

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K11003

研究課題名(和文) 抗酸化タンパク質の糖化が引き起こす活性酸素の上昇は、NASH発症の原因となるか？

研究課題名(英文) Intracellular toxic advanced glycation end-products promote the production of reactive oxygen species in HepG2 cells.

研究代表者

逆井 亜紀子(坂井亜紀子)(SAKASAI-SAKAI, Akiko)

金沢医科大学・総合医学研究所・講師

研究者番号：60570059

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、グリセルアルデヒド由来の毒性終末糖化産物(TAGE)の蓄積が、肝細胞内の活性酸素(ROS)の産生に及ぼす影響について解析を行った。その結果、抗酸化剤により、肝細胞内のTAGE蓄積に伴う細胞死が抑制された。TAGEの細胞内蓄積は、ROSの産生を増加させ、酸化ストレス応答を引き起こしていることが明らかとなった。TAGE蓄積によるROS増加の原因を調べた結果、TAGEが蓄積した細胞では、カタラーゼ活性は正常であるものの、ミトコンドリア膜の脱分極が亢進した。これらの結果から、TAGEの蓄積に伴ってミトコンドリア異常を引き起こし、ROSが産生され、最終的に細胞死となることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

食生活と密接に関連した生活習慣病の一つである非アルコール性脂肪肝炎(NASH)の発症・進展への治療法は明確に確立されておらず、疾患メカニズムの解明は喫緊の課題である。我々は、TAGEの蓄積と酸化ストレスの増加がNASH患者において観察されることから肝細胞内におけるTAGE蓄積と酸化ストレスの関係について解明を行った。その結果、TAGEが蓄積した細胞内においてはミトコンドリア異常と相関して酸化ストレスが増加し、細胞死を引き起こすことが明らかになった。これらの研究からTAGEの蓄積を抑制することは、NASHの進行を抑制する新たな治療ターゲットとして期待できる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the effects of intracellular glyceraldehyde (GA)-derived advanced glycation end-products (AGEs), named toxic AGEs (TAGE), on the production of reactive oxygen species (ROS). Cell death related to intracellular TAGE accumulation was eliminated in the hepatocyte carcinoma cell line HepG2 by the antioxidant. The intracellular accumulation of TAGE increased ROS production and the mRNA expression of ROS stress response markers. We also investigated the factors responsible for these increases in ROS. Catalase activity did not decrease with the accumulation of TAGE, while mitochondrial membrane depolarization was enhanced in cells treated with GA. These results indicate that TAGE play an important role in mitochondrial abnormalities and increases in ROS production, ultimately leading cell death.

研究分野：分子生物学

キーワード：生活習慣病 終末糖化産物 非アルコール性脂肪肝炎 NASH toxic AGEs TAGE 肝細胞 酸化ストレス

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、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

食生活と密接に関連した生活習慣病の一つである非アルコール性脂肪肝炎(NASH)は、肝臓といった深刻な疾患に進展するリスクが高い。しかし、NASH 発症・進展への治療法は明確に確立されておらず、疾患メカニズムの解明は喫緊の課題である。我々は、細胞内のタンパク質が糖代謝中間体のグリセルアルデヒド(GA)と反応して毒性終末糖化産物(toxic advanced glycation end-products, TAGE)を生成することがNASH 発症と関連することを見だし、新規のNASH 発症メカニズムを提唱している。本研究ではTAGEに加え、疾患部位で観察される酸化ストレス損傷に注目し、細胞内のTAGE蓄積により活性酸素(reactive oxygen species, ROS)が上昇するのではないかと考えた。この仮説を証明するためにTAGEとROSの関係について詳細な解析を行った。

