

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461371

研究課題名(和文)メタボリックシンドローム・動脈硬化における終末糖化産物・血管炎症の意義

研究課題名(英文)AGE/RAGE in metabolic and vascular inflammation

研究代表者

小山 英則 (Koyama, Hidenori)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：80301852

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：RAGE切断の調節と機序は不明である。血管内皮RAGE過剰発現マウスでは、TNFはRAGE切断を誘導した。RAGE過剰発現ヒト血管内皮細胞においてもTNFはADAM10に依存的にRAGE切断を誘導した。TNFは一過性にATF4の発現を誘導し、ATF4阻害によりRAGE切断とADAM10発現は抑制された。他の小胞体ストレス関連因子の阻害はRAGE切断に影響しなかった。小胞体ストレス誘導物質はATF4の持続的な発現を誘導したが、RAGE切断には影響しなかった。ATF4の阻害はTNFによるMMP9発現に影響しなかった。以上より、TNFは血管内皮のRAGE切断をATF4依存的に誘導する。

研究成果の概要(英文)：Pathophysiological regulation and underlying mechanisms of RAGE shedding are scarcely understood. We showed here that in endothelial-specific human RAGE transgenic mice, human sRAGE level was markedly increased following TNF. In RAGE overexpressed human endothelial cells, TNF markedly induced RAGE shedding, which was dependent on ADAM10. TNF transiently induced ATF4, while knockdown of ATF4 abrogated RAGE shedding. Pro-and activated forms of ADAM10 were also decreased by ATF4 knockdown, whereas inhibition of other ER components was without an effect. Notably, though the ER stressors induced marked and sustained expression of ATF4 and XBP-1, they did not induce RAGE shedding. ATF4 inhibition did not affect TNF-stimulated MMP9 expression, which was completely dependent on JNK activation, while inhibition of JNK was partially effective to suppress RAGE shedding. Collectively, TNF induce RAGE shedding in ATF4 dependent manner.

研究分野：代謝内分泌

キーワード：糖尿病 動脈硬化 炎症

1. 研究開始当初の背景

Receptor for AGEs (RAGE)は、1992年に Schmidt and Sternらによりウシ肺組織から精製・同定された受容体で、糖尿病性血管合併症の病因に關与する。RAGEは種々の炎症性リガンド(S100, high mobility group box-1, amyloid fibrils, Mac-1など)の受容体としても働き、炎症の病態にも關与する。我々は、RAGEが血管新生(1)、動脈硬化進展(2)、肥満・インスリン抵抗性(3)に關与することを明らかにしてきた。

可溶性 RAGE(sRAGE)はヒト循環血漿中に存在し、多くは細胞表面の RAGE の細胞外ドメインが切断され放出されたものである。一方、splice variantとして、分泌型 RAGE(esRAGE)も血中に存在する。sRAGE と esRAGE はデコイ型受容体として、RAGE による細胞毒性に対して抑制的に働く可能性が想定されている。実際我々は、血中 esRAGE 値が動脈硬化、インスリン抵抗性、肥満と負の相関關係を示すこと(4)、血中 esRAGE 低値は心血管系死亡イベントの予知因子となること(5)を明らかにした。RAGE 切断の意義も、近年のコホート研究により血中 sRAGE 値が糖尿病患者の心血管イベントや死亡に關連することから大変注目されている。受容体の細胞外ドメインの切断は厳密に調節され、病態生理学的に重要な役割を担っていると考えられる。RAGE 切断には、a disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein (ADAM)10, ADAM17、matrix metalloproteinase (MMP)9、 γ -secretase が關与すること、また phorbol ester、calcium ionophores などで誘導される事が報告されている。最近の研究では RAGE による細胞遊走に γ -secretase が關与するとの報告もある。しかしながら、RAGE 切断の機序と病態生理学的な調節は明らかでない。

2. 研究の目的

本研究では、炎症と血管内皮の RAGE 切断の關係を血管内皮特異的 RAGE 過剰発現マウスを用いて検討すること、また血管内皮細胞における炎症性サイトカイン(TNF α)による RAGE 切断機序を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 動物と実験プロトコール

