

Banyu Foundation Research Grant 2010—生活習慣病領域—

研究成果最終報告書<概要>

施設・所属: 京都大学医学部附属病院探索医療センター探索医療臨床部 氏名 堀江 貴裕

1. 概要の構成は自由ですが、研究助成報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください。
3. 枚数は1ページでまとめてください。(図表、写真などの添付を含む)

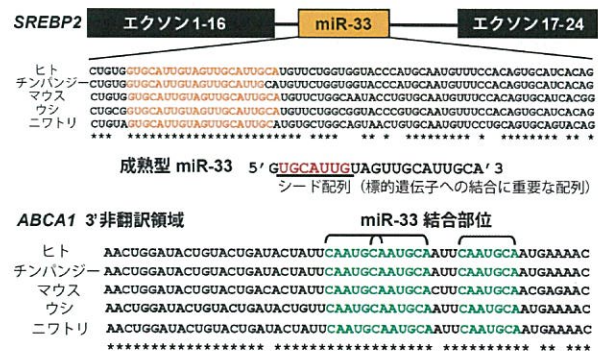
研究目的

動脈硬化は心筋梗塞や脳梗塞などの心血管病の主な原因である。我が国を含め全世界で心血管病が未だ主要な死因の一つである現状は、新たな動脈硬化治療法の開発が必要である。これまでに多くの研究者により動脈硬化形成におけるコレステロール代謝の重要性が明らかにされてきた。一方、近年、マイクロ RNA (miRNA) とよばれる蛋白に翻訳されない 20 塩基長程度の小さな RNA が個体において遺伝子発現を精巧に調節しており、さまざまな病態形成や疾患形成に関与することが明らかとされつつある。本研究は、コレステロール代謝に関わる miRNA を同定し、その機能を詳細に解明し、これらの知見を既存薬剤とは全く異なる新規動脈硬化治療法の開発へつなげることを目的とする。

研究手法および成果

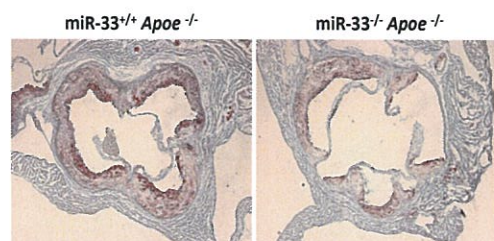
① miR-33 のコレステロール代謝における役割の解明

コレステロール代謝遺伝子を制御する転写因子である sterol regulatory element binding protein 2 (SREBP2) のイントロンにマイクロ RNA (miR)-33 が存在する。コレステロール輸送蛋白である ATP-binding cassette A1 (ABCA1) の 3' 非翻訳領域には miR-33 の結合配列が存在する(下図)。ABCA1 はいわゆる善玉コレステロールとされる HDL コレステロール (HDL-C) の形成に不可欠な分子であり、その遺伝子異常は低 HDL-C 血症および早期の動脈硬化形成を特徴とするタンジール病をきたす。miR-33 の生体での役割を明らかにするために miR-33 のない(欠損)マウスを作製した。miR-33 欠損マウスは、野生型マウスと比較し組織の ABCA1 発現上昇、アポリポ蛋白 A-1 (ApoA-I) に対するコレステロールの引き渡しの増加、血中 HDL-C の上昇を認めた。従って、miR-33 は ABCA1 を標的とし、その発現を抑制することにより HDL-C 形成を負に制御する miRNA であると考えられた (Horie T, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010)。



② miR-33 の動脈硬化形成における役割の解明

HDL-C 値は心血管病の発症と逆相関を示す。従って、miRNA-33 は動脈硬化形成に関与する可能性がある。miR-33 を欠損した動脈硬化モデルマウス (miR-33^{-/-} ApoE^{-/-}) を作製し、miR-33 のある動脈硬化モデルマウス (miR-33^{+/+} ApoE^{-/-}) との比較を行った。miR-33^{-/-} ApoE^{-/-} のマクロファージは ApoA-I および HDL-C に対するコレステロール引き渡しの増加を示した。miR-33^{-/-} ApoE^{-/-} は miR-33^{+/+} ApoE^{-/-} と比較し、血中 HDL-C の有意な上昇を示し、大動脈の動脈硬化病変の減少を認めた。(右図)。(Horie T, et al. *J Am Heart Assoc*. 2012 in press)。これらのことから、miR-33 の抑制はマクロファージのコレステロール引き渡し能の改善、血中 HDL-C 増加という機序を介した既存薬剤とは異なる新たな動脈硬化に対する治療戦略となりうると考えられた。