## 2. 研究の目的

ROSが様々な疾患に関与するという報告はこれまで数多くあり、既に定説となりつつある。ROSは反応性が高いことから、生体内の構成成分に損傷を与え、その機能を失わせる。高血糖状態になるとROSの発生が上昇し、生活習慣病が引き起こされやすいため、「高血糖」-「ROS」-「生活習慣病」のトライアングルが成立する(図1左)。これまでに、ROSと生活習慣病の関係が非常によく研究されているにもかかわらず、酸化をターゲットとした疾患の治療効果は限定的であり、未知のメカニズムが介在している可能性が考えられる。生活習慣病の一つであるNASHも、肝臓内で酸化ストレスによる損傷が観察されているにもかかわらず発症メカニズムに不明な点が多く、積極的な治療方法が確立されていない疾患の一つである。NASHは放置すると肝硬変、肝臓へと進展するリスクが高く、現在、強い社会的関心を集めている。そこでNASH発症のメカニズムを解明し、その予防や治療に活かすことを目的として研究を行った。NASH発症機序として、終末糖化産物(AGEs)が関与することが報告されている。AGEsはタンパク質等が糖と反応して出来る物質であり、糖の種類により様々なAGEs構造が生成される。我々はこれまでに、AGEs群の中でも毒性の強いTAGEの血中レベルがNASH患者では健常者よりも高く、TAGEが疾患に関与する可能性を示唆して以来、悪しき食生活習慣により引き起こされる高血糖/高果糖状態で蓄積するTAGEがNASHの発症・進展と関係していることを明らかにしつつある。最近、我々は細胞内において生成されるTAGEが引き起こす肝細胞傷害の機序に着目して研究を行った結果、これまでに、細胞内TAGE蓄積により、周辺細胞に炎症を引き起こしうるネクローシス様の細胞死が誘導されることを明らかにした(Sakasai-Sakai *et al. Sci. Rep.* 7:14282 (2017))。これらの研究を行う中で、NASH発症には細胞内TAGE蓄積による細胞傷害が重要な役割を果たすが、そこにROSの発生が介在するのではないかとこの仮説(図1右:新しいNASH発症・進展仮説)を立てた。

そこで本研究では、細胞内のTAGE化により異常をきたしたタンパク質がROSの増加を引き起こし、NASH発症・進展の原因の一つとなっているという新しい仮説を証明する事を目的とした。この仮説が証明できれば、TAGEストレスそのものを抑制することでROS産生、ひいてはNASH発症・進展を抑える展開が見込まれると予想された。

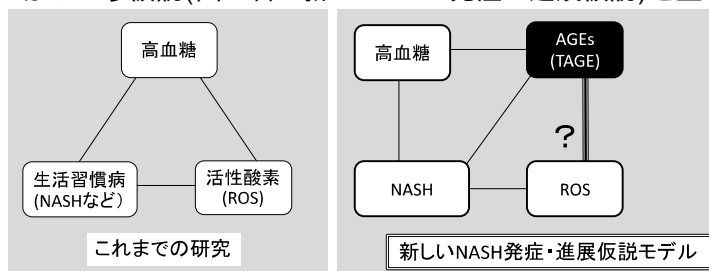


図1 これまで報告されている高血糖、ROS、生活習慣病の関係(左)と、これまでのモデルにTAGEの関与を組み込んだ、新しいNASH疾患仮説モデル(右)。本研究ではTAGE蓄積が原因となり、細胞内のROS産生を増加させ、疾患の発症・進展に関与するとの仮説を立て、実験を行った。

## 3. 研究の方法

### (1) 細胞生存率の測定

肝実質株化細胞 HepG2 における細胞生存率の測定は、CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (promega)を用いた。薬剤処理を行った細胞に、CellTiter-Glo Reagent を添加し、96 ウェルプレートリーダー (GloMax; Promega)を用いて発光を測定した。

### (2) 細胞内 TAGE 量の測定

Slot blot 法により、薬剤処理を行った HepG2 細胞内の TAGE 量を検出した。薬剤処理を行った細胞を Lysis buffer (4% CHAPS, 30 mM Tris, 2 M Thiourea, 7 M Urea, protease inhibitor cocktail (complete Mini; Roche)) で溶解した。その後、遠心分離を行い、上清を細胞抽出液として回収した。スロットプロット装置(Bio-Rad)で固定した PVDF 膜 (0.45 μm, Millipore) に

細胞抽出液および検量線用の TAGE-BSA を吸着後、抗 TAGE 抗体を用いて検出を行った。検出にはケミルミイメージングシステム (FUSION; Vilber-Lourmat) を用いて Chemi-Lumi One L (Nacalai Tesque) で TAGE 化タンパク質を検出した。

### (3) ROS の検出と測定

ROS の細胞内検出には、OxiORANGE (五稜化学) を用いた。細胞を OxiORANGE と核染色用の Hoechst 33342 (Invitrogen) を用いて染色した。細胞内に誘導された ROS は蛍光顕微鏡 (BZ-X700; Keyence) で観察した。

