

Banyu Foundation Research Grant 2012—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	東京大学 大学院医学系研究科 循環器内科
氏 名	武田 憲彦
研究テーマ	プラーク安定化における HIF-2 α 依存的炎症抑制機構の解析

- ・ 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)

本研究では、血管機能制御における HIF- α 標的遺伝子 VEGF の役割、および血管トーン制御において HIF- α を介する低酸素シグナルが果たしている役割につき解析を行い、下記の知見を得た。

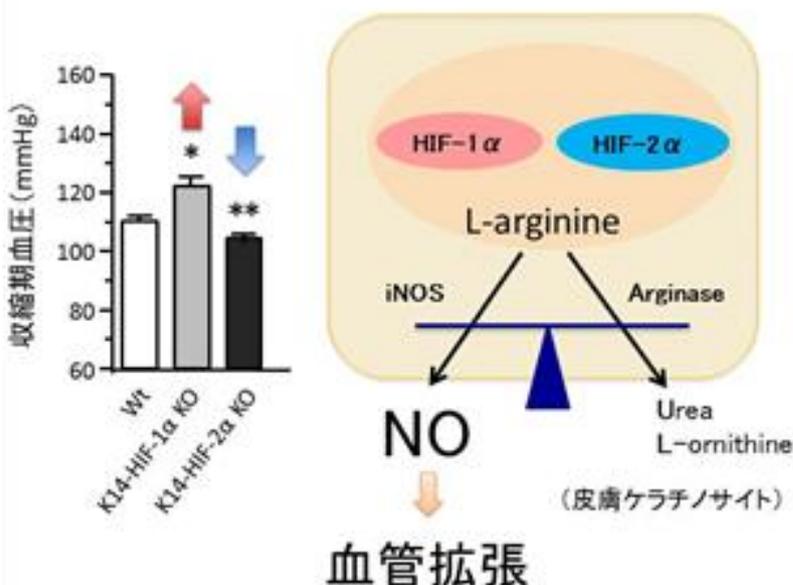
1. 血管内皮細胞における VEGF on/off 調節機構の解析

血管新生、血管内皮細胞の増殖において VEGF は中心的な役割を果たしている。VEGF は血管内皮細胞の増殖を促す一方、未熟な血管、組織浮腫を引き起こすことから、その作用の on/off 調節は極めて重要である。血管内皮細胞においては、可溶性 Flt1 が分泌され VEGF 発現を制御するが、これまでその調節機構は明らかでは無かった。可溶性 Flt1 は膜型 Flt1 の splice variant として産生するが、その過程では Flt1 遺伝子の intron 13 領域が重要な役割を果たしている。申請者らは VEGF により intron 13 領域の mRNA 安定化が引き起こされ、splice variant (sFlt1) 産生を増加させる機構を明らかにした (corresponding author として論文 #6 (*FEBS Let* 2012) として発表)。

2. 血圧調節における皮膚ケラチノサイト HIF- α スwitching の役割

皮膚ケラチノサイトは血管拡張物質 (nitric oxide, NO) を産生することで血管トーンを調節している。申請者はこれまでマクロファージにおける HIF- α スwitching がマクロファージ由来の NO 産生の on/off 制御に関わっていることを明らかにしてきた (*Gene Dev* 2010)。本研究では引き続き、皮膚ケラチノサイトにおける HIF- α スwitching の役割について解析すべく、ケラチノサイト特異的 (K14-cre) HIF-1 α 、HIF-2 α 欠損マウスを作成した。興味深いことに、HIF-1 α 欠損マウスにおいては安静時から血圧上昇を認め、一方、HIF-2 α 欠損マウスでは血圧が低下していた。更に HIF-2 α 欠損マウスにおいては AngII 負荷による血圧上昇も減弱しており、心臓の線維化が抑制されていた。以上より、皮膚ケラチノサイトにおける HIF- α スwitching が、NO 産生の on/off 制御を介して血圧調節において重要な役割を果たしていることを明らかにした (論文 #5 (*PNAS* 2013) として発表)。

血圧調節における HIF- α スwitching



Banyu Foundation Research Grant 2012—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	東京大学 大学院医学系研究科 循環器内科
氏 名	武田 憲彦

