

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590375

研究課題名(和文)パターン認識受容体の切断により糖尿病血管合併症を制御する

研究課題名(英文)A strategy of RAGE shedding is promising for conquering diabetic vascular complications

研究代表者

山本 靖彦 (Yamamoto, Yasuhiko)

金沢大学・医学系・准教授

研究者番号：20313637

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)：糖尿病血管障害の新規予防・治療法の開発を目指した。標的とするのは、パターン認識受容体の一つで糖尿病血管合併症に関わる膜型受容体RAGE(receptor for advanced glycation end-products)であり、その受容体のectodomain sheddingの誘発によりシグナル伝達型RAGEを切断し、デコイ受容体として働く可溶型RAGE(soluble RAGE, sRAGE)を生み出す手法に焦点を当てた。薬剤・化合物ライブラリースクリーニングと検証実験から、複数の候補化合物を同定することに成功し、今後は糖尿病血管障害の新規治療法として臨床への応用が期待された。

研究成果の概要(英文)：Receptor for advanced glycation end-products (RAGE) is considered linked to the onset and progression of diabetic vascular complications and atherosclerosis. By focusing on target therapies against RAGE, one potentially useful strategy is the conversion of the membrane-bound form of RAGE (mRAGE) to soluble isoform (sRAGE). The ectodomain shedding can increase the sRAGE level and concomitantly decrease mRAGE expression, potentially leading to the prevention and the attenuation of the diabetic vascular diseases. In this study, we screened drug and chemical libraries and identified useful candidates to mediate the ectodomain shedding of RAGE. Our finding will provide promising drugs for treating diabetic patients.

研究分野：生化学

キーワード：RAGE 可溶型RAGE shedding

1. 研究開始当初の背景

糖尿病患者数は世界的に急増しており、2010年には全世界で既に2億8,500万人に達し、2030年には4億3,900万人に達するとの疫学報告もある。糖尿病は慢性疾患であり、高血糖や随伴する代謝異常の持続によって特有の細小血管障害や動脈硬化が引き起こされる。特に糖尿病血管障害のメカニズムの解明とそれに基づく有効な予防・治療薬の開発が急務である。

糖尿病状態においてはタンパク、核酸、生体膜脂質などの非酵素的糖化(グリケーション)反応が加速的に進行する。この反応による不可逆的な生成物は後期糖化反応生成物(advanced glycation end-products, AGE)と呼ばれ、糖尿病血管合併症の原因の一つと考えられている。その細胞膜受容体として見出されたのがRAGE(receptor for AGE)である。一方、RAGEには分子多様性があり、単一遺伝子の転写産物から選択的スプライシングによって分泌型RAGEも作り出されることが分かり、本研究代表者らはこのバリエーションを内在性分泌型RAGE(endogenous secretory RAGE, esRAGE)と命名した。また、完全長膜型RAGEが酵素sheddaseにより細胞膜直上で切断(ectodomain shedding)されることによって可溶性RAGE(sRAGE)が形成される。esRAGE・sRAGEはともにリガンド結合部位を持つため、細胞外でリガンドを捕捉し細胞表面のRAGEとの相互作用を阻害しデコイ受容体として働きうる。つまり生体において膜型RAGEのsheddingを増強することは、細胞内シグナル伝達を引き起こすRAGEの量を減少させると同時に、デコイ受容体sRAGEの量を増加させるという二重のRAGE抑制効果を生み出すことに繋がる可能性がある。

2. 研究の目的

糖尿病血管障害の予防・治療を目指し、新たな手段の開発とその有効性の評価を行うことを目的とする。本研究ではパターン認識受容体の一つで糖尿病血管合併症の発生に関わる膜型受容体RAGEに焦点を当て、その受容体のectodomain sheddingの誘発によりシグナル伝達型RAGEを切断し、デコイ受容体として働くsRAGEを生み出す手法を用いる。医療経済的にも大きな社会問題となっている糖尿病血管障害の有効な新規治療法の創生と早期の臨床への応用を目的とする。