血管内皮特異的ヒト RAGE 過剰発現マウス (endo-hRAGE Tg/ICR mice) の野生型 (Wt/Wt)、ホモ過剰発現 (endo-hRAGE Tg/Tg)、ヘテロ過剰発現 (endo-hRAGE Tg/Wt) を用いて実験を行った。Endo-hRAGE Tg マウスは Flk-1 promoter (5'-AGG GAC GGA GAA GGA GT-3': +240 to +256) とヒト RAGE 遺伝子 (5'-TCA CCC CAC AGA CTG AG-3': 6704 to 6720) を用いた PCR 法でタイピングした。マウスは SPF 環境で、24°C の厳格な 12 時間証

明サイクルで飼育された。実験プロトコールは兵庫医科大学動物実験委員会で承認されている。8-12 週齡の Wt/Wt、endo-hRAGE Tg/Wt、Tg/Tg マウスに 1.0 μ g/g BW の lipopolysaccharide (LPS, E. coli 055; B5) または 10 mg/g BW のマウス tumor necrosis factor (TNF) α (410-MT, R&D Systems) を腹腔内に投与し、0, 2, 10, 24 時間後に血清ヒト sRAGE、と TNF α を ELISA 法 (R&D Systems) で測定した。ヒト sRAGE 測定系はマウス RAGE との交差反応は約 2% と特異度が高い。

(2) ヒト血管内皮細胞の培養

ヒト微小血管内皮細胞 (Human microvascular endothelial cells, HMVECs, Kurabo) は、5% FBS と増殖因子を含んだ HuMedia-MvG (KE-2550; Kurabo) で培養した。

(3) HMVECs に対するアデノウイルスを用いた遺伝子導入

ヒト RAGE (Ad-RAGE) 及び β -gal (Ad-LacZ) を発現するアデノウイルスは既報(3)に基づいて作成・使用した。Ad-RAGE・Ad-LacZ は 5 MOI で 3 時間感染させた。感染後 12 時間 5% FBS を含む HuMedia-MvG で培養後実験に使用した。

(4) small interfering RNA (siRNA) を用いた遺伝子ノックダウン

5% FBS/ HuMedia-MvG で培養した HMVECs に対して各種 siRNA を Amaxa Nucleofector electroporation system を用いて遺伝子導入し、24 時間後、細胞に Ad-LacZ または Ad-RAGE を感染させた。

(5) Real-time RT-PCR

HMVEC の RNA は Qiagen RNeasy micro kit を用いて抽出した。cDNA は High Capacity cDNA Reverse Transcription Kits (ABI by Thermo Fisher Scientific) を用いて合成し各 mRNA 発現量を real-time RT-PCR 法 (Applied Biosystems, Foster City, CA) により定量した。

(6) Western blotting

HMVECs の培養液と細胞質蛋白を採取し、SDS-PAGE と western blotting 法を用いて解析した。蛋白発現の検出は chemiluminescence 法を用いた。

(7) zymography

HMVEC 培養液中の MMP2 と MMP9 の定量は zymography を用いて検討した。10% SDS-PAGE に 1mg/ml gelatin (Sigma Aldrich Japan, Tokyo, Japan) を混入し、電気泳導後ゲルを 2.5% Triton X-100 で洗浄、その後 250 μ l of 10 mM ZnCl₂ in 0.01 M HAc を含んだ 500ml の 50 mM Tris (pH 8.0)/5 mM CaCl₂ 溶液中で 37 °C、24 時間反応させた。反応後ゲルは Coomassie Brilliant blue で染色し、methanol-acetic acid 溶液で脱色し、MMP のバ

ンドを検出した。

(8) 統計学的解析

データは平均±標準誤差で表示した。群間比較は Student's t test または ANOVA により解析した。全ての統計解析は JUMP を用いて行った。P 値 0.05 未満をもって、統計学的有意とした。

