

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 27 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461335

研究課題名(和文) 2型糖尿病の膵細胞不全におけるRAGE・糖脂肪毒性・レプチンの役割の解明

研究課題名(英文) To unveil mechanisms triggering pancreatic beta cell dysfunction in type 2 diabetes possibly via RAGE, glucolipotoxicity and insufficient leptin signaling.

研究代表者

山本 博 (Yamamoto, Hiroshi)

金沢大学・その他部局等・理事

研究者番号：00115198

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：2型糖尿病では膵ランゲルハンス島細胞からのインスリン分泌が徐々に低下し膵細胞疲弊が生じる。このメカニズムを解明するため、高血糖による糖毒性物質advanced glycation end-products (AGE)とその細胞膜受容体receptor for AGE (RAGE)に着目し、レプチンシグナル不全のdb/dbマウスを使って検討した。また、マウス膵細胞由来MIN6細胞を用いて糖脂肪毒性の影響を調べた。レプチン受容体シグナルの遮断と、遊離脂肪酸の暴露によって膵細胞膜上のRAGE発現誘導が生じ、さらにAGE刺激によって膵細胞はアポトーシス、インスリン分泌不全に陥ると結論された。

研究成果の概要(英文)：Glucolipotoxicity, which is exerted by free fatty acids (FFA) and prolonged hyperglycemia, is implicated in pancreatic β -cell failure in diabetes. We examined whether advanced glycation end-products (AGE) and RAGE contribute to β -cell failure in a type 2 diabetes mouse model. Pretreatment of FFA combined with a leptin antagonist induced RAGE expression, AGE-elicited apoptosis, and impaired glucose-stimulated insulin secretion by AGE in MIN6 cells. FFA elevation with concomitant AGE formation during prolonged hyperglycemia could cause β -cell damage through insufficient leptin action and subsequent RAGE induction in type 2 diabetes.

研究分野：糖尿病学、生化学

キーワード：2型糖尿病 膵細胞 インスリン RAGE 糖脂肪毒性

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。血糖コントロール状態が悪い2型糖尿病においては膵ランゲルハンス島細胞からのインスリン分泌が徐々に低下し、細胞の数や量自体も低下する、いわゆる膵細胞疲弊が生じる。その一部は糖毒性・脂肪毒性で説明されている。しかしながら、このような現象が生じるメカニズムについては未だ十分に解明されておらず、これを解き明かすことは糖尿病を克服するうえで最重要の課題の一つとなっている。

糖尿病のような慢性高血糖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。つまり、今回の研究において、膵細胞疲弊を考える上で、糖毒性の観点からAGEとRAGEに着目し研究を行うこととした。

2. 研究の目的

本研究において、レプチンシグナル不全の*ob/ob*マウスや*db/db*マウスを用いることでレプチンシグナル、糖毒性・脂肪毒性、そしてRAGE発現誘導が膵細胞疲弊にどのような影響を与えるのかを明らかにすることを目的とする。医療経済的にも大きな社会問題となっている糖尿病の有効な新規治療法の創生、さらには将来の臨床への応用や展開を目指す。

3. 研究の方法

肥満2型糖尿病マウスを使用し、膵ランゲルハンス島を単離、酵素処理によって単一細胞に分散化後、フローサイトメトリーで解析した。RAGE欠損マウスを*db/db*マウスと掛け合わせ、RAGE欠損*db/db*(*RAGE^{-/-} db/db*)マウスを作製し解析に用いた。

細胞はマウス膵細胞由来のMIN6細胞(大阪大学・宮崎教授から分与:19-25世代を使用)を用いた。実験には脂肪毒性による刺激として遊離脂肪酸であるパルミチン酸あるいはオレイン酸を、糖毒性刺激としてAGE-bovine serum albumin(BSA)を使用した。レプチンシグナル遮断のために、レプチン受容体アンタゴニスト(D23L/L39A/D4A/F41A; PLR Ltd)を用いてインスリン分泌能やアポトーシスの検出を行った。

4. 研究成果

複数の肥満2型糖尿病マウス(高脂肪食負荷、*ob/ob*、*db/db*マウス)から膵ランゲルハンス島を単離し、酵素処理によって単一細胞

に分散化後、フローサイトメトリーで解析した結果、レプチンシグナル不全である*ob/ob*、*db/db*マウス由来の膵細胞においてのみRAGE発現が確認できた。次に、RAGE欠損*db/db*(*RAGE^{-/-} db/db*)マウス、RAGE野生型*db/db*(*RAGE^{+/+} db/db*)マウスを作製し調べると、耐糖能、インスリン分泌能は*RAGE^{-/-} db/db*マウスにおいて良好で、アポトーシスに陥った膵細胞数も少なく、膵細胞容積・数も保たれ、膵細胞疲弊から免れていた。両者間で血中AGE濃度、遊離脂肪酸濃度、アディポネクチン・レプチン濃度に有意差はなかった。

