

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591329

研究課題名(和文)肥満・動脈硬化における終末糖化産物受容体を介した炎症シグナルの意義

研究課題名(英文)Obesity, atherosclerosis and RAGE-mediated inflammatory signal

研究代表者

小山 英則 (Koyama, Hidenori)

兵庫医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80301852

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：終末糖化産物受容体(receptor for AGE, RAGE)は、糖尿病の慢性血管合併症(腎症、動脈硬化など)に関与する。本研究課題において、肥満・メタボリックシンドローム・インスリン抵抗性の病因におけるRAGEの意義を、in vitro脂肪細胞分化誘導系、RAGE欠失マウスを用いた肥満誘導モデル系を用いて基礎的に解明し(Diabetes 2013)、また臨床的には2種の経口糖尿病薬(sulfonylureaとthiazolidinediones)によるRAGE系(細胞表面RAGEと可溶性/分泌性RAGE)の調節を無作為群間比較試験により明らかにした(Atherosclerosis 2014)。

研究成果の概要(英文)：Receptor for advanced glycation end-products (RAGE) is deeply involved in pathogenesis of chronic diabetic vascular complications including nephropathy and atherosclerosis. In this research project, we have found that RAGE plays important roles in etiology of obesity, metabolic syndrome, and insulin resistance by using in vitro adipogenesis model system and in vivo obesity mouse model (Diabetes 2013). In clinical research, we have also found that thiazolidinediones have profound effects on RAGE system, by directly comparing with sulfonylurea in a randomized controlled trial (Atherosclerosis 2014).

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・代謝学

キーワード：終末糖化産物受容体(RAGE) 肥満 メタボリックシンドローム インスリン抵抗性 糖尿病 可溶性RAGE(sRAGE) 分泌型RAGE(esRAGE)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病、腎不全などで蓄積する終末糖化産物(advanced glycation end-products, AGE)を認識する受容体(receptor for AGEs, RAGE)は複数のリガンドを認識する immunoglobulin ファミリーに属する膜貫通型受容体で、糖尿病性微小血管合併症、大血管合併症の病因に深く関与する。RAGE は AGE 以外に、多くの炎症性リガンド、例えば S100、HMGB1、アミロイド線維、白血球インテグリン Mac-1 などの受容体としても働くことが報告されている。すなわち RAGE は糖尿病患者の合併症の発症にかかわるだけでなく、炎症シグナルとして重要な役割を担っている可能性がある。

RAGE は非糖尿病状態における動脈硬化の進展にもかかわることが、動脈硬化モデルマウスを用いた研究で明らかになりつつある。我々は 2008-2010 年の科研費助成事業において、非糖尿病の動脈硬化モデル apoE^{-/-}マウスを用いて、RAGE による動脈硬化進展に脂肪細胞の肥大化、肥満がかかわることを明らかにした(Atherosclerosis 211: 431, 2010)。さらにヒト臨床研究において、肥満が血中分泌型 RAGE (esRAGE) 値の最も強い規定因子であることを明らかにした(Arterioscler Thromb Vasc Biol 25: 2587, 2005; Mol Med 13:625, 2007)。esRAGE は RAGE の spliced variant として、細胞外に分泌され、循環血漿中に存在する。しかしながら一方、血中 esRAGE の調節機序は全く不明である。

2. 研究の目的

このような背景をもとに、①RAGE による脂肪細胞の肥大化、肥満、インスリン抵抗性に対する影響を明らかにすること、②経口糖尿病薬の中で、脂肪細胞の小型化、インスリン抵抗性改善作用を有する pioglitazone (thiazolidine 誘導体)の RAGE 発現、esRAGE 分泌、可溶性 RAGE (sRAGE)に対する影響を無作為群間比較試験により sulfonylurea 薬の glimepiride と比較検討した。

3. 研究の方法

(1) 脂肪細胞肥大化、肥満、インスリン抵抗性と RAGE

①脂肪細胞分化

前駆脂肪細胞(3T3-L1)を、insulin, IBMX, dexamethasone により脂肪細胞に分化誘導し、Oil Red O 染色により評価した。

②アデノウイルス感染実験

ヒト RAGE 発現アデノウイルス pAdHM15-RAGE (Ad-RAGE)は既報に準じて作製した(Diabetes 55: 2245, 2006)。

③遺伝子ノックダウン実験

各遺伝子 siRNA を遺伝子導入し、その後 Ad-RAGE または Ad-Lac Z を感染させた。感染 24h 後脂肪細胞分化誘導を開始した。

④Real-time RT-PCR 法

TaqMan Real-Time RT PCR 法を用いた。

⑤インスリン情報伝達とグルコース取込

インスリン刺激による insulin receptor, (IR)と insulin receptor substrates (IRS) のリン酸化を Wesern blot 法で検討した。インスリンによるグルコース取り込みは分化第 6 日に、2-deoxyglucose を用いて測定した。

