki Yusuke, Okuda Seiya, Yamagishi Sho-ichi	4. 巻 120
2. 論文標題 Advanced glycation end products evoke inflammatory reactions in proximal tubular cells via autocrine production of dipeptidyl peptidase-4	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Microvascular Research	6. 最初と最後の頁 90 ~ 93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mvr.2018.07.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamagishi Sho-ichi	4. 巻 34
2. 論文標題 Clinical markers associated with glycaemic response to dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Diabetes/Metabolism Research and Reviews	6. 最初と最後の頁 e3024 ~ e3024
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/dmrr.3024	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujino Yusuke, Attizzani Guilherme F., Tahara Satoko, Wang Wei, Takagi Kensuke, Naganuma Toru, Yabushita Hiroto, Tanaka Kentaro, Sato Tomohiko, Watanabe Yusuke, Mitomo Satoru, Kurita Naoyuki, Ishiguro Hisaaki, Nakamura Shotaro, Hozawa Koji, Bezerra Hiram G., Yamagishi Sho-ichi, Nakamura Sunao	4. 巻 274
2. 論文標題 Association of skin autofluorescence with plaque vulnerability evaluated by optical coherence tomography in patients with cardiovascular disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 47 ~ 53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamagishi Sho-ichi	4. 巻 261
2. 論文標題 Endothelial dysfunction as a common soil of lower urinary tract symptoms and cardiovascular disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 209 ~ 210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2018.03.033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamagishi Sho-ichi、Matsui Takanori	4. 巻 21
2. 論文標題 Role of Ligands of Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) in Peripheral Artery Disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Rejuvenation Research	6. 最初と最後の頁 456 ~ 463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/rej.2017.2025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 松井孝憲, 中村信孝, 東元祐一郎, 山岸昌一
2. 発表標題 終末糖化産物受容体 (RAGE) アプタマーは動物モデル糖尿病腎症の発症・増悪, 悪性黒色腫の増殖・転移を抑制する
3. 学会等名 日本核酸医薬学会第4回年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松井孝憲, 山岸昌一
2. 発表標題 終末糖化産物受容体 (RAGE) アプタマーはラットの糖尿病腎症の発症と進展を抑制する
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 児玉豪, 伊藤佐久耶, 甲斐田裕介, 甲斐友宝, 松井孝憲, 山岸昌一, 深水圭
2. 発表標題 カナグリフロジンはヒト近位尿細管細胞におけるCarboxymethyl Lysine産生を抑制する
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松井 孝憲、石橋裕二、山岸 昌一
2. 発表標題 トホグリフロジンは尿細管保護効果により2型糖尿病マウスの腎障害を改善する
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 外川内亜美、中村信孝、松井 孝憲、山岸 昌一
2. 発表標題 終末糖化産物受容体(RAGE)阻害アプタマーは、ヌードマウスにおいて悪性メラノーマの増殖と転移を抑える
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松井孝憲, 中村信孝, 東元祐一郎, 山岸昌一
2. 発表標題 終末糖化産物受容体(RAGE)のアプタマーは動物の糖尿病腎症の発症・増悪と悪性黒色腫の増殖・転移を阻害する
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	松井 孝憲 (MATSUI TAKANORI) (10425233)	久留米大学・糖尿病性血管合併症病態・治療学講座・准教授 (37104)	
連携研究者	田原 宣広 (TAHARA NOBUHIRO) (10320186)	久留米大学・心臓・血管内科・准教授 (37104)	