

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591067

研究課題名（和文）

終末糖化産物受容体及びその可溶性受容体を標的とした肥満・動脈硬化の制御

研究課題名（英文）

RAGE and soluble RAGE mediated regulation of obesity and atherosclerosis

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

研究成果の概要（和文）：

糖尿病の慢性合併症の成因において、終末糖化産物(advanced glycation end-products, AGEs)とその受容体 receptor for AGEs (RAGE)は、中心的な役割を果たすことが想定されている。本研究課題において我々は、RAGE 欠失が非糖尿病環境において高脂肪食負荷による肥満、動脈硬化の進展を抑制すること、この効果に血中アディポネクチン濃度に対する影響が関与することを明らかにした。さらに RAGE 欠失脂肪組織において調節される遺伝子を網羅的に解析し、インスリン情報伝達、脂肪細胞分化にかかわる遺伝子が RAGE の主要な標的である可能性を示した。

研究成果の概要（英文）：

Advanced glycation end-products, AGEs and their receptor, RAGE, has been implicated in vascular complications in diabetes. In this study, we show that RAGE is involved in adiposity and atherosclerosis induced by high fat diet in non-diabetic condition, where RAGE regulated plasma adiponectin take an important role. Moreover, gene chip analyses of mRNA specifically regulated by RAGE-deficient adipose tissues reveal that insulin signaling and adipocyte differentiation pathway are potential targets of RAGE, which could contribute to adiposity and altered adipocytokine regulation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2009 年度	700,000	210,000	910,000
2010 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：7207 代謝学・1(B) メタボリックシンドローム

キーワード：終末糖化産物、肥満、メタボリックシンドローム、インスリン抵抗性、動脈硬化

## 1. 研究開始当初の背景

終末糖化産物(advanced glycation end product: AGE)とその受容体(receptor for AGE: RAGE)は糖尿病性血管合併症の病因に関与する。RAGE 過剰発現マウスおよび欠失マウスの開発により、糖尿病性腎症の進展に RAGE が関与することが示されている (*J Clin Invest* 108:261-8, 2001; *Diabetes*. 55:2510-22, 2006)。一方、RAGE は糖尿病性大血管障害の進展にも関与すると推定されてきた (*Nat Med* 4: 1025-31, 1998; *Circulation* 106: 2827-35, 2002; *Atherosclerosis* 185:70-7, 2006)。我々は RAGE 欠失マウスを用いた解析から、糖尿病性血管新生反応障害に RAGE が直接関与することを明らかにした (*Diabetes* 55:2245-55, 2006)。

RAGE は AGE 以外にも、S100 蛋白、白血球表面の  $\beta 2$  インテグリン (Mac-1)、amphoterin (HMGB1) など炎症関連因子の受容体でもあり、マクロファージなど炎症細胞、血管内皮細胞いずれにも発現が認められる。多くの炎症モデル系において RAGE が局所の炎症反応に関与することが示されている (*J Exp Med* 198:1507-15, 2003; *J Clin Invest* 113: 1641-50, 2004; *Embo J* 26: 1129-1139, 2007)。また、RAGE には spliced variant として分泌型 (endogenously secretory RAGE, esRAGE) (*Biochem J* 370: 1097-109, 2003)、さらに細胞表面の RAGE が蛋白分解酵素により切断され放出される soluble RAGE (sRAGE) が存在し、RAGE のデコイ受容体として働く可能性がある。我々は esRAGE 発現アデノウイルスを作製し、esRAGE が糖尿病性血管障害を改善する知見を得ている (*Diabetes* 55:2245-55, 2006)。

動脈硬化の進展にマクロファージなどの炎症性細胞を中心とした炎症機転が深く関与することが明らかにされてきている (*N Engl J Med* 340:115-26, 1999)。近年、肥満においても脂肪組織でマクロファージ集積が増加し、その病態がマクロファージの遊走に関与するサイトカイン及びその受容体により調節されることが明らかにされてきた (*J Clin Invest* 116: 115-24, 2006; *J Clin Invest* 116:1494-505, 2006; *J Biol Chem* 281: 26602-14, 2006)。これらの結果は、炎症細胞を標的とした肥満・動脈硬化の病態制御の可能性を示している。

