

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：33942

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2017

課題番号：24500986

研究課題名(和文) 糖尿病合併症の発症を予防する食品因子の探索とその作用機序解明

研究課題名(英文) Mechanism analysis of food factors for prevention of diabetes complications

研究代表者

伊藤 友子(大矢友子)(OYA-ITO, TOMOKO)

修文大学・健康栄養学部・准教授

研究者番号：80329648

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病では高血糖によりメチルグリオキサール(MG)がタンパク質特に抗酸化酵素ペルオキシレドキシン6(Prx6)を修飾する。本研究においてMG修飾によるPrx6失活の機構解析を行った。また、血液に含まれるPrx6は主要な抗酸化酵素であり、発現量も多くヘモグロビンと並んで血糖値の影響を受けやすく、有望な指標と考えられる。そこで、糖尿病合併症の発症前段階を血液数マイクロリットルで精度高く判定可能なMG修飾Prx6を指標とした測定系の確立を目指した。さらに、この測定系を利用し、食品因子を生体レベルで評価し、食品の機能性因子による糖尿病合併症発症予防作用機序の分子メカニズム解析を行うことを目的とした。

研究成果の概要(英文)：Methylglyoxal (MG) is an endogenous highly reactive dicarbonyl degradation product and forms stable adducts primarily with arginine (Arg) and lysine (Lys) residues. An antioxidant protein peroxiredoxin 6 (Prx6) was found as the major MG-adducted protein in red blood cells from diabetic patients. Peroxidase activity of Prx6 was inhibited by MG modification. Mass spectrometry analysis of peptide fragments of MG-modified Prx6 identified Arg and Lys residues as the modification sites. Specially, identified Arg-132 is situated in the catalytic center of peroxidase activity. These results suggest that the decrease in peroxidase activity is due to modification of active-site residues in Prx6. The level of MG modification on Prx6 was correlated to both fasting- and postprandial- glucose in diabetic patients. Moreover, this level was higher in the hyperlipidemia patients. Therefore, it was suggested that MG modification plays an important role in the development of diabetic complications.

研究分野：食品機能

キーワード：糖尿病合併症 メチルグリオキサール プロテオミクス解析 翻訳後修飾 糖化反応

### 1. 研究開始当初の背景

激増する糖尿病患者の合併症罹患率は7割を超え、合併症への進行はもはや命に関わる。治療満足度は低く、治療に貢献する薬剤も十分でないため、糖尿病の完治は殆ど望めないとされており、合併症の発症・進展予防が不可欠となる。現在の診断マーカーであるHbA1cは有効性が示唆されているが、赤血球寿命が変動する(腎不全や透析により短縮する)患者ではその数値は偽低値を示すため適用できない。一方、メチルグリオキサール(MG)は、解糖系及び非酵素的糖化反応(メイラード反応)のカルボニル化合物中間体で反応性が極めて高く、標的タンパク質と安定な付加体(Advanced Glycation End-products; AGEs)を生じる。AGEsは生体内の重要なタンパク質の機能障害を惹起するだけでなく、様々な生理活性物質に影響を与え、糖尿病性合併症の発症や進展に深く関わる。我々が作製したこの付加体(AGEs)を特異的に認識するモノクローナル抗体は変異や夾雑物などの影響を受けず、組織や細胞タンパク質中で直接的な観察を可能としている。またこれまで得られた知見より、MGによる特異的な翻訳後修飾が糖尿病合併症やがんを含む炎症性疾患の発症に深く関与すると強く示唆されている。

### 2. 研究の目的

糖尿病では高血糖や酸化ストレスによりMGがタンパク質特に抗酸化酵素ペルオキシレドキシニン6(Prx6)を修飾する。糖尿病モデルマウスにおいて、健常マウスと比してMG修飾Prx6の顕著な増加や創傷治癒遅延への関与が認められた。そこで、本研究ではMG修飾によるPrx6失活についてその機構解析を行うことを目的とした。また、血液に含まれるPrx6は主要な抗酸化酵素であり、発現量も多くヘモグロビンと並んで血糖値の影響(修飾)を受けやすく、有望な指標と考えられる。そこで、次の段階で、糖尿病合併症の発症前段階を少量サンプル(血液:数マイクロリットル)で精度高く判定可能なMG修飾Prx6を指標とした測定系の確立を目指した。さらに、この測定系を利用し、食品因子を生体レベル、特にメタボリックシンドロームモデルで評価し、食品の機能性因子による糖尿病合併症発症予防作用機序の分子メカニズム解析を行うことを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) Prx6失活の機構解析

