

## 研究助成 2016—生活習慣病領域—

## 研究成果報告書(最終) &lt;概要&gt;

所 属	東京大学大学院医学系研究科 ユビキタス予防医学講座
氏 名	上田和孝
研究テーマ	エストロゲンの動脈硬化抑制作用に関わる新たなメカニズムの解明

- ・ 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)

## 【研究目的】

女性における虚血性心疾患や脳卒中等の動脈硬化性疾患の発症頻度は、閉経後に急速に増加するため、主要な女性ホルモンであるエストロゲンが動脈硬化の形成過程に密接に関与している可能性が示唆される。私たちは予備検討において、新たに樹立した遺伝子改変マウスを用いて、動脈硬化促進につながる①**肥満・糖尿病等の代謝異常の発症に、エストロゲン受容体の新たなシグナル経路が関わっていること**、またトランスクリプトーム解析から、血管内皮傷害後に、過去に報告のない②**「血管の褐色脂肪化」ともいえる現象が観察され、それがエストロゲンにより制御されている可能性**を見出した。本研究ではこれらの結果をさらに深く追及し、エストロゲンシグナルが動脈硬化の形成過程に関わるメカニズムを解明することを目的として開始された。

## 【研究手法・結果】

## ①エストロゲン rapid, non-genomic シグナルと代謝恒常性維持システム

私たちが樹立した、エストロゲン受容体(ER) $\alpha$  の rapid, non-genomic シグナル経路を特異的にブロックした遺伝子改変マウスにおいては、顕著な体重増加と耐糖能異常が認められた。代謝チャンバーを用いた検討で、本マウスではエネルギー代謝と自発的活動性の両方が低下していた。さらに本マウスでは寒冷環境での体温低下が顕著であり、熱産生能が大きく低下していることが分かった。

続いて、脳視床下部組織を用いたリン酸化キナーゼアレイによるプロファイリングを行い、本マウスの視床下部においてエネルギー代謝異常と深く関わる AMPK や Akt のリン酸化が増加していることを見出した。さらに本マウスの視床下部において、**主要な脱リン酸化タンパクである PP2A の活性が低下していることが分かった**。本マウスの脳内で PP2A を活性化させると、視床下部における Akt や AMPK のリン酸化が抑制され、エネルギー代謝と自発的活動性が増加し、肥満と耐糖能異常が著明に改善した。

## ②エストロゲンの抗動脈硬化作用における血管の褐色脂肪化の意義

血管組織を用いた cDNA マイクロアレイ解析で、血管傷害によって UCP1 等の褐色脂肪マーカーが顕著に増加し、その変化はエストロゲンによって強固に抑制されていた。免疫染色により血管傷害後の UCP1 の増加は血管周囲脂肪組織(perivascular adipose tissue; PVAT)で生じていることを同定した。次に PVAT のみを用いて RNA シーケンスを行うと、やはりエストロゲンによって褐色マーカー遺伝子群が強力に抑制されていた。さらに、血管傷害後の PVAT ではマクロファージや炎症性サイトカインのマーカー遺伝子が上昇しており、これらの結果から **PVAT 褐色化と炎症の関連性が疑われたため**、今後、PVAT 褐色化が炎症の進展や血管リモデリングにもたらす影響について検討を進める予定である。

## 【研究成果】

本研究から、まず①エストロゲンによるエネルギー代謝調節機構として、視床下部における ER $\alpha$  の rapid, non-genomic シグナル経路が脳視床下部の PP2A の活性化を介して、AMPK や Akt のリン酸化を抑制することで、肥満や糖尿病の発症抑制に関与している可能性が示された。本研究成果は代謝内分泌学分野のトップジャーナルの一つである *Diabetes* に発表した(in press)。さらに②トランスクリプトーム解析により、血管内皮傷害後に「**PVAT 褐色化**」という、これまで報告のない現象を観察し得た。エストロゲンは PVAT 褐色化を強固に制御しており、エストロゲンの抗動脈硬化作用の新たなメカニズムの発見につながる可能性があると考え、今後さらに検討を重ねる予定である。