Banyu Foundation Research Grant 2010—生活習慣病領域—
研究成果最終報告書<発表実績/予定一覧>

施設・所属: 京都大学医学部附属病院探索医療センター探索医療臨床部 氏名 堀江 貴裕

	発表時期	発表学会または論文掲載/投稿誌
1	2012 年 11 月 3-7 日 (学会発表予定)	American Heart Association Annual Scientific Sessions 2012: MicroRNA-33 deficiency reduced atherosclerosis formation <i>in vivo</i> .
2	2012 年 7 月 19-20 日 (学会発表)	第 44 回日本動脈硬化学会 優秀ポスター賞受賞 MicroRNA-33 deficiency reduced atherosclerosis formation <i>in vivo</i> .
3	2012 年 4 月 13-15 日 (学会発表)	第 108 回日本内科学会 マイクロ RNA-33 は動脈硬化形成を制御する
4	2012 年 4 月 13-14 日 (学会発表)	第 49 回日本臨床分子医学会 マイクロ RNA-33 欠損は動脈硬化形成を抑制する
5	2012 年 3 月 16-18 日 (学会発表)	第 76 回日本循環器学会 MicroRNA-33 Regulates Atherosclerosis Formation
6	2011 年 6 月 14-18 日 (学会発表)	第 16 回国際 RNA 学会 第 13 回日本 RNA 学会 MicroRNA-33 encoded by an intron of <i>Srebp2</i> regulates HDL <i>in vivo</i>
7	2011 年 3 月 18-20 日 (学会発表)	第 75 回日本循環器学会 YIA 優秀賞受賞 (2011.3.11 発生の東日本大震災により中止) MicroRNA-33 Encoded by an Intron of <i>Srebp2</i> Regulates HDL <i>in vivo</i>
8	2011 年 3 月 18-20 日 (学会発表)	第 75 回日本循環器学会 (2011.3.11 発生の東日本大震災により中止) MiR-146a-induced Inhibition of Neuregulin1-ErbB4 Pathway may be Involved in Deterioration of Cardiotoxicity under Concurrent Chemotherapy with Doxorubicin and Trastuzumab
9	2010 年 11 月 13-17 日 (学会発表)	American Heart Association Annual Scientific Sessions 2010: MiR-146a-induced inhibition of the neuregulin-ErbB4 pathway may be involved in deterioration of cardiotoxicity under concurrent chemotherapy with doxorubicin and Trastuzumab.
1	2012 年 9 月 (論文発表)	Horie T , Baba O, Kuwabara Y, Chujo Y, Watanabe S, Kinoshita M, Horiguchi M, Nakamura T, Chonabayashi K, Hishizawa M, Hasegawa K, Kume N, Yokode M, Kita T, Kimura T, Ono K. MicroRNA-33-deficiency reduces the progression of atherosclerotic plaque in apoE ^{-/-} mice. <i>J Am Heart Assoc</i> . 2012 in press.
2	2012 年 9 月 (論文発表)	Takaya T, Nishi H, Horie T , Ono K, Hasegawa K. Roles of MicroRNAs and Myocardial Cell Differentiation. <i>Prog Mol Biol Tnasl Sci</i> . 2012; 111:139-152

3	2012 年 6 月 (論文発表)	Sowa N, Horie T , Kuwabara Y, Baba O, Watanabe S, Nishi H, Kinoshita M, Takanabe-Mori R, Wada H, Shimatsu A, Hasegawa K, Kimura T, Ono K. MicroRNA 26b encoded by the intron of small CTD phosphatase (SCP) 1 has an antagonistic effect on its host gene. <i>J Cell Biochem.</i> 2012 Nov;113(11):3455-65.
4	2011 年 12 月 (論文発表)	Wada H, Ura S, Kitaoka S, Satoh-Asahara N, Horie T , Ono K, Takaya T, Takanabe-Mori R, Akao M, Abe M, Morimoto T, Murayama T, Yokode M, Fujita M, Shimatsu A, Hasegawa K. Distinct characteristics of circulating vascular endothelial growth factor-A and C levels in human subjects. <i>PLoS One</i> 6(12):e29351:2011
5	2011 年 7 月 (論文発表)	Kuwabara Y, Ono K, Horie T , Nishi H, Nagao K, Kinoshita M, Watanabe S, Baba O, Kojima Y, Shizuta S, Imai M, Tamura T, Kita T, Kimura T. Increased microRNA-1 and microRNA-133a Levels in Serum of Patients with Cardiovascular Disease Indicate the Existence of Myocardial damage. <i>Circ Cardiovasc Genet.</i> 4(4):446-54:2011.
6	2011 年 2 月 (論文発表)	Nishi H, Ono K, Horie T , Nagao K, Kinoshita M, Kuwabara Y, Watanabe S, Takaya T, Tamaki Y, Takanabe-Mori R, Wada H, Hasegawa K, Iwanaga Y, Kawamura T, Kita T, Kimura T. MicroRNA-27a regulates beta cardiac myosin heavy chain gene expression by targeting thyroid hormone receptor beta2 in neonatal rat ventricular myocytes. <i>Mol Cell Biol.</i> 31(4):744-55:2011.
7	2010 年 10 月 (論文発表)	Horie T , Ono K, Horiguchi M, Nishi H, Nakamura T, Nagao K, Kinoshita M, Kuwabara Y, Marusawa H, Iwanaga Y, Hasegawa K, Yokode M, Kimura T, Kita T. MicroRNA-33 encoded by an intron of <i>Srebp2</i> regulates HDL in vivo. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 107(40):17321-6:2010
8	2010 年 10 月 (論文発表)	Kinoshita M, Ono K, Horie T , Nagao K, Nishi H, Kuwabara Y, Takanabe-Mori R, Hasegawa K, Kita T, Kimura T. Regulation of adipocyte differentiation by serotonin (5-HT), 5-HT type 2A receptor (5-HT _{2A} R), and 5-HT _{2C} R and involvement of microRNA-448-mediated repression of KLF5. <i>Mol Endocrinol.</i> 24(10):1978-87:2010
9	2010 年 9 月 (論文発表)	Horie T , Ono K, Nishi H, Nagao K, Kinoshita M, Watanabe S, Kuwabara Y, Nakashima Y, Takanabe-Mori R, Nishi E, Hasegawa K, Kita T, Kimura T. Acute Doxorubicin Cardiotoxicity is Associated with miR-146a-induced Inhibition of the Neuregulin-ErbB Pathway. <i>Cardiovascular Res.</i> 87(4):656-64:2010