4. 研究成果

(1) 全身の炎症と炎症性サイトカインによる血管内皮における RAGE 切断の誘導

まず endo-hRAGE Tg/Tg マウスを用いて、LPS (1 mg/kg BW) が直接血管内皮における RAGE 切断を誘導するか検討した。RAGE ELISA 測定系はヒト RAGE のみを認識するため、切断を受ける可能性のあるマウスの内因性 RAGE を認識しない。そのため、血中ヒト sRAGE がそのまま RAGE 切断を現すことになる。腹腔内に LPS を投与後、Tg/Tg と Tg/Wt マウスにおいて sRAGE 濃度は 10 時間以降に有意に上昇したが、その程度は Tg/Tg マウスにおいて有意に大きかった(図 1A)。 Wt/Wt マウスにおいては有意な sRAGE の上昇を認めなかった。重要な事に、Tg/Tg と Tg/Wt マウスにおいて sRAGE は LPS 投与前から検出可能であり、刺激による誘導性だけでなく、定常的な RAGE 切断が進行していることを意味する。

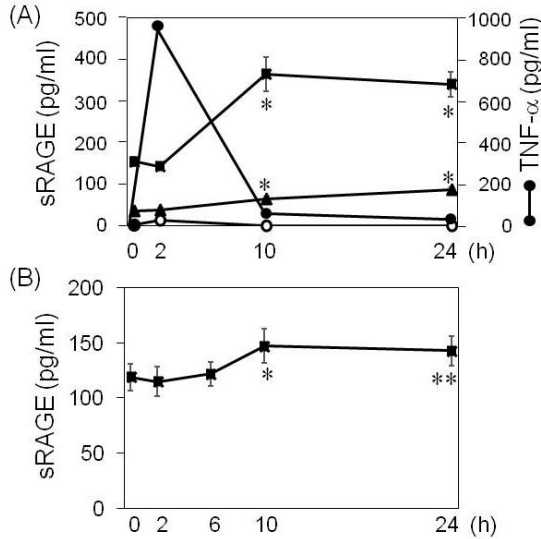


図1. (A) endo-hRAGE Tg/TgマウスにおけるRAGEの切断。Endo-hRAGE Tg/Tg (■, n=14), Tg/Wt (▲, n=5) 及びWt/Wt (○, n=5)マウス(8-12週齢)にLPS(1mg/kg BW)を腹腔内投与し、血清sRAGE濃度を0, 10, 24時間後に測定した。データは平均 ± 標準誤差で示す。*P < 0.001 vs. 0時間。Endo-hRAGE Tg/Tgマウス (●, n=5)において血清TNFα濃度も0, 2, 10, 24時間後に測定した。(B) TNFαはRAGE切断を誘導する。Endo-hRAGE Tg/Tgマウス(9-12週齢)に対してTNFα(10 μg/kg BW)を腹腔内投与し0, 2, 6, 10, 24時間後にsRAGEを測定した。データは平均 ± 標準誤差で示す。*P < 0.001 vs. 0時間。 **P < 0.01 vs. 0時間。

LPS 作用を媒介する候補因子として、TNFα の関与を検討した。Tg/Tg マウスに LPS 投与 0, 2, 10, 24 時間後に TNFα を測定したところ、2 時間後には著明な上昇がみられ、その後速やかに低下した(図 1A)。つまり、TNFα は sRAGE に先だって上昇していた。そこで TNFα が直接 RAGE 切断を誘導するかを検討

した。TNFα (10 μg/kg BW)の腹腔内投与 10-24 時間後に、血中 sRAGE は有意に増加を示した(図 1B)。すなわち、TNFα を含めた炎症が *in vivo* において血管内皮の RAGE 切断を誘導することが明らかになった。可溶性 TNFα 受容体制剤の etanercept は刺激前の sRAGE 値に影響せず、定常的な RAGE 切断は TNFα に非依存的と考えられた (data not shown)。

(2) TNFα は *in vitro* においてヒト血管内皮細胞の RAGE 切断を ADAM 10 依存的に誘導する。

次に我々は TNFα がヒト血管内皮細胞 (HMVEC) において RAGE 切断を直接誘導するか、アデノウイルスを用いた RAGE 遺伝子導入系を用いて検討した。図 2A に示したように、TNFα は用量・時間依存的に培養液中の RAGE 蛋白を増加させ、炎症シグナルが血管内皮の RAGE 切断を誘導することが示された。TNFα による RAGE 切断は etanercept により完全に抑制された(図 2B)。どのタイプの細胞外ドメイン切断酵素が関与するかを明らかにするため、siRNA を用いた ADAM10, ADAM17, MMP2, MMP9 の遺伝子ノックダウン実験を行った。それぞれの siRNAs は各酵素の発現をほぼ完全に抑制可能であった(図 2C)。更に、ADAM10 siRNA は ADAM10 のプロタイプ、活性型いずれの蛋白レベルも抑制した(図 2D)。このシステムにおいて、ADAM10 のノックダウンにより TNFα による RAGE 切断は有意に抑制され、その他の切断酵素の影響は限定的であった(図 2E)。すなわち、ADAM10 が TNFα による RAGE 切断に必須であることが示された。