## 研究助成 2016—生活習慣病領域—

## 研究成果報告書(最終) &lt;発表実績/予定一覧&gt;

所 属	東京大学大学院医学系研究科 ユビキタス予防医学講座
氏 名	上田和孝

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>国内外雑誌を問わない。</li> <li>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。</li> <li>欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>
1	<u>Kazutaka Ueda</u> , Eiki Takimoto, Qing Lu, Panyen Liu, Nobuaki Fukuma, Yusuke Adachi, Ryo Suzuki, Shengpu Chou, Wendy Baur, Mark J. Aronovitz, Andrew S. Greenberg, Issei Komuro, Richard H. Karas. Membrane-Initiated Estrogen Receptor Signaling Mediates Metabolic Homeostasis via Central Activation of Protein Phosphatase 2A. <i>Diabetes</i> . 2018 in press 査読有
2	Jin Komuro, <u>Kazutaka Ueda</u> , Mitsunobu Kaneko, Shuya Nitta, Masashi Kasao, Munehiro Yokoyama. Various Cardiac Abnormalities Caused by Bacterial Myocarditis. <i>International Heart Journal</i> . 2018;59(1):229-232. 査読有
3	<u>上田和孝</u> エストロゲンによる脂肪細胞の褐色化を介した代謝恒常性維持機構の解明 <i>産科と婦人科</i> 85(3): 347-349, 2018 依頼寄稿のため査読無
4	Qing Lu, Gavin R. Schnitzler, Caroline S. Vallaster, <u>Kazutaka Ueda</u> , Stephanie Erdkamp, Christine E. Briggs, Lakshmanan K. Iyer, Iris Z. Jaffe, Richard H. Karas. Unliganded estrogen receptor alpha regulates vascular cell function and gene expression. <i>Molecular and Cellular Endocrinology</i> . 442, 12-23, 2017 査読有
5	Yusuke Adachi, Osamu Kinoshita, Masaru Hatano, Yukako Shintani, Noritsugu Naito, Mitsutoshi Kimura, Kan Nawata, Daisuke Nitta, Hisataka Maki, <u>Kazutaka Ueda</u> , Eisuke Amiya, Eiki Takimoto, Issei Komuro and Minoru Ono. Successful bridge to recovery in fulminant myocarditis using a biventricular assist device: a case report. <i>J Med Case Rep</i> . 2017 Oct 24;11(1):295. doi: 10.1186/s13256-017-1466-1. 査読有
6	Qing Lu, Gavin R. Schnitzler, <u>Kazutaka Ueda</u> , Lakshmanan K. Iyer, Olga I. Diomedea, Tiffany Andrade, Richard H. Karas. ER Alpha Rapid Signaling Is Required for Estrogen Induced Proliferation and Migration of Vascular Endothelial Cells. <i>PLOS ONE</i> . 11(4):e0152807, 2016 査読有
7	<u>Kazutaka Ueda</u> , Masashi Kasao, Motoaki Shimamura, Hironori Haruta, Shuya Nitta, Mitsunobu Kaneko, Yukari Uemura, Hiroyuki Morita, Issei Komuro, Tetsuro Shirai. Impact of Oral Treatment on Physical Function in Older Patients Hospitalized for Heart Failure: A Randomized Clinical Trial. <i>PLOS ONE</i> . 11(12): e0167933, 2016 査読有

8	Sonoko Maemura, Eisuke Amiya, Hikari Seki, <b>Kazutaka Ueda</b> , Daisuke Nitta, Teruhiko Imamura, Masae Uehara, Takayuki Kawata, Masafumi Watanabe, Masaru Hatano, Koichiro Kinugawa, Issei Komuro. Endomyocardial fibrosis associated with apical calcification and high uptake in myocardial imaging with gallium-67 scintigram. <i>Circulation Journal</i> . 80, 2053-2055, 2016 査読有
9	<b>Kazutaka Ueda</b> , Nobuaki Fukuma, Eiki Takimoto. Hydrogen Sulfide, a Potential Cardioprotective Gas Activating a Life Span Regulator. <i>International Heart Journal</i> . 57, 393-394, 2016 査読有
10	<b>Kazutaka Ueda</b> , Osamu Tagusari, Masashi Kasao. Cystic Tumor of the Atrioventricular Node: Can an Electrophysiological Study Predict Sudden Death? <i>EP Europace</i> . 18, 1334, 2016 査読有
11	Akito Nakagawa, Atsuhiko T. Naito, Tomokazu Sumida, Seitaro Nomura, Masato Shibamoto, Tomoaki Higo, Katsuki Okada, Taku Sakai, Akihito Hashimoto, Yuki Kuramoto, Toru Oka, Jong-Kook Lee, Mutsuo Harada, <b>Kazutaka Ueda</b> , Ichiro Shiojima, Florian P. Limbourg, Ralf H. Adams, Tetsuo Noda, Yasushi Sakata, Hiroshi Akazawa & Issei Komuro. Activation of endothelial $\beta$ -catenin signaling induces heart failure. <i>Scientific Reports</i> . 6: doi:10.1038/srep25009, 2016 査読有
12	Jin Komuro, Mitsunobu Kaneko, <b>Kazutaka Ueda</b> , Shuya Nitta, Masashi Kasao, Tetsuro Shirai Adrenal insufficiency causes life-threatening arrhythmia with prolongation of QT interval. <i>Heart and Vessels</i> . 31, 1003-1005, 2016 査読有

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2016 年	日本心血管内分泌代謝学会学術集会 <u>上田和孝</u> 、瀧本英樹、Richard H. Karas、小室一成 エストロゲン受容体 Rapid, non-genomic シグナル経路による代謝恒常性の制御
2	2016 年	日本臨床分子医学会学術集会 学術奨励(YIA)セッション <u>上田和孝</u> 、瀧本英樹、Richard H. Karas、小室一成 エストロゲン受容体 Rapid, non-genomic シグナル経路による代謝恒常性の制御
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2018 年	第 22 回 日本心不全学会学術集会
2	2018 年	第 2 回 日本循環器学会基礎研究フォーラム