我々は平成 15-16 年度研究課題において、ヒト血中 esRAGE 濃度が肥満、動脈硬化、イ

ンスリン抵抗性、メタボリックシンドロームの病態に深く関連することを明らかにした (*Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:2587-93, 2005)。さらに血中 esRAGE 低値が、非糖尿病状態でも心血管系死亡の予知因子となることを報告している (*Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:147-53, 2007)。これらの結果は、RAGE が炎症調節因子として、肥満、動脈硬化の病態を調節する可能性を示している。

## 2. 研究の目的

このような仮説をもとに、炎症関連因子として RAGE、esRAGE、sRAGE と肥満、動脈硬化との関連を明らかにすることを目的とする。そのため、RAGE ノックアウトマウスを脂質代謝異常・動脈硬化惹起モデルの apo E ノックアウトマウスと交配させ、高脂肪食負荷による肥満、動脈硬化に及ぼす影響を検討した。さらに apo E<sup>+/+</sup> 遺伝背景における RAGE 欠失の肥満に及ぼす影響とその機序を検討した。

## 3. 研究の方法

本研究は連携研究者の山本博教授(金沢大学)から提供を受けている RAGE 遺伝子改変マウスを使用して行った。

(1) RAGE ノックアウトマウスと自然動脈硬化進展(Apo E ノックアウト)マウスの交配・繁殖: RAGE 野生型(RAGE-WT)とノックアウトマウス(RAGE-KO)及び Jackson Lab から購入した Apo E<sup>-/-</sup>マウスを交配・維持し、二重遺伝子変異マウスとして 4 群のマウス(Apo E<sup>+/+</sup> RAGE<sup>+/+</sup>、Apo E<sup>+/+</sup> RAGE<sup>-/-</sup>、Apo E<sup>-/-</sup> RAGE<sup>+/+</sup>、Apo E<sup>-/-</sup> RAGE<sup>-/-</sup>)を作製・繁殖させた。

(2) 高脂肪食負荷による肥満発現に対する RAGE の影響: 1 で作製した Apo E/RAGE 変異マウスを通常食または高脂肪食で 6-20 週齢まで飼育し、体重、摂餌量を比較検討した。15 または 20 週齢で、血清、上精巢脂肪組織を採取し組織重量を測定した。血清インスリン、アディポネクチン、TNF $\alpha$  は EIA または ELISA 法により測定した。脂肪組織より組織切片を作製し、脂肪細胞のサイズ及びマクロファージの浸潤を定量評価した。

(3) 高脂肪食による動脈硬化進展に及ぼす RAGE の影響: 2 で飼育したマウスより胸部・腹部大動脈を切開・展開後摘出する。脂肪染色を行い、動脈硬化巢面積率を定量評価した。動脈硬化進展度と肥満、脂肪組織重量、脂肪細胞サイズ、血清アディポネクチン濃度の関連を明らかにした。

(4) Apo E<sup>+/+</sup> 遺伝背景における RAGE の肥満に対する影響: Apo E<sup>+/+</sup> RAGE<sup>+/+</sup>、Apo E<sup>+/+</sup> RAGE<sup>-/-</sup>マウスを用いて、高脂肪食飼育下の体重、上精巢脂肪重量、脂肪細胞サイズ

に対する RAGE の影響を検討した。

(5) RAGE 依存性遺伝子発現の網羅的解析:④で採取した 10 週齢 RAGE<sup>+/+</sup>、RAGE<sup>-/-</sup>マウスの上精巢脂肪組織より RNA を採取し、Affymetrix GeneChip Mouse Genome 430 2.0 を用いて RAGE 特異的に調節される遺伝子を網羅的に解析した。データマイニングは Gene Ontology 解析、KEGG pathway 解析により施行した。抽出された遺伝子の発現は real-time RT-PCR 法により発現の変化を直接確認した。

#### 4. 研究成果

(1) RAGE 欠失による動脈硬化進展抑制 RAGE の非糖尿病状態における動脈硬化進展に及ぼす影響を Apo E/RAGE ダブルノックアウトマウスを作製して検討した。図 1 に示すように大動脈のプラーク形成は apoE<sup>-/-</sup>RAGE<sup>+/+</sup> に比べて apoE<sup>-/-</sup>RAGE<sup>-/-</sup> で有意に抑制されていた。この RAGE の影響は通常食・動脈硬化誘発食いずれにおいても認められた。