3. 研究の方法

まず、ヒト・マウスRAGEのectodomain sheddingに関わるsheddase群、sheddasesの活性化経路を明らかにする。同時にヒト・マウスRAGEのsheddase認識切断部位について、ヒト・マウスRAGEタンパク質にアミノ酸置換変異を導入することによってshedding部位を同定する。研究代表者らが作製・樹立し維持しているヒトRAGE過剰発現糖尿病合併

症モデルなどの病態モデル動物を用いてshedding誘導の候補薬剤を投与し、糖尿病血管合併症が実際にRAGE sheddingによって防止されるかを調べる。RAGE特異性、RAGE shedding依存性の評価の検証には、研究代表者らが既に作製樹立したRAGEノックアウトマウスを使用する。加えて確立する細胞培養系でRAGE sheddingを特異的に検出できるシステムを構築し、それを用いて既存薬ライブラリーをスクリーニングし、新しい予防・治療薬・化合物候補を探索する。以上ことによって、将来への糖尿病血管合併症治療への臨床応用に繋げる。

4. 研究成果

細胞内cAMP上昇試薬によってヒト・マウスRAGEがsheddingを受け可溶性RAGE(sRAGE)が生じることを見出した。その部位も同定した。RAGE sheddingを引き起こす細胞内シグナル伝達経路には、cAMP上昇に伴うprotein kinase A(PKA)の活性化、続いてヒトRAGEでは主にMMP2、9活性化が、マウスRAGEにおいてはMMP9活性化が重要であった。これとは別に、RAGE shedding誘導の薬剤・化合物のスクリーニングをNFκBのプロモーター配列下流にluciferase遺伝子を組み込んだ安定ヒトRAGE過剰発現ラットC6グリオーマ細胞を用いて行った。リガンドとしてはS100タンパクを用いた。Screen-Well@FDA Approved Drug Library(2 mg/mL) BML-2841J Version 1.6Jの約640種類の薬剤について、一次スクリーニングを行った結果、102種類の薬剤でNFκB活性化シグナルの抑制作用が認められた。続いて薬剤・化合物の濃度依存性を調べる二次スクリーニングを行い、46種類にまで絞り込むに至った。さらに、培養上清中のsRAGEの測定において最終的に6種類にまで絞り込むことが可能であった。動物実験において、比較的短時間で評価できる炎症性腸疾患モデルを用いてまず検証を行った。その結果、1つの化合物によって組織中のsRAGEレベルの上昇、膜型RAGE発現の低下、炎症性サイトカインであるTNFαとMCP-1の低下、病理学的な炎症像の改善を認めた。糖尿病血管合併症モデルを使った検証は今後継続して行う予定である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計31件)

1. Yamamoto Y, Yamamoto H. Enzymatic and non-enzymatic post-translational modifications linking diabetes and heart disease. *J Diabetes Invest* 6(1): 16-17, 2015 (査読有)
2. Inaba Y, Furutani T, Kimura K, Watanabe H, Haga S, Kido Y, Yamamoto Y, Harada K, Kaneko S, Oyadomari S, Ozaki M, Kasuga M, Inoue H. Gadd34 regulates liver regeneration in hepatic steatosis. *Hepatology* 61(4): 1343-1356, 2015 (査読有)