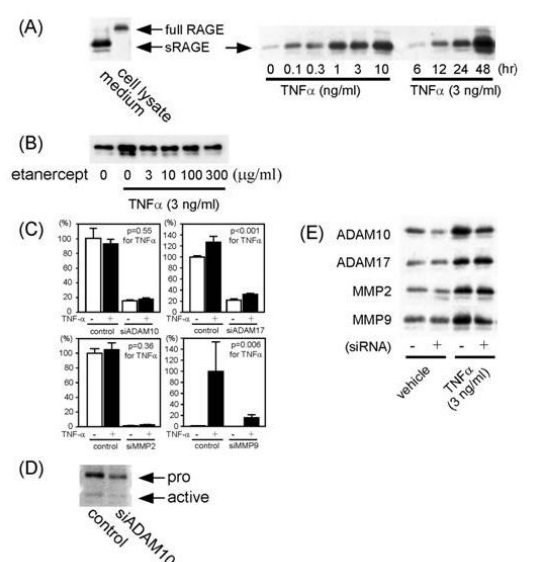


図2. TNFαは血管内皮細胞(HMVECs)においてADAM10依存的にRAGE切断を誘導する。(A) 用量および時間依存的TNFαによるRAGE切断。HMVECにヒトRAGE発現アデノウイルスを感染させ、24時間後にTNFαによるRAGE切断を、培養液中のRAGEをwestern blotで測定し検討した。(B) 可溶性TNFα受容体(etanercept)前投与(1時間前)によるTNFαによるRAGE切断の抑制。(C) siRNAによる代表的な4つの細胞外ドメイン切断酵素(ADAM 10, ADAM 17, MMP 2, MMP 9)の遺伝子ノックダウン。(D) siRNAによるADAM10蛋白の抑制。プロタイプ(pro), 活性型(active)。(E) ADAM10ノックダウンにより、TNFαにより誘導されるRAGE切断は著明に抑制される。

(3) TNF α による RAGE 切断は JNK 阻害薬により部分的に抑制される。

TNF α は強力に MMP9 mRNA 発現を誘導し、その効果は RAGE 過剰発現 HMVEC で LacZ 細胞に比べて亢進していた(図 3A)。RAGE による TNF α 作用の増強は、zymography による MMP9 蛋白発現の解析においても認められた(図 3B)。TNF α による MMP9 発現と RAGE 切断の情報伝達経路を比較検討するため、初めに MAP kinase 系の関与について検討した。図 3C に示す様に、RAGE 過剰発現により Erk リン酸化が促進される一方、JNK と p38 MAP kinase はあまり影響を受けなかった(図 3A)。RAGE・LacZ いずれの過剰発現状態でも、TNF α 投与後 JNK と p38 は 10 分後から一過性に活性化されたが、Erk の活性化は 120 分後まで持続していた(図 3C)。HMVEC を 10 μ M SP600125(JNK 阻害薬)で前処置することにより、TNF α による MMP9 mRNA 発現は LacZ・RAGE いずれの過剰発現細胞においてもほぼ完全に抑制された(図 3D)。一方、SB203580 (p38 阻害薬)、U0126 (Erk 阻害薬)の抑制効果は限定的であった(図 3D)。Erk は RAGE のシグナルに関与する可能性が報告されているが、我々の実験系では Erk 阻害剤により、RAGE 過剰発現の MMP9 発現に対する増強効果はほとんど影響を受けなかった。一方 TNF α による RAGE 切断に対して、SP600125 の抑制効果は限定的で、SB203580 と U0126 の効果はさらに部分的であった(図 3E)。すなわち、JNK MAP kinase は TNF α による MMP9 発現に中心的な役割を担っているが、TNF α による RAGE 切断への関与は部分的と考えられた。

