

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 5 月 24 日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25282029

研究課題名(和文)現代の食習慣の特徴と非アルコール性脂肪性肝障害の発症・進展との関連性に関する研究

研究課題名(英文) Association between characteristics of current diet and onset/deterioration of non-alcoholic fatty liver disease

研究代表者

竹内 正義 (TAKEUCHI, Masayoshi)

金沢医科大学・総合医学研究所・教授

研究者番号：20154982

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：現代の生活習慣の欧米化に伴って、NAFLDが急増しており、肝臓癌や心血管病による死亡率の増加に繋がっているが、未だ病因の解明には至っていない。研究代表者らのこれまでの研究により、生活習慣病の主因と考えられるtoxic AGEs (TAGE)は、食後高血糖、果糖及び食事性AGEsの過剰摂取により体内で生成されることが明らかになりつつある。

今回の研究により、現代の食生活習慣の特徴が、肝細胞や心筋細胞内でのTAGEの生成・蓄積を促進して各病態の発症・進展に強く関与し、さらに血中TAGEレベルがその病態の程度を反映することから、本研究成果が生活習慣病予防対策の新たな概念になることが期待される。

研究成果の概要(英文)：With the current widespread introduction of a Western lifestyle, the number of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has rapidly increased, contributing to increases in the liver cancer- or cardiovascular disease-related mortality rates. However, the etiology remains to be clarified. Our previous study indicated that toxic AGEs (TAGE), which may be primarily involved in lifestyle-related diseases (LSRD), were synthesized in vivo in the presence of postprandial hyperglycemia or after the excessive ingestion of fructose and dietary AGEs.

This study showed that the characteristics of the current diet (excessive ingestion of glucose/fructose/high-AGE drinks or foods) promoted the generation/accumulation of TAGE in hepatocytes or myocardial cells, closely contributing to the onset/deterioration of each condition, and that the blood TAGE level reflected the grade of the condition. Therefore, the results of this study may promote new strategies to prevent LSRD.

研究分野：生活習慣病と毒性終末糖化産物 (toxic AGEs, TAGE)

キーワード：食習慣 NAFLD NASH TAGE 生活習慣病

### 1. 研究開始当初の背景

これまで研究代表者らは、生体内で生成される各種終末糖化産物(AGEs)の中でも、特に果糖/ブドウ糖代謝中間体のグリセルアルデヒドに由来する Glycer-AGEs(toxic AGEs, TAGE と命名)が、AGEs 受容体の一つである RAGE を介して糖尿病血管合併症の発症・進展に強く関わっていることを解明してきた(生体の科学 2007;58:502)。最近では、心血管病(CVD)、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)、アルツハイマー病(AD)、がん、不妊症等の多様な疾患にも関与することが示されており、TAGE-RAGE 系の影響を抑えることが生活習慣病の発症・進展の予防及び治療戦略上、必要なことが分かってきた(日本薬理学会誌 2012;139:193, 金沢医科大学雑誌 2012;37:141)。また、血中 TAGE 量の変動は現代の生活習慣の特徴である過食、運動不足、糖質(砂糖や果糖ブドウ糖液糖 [HFCS])の過剰摂取、食事性 AGEs の摂取過多が引き金となって生じる耐糖能異常、メタボリックシンドローム(MetS)やインスリン抵抗性等と関連している事が明らかになりつつある。

### 2. 研究の目的

現代の食生活習慣の欧米化に伴って、消化器領域における MetS の表現型として非アルコール性脂肪性肝障害(NAFLD)が急増しており、肝臓癌(HCC)やCVDによる死亡率の増加に繋がっている。その原因の一つとして果糖の過剰摂取があげられているが、未だ病因の解明には至っていない。