続いてマウス膵細胞由来の培養MIN6細胞を用いてRAGE発現誘導、インスリン分泌能、アポトーシス誘導につき検討を行った。脂肪毒性としての0.2mMパルミチン酸あるいはオレイン酸をMIN6細胞に24時間暴露するとRAGEが細胞膜上に発現誘導され、0.2ug/mlレプチン受容体アンタゴニストの前処理でさらにRAGE発現は増強した。高グルコースによるインスリン分泌は、FFAとレプチン受容体アンタゴニスト処置によって低下し、50ug/ml AGE-BSA暴露が加わると対照の非糖化BSAに比べてさらに有意に低下した。細胞内caspase-3/7の活性化を指標としたアポトーシス細胞数も同様な処置により著増していた。

以上の結果から、レプチン受容体シグナルの遮断と、脂肪毒性によって膵細胞膜上のRAGE発現誘導が生じ、さらにそこに糖毒性が加わることにより膵細胞はアポトーシス・インスリン分泌不全に陥ると結論された。

このことは2型糖尿病において糖毒性・脂肪毒性による膵細胞疲弊とその防止を考える上で重要な知見と考えられた。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計26件)

1. Iwamura M, Yamamoto Y, Kitayama Y, Higuchi K, Fujimura T, Hase T, Yamamoto H. Epidermal expression of receptor for advanced glycation end-products (RAGE) is related to inflammation and apoptosis in human skin. **Exp Dermatology** 25(3): 235-237, 2016 査読有
2. Ota C, Ishizawa K, Yamada M, Tando Y, Mei H, Takahashi T, Yamamoto Y, Yamamoto H, Kubo H. The receptor for advanced glycation end-products is associated with apoptosis of alveolar epithelial cells in hyperoxia exposure in vitro and in vivo. **Respiratory Invest** 54(2): 98-108, 2016 査読有
3. Yamaguchi T, Fushida S, Yamamoto Y, Tsukada T, Kinoshita J, Oyama K, Miyashita T, Tajima H, Ninomiya I, Munesue S, Harashima A, Harada S, Yamamoto H, Ohta T. Tumor-associated macrophages of the M2 phenotype contribute to progression in gastric cancer with peritoneal dissemination. **Gastric Cancer** [Epub ahead of print, 2016] 査読有