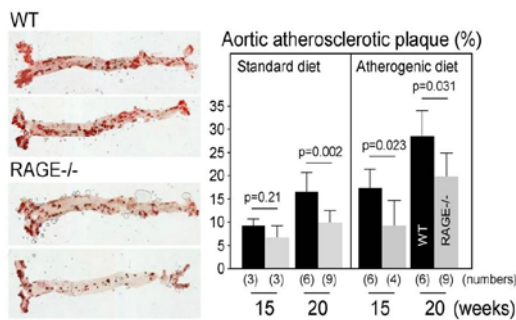


図1. RAGE欠失により動脈硬化の進展が抑制される。雑誌論文7より引用。

(2) RAGE の adiposity に及ぼす影響

ApoE<sup>-/-</sup>マウスにおいて、体重は 15 週齢・20 週齢、また通常食・動脈硬化誘発食いずれにおいても RAGE<sup>-/-</sup>で WT に比較して有意に低下した(図 2)。メタボリックケージを用いた食餌摂取量、およびエネルギー消費に關与する褐色脂肪組織の UCP1 遺伝子発現は両群で差を認めなかった。

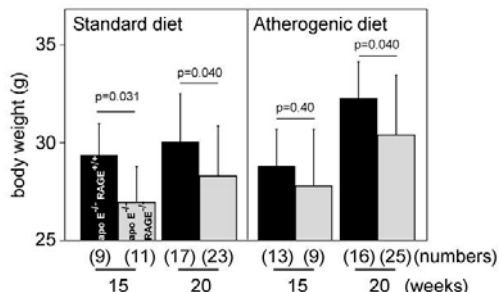


図2. RAGE欠失により体重増加が抑制される。雑誌論文7より引用。

20 週齢で上精巢脂肪組織重量はいずれの食餌群でも RAGE<sup>-/-</sup>で WT に比べて有意に低下した(図 3 A)。この変化は 15 週齢では認め

なかった。20 週齢においては脂肪細胞サイズも RAGE<sup>-/-</sup>で WT に比べて有意に低下した(図 3 B)。興味深いことにこの変化は脂肪重量の変化に先行して 15 週齢で既に認められた。

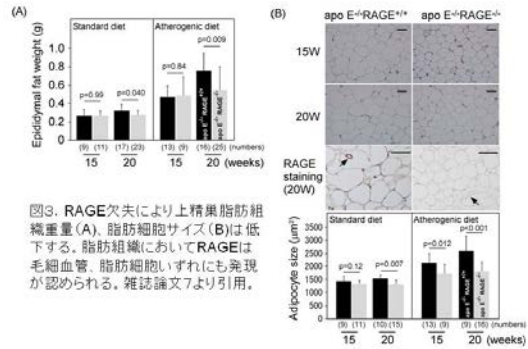


図3. RAGE欠失により上精巢脂肪組織重量(A)、脂肪細胞サイズ(B)は低下する。脂肪組織においてRAGEは毛細血管、脂肪細胞いずれにも発現が認められる。雑誌論文7より引用。

免疫染色法により RAGE の脂肪組織における局在を検討したところ、RAGE は血管内皮細胞、脂肪細胞いずれにも発現が観察された。この発現は RAGE<sup>-/-</sup>マウスの脂肪組織には認められなかった(図 3 B)。さらに、real-time RT-PCR 法により、RAGE mRNA は上精巢脂肪組織 (100.0 ± 3.1%)および同組織より分離した脂肪細胞(6.6 ± 2.5%)いずれにも発現が確認された。