研究代表者らのこれまでの研究により、生活習慣病の主因と考えられる TAGE は、食後高血糖、果糖及び食事性 AGEs の過剰摂取により体内で生成されることが明らかになりつつある(基盤(B)19300254 & 22300264)が、肝臓内での TAGE の生成・蓄積/分解・除去と NAFLD の発症・進展に関する研究は全く検討されていない。本研究では、長年の TAGE 研究に精通した研究代表者と異分野の分担者が、従来の研究とは異なった独創的な切り口で現代の食生活の特徴と NAFLD との関連性を科学的に証明し、国民の健康に関する身近な情報を提供することを最終目的とする。

### 3. 研究の方法

上記の背景から、本研究では HFCS や食事性 AGEs の過剰摂取が NAFLD の発症・進展に与える影響について、従来の研究とは異なった TAGE 研究という特色のある独創的な切り口で、これまで得られた仮説を科学的に証明し、国民の健康や食生活の安全性に関する具体的な情報を広く提

供するという目的達成のための計画を立案した。具体的には:

#### (1)HFCS の過剰摂取と肝細胞内 TAGE の生成・蓄積との関連性の検討:

肝実質細胞株(Hep3B、HepG2)及びヒト初代培養肝細胞を用い、HFCS あるいはその代謝物のグリセルアルデヒド(GA)存在下で経時的に細胞を培養し、各時間での細胞活性等を測定し、細胞増殖やアポトーシスに与える影響を検討した。

研究代表者が作製した抗 TAGE 特異抗体を用いたウエスタンブロット(WB)法、スロットブロット(SB)法、免疫染色法、免疫沈降法等の手法を用いて、細胞内 TAGE の微量検出条件等を検討した。

Hep3B 細胞等を用いて、5日間の果糖暴露を行い、二次元電気泳動後の WB 解析及び MALDI-TOF-MS 解析によって TAGE 化された蛋白質の同定を行った。

ジーンフィッシング法により、同定された蛋白質の遺伝子変化を網羅的に探索し、さらに網羅的解析で得られた遺伝子変化をリアルタイム PCR 法により定量的に解析した。また、動脈硬化関連(RAGE、VEGF、MCP-1、CRP)遺伝子の発現変化について検討した。

#### (2)心筋細胞を用いた細胞内 TAGE 生成・蓄積機序に関する検討:

生後1日目の新生仔ラット初代培養心筋細胞を用い、HFCS 代謝中間体の GA あるいは果糖存在下で経時的に細胞を培養し、心拍数の変化、細胞生存率、細胞内 TAGE の生成・蓄積量等への影響を検討した。

電子顕微鏡を用いて、各時間での細胞内小器官(小胞体やミトコンドリア等)の超微形態学的変化を検討した。

LC3抗体やp62抗体、GFP-LC3試薬等を用いて、細胞内TAGE化蛋白質の生成・蓄積に重要な働きをすると考えられるオートファジーの活性変化を検討した。

#### (3)HFCS の過剰摂取が正常ラットの各組織に与える影響に関する検討:

正常ラットを用いて、通常エサ + 水投与群 / 通常エサ + 10% HFCS 投与群 / 高脂肪食エサ + 10% HFCS 投与群の3群に分け、3ヶ月間飼育後、血液、肝臓、心臓、腎臓、脳を摘出した。

抗 TAGE 特異抗体を用いた競合 ELISA 法及び SB 法により、血液中及び組織中 TAGE の生成・蓄積量を検討した。

摘出した組織のパラフィン及び凍結切片を作製して、免疫組織学的ならびに電顕による超微形態学的に TAGE の生成・蓄積に伴う各組織障害との

関連を検討した。

#### (4)果糖代謝中間体 F-1-P-AGEs ポリクローナル抗体及び TAGE モノクローナル抗体の作製:

これまでの各種 AGEs 抗体作製のノウハウを活かして、フルクトース-1-リン酸(F-1-P)由来 AGEs (F-1-P-AGEs)を調製し、これをウサギに免疫してポリクローナル抗体を作製した。

