

## **[成果情報名] 2型糖尿病合併症バイオマーカーの同定とその検出方法**

**[要 約]** 糖尿病合併症の危険因子である終末期糖化産物(AGEs)を認識する受容体(RAGE)を固定化したビーズを開発し、新規バイオマーカーの同定と検出法の開発を行った。新規機能性評価手法への発展が期待される

**[キーワード]** 糖尿病合併症、RAGE、バイオマーカー

**[担 当]** 食品機能性・機能性評価標準化技術

**[代表連絡先]** 電話 029-838-7991

**[研 究 所]** 食品総合研究所・食品バイオテクノロジー研究領域

**[分 類]** 研究成果情報

---

### **[背景・ねらい]**

糖尿病合併症は、「生活の質(QOL)」の著しい低下を招くが、2型糖尿病合併症は食品による予防が可能である。一方、糖尿病合併症の危険因子である終末期糖化産物 (advanced glycation end products: AGEs)は、構造が多様で AGEs 様活性を示す分子を広く検出する手法は確立されていない。

そこで、食品の2型糖尿病合併症予防効果を評価する手法の確立、および、新規バイオマーカーの検出を目指し、AGEsを認識する受容体 (Receptor for AGEs: RAGE)を固定したビーズを開発し、その有効性を明らかにする。

### **[成果の内容・特徴]**

1. RAGEを固定化したビーズを作製し、2型糖尿病発症マウスの血清と尿から、発症時に特異的なタンパク質を同定する(図1)。
2. 血清から同定されたヘモペキシン(HPX)は、ヘム鉄を結合し、その複合体がRAGEに作用し細胞を活性化させる(図2)。
3. 尿中から同定されたナプシンA(NP-A)は、高血糖刺激により細胞が障害を受ける前の段階で、近位尿細管上皮細胞からの分泌が亢進する。
4. NP-Aは、2型糖尿病合併症のバイオマーカーとして有望である。
5. 尿中の微量マーカーであるNP-AがRAGE固定化ビーズの濃縮効果により検出されたことは、RAGE固定化ビーズは微量マーカーの検出に有効である。

### **[成果の活用面・留意点]**

1. NP-Aは、組織が障害を受け放出される尿中アルブミンと異なり、高血糖などの刺激に反応して分泌量が亢進する可能性がある。そのため、2型糖尿病合併症(特に腎症)の発症前や初期バイオマーカー候補となり得る。
2. RAGEビーズを活用することにより、従来法では検出限界以下である微量マーカーの検出手法の開発が期待される。
3. 新規バイオマーカーの検出手法が確立されることにより、農林水産物・食品の2型糖尿病合併症予防機能を評価するキットの開発が期待される。

**[具体的データ]**

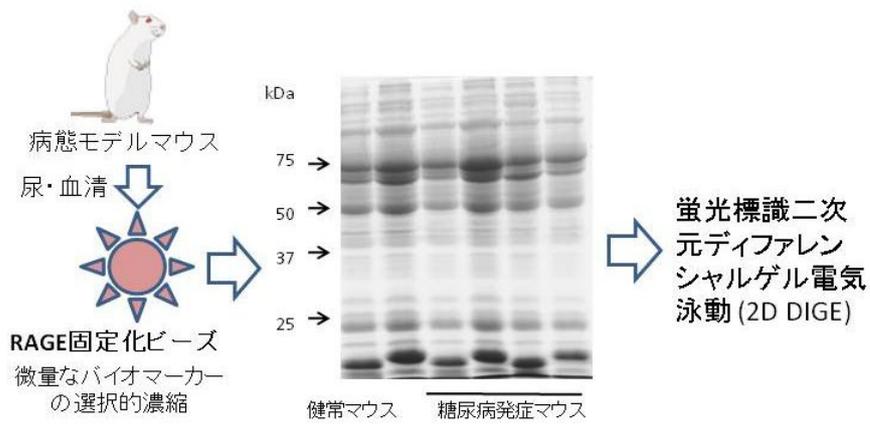


図 1. 検出が不可能な微量分子を RAGE 固定化ビーズで選択的に濃縮後した後、ポリアクリルアミドゲル電気泳動、さらに、蛍光標識二次元ディファレンシャルゲル電気泳動 (2D DIGE)で解析することにより、新規バイオマーカーを分離・同定した (同定は質量分析による)。

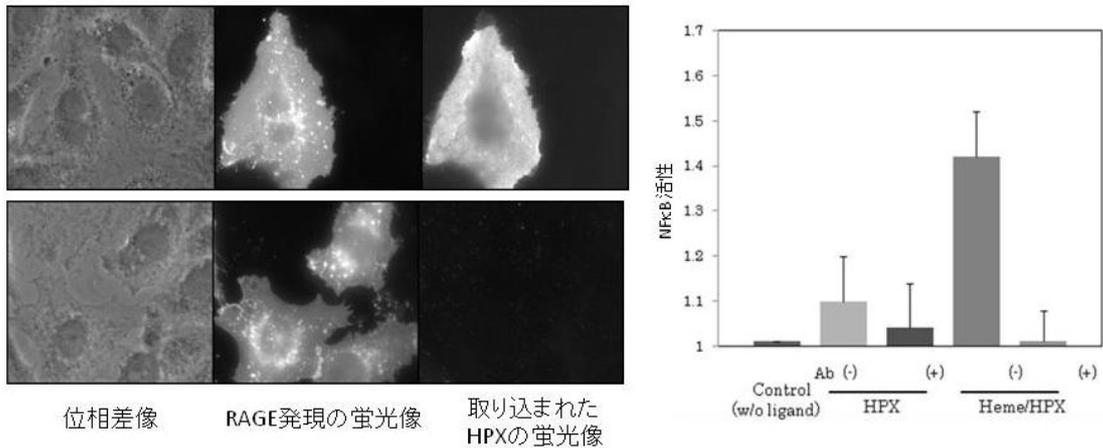


図 2. HPX は Heme と複合体を形成し RAGE 発現細胞に作用する  
 左：Heme/HPX (白い点) が RAGE 発現細胞に結合している様子。右：NFκB の活性化をレポーターアッセイ (NFκB が活性をルシフェラーゼの活性で検出するシステム) で確認した結果。RAGE 中和抗体処理により (Ab+) NFκB の活性は抑制され、Heme/HPX は、RAGE を介して NFκB を活性化していることが確認された。

(町田幸子)

**[その他]**

中 課 題 名：健康機能性に関する成分分析法及び評価法の開発と標準化

中課題番号：310a0

予算区分：交付金

研究期間：2011～2015

研究担当者：町田幸子

- 発表論文等：
- 1) 町田幸子ら「AGEを認識する分子」特許第 5093711 2012 年 9 月 28 日登録
  - 2) 町田幸子ら「糖尿病合併症マーカーとなり得る新規 RAGE リガンド」特願 2012-81577 2012 年 3 月 30 日出願
  - 3) 町田幸子ら「AGEを認識するリフォールディングされた分子」特許第 4911575 号 2012 年 1 月 27 日登録