ヒトリコンビナントPrx6(1.0 mg/ml)をMG(0-0.5 mM)とHEPES緩衝液中37℃で24時間反応させ、MG修飾Prx6を作製した。MG修飾Prx6に含まれる夾雑物は限外ろ過(10Kカットオフ)により除去した。Prx6のペルオキシダーゼ活性は、オキソ[5,10,15,20-テトラ(4-ピリジル)ポルフィリナト]チタニウム(IV)を基質として測定した。

#### (2) MG修飾Prx6の修飾部位および修飾形式の決定

LC-MALDIによる解析には、CHCAをマトリクスとして、AXIMA Performance MALDI-TOF/TOF mass spectrometer (Shimadzu Co., Kyoto, Japan)で測定を行った。MS/MS解析にはDHBをマトリクスとして、AXIMA Resonance MALDI-QIT TOF mass spectrometer (Shimadzu Co.)で測定を行った。

#### (3) MG修飾Prx6をマーカーとした評価系の確立

マウスおよびヒト血液より赤血球を採取した。抽出タンパク質について、MG修飾Prx6を認識する抗体を利用して、ウエスタンブロットティングおよびELISAによって評価を行った。

ヒト臨床試験の血液を利用し、罹患期間と血糖値の変動を考慮した解析を行った。京都府立医科大学医学倫理審査委員会にて承認を受けた「血中ペルオキシレドキシニン6のメチルグリオキサールによる翻訳後修飾を標的とした糖尿病合併症の早期診断法の開発」に基づき、京都府立医科大学附属病院糖尿病・内分泌・代謝内科に通院中の糖尿病患者(20歳以上の男女それぞれ約50名)を対象として、文書により同意を得られた患者を対象に、通常診療で行われる採血にあわせて末梢血5mlを採取し、血中に含まれるMG修飾Prx6を測定した。また、血漿および赤血球中に含まれる糖化由来修飾タンパク質量(例えばHbA1cやグリコアルブミン)を測定した。また対象者が通常診療の際に測定される一般採血検査(肝機能、脂質、糖代謝、腎機能等)に加え、身長、体重、血圧、などよりメタボリックシンドロームについて評価した。さらに、糖尿病合併症として虚血性心疾患や脳血管障害、神経障害、自覚症状、振動覚、足背動脈触知や、消化器疾患、高脂血症との関連も評価した。また、酸化ストレスマーカーや他の糖尿病合併症指標各種との関連についても検討を行い、合併症との相関を複合的に解析した。

#### (4) 食品機能性因子の生体レベルにおける評価

##### メタボリックシンドロームに対するケルセチン摂取の影響

C57BL/6Jマウス、オス、6週齢に対し、西洋型食(脂質由来39.9%、コレステロール0.15%、スクロース34%)あるいはコントロール食(脂肪7%)を自由摂取させ8週間飼育し、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)モデルマウスを作製した。NAFLDモデルマウスにケルセチン(0.05%)を西洋型食と同時投与し、この効果について検討した。8週間飼育後にそれぞれマウスを解剖し、各種検体(血清および赤血球、臓器(肝臓、小腸等))を得た。血液生化学検査、組織学的評価、遺伝子発現解析、脂質分析を行い、これらを指標に検討した。

#### 4. 研究成果

##### (1) Prx6 失活の機構解析

ヒトリコンピナント Prx6 (1.0 mg/ml) を MG (0-0.5 mM) と HEPES 緩衝液中 37 °C で 24 時間反応させ、MG 修飾 Prx6 を作製した。MG 修飾 Prx6 に含まれる夾雑物は限外ろ過 (10K カットオフ) により除去した。Prx6 のペルオキシダーゼ活性は、MG の処理濃度依存的に低下した。