⑥RAGE 欠失マウス

既報に基づいて飼育した(Diabetes 55: 2245, 2006)。インスリン感受性は、2.0 U/kg のヒトインスリンの腹腔内投与により検討。上精巢脂肪組織重量、脂肪細胞サイズと脂肪組織の遺伝子発現は既報に基づいて解析した(Atherosclerosis 211: 431, 2010)。

(2) 経口糖尿病薬による RAGE 系の調節：

Pioglitazone と Glimepiride の RAGE 系に対する無作為比較臨床試験

①研究デザインと対象

2 型糖尿病患者を、無作為に glimepiride 群と pioglitazone 群に分け、24 週間治療した。この無作為比較試験は UMIN000002055 に登録された。

②ランダム化と介入

年齢と性別を勘案して 2 群に割りつけられた。Pioglitazone 群、glimepiride 群いあうれも 4 週ごとに、HbA1c<7.4% を目標に増量され、24 週間治療が継続された。

③データ集積

体重、血圧、総 cholesterol、HDL cholesterol, triglycerides, 肝機能、血漿 glucose、HbA1c、血漿 insulin、HOMA index を 0,12,24 週で測定した。

④RAGE 系の評価

血漿 esRAGE と sRAGE、単核球 RAGE 発現量は 0、12、24 週に既報に準じて測定した(Arterioscler Thromb Vasc Biol 25:2587-2593)。末梢単核細胞の RAGE 発現は flow cytometry 法により測定した。

4. 研究成果

(1) RAGE による脂肪細胞の肥大化

最初に、RAGE 発現の脂肪細胞分化に及ぼす影響を 3T3-L1 脂肪前駆細胞を用いた in vitro 培養系で検討した。アデノウイルスを用いてヒト RAGE を強制発現させることにより、RAGE 蛋白の高発現が 6 日後まで維持できた(図 1A)。RAGE 過剰発現後、分化を誘導すると、矢印で示した肥大化細胞の出現が観察された(図 1B)。この肥大化細胞は分化誘導 2 日後に既に観察された(図 1C)。

二重免疫蛍光抗体法で RAGE 発現と脂肪蓄積を解析した。図 2 に示す様に、肥大化した細胞の多くが RAGE を過剰に発現していることが確認された。

次に、脂肪細胞における生理的な RAGE 発現が、脂肪細胞の肥大化に関与するか、siRNA を用いた RAGE 遺伝子の knockdown 法により検討した。siRNA により約 60% RAGE 発現が抑制され、その結果肥大化脂肪細胞の出現が

有意に抑制された(図3)。

RAGE は AGE 以外に多くの内因性炎症性リガンドの受容体として機能する。本 3T3-L1 細胞培養系において HMGB1 と S100b の発現が real-time RT-PCR 法により確認された。HMGB1, S100b とともに RAGE 過剰発現による発現の変化は確認できなかった。これら RAGE リガンドが RAGE による脂肪細胞の肥大化に関与する可能性を次に検討した。HMGB1 (1-100 ng/ml)、S100b (1-100 nM) いずれも Lac Z または RAGE を過剰発現した 3T3-L1 細胞の脂肪細胞肥大化には影響しなかった(図4A)。また、それぞれの siRNA による knockdown も RAGE による脂肪細胞肥大化を打ち消さなかった。しかしながら HMGB1, S100b の両遺伝子 knockdown により、RAGE による影響が有意に抑制された。このことは HMGB1, S100b いずれかが RAGE による脂肪細胞肥大化に必須であることを示している(図4B)。両因子の knockdown の影響は HMGB1 または S100b を外因性に添加することにより消失した(図4B)。