3. Waseda K, Miyahara N, Taniguchi A, Kurimoto E, Ikeda G, Koga H, Fujii U, [Yamamoto Y](#), Gelfand EW, [Yamamoto H](#), Tanimoto M, Kanehiro A. Emphysema requires the receptor for advanced glycation end products triggering on structural cells. **Am J Respir Cell Mol Biol** 52(4): 482-491, 2015 (査読有)
4. Chandna AR, Baskaran MN, Chang C, Pennington PR, Mousseau DD, [Yamamoto Y](#), Campanucci VA. RAGE mediates the interactivation of nAChRs in sympathetic neurons during high glucose conditions. **Eur J Neurosci** 41(3): 341-351, 2015 (査読有)
5. Sakai S, Tajima H, Miyashita T, Nakanuma SI, Makino I, Hayashi H, Nakagawara H, Kitagawa H, Fushida S, Fujimura T, Saito H, Munesue S, [Yamamoto Y](#), Ohta T. Sivelestat sodium hydrate inhibits neutrophil migration to the vessel wall and suppresses hepatic ischemia-reperfusion injury. **Dig Dis Sci** 59(4): 787-794, 2014 (査読有)
6. Toda M, D'Alessandro-Gabazza CN, Takagi T, Chelakkot-Govindalayathila AL, Taguchi O, Rozen Z, Munesue S, [Yamamoto Y](#), [Yamamoto H](#), Gabazza EC, Morser J. Thrombomodulin modulates dendritic cells via both antagonism of high mobility group protein B1 and an independent mechanism. **Allergology Int** 63(1): 57-66, 2014 (査読有)
7. Ullah MA, Loh Z, Gan WJ, Zhang V, Yang H, Li JH, [Yamamoto Y](#), Schmidt AM, Armour CL, Hughes JM, Phipps S, Sukkar MB. HMGB1 and RAGE mediate airway sensitization to inhaled allergens. **J Allergy Clin Immunol** 134(2): 40-50, 2014 (査読有)
8. Kuretani A, Kawamura R, Munesue S, [Yamamoto Y](#), Honda J, [Yamamoto H](#). Maltitol endows foods with lower 3-deoxyglucosone content and less RAGE agonism as a sweetener against sucrose. **Glycative Stress Res** 1(2): 5-31, 2014 (査読有)
9. Okuma Y, Liu K, Wake H, Liu R, Nishimura Y, Hui Z, Teshigawara K, Haruma J, [Yamamoto Y](#), [Yamamoto H](#), Date I, Takahashi HK, Mori S, Nishibori M. Glycyrrhizin inhibits traumatic brain injury in rats by reducing HMGB1-RAGE interaction. **Neuropharmacology** 85: 8-26, 2014 (査読有)
10. Motoyoshi S, [Yamamoto Y](#), Munesue S, Igawa H, Harashima A, Saito H, Han H, Watanabe T, Sato H, [Yamamoto H](#). cAMP ameliorates inflammation in macrophages by modulation of receptor for advanced glycation end-products. **Biochem J** 463(1): 75-82, 2014 (査読有)
11. Anisuzzaman, Hatta T, Miyoshi T, Mtsubayashi M, Islam MK, Alim MA, Anas MA, Hasan MM, Matsumoto Y, [Yamamoto Y](#), [Yamamoto H](#), Fujisaki K, Tsuji N. Longistatin secreted with tick saliva blocks RAGE. **J Clin Invest** 124(10): 429-444, 2014(査読有)
12. Harada K, Kakuda Y, Sato Y, Ikeda H, Shimoda S, [Yamamoto Y](#), Inoue H, Ohta H, Kasashima S, Kawashima A, Nakanuma Y. Alteration of energy metabolism in the pathogenesis of bile duct lesions in primary biliary cirrhosis. **J Clin Pathol** 67(5): 396-402, 2014 (査読有)