4. [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
5. 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
6. 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
7. 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
8. Taniguchi A, Miyahara N, Waseda K, Kurimoto E, Fujii U, Tanimoto Y, Kataoka M, [Yamamoto Y](#), Gelfand EW, [Yamamoto H](#), Tanimoto M, Kanehiro A. Contrasting roles for the receptor for advanced glycation end-products on structural cells in allergic airway inflammation versus airway hyperresponsiveness. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol** 309(8): L789-800, 2015 査読有
9. 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
10. Toda M, D'Alessandro-Gabazza CN, Takagi T, Chelakkot-Govindalayathila AL, Taguchi O, Roen 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. Anisuzzaman, Hatta T, Miyoshi T, Mtsabayashi 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
 23. Yamamoto Y, Yamamoto H. RAGE-mediated inflammation, type 2 diabetes and diabetic vascular complication. **Front Endocrinol** 4:105, 2013 査読有
 24. 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
 25. 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
 26. 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 Fuct** 4(12): 1835-1842, 2013 査読有
- [学会発表] (計 26 件)
1. 山本靖彦 第 50 回糖尿病学の進歩 「糖尿病合併症発症におけるグリケーション」、2016 年 2 月 19 日～20 日 (東京)
 2. 清水 有、山本靖彦、原島愛、棟居聖一、大石正博、林 康彦、中田光俊、北尾康子、堀 修、山本 博 「内在性分泌型 RAGE は脳虚血から神経細胞を保護する」第 30 回日本糖尿病合併症学会 2015 年 11 月 27 日～28 日 (名古屋)
 3. 武内章彦、山本憲男、林 克洋、三輪真嗣、稲谷弘幸、青木 裕、樋口貴史、阿部健作、棟居聖一、山本靖彦、土屋弘行 「粘液型脂肪肉腫における PPAR の発現と予後因子解析」第 53 回日本癌治療学会学術集会 2015 年 10 月 29 日～31 日 (京都)
 4. Shimizu Y, Munesue S, Yamamoto Y, Harashima A, Oishi M, Hayashi Y, Nakada M, Kitao Y, Hori O, Yamamoto H “Neuroprotective effects of endogenous secretory rAGE in ischemic cerebrovascular diseases” 12th International Symposium on the Maillard Reaction 2015 2015 年 9 月 1 日～4 日 (東京)
 5. Yasunami Y, Yamamoto Y, Munesue S, Yamamoto H “RAGE of donor islets is a novel target to improve the efficiency of islet transplantation” 12th International Symposium on the Maillard Reaction 2015 2015 年 9 月 1 日～4 日 (東京)
 6. Han D, Yamamoto Y, Munesue S, Harashima A, Yamamoto H “Insufficient leptin action induces RAGE expression and triggers pancreatic beta-cell failure in type 2 diabetes” 12th International Symposium on the Maillard Reaction 2015 2015 年 9 月 1 日～4 日 (東京)
 7. 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)
 8. 山本靖彦 「代謝内分泌からみたスルクスのおもしろさ」第 9 回スルクス研究会 (小泉憲司世話人) 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)
 9. 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 (東京)
 10. 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)
 11. 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 2014 年 11 月 7-8 日 (熊本)
 12. 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發揮する」第 87 回日本生化学会大会 2014 年 10 月 18 日 (京都)
 13. 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)
 14. 山本靖彦、韓冬、棟居聖一、山本博 「睥 細胞のレプチンシグナル不全は RAGE の発現誘導を介して睥 細胞疲弊に関わる」第 14 回日本抗加齢医学会総会 (森下竜一会長) 2014 年 6 月 6～8 日 (大阪)
 15. 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 2013 年 11 月 29 日 (大阪)
 16. 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」第 72 回日本癌学会学術集会 2013 年 10 月 3 日 (横浜)
 17. 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 2013 年 9 月 13 日

- (横浜)
18. 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 ” 第86回日本生化学会大会 2013年9月13日 (横浜)
 19. 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 2013年9月12日 (横浜)
 20. 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 2013年9月12日 (横浜)
 21. 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 2013年9月6-9日 (岡山)
 22. 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)」 2013年8月25日
 23. 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.
 24. 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 2013年5月17日 (熊本)
 25. 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膵 細胞の糖脂毒性を増強する」 第56回日本糖尿病学会年次学術総会 2013年5月17日 (熊本)
 26. 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.

〔図書〕(計13件)

1. メイラード反応の機構・制御・利用 (監修 宮澤陽夫) 棟居聖一, 原島愛, 山本靖彦 「第6章 AGE 受容体 RAGE」 pp.48-52 2016年 シーエムシー出版
2. 日本臨床 原島愛, 棟居聖一, 山本靖彦 「AGE-RAGE系」 74(2) pp.49-52 2016年日本臨床社
3. BIO Clinica 山本靖彦 「糖尿病合併症の分子機構: 避けられない糖化反応とその終末糖化産物

- 受容体 RAGE」 31(7) pp.100-103 2016年 北隆社
4. BIO Clinica 山本靖彦 「パターン認識受容体 RAGE の切断により糖尿病合併症を制御する」 31(4) pp.107-113 2016年 北隆社
 5. 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
 6. 最新医学 山本靖彦 「メイラード反応と終末糖化産物 AGEs」 70(7) pp.1352-1356 2015年
 7. 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
 8. 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
 9. 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
 10. 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
 11. 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
 12. 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
 13. 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

〔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: 山本博, 山本靖彦, 棟居聖一 (他3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: 山本博, 山本靖彦, 棟居聖一 (他3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

取得状況（計 1 件）

名称：esRAGE 過剰発現マウス

発明者：山本博、山本靖彦、棟居聖一（他 4 名）

権利者：国立大学法人金沢大学

種類：特許

番号：第 5565786 号

出願年月日：2009 年 5 月 19 日

取得年月日：2014 年 6 月 27 日登録

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 博 (YAMAMOTO, Hiroshi)

金沢大学理事・副学長

研究者番号：00115198

(2)研究分担者

山本 靖彦 (YAMAMOTO, Yasuhiko)

金沢大学医薬保健研究域医学系・教授

研究者番号：20313637

棟居 聖一 (Munesue, Seiichi)

金沢大学医薬保健研究域医学系・助教

研究者番号：10399040