### (4) RNA の抽出と定量的リアルタイム逆転写 PCR (qRT-PCR)

RNeasy Micro kit (Qiagen) を用いて、HepG2 細胞の Total RNA を抽出した。One Step TB Green PrimeScript RT-PCR Kit (Takara BIO) と QuantStudio 12k flex Real-Time PCR system (Life Technologies) を用いて、qRT-PCR 解析を行った。相対的な定量は、 $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法を用いて行い、データは内部標準として  $\beta$ -actin を用いて正規化した。

### (5) カタラーゼ活性の測定

カタラーゼ活性は、細胞懸濁液を、1% Triton X-100 100  $\mu$ l および 30%(w/v) 過酸化水素 100  $\mu$ l と混合し、カタラーゼによる過酸化水素の分解で生じた酸素生成泡の高さを測定し、カタラーゼの酵素活性を示した。

### (6) ミトコンドリア膜異常の解析

ミトコンドリア膜電位は、JC1 Mitochondrial Membrane Potential Assay Kit (Abcam) を用いた解析を行った。HepG2 細胞を 20  $\mu$ M JC-1 溶液下で、遮光して 37  $^{\circ}$ C で 10 分間培養した。その後、フェノールレッドを含まない 2% FBS/DMEM 中で、37  $^{\circ}$ C 条件下において各種薬剤を組み合わせ添加して培養を行った。これらの細胞は、蛍光顕微鏡 (BZ-X700; Keyence) で観察した。

## 4. 研究成果

生体に取り込まれた過剰なグルコースやフルクトースの代謝は主に肝臓で行われている。代謝の際には中間体として GA が産生され、タンパク質と反応して TAGE が形成される。そこで、肝実質株細胞 HepG2 における TAGE 蓄積と細胞死の関係を解析した結果、TAGE 蓄積と細胞死に正の相関関係がみられた。また、GA 処理による細胞内 TAGE 形成は、AGEs 形成阻害剤であるアミノグアニジン (AG) を前処理すると抑制され、さらに AG 処理は GA による細胞死を抑制したことから、GA 処理による細胞死は TAGE 形成に依存したものであることを確認した。

次に、TAGE 蓄積に伴う細胞死の引き金となる原因として、ROS の関与について検証を行った。GA と併用して抗酸化剤である N-acetyl-L-cysteine (NAC) を処理した結果、NAC 処理により GA による細胞死は抑制されていた。さらに、NAC による生存率の回復が TAGE 形成阻害によるものかを解析した結果、NAC は GA 処理における TAGE 形成を阻害しないため、NAC の効果は抗酸化作用であることが示された。さらに、我々は GA 処理における ROS の産生の確認を行った。その結果、GA およびポジティブコントロールとして用いた過酸化水素処理時には ROS 産生が観察された。一方、GA 処理細胞に AG を前処理した細胞には ROS 産生が抑制されていた (図 2)。以上の結果から、GA 処理により形成される TAGE 化タンパク質が、ROS 産生を引き起こしていることが示唆された。

また、細胞には ROS に対する様々な防御機構の一つとして nuclear erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) が酸化ストレス応答遺伝子の発現誘導の転写因子として働くことが知られている。そこで GA 処理による ROS 産生が Nrf2 の転写活性を促進させるのかについて解析を行った。その結果、Nrf2 および Nrf2 下流の HO-1 の mRNA 発現量が、GA 処理により上昇することが明らかとなった (図 3)。