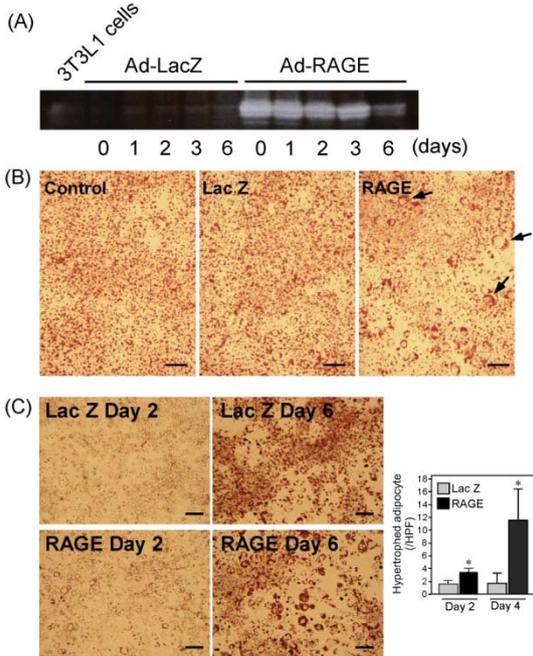


図1. RAGE過剰発現により、3T3L1脂肪前駆細胞の肥大化が誘導される。3T3L1細胞にRAGEまたはβgalactosidase(LacZ)発現アデノウイルスを感染させ、その後分化を誘導した。(A)アデノウイルス感染後のRAGE発現。(B)分化誘導6日後の脂肪蓄積をOil-Red O染色で評価した。(C)分化2日と6日後の脂肪蓄積と肥大化細胞の定量。

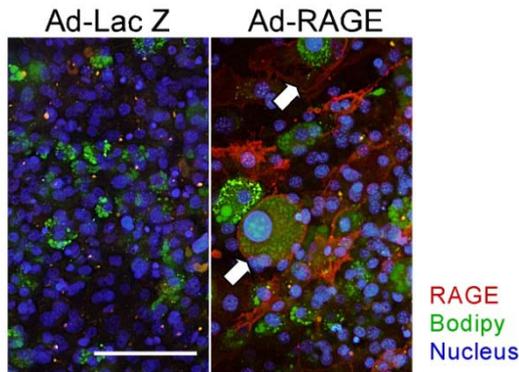


図2. RAGE発現と脂肪沈着の免疫染色による解析。RAGEはRhodamine(赤)、脂肪はBodipy(緑)、核をヘキスト掖(青)で染色した。

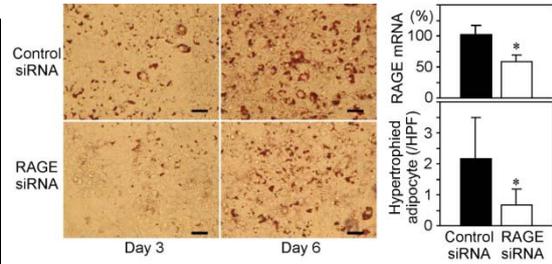


図3. 生理的なRAGE発現が脂肪細胞の肥大化に関与する。3T3-L1細胞にRAGE siRNAを遺伝子導入し、その後分化を誘導した。

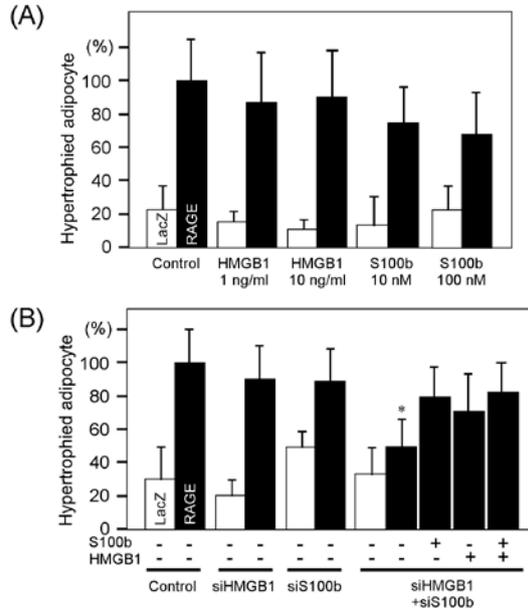


図4. 内因性RAGEリガンドがRAGEによる脂肪細胞肥大化に必須である。(A) HMGB1, S100b添加はRAGEによる脂肪細胞肥大化に影響しない。(B) HMGB1, S100b単独または両者の knockdownにより、RAGEによる脂肪細胞肥大化が抑制され、この効果はいずれかの因子を添加することによりキャンセルされる。*; p<0.05 vs control, Student's t-test.