図 4 に示すように、動脈硬化の程度は上精巢脂肪組織重量及び脂肪細胞サイズと有意に正の相関を示した。この関連にアディポサイトカインである Adiponectin が關与する可能性を検討した。血清 adiponectin 値は 20 週齢において apoE<sup>-/-</sup>RAGE<sup>-/-</sup>マウスで apoE<sup>-/-</sup>RAGE<sup>+/+</sup>マウスに比べ、通常食群(2.38 ± 0.26 μg/ml vs 2.71 ± 0.33, p<0.05)、動脈硬化誘発食群(1.99 ± 0.24 vs 2.31 ± 0.23, p<0.05)いずれも有意に高値を示した。また血清 Adiponectin 値は動脈硬化面積と有意な負の相関関係を示した(図 4)。多変量解析によると、脂肪重量、脂肪細胞サイズ、血清 adiponectin 値は年齢、食餌種類、血清コレステロール値と独立して動脈硬化プラーク面積と有意な関連を示した。しかしこれらの独立した関係は RAGE 遺伝子と交絡しており、RAGE、脂肪重量、血清 adiponectin は相互に關連しあい動脈硬化進展を規定すると考えられた。

(3) 脂肪組織における RAGE 調節遺伝子探索

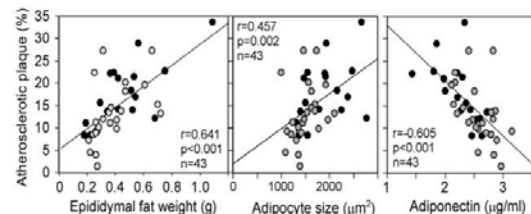


図4. 動脈硬化の程度は上精巢脂肪組織重量、脂肪細胞サイズと正の相関を、血清Adiponectin値と負の相関を示す。○: RAGE<sup>-/-</sup>、●: WT。雑誌論文7より引用。

RAGEによる adiposity 調節の機序を明らかにするため、RAGE<sup>+/+</sup>と RAGE<sup>-/-</sup>マウスから採

取した上精巢脂肪組織の遺伝子発現プロファイルをAffymetrix GeneChip Mouse Genome 430 2.0 を用いて網羅的に解析した。実験にはまだ脂肪細胞のサイズに差が認められない10週齢の両群マウスを用いた。3 μgのRNAを用いた結果、全45,037遺伝子のうち59.8%及び61.4%がRAGE<sup>+/+</sup>またはRAGE<sup>-/-</sup>脂肪組織にそれぞれ検出された。RAGE<sup>+/+</sup>脂肪組織を基準とすると、RAGE<sup>-/-</sup>脂肪組織では10.3%の遺伝子発現が低下、11.7%の遺伝子発現が上昇していた。RAGE<sup>+/+</sup>と比較して623の遺伝子発現がRAGE<sup>-/-</sup>で50%以上減少し、2,470の遺伝子で2倍以上発現が増加していた。

RAGEにより特異的に発現が調節される遺伝子をさらに探索するためgene ontology解析を実施した。RAGE<sup>-/-</sup>脂肪組織において、acetyl-CoA biosynthetic process、neutral lipid biosynthetic process、pyruvate metabolic process、gluconeogenesis、glycogen biosynthetic process、NADPH regenerationなどのmetabolic processにかかわるontology termが有意に集積していた。興味深いことに、脂肪細胞分化にかかわる遺伝子群が有意にRAGE<sup>-/-</sup>脂肪組織で抑制されていた。さらに、glucose transport、neutral amino acid transport、insulin receptor signaling pathwayもRAGE<sup>-/-</sup>脂肪組織で抑制されるOntology termであった。反対に、cell adhesion、endocytosis、T cell activation、prostaglandin biosynthesis、protein binding、protein folding、glycoprotein biosynthetic process、など炎症・免疫にかかわるontology termの多くがRAGE<sup>-/-</sup>脂肪組織で発現が増加していた。また興味深いことに、RAGE<sup>-/-</sup>脂肪組織で発現が上昇する遺伝子はcell redox homeostasis processのontology termにも集積していた。

KEGG pathway解析の結果、insulin signaling pathway、pyruvate metabolism、fatty acid biosynthesis、gluconeogenesisがRAGE<sup>-/-</sup>脂肪組織で抑制されているpathwayとして同定された。peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) signaling、adipocytokine signaling pathwayもRAGE<sup>-/-</sup>脂肪組織で抑制されていたontology解析と一致してcell adhesion moleculesとleukocyte transendothelial migrationの炎症にかかわるpathwayがRAGE<sup>-/-</sup>脂肪組織で発現が亢進していた。amino acid metabolic pathways、nitrogen metabolism、glycan biosynthesis、structure and degradationもRAGE<sup>-/-</sup>脂肪組織で発現が亢進したpathwayとして抽出された。