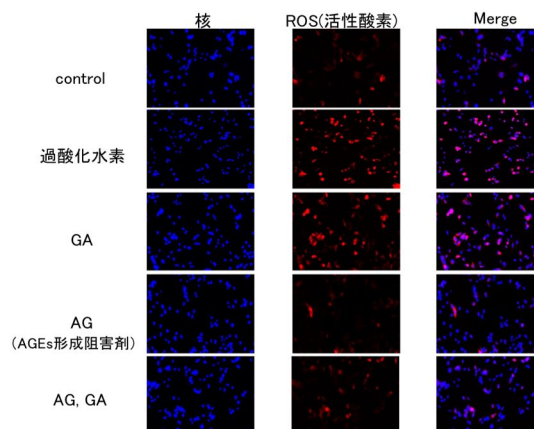


図2 GA処理により細胞内に活性酸素が産生される

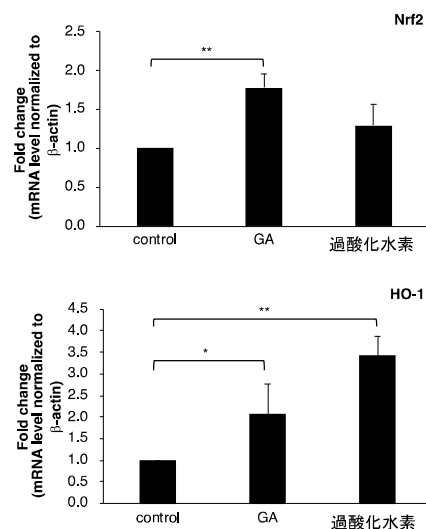


図3 GA処理が及ぼす酸化ストレス応答遺伝子発現への影響

以上のことから GA 処理により細胞内で ROS が産生し、ROS ストレス応答を引き起こしていることが示唆された。

次に、細胞内で ROS が産生される原因について解明を行った。酸化ストレスを促進する要因の一つとして、抗酸化作用の減少が考えられる。そこで GA 処理による細胞内カタラーゼの活性について解析を行った。GA 処理により細胞内のカタラーゼの一部は架橋による高分子構造を形成し、TAGE 化されていることが示唆された。タンパク質の TAGE 化は酵素活性を阻害する可能性がある。そこで細胞内のカタラーゼ活性を測定した結果、GA 処理によりカタラーゼ活性の減少は見られなかった。これらの結果から、GA 処理による細胞内の ROS 増加はカタラーゼの不活性化によるものではないことが明らかとなった。次に、ROS が産生される原因として、ミトコンドリアに着目した。ミトコンドリアの膜電位の崩壊は、細胞内での ROS の生成につながるということが知られている。そこで、GA 処理によるミトコンドリア膜脱分極への影響を調べた。その結果、GA 処理を行った HepG2 細胞では、ミトコンドリアの膜電位が低下していた(図4)。しかし、AG で前処理した GA 処理細胞では、ミトコンドリア異常が抑制されていることが明らかとなり、TAGE 蓄積に伴ってミトコンドリアの異常が誘発されていることが示唆された。

以上の研究から、GA 処理による TAGE 蓄積に伴いミトコンドリア異常が引き起こされ、細胞内の ROS の上昇から最終的に細胞死が引き起こされることが明らかとなった。これらの研究は論文として発表した