13. Chen X, Zhang L, Zhang IY, Liang J, Wang H, Ouyang M, Wu S, da Fonseca ACC, Weng L, [Yamamoto Y](#), [Yamamoto H](#), Natarajan R, Badie B. Expression of RAGE by tumor macrophages promotes angiogenesis in gliomas. **Cancer Res** 74(24): 7285-7297, 2014(査読有)
14. Takahashi HK, Sadamori H, Liu K, Wake H, Mori S, Yoshino T, [Yamamoto Y](#), [Yamamoto H](#), Nishibori M. Role of cell-cell interactions in HMGB1 cytokine activity in human PBMCs and mouse splenocytes. **Eur J Pharmacol** 701(1-3):194-202, 2013 (査読有)
15. Monden M, Koyama H, Otsuka Y, Morioka T, Mori K, Shoji T, Mima Y, Motoyama K, Fukumoto S, Shioi A, Emoto M, [Yamamoto Y](#), [Yamamoto H](#), Nishizawa Y, Kurajoh M, Yamamoto T, Inaba M. Receptor for advanced glycation end products regulates adipocyte hypertrophy and insulin sensitivity in mice: involvement of toll-like receptor 2. **Diabetes** 62(2):478-489, 2013 (査読有)
16. Han D, [Yamamoto Y](#), Munesue S, Motoyoshi S, Saito H, Myat TTW, Watanabe T, Tsuneyama K, [Yamamoto H](#). Induction of RAGE by insufficient leptin action triggers pancreatic β -cell failure in type 2 diabetes. **Genes Cells** 18(4):302-314, 2013 (査読有)
17. Takeuchi A, [Yamamoto Y](#), Munesue S, Harashima A, Shimizu K, Yonekura H, [Yamamoto H](#), Tsuchiya H. Low molecular weight heparin inhibits RAGE-dependent human fibrosarcoma cell growth and metastasis. **Cancer Sci** 104(6), 740-749, 2013 (査読有)
18. Myat TTW, [Yamamoto Y](#), Munesue S, Han D, Harada S, [Yamamoto H](#). Validated liquid culture monitoring system for lifespan extension of *Caenorhabditis elegans* through genetic and dietary manipulations. **Aging Dis** 4(4): 178-185, 2013 (査読有)
19. [Yamamoto Y](#), [Yamamoto H](#). RAGE-mediated inflammation, type 2 diabetes and diabetic vascular complication. **Front Endocrinol** 4:105, 2013(査読有)
20. Akther S, Korshnova N, Zhong J, Liang M, Cherepanov SM, Lopatina O, Komleva YK, Salmina AB, Nishimura T, Fakhru AAKM, Hirai H, Kato I, [Yamamoto Y](#), Takasawa S, Okamoto H, Higashida H. CD38 in the nucleus accumbens and oxytocin are related to paternal behavior in mice. **Mol Brain** 6(1): 41, 2013 (査読有)
21. Kim MS, [Yamamoto Y](#)*, Kim K, Kamei N, Shimada T, Liu L, Moore K, Woo JR, Shoelson SE, Lee J. Regulation of diet-induced adipose tissue and systemic inflammation by salicylates and pioglitazone. **PLoS ONE** 8(12): e82847, 2013 (*cofirst author) (査読有)
22. Munesue S, [Yamamoto Y](#), Urushihara R, Inomata K, Saito H, Motoyoshi S, Watanabe T, Yonekura H, [Yamamoto H](#). Low-molecular weight fractions of Japanese soy sauce act as a RAGE antagonist via