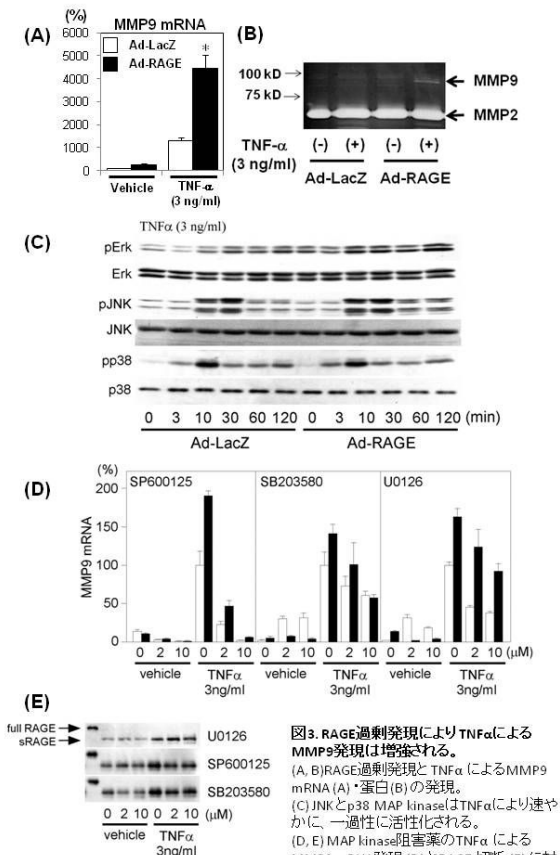


図3. RAGE過剰発現により TNF α による MMP9発現は増強される。(A, B) RAGE過剰発現と TNF α による MMP9 mRNA (A)・蛋白(B)の発現。(C) JNK と p38 MAP kinase (は TNF α により速やかに、一過性に活性化される。(D, E) MAP kinase阻害薬の TNF α による MMP9 mRNA発現(D)と RAGE切断(E)に対する影響。U0126: Erk 阻害薬, SP600125: JNK 阻害薬, SB203580: p38阻害薬。

(4) TNF α は血管内皮細胞の ATF4 発現を誘導する。

多くの最近の研究により小胞体(ER)ストレスにかかわる細胞内シグナルは炎症反応のトリガーになることが明らかになっている。そこで、ER ストレスが TNF α による RAGE 切断の系に関与する可能性を、unfolded protein response (UPR)にかかわる ATF4 と XBP1 の意義から最初に検討した。Lac Z または RAGE を過剰発現する HMVEC において、ER stressor である tunicamycin と thapsigargin は著明に ATF と XBP1 の蛋白の発現を 6-24 時間にかけて誘導した(図 4A)。興味深いことに、TNF α も ATF4 および XBP1 の蛋白発現を誘導した(図 4A)。Real-time RT-PCR 解析によると、TNF α による ATF4 と XBP1 mRNA の発現誘導は一過性であった(図 4B)。HMVECs に TNF α と ER stressor を同時に投与しても、ER stressor 単独投与に比べて ATF4 と XBP1 の発現は増強しなかった(図 4A)。一方 TNF α の作用に比較して、tunicamycin または thapsigargin いずれも RAGE 切断に対する影響を限定的であった(図 4C)。すなわち、ER ストレスの活性化のみでは RAGE 切断の誘導に十分ではなかった。

