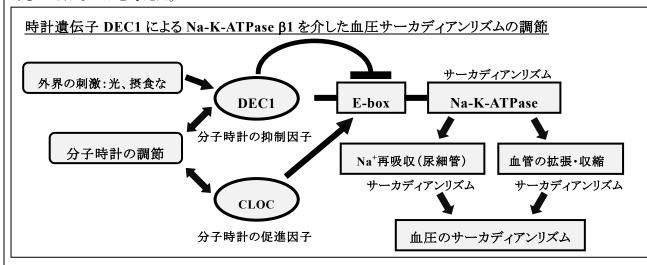
Banyu Foundation Research Grant 2011-生活習慣病領域一研究成果報告書(最終)〈概要〉

所	属	広島大学病院 再生医療部
氏	名	中島 歩
研 究 テーマ		DEC1 による血圧サーカディアンリズムの調節

- · 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- · 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

分子時計の促進因子である CLOCK/BMAL1 ヘテロ二重体は、PER, CRY, DEC1 などの時計遺伝子プロモーター上の転写調節領域 (E-box) に結合して転写を促進し、合成されたこれらのタンパクは核に移行して CLOCK/BMAL1 の転写抑制を引き起こす。この転写の促進と抑制の繰り返しが 24 時間の周期を作り出す仕組みである。PER および CRY が E-box に直接結合できないのに対し、DEC1 は E-box に直接結合できる (Nakashima A, et al. Mol Cell Biol. 28: 4080-92, 2008)。そこで、DEC1 が直接制御している遺伝子を網羅的に選定するため、抗 DEC1 抗体を用いて Genome-wide chromatin immunoprecipitation (ChIP)-on-chip assay を行ったところ、Na-K-ATPase 遺伝子のプロモーター領域にDEC1 タンパクが結合することを見出した。Na-K-ATPase は血管平滑筋の収縮、尿細管における Na 再吸収、心拍出量の増加を介して血圧を調節しており (Nature 300: 650-2, 1982)、Na-K-ATPase の発現量に 24 時間周期のリズム(サーカディアンリズム)を持つことが、血圧が日内変動をきたす原因の一つであるのではないかと考えた。



① Na-K-ATPase 遺伝子のプロモーター領域にある E-box の転写活性は分子時計の促進因子である CLOCK/BMAL1で上昇し、上昇した転写活性は抑制因子である CRY, DEC1で完全に抑制された。② 経時的に採取したマウスの大動脈・腎臓・心臓において Na-K-ATPase の発現レベルは夕方をピークとする 24 時間のリズム形成を示した。③ Dec1 ヴマウスでは野生型マウスと比較して大動脈・心臓・腎臓における Na-K-ATPase の発現量が上昇し、逆に促進型時計遺伝子である CLOCK の mutant マウスでは Na-K-ATPase の発現量は低下した。④ Dec1 ヴマウスでは野生型マウスと比較して有意に血圧が低下し、逆に、Clock mutant マウスでは血圧が上昇していた。さらに、テレメトリー自動血圧装置を用いた検討でも Dec1 ヴマウスでは野生型マウスと比較して有意に血圧が低下していることを確認した。⑤ 野生型マウスと比較して Dec1 マウスの Na 再吸収量には変化を認めず、ノルアドレナリン、アルドステロン値にも変化を認めなかった。以上から、DEC1 および CLOCK は血管および心筋における Na-K-ATPase を制御することで、血圧の日内変動を調節していることが示唆された。

Banyu Foundation Research Grant 2011 — 生活習慣病領域 — 研究成果報告書(最終)〈発表実績/予定一覧〉

所 属	広島大学病院 再生医療部
氏 名	中島 歩

1. 論文発表実績

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 掲載年次順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。

著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。 なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。 国内外雑誌を問わない。 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 Ozaki N, Noshiro M, Kawamoto T, Nakashima A, Honda K, Fukuzaki-Dohi U, Honma S, Fujimoto K, Tanimoto K, Tanne K, Kato Y. Regulation of basic helix-loop-helix transcription factors Dec1 and Dec2 by RORα and their roles in adipogenesis. Genes Cells. 17:109-21, 2012(査読有) Honda KK, Kawamoto T, Ueda HR, Nakashima A, Ueshima T, Yamada RG, Nishimura M, Oda R, Nakamura S, Kojima T, Noshiro M, Fujimoto K, Hashimoto S, Kato Y. Different circadian expression of major matrix-related genes in various types of 2 cartilage: modulation by light-dark conditions. J Biochem. in press. (査読有) 3 4

2. 学会発表実績

- ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。
- ・ 国内外を問わない。
- ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2013年7月6日	第五回 腎疾患と高血圧研究会 中島 歩、東 幸仁、正木 崇生、河本 健、加藤 幸夫 時計遺伝子 DEC1 による血圧日内変動の調節 (研究賞を受賞)
2		
3		
4		
3.	投稿、発表予定	
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2013 年 11 月頃	投稿予定
2		
3		
4		