##### (2) MG 修飾 Prx6 の修飾部位および修飾形式の決定

LC-MALDI による解析から、Arg-24、Arg-41、Arg-106、Arg-132 及び Arg-219 に MG-H1 や imidazolidine、Lys-63 に CEL 付加体生成がそれぞれ同定された。Prx6 のチオール基は MG 濃度依存的に減少した。モデル反応系でシステイン誘導体と MG の非酵素的反応によりラクトイルシステインが生成した。Arg-132 と Cys-47 はペルオキシダーゼ活性の触媒中心と活性中心にそれぞれ存在する。グアニジン基とチオール基のそれぞれの修飾が失活の原因に寄与していると示唆された。

##### (3) MG 修飾 Prx6 をマーカーとした評価系の確立

マウスおよびヒト血液由来抽出タンパク質を利用し、血中 Prx6 と MG 修飾タンパク質の測定条件検討を行った。さらに、MG 修飾タンパク質を評価する測定系 (特許公開 3 件、Oya ら J Biol Chem. 1999、他) の開発方法に従い、MG 修飾 Prx6 をマーカーとした評価系を開発した。この系の有用性検証を終え、以下 3 点 (1) 微量血液 (1 µL) で測定可能、(2) HbA1c と同じ調製法のため臨床検査用血液で同時にあるいは残渣で測定可能、(3) 採血が空腹時でなくても良い、の利点が立証された。また、開発した系において、血漿を含む全血と血漿除去試料で差が無いことを確認した。

ヒト臨床試験由来の血液を利用し、罹患期間と血糖値の変動を考慮した解析を行った。京都府立医科大学付属病院糖尿病・内分泌・代謝内科に通院中の糖尿病患者のうち文書により同意を得られた患者 (20 歳以上の男女それぞれ約 50 名) を対象に、MG 修飾 Prx6 の測定を行った。患者の臨床情報を表 1 に示す。

表 1. 臨床情報

Parameter (Mean ± SEM)	
Gender	
Male	57
Female	46
MG 修飾 Prx6 (AU)	0.83 ± 0.07
空腹時血糖 (mg/dL)	136.13 ± 24.56
食後血糖 (mg/dL)	154.28 ± 57.44
糖尿病歴 (年)	15.77 ± 11.45
身長 (cm)	161.02 ± 8.06
体重 (Kg)	57.12 ± 5.76
年齢 (years)	68.13 ± 10.37
HbA1c (%)	7.15 ± 0.98
グリコアルブミン (%)	19.30 ± 3.49
LDH (IU/L)	194.85 ± 46.59

AST (IU/L)	24.54 ± 12.78
ALT (IU/L)	23.22 ± 17.12
ALP (IU/L)	240.99 ± 82.62
g-GTP (IU)	34.36 ± 27.45
Total Protein (g/dL)	7.07 ± 0.42
ALB (g/dL)	4.25 ± 0.36
A/G rate	1.55 ± 0.31
T-BIL (mg/dL)	0.78 ± 0.24
BUN (mg/dL)	16.98 ± 6.82
CRE (mg/dL)	0.81 ± 0.34
eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	72.60 ± 23.03
UA (mg/dL)	5.12 ± 1.29
Na (mEq/L)	139.60 ± 2.16
K (mEq/L)	4.40 ± 0.35
Cl (mEq/L)	102.33 ± 2.38
T-cho (mg/dL)	173.27 ± 33.81
HDL-c (mg/dL)	59.11 ± 15.70
TG (mg/dL)	134.15 ± 80.73
CK (U/L 37 °C)	104.11 ± 49.36

