

研究助成 2018－生活習慣病領域－

研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科内臓機能生理学
氏 名	井上 剛
研 究 テーマ	迷走神経刺激を介した動脈硬化進展抑制について

- ・ 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：我々はこれまでに迷走神経刺激による（特にアセチルコリン受容体を介した）腎臓保護メカニズムに関して、世界をリードする研究を行ってきた(Inoue et al. J Clin Invest 2016, Abe, Inoue et al. Nat Neurosci 2017, co-first, Inoue, et al. Kidney Int 2019, Uni, Inoue et al. Sci Rep 2020, corresponding)。本研究では、これまでにほとんど明らかにされていない血管内皮でのアセチルコリン受容体の役割について解析を行った。

研究手法および成果：本研究での主な成果は下記の通りである。

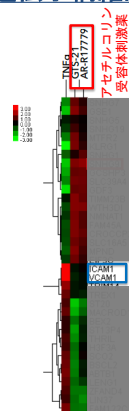
1. 血管内皮細胞にアセチルコリン受容体刺激を行うと、動脈硬化初期病巣形成に重要な単球接着誘導が抑制される
2. 血管内皮をアセチルコリン受容体刺激した後、遺伝子網羅的解析（RNA-seq）を行い、血管内皮におけるアセチルコリン受容体を介して発現誘導される遺伝子群を同定（図左）
3. 2で見出した遺伝子群の中で、これまでに動脈硬化との関連が報告されていない遺伝子の発現調整を行い、機能解析を行うことで、新規の動脈硬化進展因子（ノンコーディング RNA (X)）を同定（図右）

以上のように、本研究を通して、血管内皮上のアセチルコリン受容体を介して調整される、新たな動脈硬化進展因子を同定することができた。

我々はこれまでにクロマチン立体構造変化を介した新規の転写メカニズムを血管内皮細胞を用いて解明してきている(Inoue et al. Genome Biol 2014, Maejima, Inoue et al. PLOS One 2014, co-first, Higashijima, Inoue et al. EMBO J 2020)。今後、今回新規に見出したノンコーディング RNA(X)の生体内での機能解明や発現調整メカニズム解析を行うことで、全く新しい動脈硬化進展メカニズムを解明することを目指す。

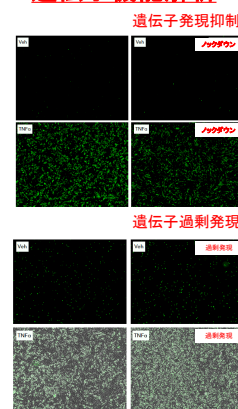
これまでに報告のない新規の動脈硬化促進因子 (ノンコーディングRNA)を同定

遺伝子網羅的解析



血管内皮細胞(HUVEC)を用いて、炎症刺激(TNF)およびアセチルコリン受容体刺激をした後、遺伝子発現網羅的解析(RNA-seq)を行い、アセチルコリン受容体を介して発現が調節される遺伝子群を同定

遺伝子機能解析



ノンコーディングRNA(X)の発現抑制にて単球の接着誘導は低下し、過剰発現によって接着誘導は亢進することを発見

研究助成 2018 – 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	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科内臓機能生理学
氏	名	井上 剛

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。

1	Uni R, <u>Inoue T</u> [#] , Nakamura Y, Fukaya D, Hasegawa S, Wu CH, Fujii R, Surattichaiyakul B, Peerapanyasut W, Ozeki A, Akimitsu N, Wada Y, Nangaku M, Inagi R. #Corresponding author. Vagus nerve stimulation even after injury ameliorates cisplatin-induced nephropathy via reducing macrophage infiltration. <i>Sci Rep</i> , 10(1):9472, 2020 (査読あり)
2	Nakamura Y, <u>Inoue T</u> [#] . #Corresponding author. Neuroimmune communication in kidney. <i>JMA Journal</i> , 3(3):164-174, 2020 (査読あり)
3	Higashijima Y, Matsui Y, Shimamura T, Nakaki R, Nagai N, Tsutsumi S, Abe Y, Link VM, Osaka M, Yoshida M, Watanabe R, Tanaka T, Taguchi A, Miura M, Ruan X, Li G, <u>Inoue T</u> , Nangaku M, Kimura H, Furukawa T, Aburatani H, Wada Y, Ruan Y, Glass CK, Kanki Y. Coordinated demethylation of H3K9 and H3K27 is required for rapid inflammatory responses of endothelial cells. <i>EMBO J</i> , 39(7):e103949, 2020 (査読あり)
4	Uni R, Abe C, Inagi R and <u>Inoue T</u> [#] . #Corresponding author. Role of the nervous system in acute kidney injury. <i>Acute Kidney Injury and Regenerative Medicine</i> . Yoshio Terada, Takashi Wada, Kent Doi (Eds.) Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2020. p.297-316. (査読あり)
5	Maekawa H, <u>Inoue T</u> , Ouchi H, Jao TM, Inoue R, Nishi H, Fujii R, Ishidate F, Tanaka T, Tanaka Y, Hirokawa N, Nangaku M, Inagi R. Mitochondrial Damage Causes Inflammation Via cGAS-STING Signaling in Acute Kidney Injury. <i>Cell Reports</i> , 29(5):1261-1273, 2019 (査読あり)
6	Hasegawa S, <u>Inoue T</u> [#] and Inagi R. #Corresponding author. Neuroimmune interactions and kidney disease. <i>Kidney Res Clin Pract</i> , 38(3):282-294, 2019 (査読あり)
7	<u>Inoue T</u> , Maekawa H, Inagi R. Organelle crosstalk in the kidney. <i>Kidney Int</i> , 95(6):1318-1325, 2019 (査読あり)
8	Jao T, Nangaku M, Wu CW, Sugahara M, Saito H, Maekawa H, Ishimoto Y, Aoe M, <u>Inoue T</u> , Tanaka T, Staels B, Mori K and Inagi R. ATF6 α downregulation of PPAR α promotes lipotoxicity-induced tubulointerstitial fibrosis. <i>Kidney Int</i> , 95(3):577-589, 2019 (査読あり)
9	<u>Inoue T</u> , Abe C, Kohro T, Tanaka S, Huang L, Yao J, Zheng S, Ye H, Inagi R, Stornetta RL, Rosin DL, Nangaku M, Wada Y, Okusa MD. Non-canonical cholinergic anti-inflammatory pathway-mediated activation of peritoneal macrophages induces Hes1 and blocks ischemia/reperfusion injury in the kidney. <i>Kidney Int</i> , 95(3):563-576, 2019 (査読あり)

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	2020 年 9 月	第 93 回日本生化学会大会、井上剛、自律神経系による炎症制御におけるマクロファージの役割（招待講演）
2	2020 年 8 月	第 63 回日本腎臓学会学術大会、井上剛、Neuro-immune systems-mediated renal protection mechanism（大島賞受賞講演）
3	2020 年 3 月	第 97 回日本生理学会大会、井上剛、Neuro-immune axis on kidney disease（招待講演）
4	2019 年 12 月	第 42 回日本分子生物学学会年会、井上剛、Neural-renal linkage through the immune system（招待講演）
5	2019 年 9 月	第 92 回日本生化学会大会、井上剛、Renal protective effect through nervous and immune systems（招待講演）
6	2019 年 6 月	第 62 回日本腎臓学会学術大会、井上剛、急性腎障害における脳腎連関（招待講演）
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2021 年 3 月	第 126 回日本解剖学会総会・全国学術集会、井上剛、自律神経－免疫系を介した抗炎症メカニズム（招待講演）