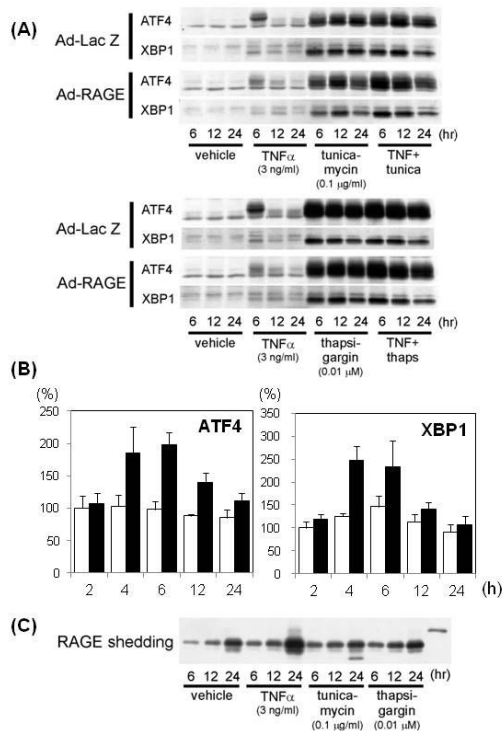


図4. UPRにかかわる ATF4 と XBP1 は一過性に TNF α により誘導される。(A) TNF- α と ER stressors (tunicamycin, thapsigargin) による ATF4 と XBP1 発現の誘導。(B) ATF4 と XBP1 mRNA 発現は TNF α により一過性に誘導される。vehicle (open column), TNF- α (3 ng/ml) (closed column)。(C) ER stressors による RAGE 切断の誘導は顕著でない。

(5) ATF4 は TNF α による RAGE 切断の誘導に必須である。

TNF α による RAGE 切断における ATF4 の意義を直接検討するために、遺伝子ノックダウン実験を施行した。ATF4 siRNA の遺伝子導入により、刺激前、tunicamycin、thapsigargin

投与前後の ATF4 mRNA 発現は著明に抑制できた(図 5A, B)。同様に ATF4 蛋白発現も siRNA により抑制された(図 5A, B insets)。ATF4 ノックダウンにより TNF α による RAGE 切断は顕著に抑制され、この系において ATF4 が必須であることが示された(図 5C)。ATF ノックダウンの特異性を検証するため、3 つの異なる ATF4 ドメインを認識する siRNA を用いて、同様の検討を行ったが(図 5B)、いずれの siRNA も TNF α による RAGE 切断を抑制した(図 5C)。更に、他の UPR 経路のコンポーネントである XBP1 と ATF6 のノックダウンは、TNF α による RAGE の切断に全く影響しなかった(図 5D)。また ATF4 に対する 3 つの siRNA はプロタイプと活性型の ADAM10 発現を抑制することが示され(図 5E)、ATF4 は ADAM10 を介して RAGE の切断に関与することが明らかになった。反対に XBP-1 siRNA の導入は ADAM10 mRNA の発現に影響しなかった(data not shown)。最後に、ATF4 ノックダウンは TNF α による MMP9 発現に全く影響しなかったことから、TNF α による ATF4 発現の経路は TNF α シグナルの主経路から分枝したものと考えられた。

ATF4 の発現を誘導すること
 (4) ATF4 の発現は ADAM10 の活性化を通じて RAGE の切断に関与すること
 (5) ATF4 の作用は RAGE 切断に必須であるが十分条件ではないこと
 (6) TNF α による JNK MAP kinase 活性化の後に、ATF4 の活性化の経路は分枝し RAGE 切断につながる事
 (7) TNF α の主経路である JNK から MMP9 発現に ATF4 は関与しないこと
 が明らかになった。これらの結果は、糖尿病をはじめとする代謝性疾患の主要な基盤因子である RAGE と炎症性シグナルの深い交絡関係を示したものであり、代謝異常による血管内皮の炎症、機能障害、動脈硬化につながる病態と治療標的を明らかにした点から大変重要な成果と考えている。

<引用文献>

Shoji T, Koyama H, Morioka T, Tanaka S, Kizu A, Motoyama K, Mori K, Fukumoto S, Shioi A, Shimogaito N, Takeuchi M, Yamamoto Y, Yonekura H, Yamamoto H, Nishizawa Y. Receptor for advanced glycation end products is involved in impaired angiogenic response in diabetes. *Diabetes*. 2006;55:2245-2255.

Ueno H, Koyama H, Shoji T, Monden M, Fukumoto S, Tanaka S, Otsuka Y, Mima Y, Morioka T, Mori K, Shioi A, Yamamoto H, Inaba M, Nishizawa Y. Receptor for advanced glycation end-products (RAGE) regulation of adiposity and adiponectin is associated with atherosclerosis in apoE-deficient mouse. *Atherosclerosis*. 2010;211:431-436.

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*. 2013;62:478-489.