(2) RAGE による脂肪細胞肥大化とインスリン情報伝達・インスリン抵抗性との関連

次に、RAGE による脂肪細胞の肥大化が、脂肪細胞機能と関連する可能性を検討した。RAGE 過剰発現細胞においては、分化誘導時のインスリン感受性に関与する Glut4、adiponectin 遺伝子発現が有意に抑制され、一方脂肪細胞分化自身に関与する FABP4、PPAR γ の遺伝子発現は影響を受けなかった(図5)。

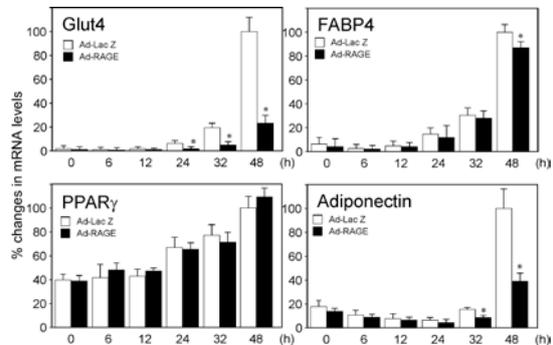


図5. glucose transporter 4 (Glut 4), fatty acid binding protein 4 (FABP4), peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR), adiponectinの遺伝子発現に対するRAGE過剰発現の影響。*; p<0.05 vs Ad-Lac Z.

図6に示す様に、RAGE 過剰発現脂肪細胞はインスリンによる insulin receptor と insulin

receptor substrate (IRS)のリン酸化が有意に抑制されていた。この際 insulin receptor β -chain, IRS1 and IRS2 の蛋白発現量は RAGE 過剰発現細胞で LacZ 細胞と差を認めなかった。さらに、インスリン刺激による glucose 取り込みは RAGE 過剰発現脂肪細胞で有意に抑制されていた。これらの結果は、RAGE による脂肪細胞の肥大化が、インスリンシグナル抑制、インスリン感受性に関与する遺伝子発現低下、インスリン作用の減弱と直接かかわることを示している。

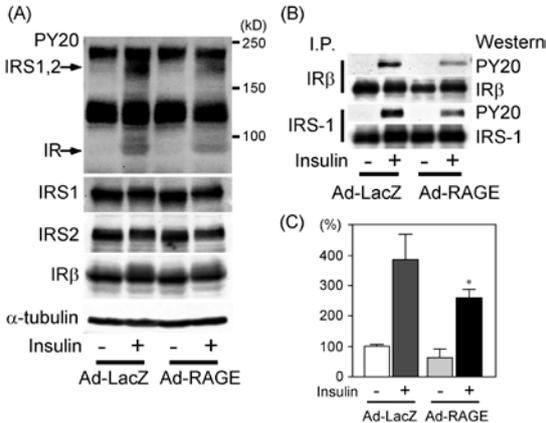


図6. RAGE過剰発現脂肪細胞ではインスリンシグナルが減弱し(A, B)、インスリンによる glucose 取り込みも抑制されている(C). IR: insulin receptor, IRS: insulin receptor substrate. *, $p < 0.05$ vs Ad-LacZ.

(3) Toll-like receptor-2 (Tlr2)が RAGE による脂肪細胞肥大化を媒介する RAGE による脂肪細胞肥大化の機序を Tlr 系の関与から更に検討した。Tlr2 mRNA は RAGE 過剰発現により速やかに誘導され、その後分化過程で発現が減少した(図 7)。一方 Tlr4 mRNA 発現は RAGE 過剰発現の影響を受けなかった。

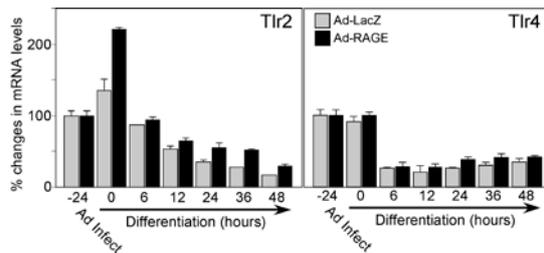


図7. RAGE過剰発現はTlr2の遺伝子発現を誘導するが、Tlr4遺伝子発現には影響しない。

RAGE による脂肪細胞肥大化における Tlr2 の関与を直接検討するため、Tlr knockdown 実験を行った。異なった領域を認識する3種の Tlr2・Tlr4 siRNAs はそれぞれ、有意に内因性 Tlr2, Tlr4 の遺伝子発現を抑制していた。この実験系において、Tlr2 knockdown は RAGE による脂肪細胞肥大化を有意に抑制したが、Tlr4 knockdown は影響を与えなかった(図 8)。

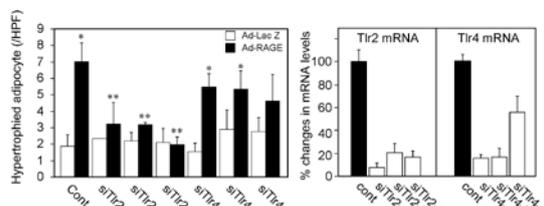


図8. Tlr2はRAGEによる脂肪細胞肥大化に関与する。異なった3つの領域を認識するTlr2とTlr4のsiRNAによるそれぞれの遺伝子発現と、RAGEによる脂肪細胞肥大化への影響を検討した。* $p < 0.05$ vs LacZ. ** $p < 0.05$ vs control.