TAGE-マウス血清アルブミンを調製し、これをマウスに免疫して抗体価の上昇がみられたマウスの脾臓を摘出し、常法に従って細胞融合後 TAGE 抗体産生細胞のクローニングを繰り返して単一細胞を樹立した。

#### (5)ヒト及びラット/マウス血中 TAGE 量の検討:

研究代表者が作製した抗 TAGE ポリクローナル抗体を用いた競合 ELISA 法により、ヒト及び動物血清中の TAGE 量を測定した。

(<sup>\*</sup> 動物実験に関しては、事前に金沢医科大学動物実験委員会の承認を得、実験動物ガイドラインに則って対応した)

### 4. 研究成果

#### (1)HFCS の過剰摂取と肝細胞内 TAGE の生成・蓄積との関連性の検討:

NAFLD の発症・進展に関与している果糖は、その代謝過程で GA を生成する。GA は、蛋白質のアミノ基と高い反応性を持っており、非酵素的な糖化反応によって TAGE を生成する。我々は、これまでに NAFLD の一つである NASH 患者の肝臓内において、TAGE が蓄積していることを報告している。しかしながら、各種肝細胞における TAGE の生成・蓄積が肝細胞障害に与える影響及び肝細胞内で TAGE 化を受けるターゲット蛋白質についてはよく分かっていない。そこで、高果糖暴露によって細胞内に TAGE を生成・蓄積させ、そのターゲット蛋白質について検討した。

Hep3B細胞を用い、高密度培養下、5日間の果糖暴露後、二次元電気泳動により展開し、抗TAGE抗体と特異的に交差するスポット(等電点8.5-9.0、分子量70-80 kDaに数個のスポットが検出)中の蛋白質群をMALDI-TOF-MSで分析した結果、このTAGE化蛋白質はRNA結合タンパク質であるheterogeneous nuclear ribonucleoprotein M (HNRNPM)と同定された。また、高ブドウ糖存在下、及びGA添加時においても同様の結果がみられた。

また、上記の結果はHepG2細胞を用いた実験においても確認されたが、初代培養肝細胞ではHNRNPMの発現量が数分の一と低く、TAGE化のバンド確認には至らなかった。

Hep3B 細胞を用いた RIP-Chip 解析の結果、HNRNPM によって制御を受けている遺伝子のうち、

高果糖処理によって発現量が 2 倍以上減少した遺伝子が多数見出された。得られた遺伝子についてジーンオンロジー解析を行い、血中に分泌・放出される蛋白質をコードしている遺伝子を選別し、total RNAを用いたRT-PCR法によって数種類の遺伝子をバイオマーカー候補として同定した。また、小胞体ストレスに関係する遺伝子が有意に減少していることも明らかとなった。

上記の結果より、果糖処理した肝細胞において TAGE 化された HNRNPM は、ある特定の遺伝子の転写を低下させることが明らかとなった。同定した数種類は細胞外で働く遺伝子であり、いずれも発現量が低下していたため NASH の発症・進展に対するバイオマーカーの候補遺伝子となる可能性が見出された。また、NASH の発症・進展には小胞体ストレスが大きく関わっていることが知られており、TAGE 化 HNRNPM の機能変化がこれらの過程で関与している可能性が示唆された。

#### (2)心筋細胞を用いた細胞内 TAGE 生成・蓄積機序に関する検討:

砂糖や HFCS 含有飲食物の過剰摂取が、肝臓のみならず心臓や脳等にも特徴的な病態を引き起こすことが知られているが、未だ原因の解明には至っていない。今回我々は、培養心筋細胞における TAGE の生成・蓄積が、心筋細胞障害に及ぼす影響について検討した。

ラット初代培養心筋細胞に HFCS 代謝中間体の GA を添加すると、濃度依存的な心筋細胞の拍動停止及び細胞死が観察された。心筋細胞の拍動は、HFCS 代謝中間体である GA 濃度依存的に大きく変化し、GA の濃度が高くなるにつれて抗 TAGE 特異抗体で染色される心筋細胞数の増加が観察された。