- inhibition of RAGE trafficking to lipid rafts. **Food Funct** 4(12): 1835-1842, 2013 (査読有)
23. Kitade H, Sawamoto H, Nagashimada M, Inoue H, Yamamoto Y, Sai Y, Takamura T, Yamamoto H, Miyamoto K, Ginsberg HN, Mukaida N, Kaneko S, Ota T. CCR5 plays a critical role in obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance by regulating both macrophage recruitment and M1/M2 status. **Diabetes** 61(7): 1680-1690, 2012 (査読有)
 24. Kamide T, Kitao Y, Takeichi T, Okada A, Mohri H, Schmidt AM, Kawano T, Munesue S, Yamamoto Y, Yamamoto H, Hamada J, Hori O. RAGE mediates vascular injury and delayed neuronal death after global cerebral ischemia. **Neurochem Int** 60(3): 220-228, 2012 (査読有)
 25. Yamamoto Y, Yamamoto H. Controlling RAGE to conquer diabetic vascular complications. **J Diabetes Invest** 3(2): 107-114, 2012 (査読有)
 26. Saito H, Yamamoto Y, Yamamoto H. Diabetes alters the subsets of mouse endothelial progenitor cells that reside in blood, bone marrow and spleen. **Am J Physiol Cell Physiol** 302(6): C892-901, 2012 (査読有)
 27. Okuma Y, Liu K, Wake H, Zhang J, Maruo T, Date I, Yoshino T, Ohtsuka A, Otani N, Tomura S, Shima K, Yamamoto Y, Yamamoto H, Takahashi HK, Mori S, Nishibori M. Anti-HMGB1 monoclonal antibody ameliorates fluid percussion-induced brain injury in rats through protection of BBB and inhibition of inflammatory responses. **Ann Neurol** 71(3): 373-384, 2012 (査読有)
 28. Yamamoto Y, Yamamoto H. Interaction of receptor for advanced glycation end products with advanced oxidation protein products induces podocyte injury. **Kidney Int** 82(7): 733-735, 2012 (査読有)
 29. Nagai R, Jinno M, Ichihashi M, Koyama H, Yamamoto Y, Yonei Y. Advanced end products and their receptors as risk factors for aging. **Anti-aging Med** 9(4): 108-113, 2012 (査読有)
 30. Sugihara T, Munesue S, Yamamoto Y, Sakurai S, Akhter N, Kitamura Y, Shiba K, Watanabe T, Yonekura H, Hayashi Y, Hamada J, Yamamoto H. Endogenous secretory receptor for advanced glycation end-products inhibits amyloid-beta1-42 uptake into mouse brain. **J Alzheimer's Dis** 28(3): 709-720, 2012 (査読有)
 31. Thu Thu Win M, Yamamoto Y, Munesue S, Saito H, Han D, Motoyoshi S, Kamal T, Ohara T, Watanabe T, Yamamoto H. Regulation of RAGE for attenuating progression of diabetic vascular complications. **Exp Diabetes Res** 2012: 894605, 2012 (査読有)