Koyama H, Shoji T, Yokoyama H, Motoyama K, Mori K, Fukumoto S, Emoto M, Tamei H, Matsuki H, Sakurai S, Yamamoto Y, Yonekura H, Watanabe T, Yamamoto H, Nishizawa Y. Plasma level of endogenous secretory RAGE is associated with components of the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:2587-2593.

Koyama H, Shoji T, Fukumoto S, Shinohara K, Emoto M, Mori K, Tahara H, Ishimura E, Kakiya R, Tabata T, Yamamoto H, Nishizawa Y. Low circulating endogenous secretory receptor for AGEs predicts cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:147-153.

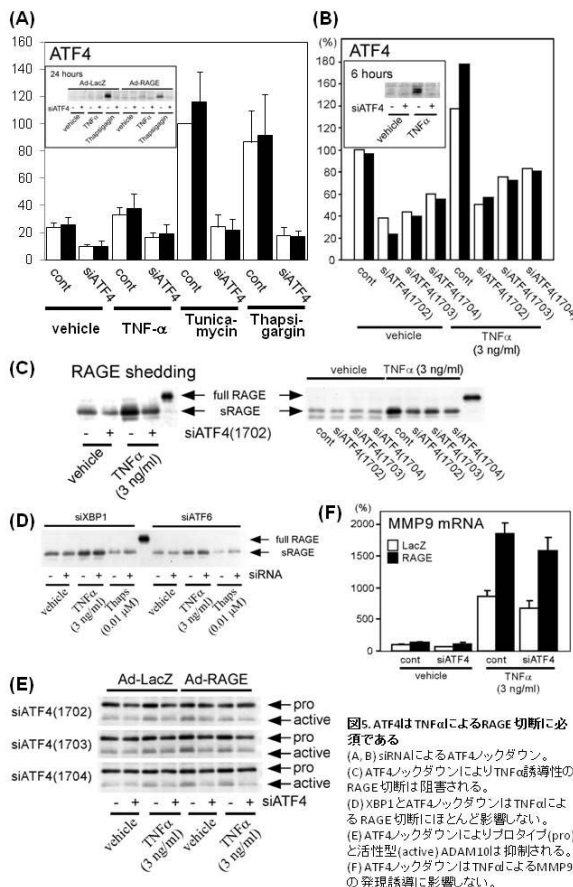


図5. ATF4はTNF α によるRAGE切断に必須である
 (A, B) siRNAによるATF4ノックダウン。
 (C) ATF4ノックダウンによりTNF α 誘導性のRAGE切断は阻害される。
 (D) XBP1とATF4ノックダウンはTNF α によるRAGE切断にほとんど影響しない。
 (E) ATF4ノックダウンによりプロタイプ(pro)と活性型(active)ADAM10は抑制される。
 (F) ATF4ノックダウンはTNF α によるMMP9の発現誘導に影響しない。

以上の結果より、

- (1) RAGE 過剰発現は、炎症性サイトカイン TNF α の作用を増強すること
- (2) *in vitro*, *in vivo* いずれにおいても TNF α は RAGE の細胞表面の切断を誘導すること
- (3) RAGE は一過性に ER ストレスに関与する

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8件)

Kadoya M, 他 12 名, Koyama H: Serum Macro TSH level is associated with sleep quality in patients with cardiovascular risks: HSCAA Study. *Sci Rep* 7:44387, 2017 (査読有)

Kurajoh M, 13 名, Koyama H: Plasma leptin concentration is associated with fatigue severity in patients with cardiovascular risk factors - HSCAA study. *Psychoneuroendocrinology* 74:7-12, 2016 (査読有)

Kadoya M, Koyama H, 他 10 名: Associations of sleep quality and awake physical activity with fluctuations in nocturnal blood pressure in patients with cardiovascular risk factors. *PLoS ONE* 11(5):e0155116, 2016 (査読有)

Kurajoh M, Koyama H, 他 12 名: Plasma leptin level is associated with cardiac autonomic dysfunction in patients with type 2 diabetes: HSCAA study. *Cardiovascular Diabetology* 14: 117, 2015 (査読有)

Fukuda S, Koyama H, 他 13 名: Effects of nutritional supplementation on fatigue, and autonomic and immune dysfunction in patients with end-stage renal disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *PLoS ONE* 10: e0119578, 2015 (査読有)

Kadoya M, Koyama H, 他 10 名: Sleep, cardiac autonomic function, and carotid atherosclerosis in patients with cardiovascular risks: HSCAA Study. *Atherosclerosis* 238: 409-414, 2015 (査読有)

Kadoya M, Koyama H, 他 10 名: Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor and Reverse Dipping Pattern of Nocturnal Blood Pressure in Patients with Cardiovascular Risk Factors. *PLoS One* 9: e105977, 2014 (査読有)

Koyama H, 他 12 名: Comparison of effects of pioglitazone and glimepiride on plasma soluble RAGE and RAGE expression in peripheral mononuclear cells in type 2 diabetes: Randomized controlled trial (PioRAGE). *Atherosclerosis* 234: 329-334, 2014 (査読有)

【学会発表】(計8件)

小山英則: 糖毒性、血糖変動、高血糖の記憶からみた糖尿病性大血管合併症の管理. 第 51 回糖尿病学の進歩 ランチョンセミナー6、2017.2.17、国立京都国際会館(京都府、京都市)

小山英則: 高血糖の記憶を標的とした糖尿病治療. 第 20 回日本病態栄養学会 ランチョンセミナー1-10、2017.1.14、国立京都国際会館(京都府、京都市)

小山英則: 糖尿病患者における動脈硬化性疾患の病態とその予防. 第 53 回日本糖尿病学会近畿地方会、2016.11.12、大阪国際会

議場(大阪府、大阪市)

小山英則: 代謝疾患の血管合併症の制御を目指して. 兵庫医科大学医学会 平成 28 年度第 1 回学術講演会、2016.10.3、兵庫医科大学(兵庫県西宮市)

小山英則: 動脈硬化性疾患の予防をみすえた糖尿病治療. 第 30 回日本心臓血管内視鏡学会 コーヒーブレイクセミナー2、2016.10.1、ノボテル甲子園(兵庫県、西宮市)

庄司拓仁、児山幸恵、三好晶雄、角谷 学、森脇優司、山本靖彦、小山英則: 終末糖化産物受容体(RAGE)は飽和脂肪酸による血管内皮細胞のアポトーシス誘導を増強する. 第 48 回日本動脈硬化学会、2016.7.15、京王プラザホテル(新宿区、東京都)

三好晶雄、庄司拓仁、児山幸恵、笹川真砂世、角谷 学、森脇優司、山本靖彦、稲葉雅章、小山英則: 血管内皮の炎症と可溶性 RAGE 産生機序の検討. 第 48 回日本動脈硬化学会、2016.7.14、京王プラザホテル(新宿区、東京都)

Koyama H, Monden M, Shoji T, Yamamoto Y, Yamamoto H, Inaba M, Namba M: Inflammation and shedding of receptor for AGE (RAGE): roles of ER stress. 9th Metabolic syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress, 2014.9.12-14、国立京都国際会館(京都府、京都市)

【図書】(計4件)

美内雅之、小山英則、難波光義: 35: 糖尿病用薬、pp437-462、治療薬 UP-TO-DATE 2017、メディカルレビュー社、大阪、2017.1.20

角谷美樹、小山英則: III 腎症 2~4 期: 透析導入までの治療ポイント、5. 薬物療法 1) 血糖管理 (1) 血糖管理指標: HbA1c. pp110-114、糖尿病性腎症の治療のポイント、稲葉雅章監修、絵本正憲、森克仁編集、医薬ジャーナル社、東京、2016.8.10

松尾俊宏、勝野朋幸、小山英則: 第 2 章 5. インスリン抵抗性改善薬(チアゾリジン薬). 細井雅之編: もう困らない 病棟での血糖コントロール、pp97-107、じほう、東京、2016.10.25

小山英則: 第 2 章 8. 糖尿病は別名「血管障害病」- 脳卒中・冠動脈疾患・末梢動脈疾患. pp88-91、魔法の糖尿病患者説明シート 50 + α 、細井雅之編、メディカ出版、大阪、2016.3.5

【産業財産権】

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

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・教授

研究者番号: 80301852