SB 及び WB 解析により、GA 添加 24 時間後の TAGE の生成・蓄積は、濃度依存的に上昇していることが明らかになった。一方、これらの現象は、AGEs 形成阻害剤アミノグアニジンの前処理によってブロックされ、心筋細胞内での TAGE の生成・蓄積が心筋細胞障害を引き起こすことが示された。

電顕により心筋細胞内の変化を検討すると、小胞体の変化に引き続きミトコンドリア異常が引き起こされることが明らかになった。

心筋細胞内の TAGE 生成・蓄積には、基礎的オートファジーの活性低下から細胞内 TAGE の除去機能の減少が原因であることが明らかになった。

上記の結果より、HFCS の過剰摂取が肝細胞のみならず、心筋細胞に対しても大きな細胞障害を示すことが明らかになった。

また、ラット初代培養肝細胞を用いた GA 添加実

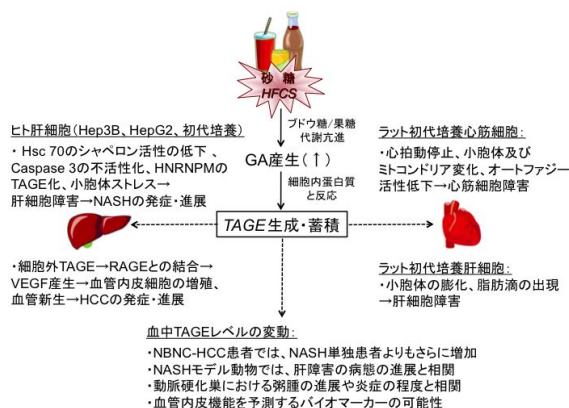
験においても、心筋細胞と同様な結果が得られたが、果糖添加時にも同様な障害がみられるが、現在検討中である。

### (3) HFCS の過剰摂取が正常ラットの各組織に与える影響に関する検討:

HFCS の過剰摂取が正常ラットの各組織に与える影響について検討し、HFCS 過剰摂取ラットにおいては、組織中や血清中 TAGE 量の増加が観察された。

現在、組織免疫染色や電顕による組織障害を検討中である。また、HFCS+食事性 AGEs の影響に関しては、今後の課題である。

上記の結果から、HFCS の過剰摂取により各組織中に TAGE が生成・蓄積される他、血中へも逸脱してくることが示されているが、現在詳細を検討中である。



< 細胞内 TAGE 生成・蓄積と細胞障害の関連 >

### (4) 果糖代謝中間体 F-1-P-AGEs ポリクローナル抗体及び TAGE モノクローナル抗体の作製:

F-1-P-AGEs ポリクローナル抗体を作製し、細胞内 F-1-P-AGEs の検出を検討したが、抗原の存在量あるいは抗体の検出感度等の問題のためか、目的の実験に使用できる抗体の作製には至らなかった。

常法に従って TAGE 抗体産生細胞のクローニングを行った結果、抗原との交差陽性クローンが 19 クローン得られた。この中から、従来のポリクローナル抗体と同等に、ヒト血中 TAGE 量の測定可能なクローン 6 種類を選定し、現在、詳細な特異性や TAGE 構造の解析を検討中である。

### (5) ヒト血中 TAGE レベルと NASH 及び CVD との関連:

これまで、NASH 患者では単純性脂肪肝や健康者に比べて血中 TAGE レベルが有意に高く、また肝細胞内での TAGE 蓄積がみられることを報告してきた。今回新たに、1) 現代の食生活習慣のひずみから患者数が急増してきている非 B 非 C 型肝炎患者では、血中 TAGE 量が NASH 単独患者よりもさらに高値であること、2) NASH モデル動物の