MG 修飾 Prx6 値を測定した結果、空腹時血糖値 ( $p < 0.0001$ ) と食後血糖値 ( $p < 0.0001$ ) の両方において正の相関が認められた。さらに、各被験者の糖尿病罹病期間や腎症、網膜症の進行度、HbA1c、グリコアルブミン等と比較して、これらとの MG 修飾 Prx6 の関連を検討した。罹患期間について糖尿病歴中央値 12 年で区切った場合、糖尿病歴 12 年以下 ( $n=54$ ) と 13 年以上 ( $n=46$ ) では、それぞれ MG 修飾 Prx6 値は、 $0.81 \pm 0.06$  と  $0.85 \pm 0.07$  であり、顕著な差が認められた ( $p=0.003$ )。腎症ではステージ 3 ( $n=8$ ) で、網膜症では、網膜症なし ( $n=74$ ) に比べ単純糖尿病網膜症 ( $n=13$ )、増殖糖尿病網膜症 ( $n=15$ ) の順に、それぞれ高い値を示す傾向が認められた。また、MG 修飾 Prx6 値を中央値  $0.830$  で区分分けし、値の低い群 ( $n=57$ ) と高い群 ( $n=56$ ) の各種パラメーターについて比較を行った。糖尿病患者の空腹時血糖は、MG 修飾 Prx6 値と有意な正相関 ( $p=0.008$ ) が認められた。HbA1c やグリコアルブミンに対しては、MG 修飾 Prx6 値との相関が認められなかった。また、患者の高脂血症、心筋梗塞、脳梗塞、潰瘍性大腸炎併発それぞれにおいて、その高値が認められた。一方、HbA1c を中央値  $7.1\%$  で区切り、高い群 ( $n=56$ ) と低い群 ( $n=57$ ) での比較を行った結果、空腹時血糖 ( $p=0.053$ )、グリコアルブミン ( $p=7.15666E-14$ ) との間でそれぞれ正の相関が認められ、血中アルブミン ( $p=0.026$ ) との間には負の相関が認められた。得られた結果は、血中アルブミンの減少にともない、見かけ上グリコアルブミン値が高くなったことが考えられる。HbA1c と合併症 (網膜症、腎症、血管障害等) との相関が認められないことや血中アルブミンとの相関結果から、HbA1c だけでは合併症の進行度や酸化ストレスの程度は判断できないことが予想された。さらに、食後血糖値の明らかな検体で測定した結果から、HbA1c とは異なり、MG 修飾 Prx6 値は一時的な血糖値の変動

では変化しないことが判明した。従って、合併症の発症前段階および進行にMGによるタンパク質修飾が重要な役割を果たし、有望な指標となり得ると示唆された。

さらに、これら臨床検体において、Prx6 酵素活性と酸化ストレスとの関連も認められた。具体的な実験方法として、赤血球中のPrx6のペルオキシダーゼ活性と、MG修飾タンパク質、酸化ストレスマーカーであるアクロレイン修飾タンパク質、酸化修飾Prx6の各測定を行った。その結果、Prx6のペルオキシダーゼ活性の低下は各種修飾率の増加に対して正の相関が認められた。これらのことより、MGの生成或いは蓄積、およびタンパク質の各種翻訳後修飾がPrx6を含む抗酸化酵素の失活を介して、種々のストレスを増強していると考えられた。また、今回得られた研究成果とこれまでに蓄積した結果を合わせ、実検体である糖尿病患者の血液においてMG修飾Prx6の合併症発症に対する感度、特異性などの有意性が認められ、MG修飾Prx6が糖尿病合併症の早期診断に役立つ最善のマーカーであると考えられた。

患者由来の血液を利用した再現性試験を終了した。半定量的なELISA系の確立に至り、小規模な評価には対応出来る段階となった。

(4) 食品機能性因子の生体レベルにおける評価

西洋型食8週間摂取により作製したNAFLDモデルマウスにケルセチンを西洋型食と同時に投与した。投与群においては非投与群と比して肝臓における脂質蓄積減少、総コレステロール値減少、線維化抑制、並びに、アラニントランスアミナーゼ(ALT)、Monocyte Chemotactic Protein-1 (MCP-1)、Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) と脂肪酸やトリグリセリド合成を制御する転写因子 Sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) の各遺伝子発現レベル減少、とともに血中のMG修飾付加体量減少が認められた。また、ケルセチン同時投与によって、酸化ストレスの指標となり得る4-ヒドロキシ-2-ノネアル(HNE)修飾付加体量の血中における減少が認められた。ALTは肝障害の、MCP-1は炎症の指標としてそれぞれ一般的に用いられる。PPARは脂肪肝でその発現量増加及び活性化が認められる。SREBP-1cは肝臓における主要なインスリンシグナルメディエーターであるインスリン受容体基質(IRS-2)発現を抑制することで肝臓のインスリン抵抗性亢進にも関与する。ケルセチンは西洋型食摂取に由来するSREBP-1c遺伝子発現増加を改善させることにより脂質代謝と糖代謝の両方を調整していると考えられた。本研究で得られた血中の酸化ストレス(HNE)と糖化ストレス(MG)の両結果とも矛盾しない。さらに、血中のMG修飾Prx6およびPrx6酸化修飾体の値は上記モデル系においてケルセチン投