(4) RAGE 欠失による、抗肥満、血中 adiponectin 増加、インスリン感受性亢進、及び脂肪組織における早期の Tlr2 発現低下

次に RAGE の肥満、インスリン作用と、脂肪組織における Tlr2 遺伝子発現に及ぼす影響を in vivo で検討した。WT または RAGE^{-/-} C57Bl6-J マウスを通常食または高脂肪食で 20 週齢まで飼育した。apo E-欠失遺伝子背景で以前に報告したように(Atherosclerosis 211: 431, 2010)、RAGE^{-/-}マウスは 15 週齢、20 週齢いずれにおいても、高脂肪食による体重増加に抵抗性を示した(図 9A)。20 週齢において上精巢脂肪組織の重量も RAGE^{-/-}マウスで WT マウスに比べて有意に低値を示した(図 9B)。脂肪細胞のサイズも同様に RAGE^{-/-}マウスで有意に低値であった(図 9C)。

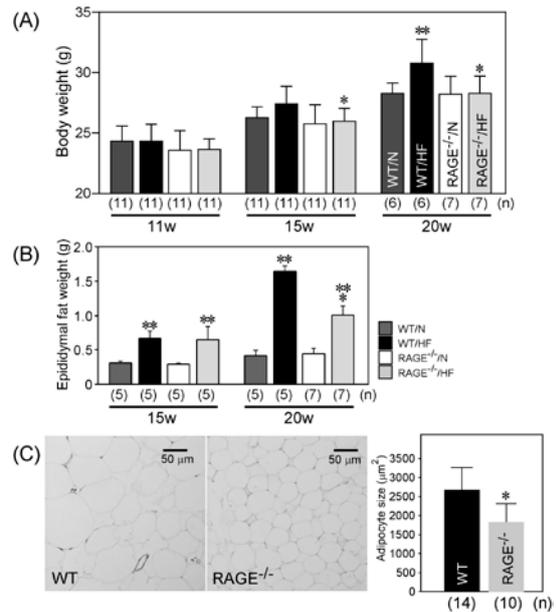


図9. RAGE欠失(RAGE^{-/-})マウスは体重(A)、上精巢脂肪組織重量(B)、脂肪細胞サイズ(C)いずれも野生型(WT)に比べて低値を示す。高脂肪食(HF)、通常食(N)。*, $p < 0.05$ vs WT. **, $p < 0.05$ vs N. Student's t-test.

RAGE^{-/-}マウスは 20 週齢において、WT と比べて有意に血清 adiponectin 値が高値を示した(図 10A)。また、RAGE^{-/-}マウスは、インスリン負荷試験において、有意にインスリン感受性が亢進していた(図 10B)。これらの変化と相関して、RAGE^{-/-}マウスの上精巢脂肪組織では、Glut4 と adiponectin の遺伝子発現が 20 週齢において通常食飼育下で有意に WT より上昇していた。Glut4 mRNA は 15 週齢においても RAGE^{-/-}で WT に比べて通常食飼育下で有意に発現が増加、高脂肪食飼育下でも 20 週齢で有意に増加していた。PPAR γ mRNA は 20 週齢、通常食で RAGE^{-/-}群が WT 群に比し増加していた。FABP4 mRNA は両群で有意な差を認めなかった(図 10C)。興味深い事に、上精巢脂肪組織の Tlr2 mRNA は 15 週齢で既に、通常食・高脂肪食いずれの飼育下でも RAGE^{-/-}群で WT 群に比べ低下していた。Tlr2 mRNA は 20 週例では両群で差を認めなかった。一方、Tlr4 mRNA は 15 週齢、20 週齢いずれにおいても両群で有意な差を認めなかった。Tlr の下流に存在する Myd88 mRNA は