肝障害ステージ毎の血中 TAGE レベルは、病態の進展と相関していることから、細胞内 TAGE の生成・蓄積が肝臓の炎症や線維化、ひいては肝細胞癌の発症といった一連の病態に関連する可能性が示唆された。また、CVD との関連では、1) FDG-PET で評価された血管や脂肪組織での炎症の程度が血中 TAGE レベルと正相関すること、2) 健康者においても、血中 TAGE レベルは循環中の血管内皮前駆細胞の数の減少や遊走活性の低下と独立した関連がみられることを明らかにしてきた。今回新たに、1) JAPAN-ACS sub-study において、血中 TAGE レベルの高い患者群では粥腫の進展と有意に相関すること、2) 血中 TAGE レベルは血管内皮機能を予測する新規のバイオマーカーとしても期待されることが明らかになった。

上記の結果より、血中 TAGE 量の増加は NASH や CVD の発症・進展における危険因子である事が示めされたが、今後さらなる検討が必要である。

上記の結果は、学術論文や学会発表の他、市民講演会、新聞掲載、YOUTUBE 等により、広く国民に公開している。

## 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 37 件)

Kong SY, Takeuchi M (2/48) *et al.* The association between glycerolaldehyde-derived advanced glycation end-products and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 査読有, 24 巻, 2015, 1855-1863.

DOI:10.1158/1055-9965.EPI-15-0422.

Takeuchi M, Takino J, *et al.* (4). Assessment of total sugar and glucose concentrations in commonly consumed beverages in Japan. *Nutr. Food Technol.*, 査読有, 1 巻, 2015, 2.

URL: <http://dx.doi.org/10.16966/nftoa.106>.

Kan H, Takeuchi M (6/9) *et al.* Elevation of serum levels of advanced glycation end products in patients with non-B or non-C hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Lab. Anal.*, 査読有, 29 巻, 2015, 480-484. DOI:10.1002/jcla.21797.

Takino J, Takeuchi M, *et al.* (3). Contribution of toxic advanced glycation end-products-receptor axis in nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J. Hepatol.*, 査読有, 7 巻, 2015, 2459-2469.

DOI:10.4254/wjh.v7.i23.2459.  
Koriyama Y, Takino J (4/5), Takeuchi M (5/5). Glyceraldehyde caused Alzheimer's disease-like alterations in levels of diagnostic markers in SH-SY5Y cells. *Sci. Rep.*, 査読有, 5 巻, 2015, 13313. DOI:10.1038/srep13313.  
Takeuchi M, Sakasai-Sakai A, Takino J, Takata T, Ueda T, Tsutsumi M. Toxic AGEs (TAGE) theory in the pathogenesis of NAFLD and ALD. *Int. J. Diabetes Clin. Res.*, 査読有, 2 巻, 2015, 4.  
URL:<http://clinmedjournals.org/International-Journal-of-Diabetes-and-Clinical-Research.php>  
Takeuchi M, Sakasai-Sakai A, Takata T, Ueda T, Takino J, *et al.* (3). Serum levels of toxic AGEs (TAGE) may be a promising novel biomarker in development and progression of NASH. *Med. Hypotheses*, 査読有, 84 巻, 2015, 490-493. DOI:10.1016/j.mehy.2015.02.002.  
Takeuchi M, Takino J, *et al.* (6). Assessment of the concentrations of various advanced glycation end-products in beverages and foods that are commonly consumed in Japan. *PLoS One*, 査読有, 10 巻, 2015, e0118652. DOI:10.1371/journal.pone.0118652.  
Takino J, Nagamine K, Takeuchi M, Hori T. *In vitro* identification of nonalcoholic fatty liver disease-related protein hnRNPM. *World J. Gastroenterol.*, 査読有, 21 巻, 2015, 1784-1793. DOI:10.3748/wjg.v21.i6.1784.  
Kajikawa M, Takeuchi M (15/18) *et al.* Ratio of serum levels of AGEs to soluble form of RAGE is a predictor of endothelial function. *Diabetes Care*, 査読有, 38 巻, 2015, 119-125. DOI:10.2337/dc14-1435.  
竹内正義, 瀧野純一, 逆井(坂井)亜紀子, 高田尊信, 上田忠司. 生活習慣病の発症・進展における Toxic AGEs (TAGE) の関与: -新たな予防戦略- ~食事性 AGEs および糖毒性の真実~. *金医大誌*, 査読有, 40 巻, 2015, 95-103. URL:<http://mol.medicalonline.jp/library/archive/select?jo=dr6knzmd&UserID=202.209.18.102>.  
Takeuchi M, Takino J, Sakasai-Sakai A, Takata T, Ueda T, *et al.* (3). Involvement of the TAGE-RAGE system in NASH: Novel treatment strategies. *World J. Hepatol.*, 査読有, 6 巻, 2014, 880-893. DOI:10.4254/wjh.v6.i12.880.