- [学会発表](計 34 件)
1. Takeuchi A, Yamamoto N, Shirai T, Hayashi K, Nishida H, Tanzawa Y, Kimura H, Yamamoto Y, Tsuchiya H. "Antitumor Effect Of Zaltoprofen For Pigmented Villonodular Synovitis Cells With PPAR Activation" 2015 AAOS Annual Meeting 2015年3月24日(ラスベガス、米国)
 2. 山本靖彦 第9回スルクス研究会(小泉憲司世話人)代謝内分泌からみたスルクスのおもしろさ」平成27年3月20日 神戸女子大学ポートアイランドキャンパス(神戸)
 3. Ichiki T, Koga T, Okuno T, Saeki K, Yamamoto Y, Sakaguchi M, Yokomizo T. 6th International conference on phospholipase A2 and lipid mediators (PLM2015) "Functional interplay between the leukotriene B4 receptor BLT1 and RAGE" 2015年2月10-12日 京王プラザホテル(東京)
 4. 山本靖彦 第9回グルコサミン研究会・研修会(長岡功会長)「糖化反応と細胞応答さらにその制御系」2014年8月8日 順天堂大学医学部(東京)
 5. 山本靖彦 第49回日本食生活学会(新澤祥恵会長)「メイラード反応による糖化ストレスと生活習慣病」2014年11月29日 ITビジネスプラザ武蔵(金沢)
 6. 清水有、山本靖彦、原島愛、棟居聖一、林康彦、北尾康子、堀修、山本博「脳血管保護因子としての内在性分泌型 RAGE の機能解析」第24回日本メイラード学会学術集会 熊本市国際交流会館 2014年11月7-8日(熊本)
 7. 清水有、山本靖彦、原島愛、棟居聖一、大石正博、林康彦、北尾康子、堀修、山本博「内在性分泌型 RAGE の血液脳関門を越えてデコイ受容体としての神経細胞保護作用を発揮する」第87回日本生化学会大会 2014年10月18日(京都)
 8. 山本靖彦、韓冬、棟居聖一、山本博 第14回日本抗加齢医学会総会(森下竜一会長)「臍細胞のレプチンシグナル不全は RAGE の発現誘導を介して臍細胞疲弊に関わる」2014年6月6~8日(大阪)
 9. 山本靖彦 第19回日本糖尿病眼学会総会教育セミナー「糖尿病網膜症の病態(基礎/内科から)」、神戸国際会議場 2013年8月25日(神戸)
 10. Yamamoto Y, Yi SQ, Saito H, Munesue S, Ozaki N, Yamamoto H. "Absence of mature adipocytes and adipocyte precursor cells in mesentery of *Suncus murinus*" 73th Scientific sessions of American Diabetes Association June 21-25, 2013, Chicago, IL, U.S.A.
 11. Yamamoto Y, Yi SQ, Saito H, Munesue S, Ozaki N, Yamamoto H. "Suncus murinus is a unique animal model lacking mesenteric fat and adipocyte progenitor cells" 第56回日本糖尿病学会年次学術総会 ホテル日航熊本等 2013年5月17日(熊本)
 12. 韓冬、山本靖彦、棟居聖一、常山幸一、山本博「レプチンシグナル不全は RAGE の発現誘導を介して臍細胞の糖脂肪毒性を増強する」ホテル日航熊本等 第56回日本糖尿病学会年次学術総会 2013年5月17日(熊本)
 13. Takeuchi A, Yamamoto N, Shirai T, Hayashi K, Nishida H, Tanzawa Y, Kimura H, Yamamoto Y, Tsuchiya H. "Possible novel strategy of peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation for pigmented villonodular synovitis" American Academy of Orthopaedic Surgeons Annual Meeting March 19-23, 2013 Chicago, IL, U.S.A.
 14. Myat TTW, Yamamoto Y, Harada S, Yamamoto H. "A feasible liquid culture assay for monitoring *C. elegans* lifespan by genetic, dietary and