RAGE^{-/-}群はWT群に比べて15週齢・通常食下で低下傾向を示した。

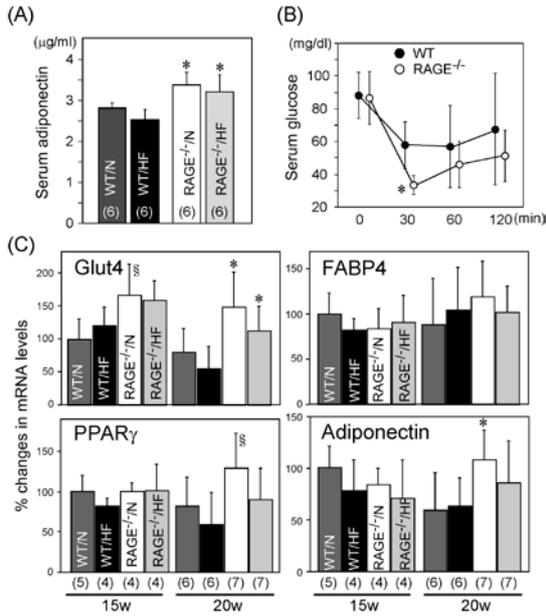


図10. (A) 血清adiponectin値。野生型(WT)、RAGE欠失(RAGE^{-/-})、通常食(N)、高脂肪食(HF)。 (B) インスリン負荷試験。WT (n=9, 18.0 ± 1.3 週齢) または RAGE^{-/-} マウス (n=8, 18.1 ± 1.4 weeks old) を通常食で飼育し、ヒトインスリン (2.0 units/kg for mice) を腹腔内投与し、血糖値の変化をモニターした。 (C) 上脂肪組織における遺伝子発現。 glucose transporter 4 (Glut4), fatty acid binding protein 4 (FABP4), peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ 。 *、p<0.05 vs WT, §、p<0.01 vs WT. Student's t-test.

以上より、RAGEが脂肪細胞の肥大化、肥満インスリン情報伝達阻害、インスリン抵抗性に関与することが細胞培養実験、マウス実験より明らかになった。このRAGE作用に、内因性RAGEリガンドであるHMGB1またはS100bが必須であり、またRAGEシグナルにToll-like receptor-2が重要な役割を担うことも明らかになった。この結果は、肥満・メタボリックシンドロームと炎症の関連をRAGE作用の面から初めて示したもので、今後RAGEを標的とした本病態の制御への道を開いたものとも言える。

(5) Pioglitazone と Glimepiride の RAGE 系に対する無作為比較臨床試験

同意を得て登録された63名の2型糖尿病患者のうち、31名がpioglitazone群、32名がglimepiride群に割りつけられた。Pioglitazone群1名、glimepiride群1名がデータ最終前に同意を撤回、pioglitazone群2名が12と24週時に来院せず、pioglitazone群1名、glimepiride群1名が急性脳梗塞と急性心筋梗塞で12週前に脱落、最終的にpioglitazone群27名、glimepiride群30名が試験を終了した。登録時の臨床データを表1に示す。Pioglitazone群は全員15mgから開始、うち16名が24週時に30mgに増量されていた。Glimepiride群は1名は0.5mg、22名は1mg、7名は2mgから開始、24週時には2名が0.5mg、17名が1mg、11名が2mg投与されていた。

血漿 esRAGE、血漿 sRAGE、末梢単核球 RAGE 発現の変化を図12に示す。glimepiride群に比較して、血漿 esRAGEの上昇量はpioglitazone群で12週、24週とも有意に大き

かった。血漿 sRAGEは24週で、pioglitazone群で有意に上昇量が大きかった。さらに単核細胞のRAGE発現低下量はpioglitazone群で、24週後に有意に大きかった。

その他の臨床パラメーターの変化を表2に示す。体重の増加はpioglitazone群で有意に大きかった。24週の血清尿酸、AST、ALT、 γ -GTPの低下量、12週・24週のHDL-cholesterolの上昇量はpioglitazone群で有意に大きかった。血漿 glucose、HbA1c、血漿 insulin、HOMA indexの変化は両群で有意な差を認めなかった。