Dong Z, Takeuchi M (4/19) *et al.* Amelioration of experimental autoimmune uveoretinitis by inhibition of glyceraldehyde-derived advanced glycation end-product formation. *J. Leukoc. Biol.*, 査読有, 96 巻, 2014, 1077-1085. DOI:10.1189/jlb.3A0513-288RRR.  
Ojima A, Takeuchi M (4/7) *et al.* DNA aptamer raised against advanced glycation end products inhibits melanoma growth in nude mice. *Lab. Invest.*, 査読有, 94 巻, 2014, 422-429. DOI:10.1038/labinvest.2014.5.  
Kaida Y, Takeuchi M (11/14) *et al.* DNA aptamer raised against AGEs blocks the progression of experimental diabetic nephropathy. *Diabetes*, 査読有, 62 巻, 2013, 3241-3250. DOI:10.2337/db12-1608.  
Hayashi N, Takeuchi M (3/7) *et al.* Acetaldehyde -derived advanced glycation end-products promote alcoholic liver disease. *PLoS One*, 査読有, 8 巻, 2013, e70034. DOI:10.1371/journal.pone.0070034.  
Ebata Y, Takino J (2/9), Takeuchi M (8/9) *et al.* Presence of glyceraldehyde-derived advanced glycation end-products in the liver of insulin-resistant mice. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 査読有, 83 巻, 2013, 137-141. DOI:10.1024/0300-9831/a000150.

(学会発表) (計 37 件)

竹内正義, 培養心筋細胞における細胞内 TAGE 生成 / 蓄積と心筋細胞障害, 日本薬学会第 136 年会, 2016 年 3 月 27-29 日, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)  
高田尊信, ヒト膵管癌培養細胞における細胞内 TAGE 蓄積と細胞障害関連蛋白質の探索, 日本薬学会第 136 年会, 2016 年 3 月 27-29 日, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)  
瀧野純一, NAFLDとALDの発症・進展における Toxic AGEs (TAGE) の関与, 日本薬学会第 136 年会, 2016 年 3 月 27-29 日, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)  
長峰憲太郎, 竹内正義, 糖化 hnRNPM による遺伝子発現変化の解析, 日本薬学会第 136 年会, 2016 年 3 月 27-29 日, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)  
竹内正義, NAFLDとALDの発症・進展における Toxic AGEs (TAGE) の関与, 第 35 回アルコール医学生物学研究会学術集会, 2016 年 01 月 22-23 日, リーガロイヤルホテル東京(東京都・新宿区)

竹内正義、飲食物中 AGEs 及び糖毒性の真実  
～現代の食生活に潜む落とし穴～、第 22 回  
日本未病システム学会総会学術総会、2015 年  
10 月 11-12 日、北海道大学学術交流会館(北  
海道・札幌市)

竹内正義、飲食物中 AGEs 及び糖毒性の真実  
～現代の食生活に潜む落とし穴～、第 15 回  
日本抗加齢医学会総会、2015 年 05 月 29-31  
日、福岡国際会議場(福岡県・福岡市)

竹内正義、飲食物中 AGEs 及び糖毒性の真実  
～新たな食事指導の概念～、第 58 回日本糖  
尿病学会年次学術集会、2015 年 05 月 21-24  
日、下関グランドホテル(山口県・下関市)