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> 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。
1	Abe H, Iguchi N, Utanohara Y, Inoue K, Takamisawa I, Seki A, Tanizaki K, <u>*Takeda N</u> , Tohbaru T, Asano R, Nagayama M, Takayama M, Umemura J, Sumiyoshi T and Tomoike H. Noninvasive diagnosis of coronary artery disease by ¹²³ I-BMIPP/ ²⁰¹ TlCl dual myocardial SPECT in patients with heart failure. <i>International Journal of Cardiology</i> (in press).
2	Takemoto K, Hatano E, Iwaisako K, Takeiri M, Noma N, Ohmae S, Toriguchi K, Tanabe K, Seo S, Taura K, Machida K, <u>*Takeda N</u> , Uemoto S and Asagiri M. Necrostatin-1 protects against reactive oxygen species (ROS)-induced hepatotoxicity in acetaminophen-caused acute liver failure. <i>FEBS Open Bio</i> (in press).
3	Ruthenborg RJ, Ban JJ, Kim JW, Wazir A, <u>*Takeda N</u> , Kim JW. Regulation of Wound Healing and Fibrosis by Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factor-1. <i>Mol Cells</i> . 2014 Jun 24. [Epub ahead of print]
4	Yamagata K, Goto Y, Nishimasu H, Morimoto J, Ishitani R, Dohmae N, <u>* Takeda N</u> , Nagai R, Komuro I, Suga H, Nureki O. Structural Basis for Potent Inhibition of SIRT2 Deacetylase by a Macrocyclic Peptide Inducing Dynamic Structural Change.
5	Cowburn AS, <u>* Takeda N</u> , Boutin AT, Kim JW, Sterling J, Nakasaki M, Southwood M, Goldrath AW, Jamora C, Nizet V, Chilvers E and Johnson RS. HIF isoforms in the skin differentially regulate systemic arterial pressure.
6	Saito T, <u>* Takeda N</u> , Amiya E, Nakao T, Abe H, Semba H, Soma K, Koyama K, Hosoya Y, Imai Y, Isagawa T, Watanabe M, Manabe I, Komuro I, Nagai R, Maemura K. VEGF-A Induces its Negative Regulator, Soluble Form of VEGFR-1, by Modulating its Alternative Splicing.
7	Amiya E, Watanabe M, <u>* Takeda N</u> , Saito T, Shiga T, Hosoya Y, Nakao T, Imai Y, Manabe I, Nagai R, Komuro I, Maemura K. Angiotensin II Impairs Endothelial Nitric Oxide Synthase Bioavailability under Free Cholesterol-Enriched Conditions via Intracellular Free
8	Semba H, Sawada H, Uejima T, <u>* Takeda N</u> , Soma K, Abe H, Yamashita T and Nagai R. Basic Echocardiographic Features of Patients with Latent Left Ventricular Outflow Tract Obstruction without Left Ventricular Hypertrophy.
9	Nakao T, Watanabe H, <u>* Takeda N</u> , Takanashi S, Nagai R. The efficacy of real-time three-dimensional transoesophageal echocardiography in detecting unicuspid aortic valve. <i>Eur Heart J Cardiovasc Imaging</i> . 2012 Nov;13(11):966. (corresponding author)

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	2014.3.22	第 78 回日本循環器学会 武田 憲彦 心血管リモデリングにおける低酸素シグナル
2	2013.12.3	第 36 回日本分子生物学会ワークショップ 武田 憲彦 細胞の低酸素センサーと代謝調節
3	2013.10.12	第 34 回日本肥満学会シンポジウム 武田 憲彦 生活習慣病、心血管リモデリングにおける低酸素ストレスの役割
4	2013.10.31	第一回がんと代謝研究会 武田 憲彦 M1・M2 マクロファージ代謝調節における HIF- α の役割
	2013.2.20	酸素医学コアセンター特別セミナー(東北大学創生応用医学研究センター) 武田 憲彦 HIF- α を介する炎症と低酸素シグナルの制御機構
	2012.12.12	第 35 回日本分子生物学会年会 ワークショップ 武田 憲彦 “マクロファージ低酸素応答におけるエピジェネティック調節機構の役割”
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		