(Sakasai-Sakai *et al. Int. J. Mol. Sci.* 21, 4861 (2020))。

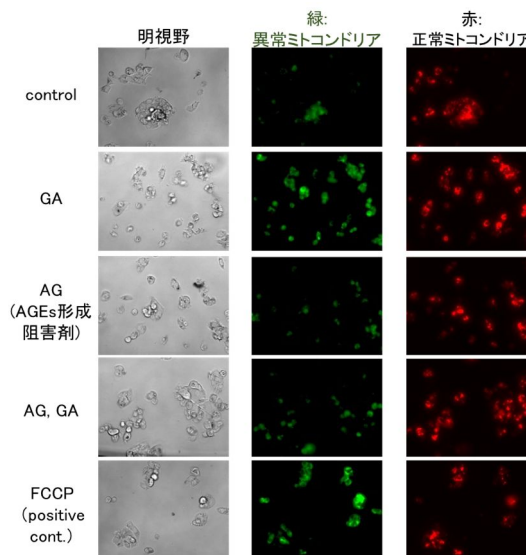


図4 GA処理によりミトコンドリア膜異常が観察された

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Sakasai-Sakai Akiko, Takata Takanobu, Suzuki Hirokazu, Maruyama Ikuro, Motomiya Yoshihiro, Takeuchi Masayoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Immunological evidence for in vivo production of novel advanced glycation end-products from 1,5-anhydro-D-fructose, a glycogen metabolite	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10194
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-46333-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Takata Takanobu, Sakasai-Sakai Akiko, Takino Jun-ichi, Takeuchi Masayoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Evidence for Toxic Advanced Glycation End-Products Generated in the Normal Rat Liver	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 1612
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu11071612	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 逆井(坂井)亜紀子、高田尊信、鈴木宏一、丸山征郎、田中賢治、本宮善恢、竹内正義	4. 巻 26
2. 論文標題 第3のグリコゲン代謝産物1,5-アンヒドロ-D-フルクトース(1,5-AF)の謎を探る	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本未病学会雑誌	6. 最初と最後の頁 67-69
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 逆井(坂井)亜紀子、瀧野純一、福村敦、高田尊信、堤幹宏、竹内正義	4. 巻 24(1)
2. 論文標題 NAFLDとALDの発症・進展におけるToxic AGEs (TAGE) 病因説	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本未病システム学会雑誌	6. 最初と最後の頁 19-25
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 高田尊信、逆井(坂井)亜紀子、竹内正義	4. 巻 24(2)
2. 論文標題 生活習慣病の発症・進展における新規バイオマーカー Toxic AGEs (TAGE)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本未病システム学会雑誌	6. 最初と最後の頁 27-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Takata Takanobu, Sakasai-Sakai Akiko, Ueda Tadashi, Takeuchi Masayoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Intracellular toxic advanced glycation end-products in cardiomyocytes may cause cardiovascular disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-39202-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sakasai-Sakai Akiko, Takata Takanobu, Takino Jun-ichi, Takeuchi Masayoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 The Relevance of Toxic AGEs (TAGE) Cytotoxicity to NASH Pathogenesis: A Mini-Review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu11020462	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takata Takanobu, Sakasai-Sakai Akiko, Takeuchi Masayoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Impact of intracellular toxic advanced glycation end-products (TAGE) on murine myoblast cell death	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetology & Metabolic Syndrome	6. 最初と最後の頁 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13098-020-00561-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 逆井(坂井)亜紀子、竹内正義	4. 巻 52
2. 論文標題 NAFLD/ALDとToxic AGEs (TAGE)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 糖尿病・内分泌代謝科	6. 最初と最後の頁 50～57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Le Lan Anh Thi, Chang Phooi Yee, Ando Sayaka, Conrad Thomas M., Nunose Shohei, Sakai Akiko, Uefune Haruka, Furukohri Asako, Akiyama Masahiro Tatsumi, Maki Hisaji	4. 巻 95
2. 論文標題 Nutritional conditions and oxygen concentration affect spontaneous occurrence of homologous recombination events but not spontaneous mutagenesis in <i>Escherichia coli</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes & Genetic Systems	6. 最初と最後の頁 85～93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1266/ggs.19-00008	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 Sakasai-Sakai Akiko, Takata Takanobu, Takeuchi Masayoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Intracellular Toxic Advanced Glycation End-Products Promote the Production of Reactive Oxygen Species in HepG2 Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4861～4861