瀧野純一、飲食物中 AGEs 及び糖毒性の真実  
日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 26-28  
日、神戸学院大学他(兵庫県・神戸市)

竹内正義、不妊治療バイオマーカーとしての  
Toxic AGEs (TAGE) の有用性、第 21 回日本  
未病システム学会学術総会、2014 年 10 月 31  
日-11 月 1 日、千里ライフサイエンスセンター  
(大阪府・大阪市)

竹内正義、糖化を防いで生活習慣病予防～  
Toxic AGEs (TAGE) 病因説からみた新たな  
予防／治療戦略～、第 63 回日本医学検査学  
会、2014 年 5 月 18-19 日、朱鷺メッセ(新潟県・  
新潟市)

瀧野純一、高フルクトース曝露による細胞内  
Glycer-AGEs の形成、日本薬学会第 134 年会、  
2014 年 3 月 28-30 日、熊本市総合体育館(熊  
本県・熊本市)

竹内正義、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、第 20 回日本未病システム学会学術総  
会、2013 年 11 月 9-10 日、学術総合センター  
(東京都・千代田区)(2013 年 11 月 09-10 日)

(図書)(計3件)

竹内正義、Toxic AGEs とはなんですか、Toxic  
でない AGEs があるということです、アンチ  
エイジングのための 100 の質問、36-37 (2014)  
(メディカルレビュー社)

逆井(坂井)亜紀子、竹内正義、AGEs とアルツ  
ハイマー病との関連性について教えて下さい、  
アンチエイジングのための 100 の質問、  
130-131 (2014)(メディカルレビュー社)

高田尊信、竹内正義、AGEs と筋萎縮性側索  
硬化症、パーキンソン病、クロイツフェルトヤコ  
ブ病とのあいだには、何か関連性が指摘され  
ていますか、アンチエイジングのための 100  
の質問、134-135 (2014)(メディカルレビュー

社)

(産業財産権)

出願状況(計1件)

名称:カスパーゼ - 3 の異常高分子化を抑制また  
は抑止する物質のスクリーニング法

発明者:逆井亜紀子、竹内正義

権利者:学校法人金沢医科大学

種類:特許権

番号:特願 2015-189096

出願年月日:2015 年 9 月 28 日

国内外の別:国内

{その他}

(1) 糖化制御研究分野 HP

<http://mri-ages.kanazawa-med.labos.ac/one/>

(2) 一般向け動画サイト YOUTUBE (蛋白質糖化  
研究による加齢、生活習慣病と食生活)

<https://www.youtube.com/watch?v=elvc7eo3KJQ>

(3) 文科省地域イノベーション戦略支援プログラム

<http://hiac.or.jp/cluster2/wp-content/uploads/HLSCtheme07.pdf>

(4) 奈良新聞「医療と健康の連載」医学の散歩道  
「暮らしの中の AGE」暮らしと糖化現象 その  
習慣大丈夫ですか?～糖化を防いで生活習  
慣病予防～(H26.11.06、H26.11.20、  
H26.12.04、H26.12.18、H27.01.15)

(5) 奈良新聞社 / NPO 法人飛鳥フォーラム共催  
市民講演会(H27.09.19、橿原文化会館)

「ビューティフル・ライフ第 12 章～糖化を防い  
でアンチエイジング～」

6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹内 正義 (TAKEUCHI, Masayoshi)

金沢医科大学・総合医学研究所・教授

研究者番号: 20154982

(2) 研究分担者

瀧野 純一 (TAKINO, Jun-ichi)

広島国際大学・薬学部・助教

研究者番号: 00440529

研究分担者

高田 尊信 (TAKATA, Takanobu)

金沢医科大学・総合医学研究所・助教

研究者番号: 20515308

研究分担者

上田 忠司 (UEDA, Tadashi)

金沢医科大学・総合医学研究所・助教

研究者番号: 80151794