具体的にAdipogenesisにかかわるlipin 1、PPAR-γ、adipose differentiation related proteinの発現がRAGE<sup>-/-</sup>脂肪組織で低下していた。また脂肪酸代謝、脂肪蓄積に直接関与する可能性のあるFatty acid binding protein 5、1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 2、diacylglycerol O-acyltransferase 2、

monoacylglycerol O-acyltransferase 1、acetoacetyl-CoA synthetase、acetyl-coenzyme A carboxylase αがRAGE<sup>-/-</sup>脂肪組織で発現が低下しており、RAGE<sup>-/-</sup>マウスのadiposity低下に関与する可能性が推測された。インスリン情報伝達に関して、phosphatidylinositol 3-kinase (p85α)、adaptor protein with pleckstrin homology and src (APS)、sorbin and SH3 domain containing 1 (CAP)、insulin receptor substrate (IRS) 1,3、hymoma viral proto-oncogene 2 / similar to serine/threonine kinase (Akt)、Protein phosphatase 1 regulatory (inhibitor) subunit 3C、facilitated glucose transporter member 4 (Glut 4)はRAGE<sup>-/-</sup>脂肪組織で発現が低下していた。図5にインスリン情報伝達と脂肪細胞分化pathwayでRAGE<sup>-/-</sup>脂肪組織で発現が抑制されている遺伝子を示した(黒塗り)。またReal-time RT-PCR法により、これらの遺伝子発現が実際に低下していることを確認した。

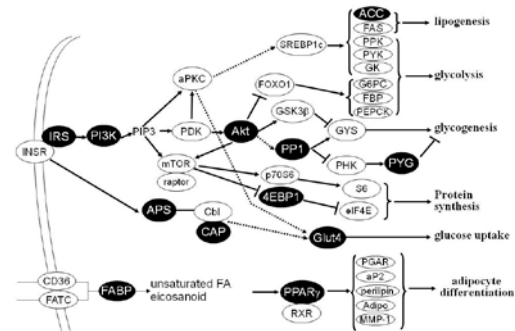


図5A RAGEによる発現が増加する遺伝子群。図書3より引用。

これらの結果を総合的に評価すると、RAGEはインスリン情報伝達や脂肪細胞分化情報伝達に関与する遺伝子発現を直接制御することによりadiposityに直接かかわることが示された。

## 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10件)

1. Ueno H, Koyama H, Fukumoto S, Tanaka S, Shoji T, Shoji T, Emoto M, Tahara H, Inaba M, Kakiya R, Tabata T, Miyata M, Nishizawa Y. Advanced glycation end-products, carotid atherosclerosis and circulating endothelial progenitor cells in patients with end-stage renal disease. *Metabolism* 60: 453-9, 2011 (査読有)
2. Koyama H and Nishizawa Y: AGEs/RAGE in CKD: irreversible metabolic memory road toward CVD? *Eur J Clin Invest* 40:623-5, 2010 (査読有)
3. Ueno H, Koyama H, Fukumoto S, Tanaka S, Shoji T, Shoji T, Emoto M, Tahara H, Tsujimoto Y, Tabata T, Nishizawa Y. Dialysis