与群で非投与群と比べてその減少が認められた。以上のことから、メタボリックシンドロームにおいては脂質代謝と糖代謝の両方が複雑かつ相互に関連することが示唆された。また、糖尿病においてPrx6のMG修飾が、抗酸化に重要な酵素失活に起因する酸化ストレスを介し、創傷治癒遅延や血管合併症進行に深く関与すると考えられ、MG修飾Prx6が糖化ストレスを評価する有望な指標となり得ることが示唆された。ただし、食品因子による糖尿病合併症発症予防作用機序を明らかとするためには、MG修飾Prx6のみでは判断できず、その他の指標と組み合わせる更なる詳細な検討が必要である。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計11件)

Yu Y, Lin Y, Takasaki Y, Wang C, Kimura H, Xing J, Ishizuka K, Toyama M, Kushima I, Mori D, Arioka Y, Uno Y, Shiino T, Nakamura Y, Okada T, Morikawa M, Ikeda M, Iwata N, Okahisa Y, Takaki M, Sakamoto S, Someya T, Egawa J, Usami M, Kodaira M, Yoshimi A, Oya-Ito T, Aleksic B, Ohno K, Ozaki N, Rare loss of function mutations in N-methyl-D-aspartate glutamate receptors and their contributions to schizophrenia susceptibility, *Transl Psychiatry.*, 査読有、8(1)巻、2018、12

DOI: 10.1038/s41398-017-0061-y  
Kushima I, Aleksic B, Nakatochi M, Shimamura T, Shiino T, Yoshimi A, Kimura H, Takasaki Y, Wang C, Xing J, Ishizuka K, Oya-Ito T, Nakamura Y, Arioka Y, Okada T, Iidaka T, Iritani S, Yamamoto T, Numata S, Ohmori T, Kunimoto S, Mori D, Iwata N, Ozaki N et al., High-resolution copy number variation analysis of schizophrenia in Japan, *Mol Psychiatry.*, 査読有、22(3)巻、2017、430-440

DOI: 10.1038/mp.2016.88

Xing J, Kimura H, Wang C, Ishizuka K, Kushima I, Arioka Y, Yoshimi A, Nakamura Y, Shiino T, Oya-Ito T, Takasaki Y, Uno Y, Okada T, Iidaka T, Aleksic B, Mori D, Ozaki N, Resequencing and association analysis of six PSD-95-related genes as possible susceptibility genes for Schizophrenia and Autism Spectrum Disorders, *Sci Rep.*, 査読有、7(6)巻、2017、27491

DOI: 10.1038/srep27491

Takasaki Y, Koide T, Wang C, Kimura H, Xing J, Kushima I, Ishizuka K, Mori D, Sekiguchi M, Ikeda M, Aizawa M, Tsurumaru N, Iwayama Y, Yoshimi A,

Arioka Y, Yoshida M, Noma H, Oya-Ito T, Nakamura Y, Kunimoto S, Aleksic B, Uno Y, Okada T, Ujike H, Egawa J, Kuwabara H, Someya T, Yoshikawa T, Iwata N, Ozaki N, Mutation screening of GRIN2B in schizophrenia and autism spectrum disorder in a Japanese population, *Sci Rep.*, 査読有、12(6)巻、2016、33311  
DOI: 10.1038/srep33311

Ishizuka K, Kimura H, Wang C, Xing J, Kushima I, Arioka Y, Oya-Ito T, Uno Y, Okada T, Mori D, Aleksic B, Ozaki N, Investigation of Rare Single-Nucleotide PCDH15 Variants in Schizophrenia and Autism Spectrum Disorders, *PLoS One*, 査読有、11(4)巻、2016、e0153224  
DOI: 10.1371/journal.pone.0153224.  
eCollection 2016