- pharmacological interventions” 第86回日本生化学会大会 横浜国際会議場 2013年9月12日(横浜)
15. 棟居聖一、山本靖彦、漆原涼太、齋藤英仁、本吉創、渡邊琢夫、山本博「食品由来 AGE による AGE-RAGE シグナル阻害機構の解析」第86回日本生化学会大会 横浜国際会議場 2013年9月12日(横浜)
 16. 清水有、山本靖彦、棟居聖一、原島愛、林康彦、濱田潤一郎、山本博「内在性分泌型 RAGE の脳血管保護因子としての機能の解明」第86回日本生化学会大会 横浜国際会議場 2013年9月13日(横浜)
 17. 原島愛、武内章彦、山本靖彦、棟居聖一、山本博“ Low-molecular weight heparin inhibits human fibrosarcoma cell proliferation, migration and invasion by blocking RAGE signaling” 横浜国際会議場 第86回日本生化学会大会 2013年9月13日(横浜)
 18. 武内章彦、山本靖彦、原島愛、棟居聖一、山本博、土屋弘行「低分子ヘパリンは線維肉腫細胞における後期糖化産物受容体(RAGE)を介する悪性度を抑制する」横浜国際会議場 第72回日本癌学会学術集会 2013年10月3日(横浜)
 19. 城ヶ原貴通、井上直子、坂田一郎、宮戸真美、宮戸健二、金子たかね、飯田弘、織田銃一、易勤、山本靖彦、尾崎紀之、黒木陽子、野口英樹、豊田敦、藤山秋佐夫、坂井貴文「スンスゲノム解析プロジェクトの始動」第29回日本霊長類学会・日本哺乳類学会合同大会 岡山理科大学 2013年9月6-9日(岡山)
 20. 清水有、山本靖彦、棟居聖一、原島愛、林康彦、濱田潤一郎、山本博「脳血管保護因子としての内在性分泌型 RAGE の機能解析」第23回日本メイラード学会学術集会 ナレッジキャピタル コングレコンベンションセンター 2013年11月29日(大阪)
 21. 韓冬、山本靖彦、棟居聖一、山本博 第22回日本メイラード学会「Glucolipotoxicity and inappropriate leptin action induce pancreatic beta cell apoptosis and impair insulin secretion via RAGE expression」2012年12月14-15日 東京農工大学(東京)
 22. Yamamoto Y. International Conference on Diabetes and Metabolism 2012 “RAGE, diabetes and its vascular complications” 2012年11月9日 Grand Hilton Seoul Hotel (Seoul, Korea)
 23. 山本靖彦、易勤、齋藤英仁、棟居聖一、尾崎紀之、山本博 第85回日本生化学会「スンスには腸間膜脂肪細胞が存在しない」福岡国際会議場 2012年12月14-16日(福岡)
 24. Myat Thu Thu Win, 山本靖彦、原田真市、棟居聖一、山本博 第85回日本生化学会「液体培地を用いた線虫の寿命解析」福岡国際会議場 2012年12月14-16日(福岡)
 25. Han D, Yamamoto Y., Munesue S, Saito H, Yamamoto H. “Induction of RAGE accounts for pancreatic beta-cell failure in type 2 diabetes” 2012年11月24-27日 9th International Diabetes Federation Western Region Congress 京都国際会議場(Kyoto, Japan)
 26. Yamamoto Y., Hidehito H, Munesue S, Yamamoto H. “Population and subset of mouse endothelial progenitor cells were altered by diabetes in blood, bone marrow, and spleen” 2012年11月24-27日 9th International Diabetes Federation Western Region Congress 京都国際会議場(Kyoto, Japan)
 27. Yamamoto Y., Motoyoshi S, Munesue S, Igawa H, Saito H, Han D, Yamamoto H. “cAMP axis induces ectodomain shedding of RAGE and improves inflammation” 2012年9月16-20日 11th International Symposium on the Maillard Reaction (Nancy, France)
 28. 山本靖彦 第19回日本未病システム学会学術総会(森本茂人会長)「糖化制御と未病~AGEs-RAGE系からみた未病対策」2012年10月28日 金沢勤労者プラザ(金沢)
 29. 山本靖彦 第27回日本糖尿病合併症学会(梅田文夫会長)「Glucotoxicityと細小血管症」2012年11月2日 アクロス福岡(福岡)
 30. Han D, Yamamoto Y., Tsuneyama K, Munesue S, Yamamoto H. “RAGE contributes to pancreatic beta cell failure in type 2 diabetes” 2012年6月8-12日 72th American Diabetes Association Scientific Sessions (Philadelphia, U.S.A)
 31. Shimada K, Yamamoto Y., Hyuek Jong Lee, Nozomu Kamei, Jongsoon Lee, Steven E Shoelson “Distribution of adipose tissue macrophages in epididymal fat pads of obese mice” 2012年6月8-12日 72th American Diabetes Association Scientific Sessions (Philadelphia, U.S.A)
 32. Kamei N, Yamamoto Y., Shimada T, Lee HJ, Lee J, Shoelson SE “Targeting neutrophils in adipose tissue inflammation and type 2 diabetes” 2012年6月8-12日 72th American Diabetes Association Scientific Sessions (Philadelphia, U.S.A)
 33. 韓冬、山本靖彦、棟居聖一、本吉創、齋藤英仁、渡邊琢夫、山本博 第55回日本糖尿病学会「2型糖尿病の膵細胞疲弊には RAGE が関わる」2012年5月17~19日 パシフィック横浜(横浜)
 34. 山本靖彦 第2回糖化ストレス研究会(市橋正光代表世話人)「AGRs 受容体に着目した糖化ストレス対策」2012年5月25日 東京ビックサイト(東京)
- [図書](計14件)
1. 日本食生活学会誌 山本靖彦、棟居聖一「糖化制御と生活習慣病の予防」25(4) pp.237-240 2015年 日本食生活学会
 2. 金沢大学十全医学会雑誌 山本靖彦「パターン認識受容体 RAGE の生理的役割と病態への関与」123(1) pp.8-12 2014年
 3. 日本薬理学会雑誌 山本靖彦、山本博「パターン認識受容体 RAGE による病態とそれに対する創薬を考える」143(1) pp.10-3 2014年
 4. アンチ・エイジング医学 特集今後期待される新規バイオマーカー 山本靖彦、後藤久典、山本博「加齢疾患における AGEs-RAGE 系と関連バイオマーカー」10(1) pp.45-50 2014年 日本抗加齢医学会
 5. 医学のあゆみ 原島愛、山本靖彦、山本博「RAGE と敗血症性ショック」244(8) pp.681-4 2013年 医歯薬出版
 6. 糖尿病合併症 山本靖彦、山本博「Glucotoxicity