- modality is independently associated with circulating endothelial progenitor cells in end-stage renal diseases patients. *Nephrol Dial Transplant* 25:581-6, 2010 (査読有)
4. Ueno H, Koyama H, Tabata T, Nishizawa Y. Differential impact of dialysis modality on circulating endothelial progenitor cells (reply). *Nephrol Dial Transplant* 25: 1727, 2010 (査読無)
  5. Ueno H, Koyama H, Shoji T, Kurato M, Fukumoto S, Tanaka S, Otsuka Y, Mima Y, Morioka T, Mori M, Shioi A, Yamamoto H, Inaba M, Nishizawa Y. Receptor for advanced glycation end-products (RAGE) regulation of adiposity and adiponectin is associated with atherogenesis in apo E-deficient mouse. *Atherosclerosis* 211: 431-6, 2010 (査読有)
  6. 小山英則 : 企画「糖尿病性血管障害の分子機構の解明とその治療の可能性について」3. AGEとその受容体からみた糖尿病性血管障害の標的療法の可能性. *糖尿病* 53: 227-230, 2010 (査読無)
  7. 小山英則 : 血糖管理指針. 10. AGE/RAGE. *Diabetes Frontier* 21: 197-205, 2010 (査読無)
  8. Motoyama K, Koyama H, Moriwaki M, Emura K, Okuyama S, Sato E, Inoue M, Shioi A, Nishizawa Y. Atheroprotective and plaque-stabilizing effects of enzymatically modified isoquercitrin in atherogenic apoE-deficient mice. *Nutrition* 25:421-7, 2009 (査読有)
  9. 小山英則 : 透析患者の心血管イベントとRAGE. *細胞* 41: 450-453, 2009 (査読無)
  10. Ueno H, Koyama H, Tanaka S, Fukumoto S, Shinohara K, Shoji T, Emoto M, Tahara H, Kakiya R, Tabata T, Miyata T, Nishizawa Y. Skin autofluorescence, a marker for advanced glycation end product accumulation, is associated with arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. *Metabolism* 57:1452-7, 2008 (査読有)
- [学会発表] (計 19 件)
1. 小山英則 : Metabolic memory, AGE/RAGE and vascular inflammation. 第18回日本血管生物医学学会大会 シンポジウム9: 血管炎症. 2010.10.2、大阪
  2. 小山英則 : Hyperglycemia/AGEs and atherosclerosis. 第53回日本糖尿病学会 シンポジウム7: *Diabetic microangiopathy: From pathogenesis to treatment*. 2010.5.28、岡山
  3. 田中新二、小山英則、三間洋平、福本真也、絵本正憲、森岡与明、森 克仁、庄司哲雄、倉戸真砂世、福井 充、藤井比佐子、細井雅之、上野宏樹、日浦義和、庄司繁市、稲葉雅章、西沢良記. 循環血液中可溶性RAGEに対する糖尿病治療薬の影響: ピオグリタゾンとグリメピリドの多施設無作為比較試験 (PiogRAGE) 第1報. 第53回日本糖尿病学会、2010.5.28 岡山
  4. 大塚淑子、小山英則、森岡与明、倉戸真砂世、森 克仁、塩井 淳、田中新二、福本真也、稲葉雅章、西沢良記. Pioglitazoneによる終末糖化産物受容体 (RAGE) 依存性及び非依存性の脂肪分布調節作用. 第53回日本糖尿病学会、2010.5.28 岡山
  5. 小山英則、山本 博 : 糖尿病性血管障害における終末糖化産物受容体(RAGE)の役割. 第17回日本血管生物医学学会大会 シンポジウム3: 血管の代謝と老化. 2009.10.8、東京
  6. Shoji T, Koyama H, Ueno H, Yamamoto H, Miyata T, Nishizawa Y : Advanced glycation end-products (AGEs) / Receptor for AGEs (RAGE) axis as a scaffold for cardiovascular diseases and metabolic syndrome. 10th International Symposium on the Maillard Reaction, 2009.8.29-9.1, Palm Cove, Australia
  7. Koyama H, Tanaka S, Fukumoto S, Nishizawa Y : RAGE as a scaffold for cerebrovascular disease in CKD. 第41回日本動脈硬化学会 シンポジウム「慢性腎臓病 (CKD) と脳心血管疾患」 2009.7.17、下関
  8. 小山英則、山本 博、宮田敏男、西沢良記 : AGEからみた特殊性. 第52回日本糖尿病学会 シンポジウム「糖尿病の動脈硬化の特殊性を探る」 2009.5.23、大阪
  9. 大塚淑子、小山英則、田中新二、福本真也、塩井淳、木山博資、西沢良記 : 終末糖化産物受容体 (RAGE) は炎症関連因子の発現を媒介し脳虚血重症度に関与する. 第52回日本糖尿病学会、2009.5.22-24、大阪
  10. 村山正洋、小山英則、上野宏樹、田中新二、福本真也、三間洋平、大塚淑子、塩井淳、西沢良記 : 骨髄中の終末糖化産物蓄積は下肢虚血時の血管内皮細胞誘導低下に関連する. 第52回日本糖尿病学会、2009.5.22-24、大阪
  11. 小山英則、山本 博、宮田敏男、西沢良記 : AGEs/RAGEの臨床: 動脈硬化症との関連から. 第18回日本メイラード学会学術集会 シンポジウムII 2008.11.29、東京
  12. Koyama H, Fukumoto S, Tanaka S, Nishizawa Y: Receptor for advanced glycation end-products (RAGE) and cardiovascular diseases. 第40回日本動脈硬化学会 シンポジウム「糖尿病と動脈硬化」 2008.7.10、つくば
  13. Murayama M, Tanaka S, Koyama H, Fukumoto S, Shoji T, Ueno H, Otsuka Y,