Kimura H, Tanaka S, Kushima I, Koide T, Banno M, Kikuchi T, Nakamura Y, Shiino T, Yoshimi A, Oya-Ito T, Xing J, Wang C, Takasaki Y, Aleksic B, Okada T, Ikeda M, Inada T, Iidaka T, Iwata N, Ozaki N, Association study of BCL9 gene polymorphism rs583583 with schizophrenia and negative symptoms in Japanese population, *Sci Rep.*, 査読有、5巻、2016、15705  
DOI: 10.1038/srep15705

Nahomi RB, Oya-Ito T, Nagaraj RH, The combined effect of acetylation and glycation on the chaperone and anti-apoptotic functions of human  $\alpha$ -crystallin, *Biochim Biophys Acta.-Molecular Basis of Disease*, 査読有、1832(1)巻、2013、195-203  
DOI: 10.1016/j.bbadis.2012.08.015

Takagi T, Naito Y, Okada H, Takaoka M, Oya-Ito T, et al, Hemopexin is upregulated in rat intestinal mucosa injured by indomethacin, *J Gastroenterol Hepatol.*, 査読有、27巻、2012、70-75  
DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07076.x

Takagi T, Naito Y, Oya-Ito T, Yoshikawa T, The role of methylglyoxal-modified proteins in gastric ulcer healing, *Curr Med Chem.*, 査読有、19(1)巻、2012、137-144  
DOI: 10.1038/mp.2016.88

Okada H, Naito Y, Takagi T, Takaoka M, Oya-Ito T, Fukumoto K, Uchiyama K, Handa O, Kokura S, Nagano Y, Matsui H, Kato Y, Osawa T, Yoshikawa T, Detection of N-(hexanoyl)lysine in the tropomyosin 1 protein in N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

-induced rat gastric cancer cells, *J Clin Biochem Nutr.*, 査読有、50(1)巻、2012、47-52  
DOI: 10.3164/jcbrn.11-39

Aoi W, Naito Y, Tokuda H, Tanimura Y, Oya-Ito T, Yoshikawa T, Exercise-induced muscle damage impairs insulin signaling pathway associated with IRS-1 oxidative modification, *Physiol Res.*, 査読有、61(1)巻、2012、81-88

[学会発表](計19件)

Oya-Ito T, Naito Y, Takagi T, Shima K, Yoshikawa T, Methylglyoxal modification of peroxiredoxin 6 as a biomarker for diabetic complications, 13th International Symposium on the Maillard Reaction, 2018.9.11, Montreal (Canada)

大矢 友子, Heat shock protein 27 (Hsp27)の翻訳後修飾解析と細胞生物学的な意義検証、第3回日本医用マズベクトル学会西部会、2018.7.28、ウインクあいち(愛知県)

Oya-Ito T, Naito Y, Takagi T, Shima K, Itoh Y, Yoshikawa T, Methylglyoxal-modified peroxiredoxin 6 as a biomarker for diabetic complications, 16th Human Proteome Organization World Congress, 2017.9.19, Dublin (Ireland)

Yoshimi A, Kunimoto S, Aleksic B, Hirakawa A, Arioka Y, Oya-Ito T, Kushima I, Nakamura Y, Shiino T, Mori D, Maeda T, Tanaka S, Hamada S, Noma H, Yoshida M, Noda Y, Nagai T, Yamada K, Ozaki N, The development of molecular diagnostic tool for schizophrenia using lymphoblastoid cell lines, US HUPO 12th Annual Conference, 2016.3.14, Boston (USA)

Oya-Ito T, Katada K, Morita M, Mizushima K, Higashimura Y, Kamada K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Yagi N, Yoshikawa T, Yoshikawa T, Naito Y, Intake of isoflavones attenuates the development of metabolic syndrome associated with consumption of a Western-style diet in C57BL/6J mice, 13th World Congress of the Human Proteome Organization, 2014.10.6, Madrid (Spain)

大矢 友子, AGEsによるシャペロン機能促進作用、第24回日本メイラード学会年会、2014.11.7、熊本市国際交流会館(熊本県)