表1

	Pioglitazone	Glimepiride	P value
Numbers (male : female)	27 (20 : 7)	30 (20 : 10)	0.75
Age (year)	64.6 ± 2.0	65.2 ± 1.7	0.33
Body mass index (kg/m ²)	25.8 ± 1.1	24.4 ± 3.3	0.27
Systolic blood pressure (mmHg)	124.9 ± 3.5	128.4 ± 1.8	0.36
Diastolic blood pressure (mmHg)	72.9 ± 1.8	73.4 ± 2.2	0.86
Hemoglobin (g/dl)	14.4 ± 0.3	14.5 ± 0.2	0.62
Albumin (g/dl)	4.18 ± 0.04	4.24 ± 0.04	0.31
Creatinine (mg/dl)	0.76 ± 0.04	0.75 ± 0.04	0.93
Urate (mg/dl)	5.65 ± 0.25	5.46 ± 0.22	0.56
Aspartate aminotransferase (IU/L)	25.0 ± 1.9	27.1 ± 2.1	0.46
Alanine aminotransferase (IU/L)	28.9 ± 4.2	28.8 ± 2.6	0.99
γ -glutamyl transpeptidase (IU/L)	60.6 ± 15.8	46.3 ± 6.1	0.39
Fasting plasma glucose (mg/dl)	150.5 ± 6.7	147.7 ± 5.3	0.74
Glycohemoglobin A1c (%)	7.50 ± 0.14	7.60 ± 0.14	0.61
Inflammatory interleukin-6 (pg/ml)	7.90 ± 0.88	10.00 ± 1.36	0.25
HOMA	3.01 ± 0.39	3.87 ± 0.61	0.25
LDL-cholesterol (mg/dl)	114.7 ± 5.3	114.2 ± 4.4	0.94
Triglyceride (mg/dl)	115 (32-466)	133.5 (33-503)	0.37
HDL-cholesterol (mg/dl)	53.9 ± 3.3	53.2 ± 3.3	0.90
RAGE (MFI)	13.5 ± 1.0	11.3 ± 0.8	0.092
sRAGE (pg/ml)	626.9 ± 57.8	669.4 ± 40.7	0.54
esRAGE (ng/ml)	0.289 ± 0.035	0.280 ± 0.020	0.84

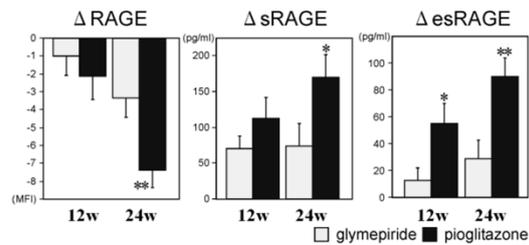


図11. glimepiride群とpioglitazone群における末梢単核球RAGE発現、血漿sRAGE、血漿esRAGEの変化量

表2

	13 months		16 months	
	Pioglitazone	Glimepiride	Pioglitazone	Glimepiride
Body weight (kg)	0.82 ± 0.29	0.35 ± 0.49	1.49 ± 0.31*	0.21 ± 0.53
Systolic blood pressure (mmHg)	-5.9 ± 2.7	-1.5 ± 2.6	-3.0 ± 2.8	-3.0 ± 1.9
Diastolic blood pressure (mmHg)	-4.9 ± 1.8	-1.7 ± 1.8	-3.3 ± 1.9	-1.5 ± 1.8
Hemoglobin (g/dl)	-0.32 ± 0.11*	0.04 ± 0.13	-0.28 ± 0.15	-0.10 ± 0.14
Albumin (g/dl)	-0.03 ± 0.04	-0.03 ± 0.03	-0.02 ± 0.04	-0.05 ± 0.02
Creatinine (mg/dl)	-0.02 ± 0.01	-0.03 ± 0.02	-0.03 ± 0.01	-0.03 ± 0.02
Urate (mg/dl)	-0.52 ± 0.15**	0.24 ± 0.20	-0.60 ± 0.13**	0.30 ± 0.15
AST (IU/L)	-2.8 ± 1.6	-1.2 ± 1.3	-3.4 ± 1.8	-0.3 ± 1.7
ALT (IU/L)	-7.9 ± 3.1	-1.3 ± 2.0	-8.0 ± 3.2*	-0.2 ± 2.4
γ -GTP (IU/L)	-20.0 ± 7.2*	-1.4 ± 3.1	-25.3 ± 8.3*	-2.2 ± 3.8
Fasting plasma glucose (mg/dl)	-6.1 ± 7.0	-9.7 ± 5.3	-12.4 ± 5.8	4.6 ± 5.0
Glycohemoglobin A1c (%)	0.20 ± 0.21	-0.26 ± 0.13	-0.28 ± 0.15	0.10 ± 0.14
IRI (mU/ml)	-2.14 ± 0.53	-0.39 ± 1.31	-1.24 ± 0.60	0.90 ± 1.26
HOMA	-0.99 ± 0.32	-0.27 ± 0.53	-0.88 ± 0.24	0.23 ± 0.59
LDL-cholesterol (mg/dl)	5.7 ± 5.4	0.5 ± 3.5	1.7 ± 5.2	-6.4 ± 2.7
Triglyceride (mg/dl)	-27.0 ± 11.1	-12.3 ± 11.2	-12.0 ± 10.3	-16.4 ± 15.4
HDL-cholesterol (mg/dl)	10.4 ± 1.6**	-1.5 ± 1.1	7.3 ± 1.5**	-1.9 ± 1.2