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21144861	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takino Jun-ichi, Sato Takuma, Nagamine Kentaro, Sakasai-Sakai Akiko, Takeuchi Masayoshi, Hori Takamitsu	4. 巻 44
2. 論文標題 Suppression of Hepatic Stellate Cell Death by Toxic Advanced Glycation End-Products	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 112～117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-00708	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takeuchi Masayoshi, Sakasai-Sakai Akiko, Takata Takanobu, Takino Jun-ichi, Koriyama Yoshiki, Kikuchi Chigusa, Furukawa Ayako, Nagamine Kentaro, Hori Takamitsu, Matsunaga Tamihide	4. 巻 11
2. 論文標題 Intracellular Toxic AGEs (TAGE) Triggers Numerous Types of Cell Damage	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 387 ~ 387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom11030387	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計19件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 竹内正義, 逆井(坂井)亜紀子, 高田尊信, 鈴木征郎, 田中賢治, 本宮善恢
2. 発表標題 血糖コントロールマーカー1,5-AG前駆体1,5-Anhydro-D-fructose (1,5-AF) 由来新規AGEsの生理作用
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高田尊信, 逆井(坂井)亜紀子, 鈴木宏一, 丸山征郎, 田中賢治, 本宮善恢, 竹内正義
2. 発表標題 グリコーゲン代謝中間体1,5-Anhydro-D-fructose (1,5-AF) の生理的意味合い
3. 学会等名 第20回日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 逆井(坂井) 亜紀子, 高田尊信, 竹内正義
2. 発表標題 肝実質細胞内に蓄積したグリセルアルデヒド由来終末糖化産物が酸化ストレスに及ぼす影響
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 逆井(坂井) 亜紀子、竹内正義、高田尊信、鈴木宏一、丸山征郎、田中賢治、本宮善恢
2. 発表標題 食後高血糖マーカー1,5 - AG前駆体1,5-Anhydro-D-fructose (1,5-AF)の謎を解明する
3. 学会等名 第23回日本病態栄養学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 逆井(坂井) 亜紀子、竹内正義、高田尊信、鈴木宏一、丸山征郎、田中賢治、本宮善恢
2. 発表標題 グリコーゲン代謝産物1,5-アンヒドロ-D-フルクトース(1,5-AF)由来AGEsを捉える
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 逆井(坂井) 亜紀子、竹内正義、高田尊信、瀧野純一
2. 発表標題 非アルコール性脂肪肝炎(NASH)の発症・進展における新規ターゲット 毒性終末糖化産物(toxic AGEs, TAGE)
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹内正義、逆井(坂井) 亜紀子、高田尊信、鈴木宏一、丸山征郎、田中賢治、本宮善恢
2. 発表標題 第3のグリコーゲン代謝産物1,5-アンヒドロ-D-フルクトース(1,5-AF)の謎を探る
3. 学会等名 第26回日本未病システム学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高田尊信, 逆井(坂井) 亜紀子, 竹内正義
2. 発表標題 Toxic AGEs (TAGE) 生成・蓄積が引き起こす心筋細胞障害
3. 学会等名 第34回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高田尊信, 竹内正義, 逆井(坂井)亜紀子, 兵庫秀幸, 神野正雄
2. 発表標題 血中Toxic AGEs (TAGE) は生活習慣病予防/健康寿命延伸の新規バイオマーカー
3. 学会等名 第19回日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹内正義, 瀧野純一, 逆井(坂井)亜紀子, 高田尊信
2. 発表標題 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の発症・進展におけるToxic AGEs (TAGE) の関与
3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高田尊信, 逆井(坂井)亜紀子, 竹内正義
2. 発表標題 心筋細胞内毒性終末糖化産物 (Toxic AGEs, TAGAE) が心血管疾患を発症させる
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹内正義、高田尊信、逆井(坂井)亜紀子
2. 発表標題 Glycogen代謝中間体1,5-Anhydro-D-fructose由来新規AGEsの免疫学的証拠
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹内正義、逆井(坂井)亜紀子、高田尊信
2. 発表標題 生活習慣病の発症・進展における新規バイオマーカー Toxic AGEs (TAGE)
3. 学会等名 第72回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 逆井(坂井)亜紀子、高田尊信、瀧野純一、堤幹宏、竹内正義
2. 発表標題 NAFLD/ALDの発症・進展におけるToxic AGEs (TAGE) の関与
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高田尊信、逆井(坂井)亜紀子、瀧野純一、堤幹宏、竹内正義
2. 発表標題 非アルコール性及びアルコール性肝疾患の発症・進展に共通する新規ターゲット分子Toxic AGEs (TAGE)
3. 学会等名 第18回日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高田尊信、逆井(坂井)亜紀子、竹内正義
2. 発表標題 膵癌細胞内におけるグリセルアルデヒド由来終末糖化産物の生成・蓄積と膵癌促進の可能性
3. 学会等名 第28回日本メイラード学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 逆井(坂井)亜紀子、高田尊信、竹内正義
2. 発表標題 肝実質細胞死におけるグリセルアルデヒド由来終末糖化産物の関与
3. 学会等名 第28回日本メイラード学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹内正義、瀧野純一、逆井(坂井)亜紀子、高田尊信
2. 発表標題 NASHの発症・進展における新規ターゲットToxic AGEs (TAGE)
3. 学会等名 第33回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹内正義、高田尊信、逆井(坂井)亜紀子
2. 発表標題 Toxic AGEs (TAGE) は生活習慣病の新規バイオマーカーである
3. 学会等名 第25回日本未病システム学会学術総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

金沢医科大学 総合医学研究所 糖化制御研究分野  
<http://www.kanazawa-med.ac.jp/~souiken/fom/dager/>

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------