大矢 友子, 内藤 裕二, 高木 智久, 島 圭介, 吉川 敏一, 糖尿病合併症におけるペルオキシレドキシン6のメチル

グリオキサル修飾による失活機構の解析、第 66 回日本酸化ストレス学会、2013.6.13、ウインクあいち（愛知県）  
大矢 友子、内藤 裕二、吉川 敏一、消化管疾患における糖化反応、第 13 回日本抗加齢医学会総会（招待講演）2013.6.29、パシフィコ横浜（横浜）  
Oya-Ito T, Naito Y, Takagi T, Shima K, Yoshikawa T, Implications of methylglyoxal modification of Peroxiredoxin 6 for impaired healing in diabetic wound、The 12th Human Proteome Organization World Congress (HUP02013)、2013.9.16、Yokohama (Japan)  
Oya-Ito T, Naito Y, Takagi T, Shima K, Yoshikawa T, Relevance of methylglyoxal modification of peroxiredoxin 6 to the development of diabetic complications、Society for Free Radical Biology and Medicine's 20th Annual Meeting、2013.11.22、San Antonio (USA)  
大矢 友子、内藤 裕二、高木 智久、島 圭介、伊藤 義人、吉川 敏一、糖尿病合併症の指標としての血中ペルオキシレドキシン 6 のメチルグリオキサル修飾、第 23 回日本メイラード学会学術集会、2013.11.29、グランフロント大阪北館 ナレッジキャピタルコングレコンベンションセンター（大阪府）  
Oya-Ito T, Naito Y, Takagi T, Shima K, Itoh Y, Yoshikawa T, Implications of methylglyoxal modification of peroxiredoxin 6 for delayed wound-healing process in diabetes、17th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research International、2014.3.25、国立京都国際会館（京都府）  
Oya-Ito T, Katada K, Morita M, Mizushima K, Higashimura Y, Kamada K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Yagi N, Yoshikawa T, Yoshikawa T, Naito Y, Intake of isoflavones alleviate metabolic syndrome associated with consumption of a Western-style diet in C57BL/6J mice、17th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research International、2014.3.24、国立京都国際会館（京都府）  
Katada K, Oya-Ito T, Morita M, Mizushima K, Higashimura Y, Kamada K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Yagi N, Yoshikawa T, Itoh Y, Naito Y, Quercetin attenuates the development of non-alcoholic fatty liver disease in mice via the decrease in oxidative stress and glycation、2014.3.24、国立京都国際会館（京都府）  
大矢 友子、Ram H. Nagaraj、内藤 裕

二、吉川 敏一、クリスタリンのシャペロン機能と抗アポトーシス機能のメチルグリオキサル修飾による増強作用、第 65 回日本酸化ストレス学会、2012.6.7、あわぎんホール徳島県郷土文化会館（徳島県）  
Oya-Ito T, Naito Y, Takagi T, Shima K, Yoshikawa T, Post-translational modification of Peroxiredoxin 6 in gastric ulcer in diabetic mice、The 33rd Naito Conference、2012.6.28、シャトレーゼ ガトーキングダム サッポロ（北海道）  
Oya-Ito T, Naito Y, Takagi T, Shima K, Yoshikawa T, Methylglyoxal modification of peroxiredoxin 6、The Human Proteome Organisation (HUP0) 2012 11th Annual World Congress、2012.9.10、Boston (USA)  
Oya-Ito T, Naito Y, Takagi T, Shima K, Yoshikawa T, Post-translational modification of Peroxiredoxin 6 in gastric ulcer in diabetic mice、11th International Symposium on the Maillard Reaction、2012.9.18、Nancy (France)  
大矢 友子、Ram H. Nagaraj、内藤 裕二、吉川 敏一、クリスタリンのメチルグリオキサル修飾によるシャペロン機能と抗アポトーシス機能の増強作用、第 22 回日本メイラード学会年会、2012.12.22、東京農工大学小金井キャンパス（東京）

#### 〔図書〕(計 3 件)

大矢 友子、尾崎 紀夫、先端医学社、分子精神医学、2016、17-22  
大矢 友子、中村 由嘉子、吉見 陽、尾崎 紀夫、(株)エム・シー・アイ、臨床化学、2014、275-283  
Oya-Ito T, Naito Y, Takagi T, Handa O, Shima K, Yoshikawa T, Nova Science Publishers, Inc., Heat Shock Proteins. Classification, Functions and Applications、2013、155-161

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

伊藤 友子(大矢 友子)

(OYA-ITO, Tomoko)

修文大学・健康栄養学部・准教授

研究者番号：80329648