以上の臨床試験の結果より、pioglitazoneは血糖、インスリン抵抗性への影響で説明できないRAGE系への直接作用を有する可能性が示された。このようなpioglitazoneの作用は、同薬の抗動脈硬化作用の機序の一部を説明する可能性がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計5件)

1. Koyama H, Tanaka S, Monden M, Shoji T, Morioka T, Fukumoto S, Mori K, Emoto M, Shoji T, Fukui M, Fujii H, Nishizawa Y, Inaba M: Comparison of effects of pioglitazone and glimepiride on plasma soluble RAGE and

- RAGE expression in peripheral mononuclear cells in type 2 diabetes: Randomized controlled trial (PioRAGE). *Atherosclerosis* 234: 329-334, 2014 (査読有)
- Monden M, Koyama H, Otsuka Y, Morioka T, Mori K, Shoji T, Mima Y, Motoyama K, Fukumoto S, Shioi A, Emoto M, Yamamoto H, Nishizawa Y, Kurajoh M, Yamamoto T, Inaba M. Receptor for advanced glycation end-products (RAGE) regulates adipocyte hypertrophy and insulin sensitivity in mice: involvement of Toll-like receptor 2. *Diabetes* 62: 478-489, 2013 (査読有)
 - 小山英則:慢性腎臓病における心血管リスクとAGE/RAGE. *医学のあゆみ* 244(8) 653-658, 2013 (総説) (査読無)
 - Nishizawa Y, Koyama H, Inaba M. AGEs and cardiovascular diseases in patients with end-stage renal diseases. *J Ren Nutr* 22(1):128-33, 2012 (総説) (査読有)
 - 小山英則: AGE/RAGEとメタボリックシンドローム. *兵医大医会誌* 37(1): 89-94, 2012 (総説) (査読無)

[学会発表] (計5件)

- 小山英則、田中新二、門田真砂世、三間洋平、庄司拓仁、福本真也、絵本正憲、森岡与明、森 克仁、庄司哲雄、福井 充、藤井比佐子、山本徹也、西沢良記、稲葉雅章: RAGEおよび可溶性RAGEに対するピオグリタゾンとグリメピリドの無作為群間比較試験(PioRAGE). 第56回日本糖尿病学会、2013.5.17、熊本
- 小山英則、門田真砂世、庄司拓仁、森岡与明、蔵城雅文、塩井 淳、山本徹也、稲葉雅章: ヒト血管内皮細胞においてTumor necrosis factor- α はJNK-, p38 MAP kinaseとATF4 を介して終末糖化産物受容体(RAGE)のsheddingを促進する. 第86回日本内分泌学会、2013.4.26、仙台
- 小山英則:糖尿病足病変一血流障害のトピックス. 第26回日本糖尿病合併症学会シンポジウム 4 糖尿病足のケア. 2011.10.14、大宮
- 小山英則: AGEs/RAGE系から動脈硬化・メタボリックシンドロームを考える. 第11回日本抗加齢医学会 シンポジウム 24: 老化危険因子としてのAGEsおよびRAGE. 2011. 5.29、京都
- 小山英則、門田真砂世、福本真也、蔵城雅文、山本徹也、稲葉雅章:メタボリックシンドロームと炎症・動脈硬化一receptor for advanced glycation end-products(RAGE)を介したクロストーク. 第84回日本内分泌学会、2011.4.23、神戸

[図書] (計1件)

- 小山英則: 3.各種バイオマーカーの循環器疾患における意義. V. AGE (advanced glycation end products)/soluble RAGE

(receptor for AGE). 循環器病のバイオマーカー、井上晃男編、263-272、メディカルビュー社、東京、2012 (査読無)

6. 研究組織

- 研究代表者
小山 英則 (KOYAMA HIDENORI)
兵庫医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 80301852
- 研究分担者
福本 真也 (FUKUMOTO SHINYA)
大阪市立大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号: 90381996
- 連携研究者
山本 博 (YAMAMOTO HIROSHI)
金沢大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 00115198
- 研究協力者
Elaine W. Raines
University of Washington, Department of Pathology, Professor