- と細小血管症」27(1) pp.76-8 2013年 日本糖尿病合併症学会
7. 糖尿病の分子標的と治療薬辞典 7章合併症 山本靖彦 pp.216-26 2013年 羊土社
 8. 基礎生化学-健康・疾患とのつながり-「永井竜児、大島寛史編」山本靖彦「14章血液の機能」pp.182-9 2013年 アイケーコーポレーション
 9. メディカル・サイエンス・ダイジェスト(MSD)「糖尿病合併症の成因」齋藤英仁，山本靖彦，山本博 pp.338-41 2012年 ニューサイエンス
 10. Diabetic Nephropathy (Ed Chan JSD) Kamal T, Yamamoto Y, Yamamoto H. Significance of AGE and RAGE in diabetic nephropathy.pp. 97-108, INTECH 2012
 11. 糖尿病イラストレイテッド 山本靖彦，山本博「細小血管症発症の分子機構(総論)」pp.210-3 2012年 南江堂
 12. シリーズ ヴィジュアル糖尿病臨床のすべて 糖尿病腎症のすべて 山本靖彦，山本博「RAGE、AGEs」pp.21-5 2012年 中山書店
 13. アンチ・エイジング医学 特集老化を促進する危険因子としての糖化ストレス 山本靖彦「AGEs受容体」8(1) pp.25-8 2012年 日本抗加齢医学会
 14. BIO Clinica 12月臨時増刊号 糖尿病合併症と治療薬 杉浦英恵，山本靖彦，山本博 pp.18-23 2012年 北隆館

〔産業財産権〕

出願状況(計3件)

名称：線維化判定方法

発明者：山本靖彦 (他7名)

権利者：国立大学法人金沢大学

種類：特許

番号：特願 2015-027050

出願年月日：2015年2月15日

国内外の別：国内

名称：オキシトシントランスポーター

発明者：山本靖彦 (他5名)

権利者：国立大学法人金沢大学

種類：特許

番号：特願 2014-255721

出願年月日：2014年12月18日

国内外の別：国内

名称：オキシトシン検出のためのサンプルの前処理方法

発明者：山本靖彦 (他5名)

権利者：国立大学法人金沢大学

種類：特許

番号：特願 2014-255756

出願年月日：2014年12月18日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://biochem2.w3.kanazawa-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

山本 靖彦(YAMAMOTO, Yasuhiko)

金沢大学・医学系・准教授

研究者番号：20313637

(2)研究分担者

山本 博(YAMAMOTO, Hiroshi)

金沢大学・その他部局等・理事

研究者番号：00115198