- Mima Y, Yamamoto H, Nishizawa Y: Receptor for advanced glycation end products is involved in impaired angiogenic response of bone marrow mononuclear cells in diabetes. *第40回日本動脈硬化学会*, 2008.7.10-11、つくば
14. 大塚淑子、小山英則、田中新二、福本真也、塩井淳、山本博、木山博資、西沢良記: 終末糖化産物受容体 (RAGE) は脳梗塞発症に関与する. *第40回日本動脈硬化学会*, 2008.7.10-11、つくば
15. 庄司拓仁、上野宏樹、小山英則、福本真也、田中新二、塩井淳、山本博、西沢良記: 終末糖化産物受容体 (RAGE) は肥満の進展に影響する. *第40回日本動脈硬化学会*, 2008.7.10-11、つくば
16. Shoji T, Ueno H, Koyama H, Fukumoto S, Tanaka S, Murayama M, Otsuka Y, Mima Y, Mori K, Shioi A, Yamamoto H, Nishizawa Y: Receptor for advanced glycation end-products (RAGE) is involved in progression of adipogenesis and atherosclerosis in non-diabetic status. *The 68th Scientific Sessions of American Diabetes Association*, 2008.6.6-13, San Francisco, CA
17. 庄司拓仁、上野宏樹、小山英則、福本真也、田中新二、村山正洋、大塚淑子、三間洋平、塩井淳、山本博、西沢良記: 非糖尿病状態におけるRAGEと動脈硬化・肥満の関連: RAGE・ApoEダブルノックアウトマウスを用いた解析. *第51回日本糖尿病学会*, 2008.5.22-24、東京
18. 上野宏樹、小山英則、福本真也、田中新二、篠原加代、庄司拓仁、絵本正憲、庄司哲雄、田畑勉、宮田敏男、西沢良記: 終末糖化産物の蓄積は血管内皮前駆細胞数の独立した規定因子である. *第51回日本糖尿病学会*, 2008.5.22-24、東京
19. 村山正洋、田中新二、小山英則、福本真也、庄司拓仁、上野宏樹、大塚淑子、三間洋平、塩井淳、山本博、西沢良記: 糖尿病における骨髄単核細胞の血管新生誘導作用低下にAGEs受容体(RAGE)が関与する. *第51回日本糖尿病学会*, 2008.5.22-24、東京
- 'Renal Disorders'. Miyata T, Eckardt KU, Nangaku M (eds). pp257-292, The Humana Press / Springer Science, USA, 2011(査読有)
3. 小山英則: III 終末糖化産物 (AGEs) と腎不全 5. RAGEと心血管障害. *最新透析医学*, 西沢良記編, pp84-89、医薬ジャーナル社、東京、2008 (査読無)
6. 研究組織
- (1)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
- (2)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  
田中 新二 (TANAKA SHINJI)  
大阪市立大学・大学院医学研究科・講師  
研究者番号: 20448749
- (3)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  
Elaine W. Raines  
University of Washington, Department of Pathology, Professor

[図書] (計3件)

1. Koyama H and Yamamoto T: AGE/RAGE as a mediator of insulin resistance or metabolic syndrome: another aspect of metabolic memory? *Biomedical Engineering / Book 5*, InTech - Open Access Publisher, 2011 in press (査読有)
2. Koyama H, Nishizawa Y. Cardiovascular complications in renal failure: implications of advanced glycation end-products and their receptor, RAGE. In: *Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice*