

## 第6回 北陸銀行若手研究者助成金 研究実績報告書

氏名	所属・職名		助成金額
原島 愛	医薬保健研究域附属脳・肝インターフェースメディシン研究センター・特任助教		900,000 円
研究課題名	抗糖化酵素グリオキザレーズ I の遺伝子多型の発見と転写発現調節機構の解明		
研究の概要	<p>〔研究開始当初の背景, 研究の目的, 研究の方法等について記入〕</p> <p>Glyoxalase1 (GL01)は、後期糖化反応生成物 (advanced glycation end-products, AGE) を形成する前駆体であり反応性の高い<math>\alpha</math>-ジカルボニル化合物メチルグリオキサール (MG) を解毒する酵素である。これまで、GL01 はさまざまな疾患に関わっていることが報告されている。しかしながら、GL01 の転写発現がどのように調節されているのか依然として不明な点が多い。申請者は予備実験から既に GL01 遺伝子プロモーター領域近傍に新規遺伝子多型が存在することを発見し、その GL01 遺伝子多型の DNA に特異的に結合するタンパク質を同定した。GL01 新規遺伝子多型の転写に及ぼす影響についての検討を行う。また、同定されたタンパク質による GL01 遺伝子転写発現調節機構に及ぼす影響についても明らかにすることが目的である。</p>		
研究の成果	<p>これまでの予備実験から GL01 遺伝子プロモーター領域近傍に遺伝子多型の存在を発見した。新規遺伝子多型が存在すると対照と比べて約 100 倍転写活性が高いことが分かった。よって、GL01 遺伝子多型が GL01 の転写発現調節機構に重要であることが示唆された。また、そのような遺伝子多型に特異的に結合する因子を質量分析法を用いて同定し、実際に GL01 遺伝子多型の DNA と当該タンパク質との結合を特異抗体を用いたウエスタンブロット法で確認した。続いて、新たに見いだされた当該タンパク質と新規遺伝子多型による転写活性亢進のメカニズムを解明した。siRNA で発現をノックダウンすることで GL01 遺伝子の転写は著しく低下した。今回の検討により、申請者によって新たに見いだされたタンパク質が遺伝子多型を認識し転写のスイッチをオンにすることで転写が亢進することがわかった。以上より、GL01 の転写発現調節機構が解明されることで様々な疾患の病態も明らかになると考えられる。また、新たな治療法の開発につながる可能性もあり、本研究は医学的にきわめて重要な意義をもつ。</p>		
研究成果発表状況	<p><b>論文</b> : Motoyoshi S, Yamamoto Y, Munesue S, Igawa H, <b>Harashima A</b>, Saito H, Han D, Watanabe T, Sato H and Yamamoto H. cAMP ameliorates inflammation by modulation of macrophage receptor for advanced glycation end-products. <b>Biochem J.</b> 463:75-82 (2014)</p> <p><b>学会発表</b> : 1. 第 24 回日本メイラード学会年会「内在性分泌型 RAGE は血液脳関門を越えて神経細胞を保護する」清水 有、山本靖彦、<b>原島 愛</b>、棟居聖一、林 康彦、北尾康子、堀 修、山本博 2014 年 11 月 7 日～8 日</p> <p>2. 第 87 回日本生化学会大会「内在性分泌型 RAGE は血管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」清水 有、山本 靖彦、<b>原島 愛</b>、棟居 聖一、大石 正博、林 康彦、北尾 康子、堀 修、山本 博 2014 年 10 月 15 日～10 月 18 日</p> <p>3. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会「食品由来 AGE による AGE-RAGE シグナルの阻害効果」棟居聖一、山本靖彦、<b>原島 愛</b>、漆原涼太、齋藤英仁、本吉 創、渡辺琢夫、山本 博 2014 年 5 月 22 日～24 日</p> <p><b>特許出願</b> : 1. 特願 2014-255721 (出願日 2014 年 12 月 18 日) 2. 特願 2014-255756 (出願日 2014 年 12 月 18 日)</p>		
経費の執行状況	区 分	執行額 (円)	備 考
	研究用試薬・消耗品	632,820	
	文献複写費	540	
	旅費	266,640	