

第 9 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（追加助成）<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、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。（図表、写真などの貼付を含む）

【研究目的】

迷走神経刺激を介した動脈硬化進展抑制について研究を進める中で、アセチルコリン受容体刺激によって発現調整される因子に着目し機能評価を行うことで、これまでに報告のない新規の動脈硬化促進因子（長鎖ノンコーディング RNA(X)）を見出すことができた。図 A に示すように血管内皮細胞において、本因子の発現調節を行うことで、単球接着が制御されることが明らかとなった。

現時点では本因子の生体内での機能は明らかではなく、その発現調節メカニズムも明らかとなっていない。そこで、本追加助成により引き続き下記の研究を行い、全く新しい動脈硬化進展メカニズムの解明を目指した。

【研究手法】

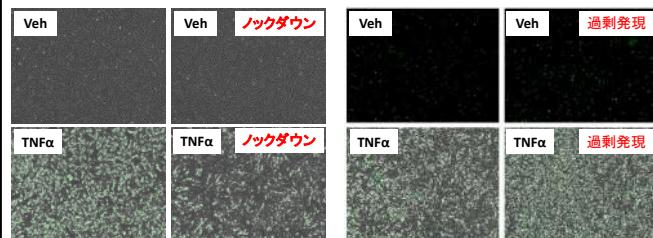
長鎖ノンコーディング RNA(X) (lncRNA(X)) のノックアウトマウスを作製し、動脈硬化進展における機能の検証を行った。また、本因子がどのようにして発現調整されるかのメカニズムを解明するために、血管内皮細胞 (HUVEC) におけるノックダウン下での遺伝子網羅的解析 (RNA-seq) を施行した。

【研究成果】

図 B に示すように全身性に lncRNA(X)を欠損させること（ヘテロマウスにおいても）によって、動脈硬化の進展が抑制される結果が得られた。既に lncRNA(X) flox マウスの作製を開始しており、今後、血管内皮特異的 lncRNA(X)ノックアウトマウスを作製し、血管内皮細胞における lncRNA(X) の機能の評価を行う。また、血管内皮細胞 (HUVEC) を用いて lncRNA(X)のノックダウン下で遺伝子網羅的解析 (RNA-seq) を行った。これにより、lncRNA(X)によって、血管内皮細胞間接着や、DNA 複製が制御されていることが明らかとなった。今後さらなる解析を進め、lncRNA(X)を介した血管内皮健常性維持機構の解明を目指す。

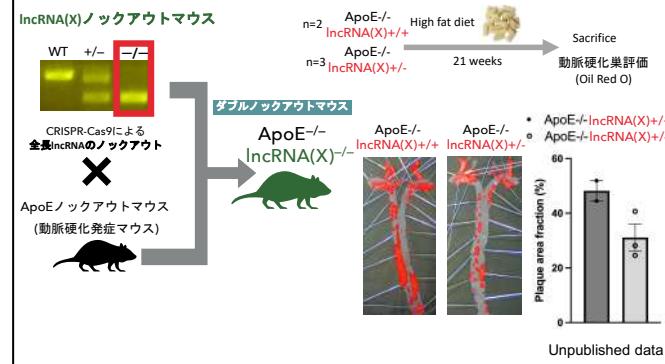
図A 見出したノンコーディングRNA(X)を発現調節することにより単球の接着が有意に変化する

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



→ 新規の動脈硬化促進因子と考えられた Unpublished data

図B 長鎖ノンコーディングRNA (X) ノックアウト（ヘテロ）によって動脈硬化進展が抑制される



第 9 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（追加助成）<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。
- 論文 PDF添付ありとなしに分けてリストを作成のこと。
- 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 <論文 PDF添付あり>

1	Wu CH, <u>Inoue T</u> [#] , Nakamura Y, Uni R, Hasegawa S, Maekawa H, Sugahara M, Wada Y, Tanaka T, Nangaku M, Inagi R. #Corresponding author. Activation of α_7 nicotinic acetylcholine receptors attenuates monocyte–endothelial adhesion through FUT7 inhibition. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> , 590:89-96, 2022 (査読あり)
2	<u>Inoue T</u> [#] . #Corresponding author. Neuroimmune system-mediated renal protection mechanisms. <i>Clin Exp Nephrol</i> , 25:915–924, 2021 (査読あり)
3	Hasegawa S, <u>Inoue T</u> [#] , Nakamura Y, Fukaya D, Uni R, Wu CH, Fujii R, Peerapanyasut W, Taguchi A, Kohro T, Yamada S, Katagiri M, Ko T, Nomura S, Ozeki NA, Susaki EA, Ueda HR, Akimitsu N, Wada Y, Komuro I, Nangaku M, and Inagi R. #Corresponding author. Activation of sympathetic signaling in macrophages blocks systemic inflammation and protects against renal ischemia/reperfusion injury. <i>J Am Soc Nephrol</i> , 32 (7) 1599-1615, 2021 (査読あり)

② <論文 PDF添付なし>

1	<u>Inoue T</u> [*] , Nakamura Y*, Tanaka S, Kohro T, Li LX, Huang L, Yao J, Kawamura S, Inoue R, Nishi H, Fukaya D, Uni R, Hasegawa S, Inagi R, Umene R, Wu CH, Ye H, Bajwa A, Rosin DL, Ishihara K, Nangaku M, Wada Y and Okusa MD. *Equally contributed. Bone marrow stromal cell antigen-1 (CD157) regulated by sphingosine kinase 2 mediates kidney fibrosis. <i>Front Med (Lausanne)</i> , 9:993698, 2022 (査読あり)
2	Tanaka S, Zheng S, Kharel Y, Fritzemeier RG, Huang T, Foster D, Poudel N, Goggins E, Yamaoka Y, Rudnicka KP, Lipsey JE, Radel HV, Ryuh SM, <u>Inoue T</u> , Yao J, Rosin DL, Schwab SR, Santos WL, Lynch KR, Okusa MD. S1P signaling in perivascular cells enhances inflammation and fibrosis in the kidney. <i>Science Transl Med</i> , 14(658):eabj2681, 2022 (査読あり)
3	Yamamoto K, Hosogaya N, <u>Inoue T</u> , Jounai K, Tsuji R, Fujiwara D, Yanagihara K, Izumikawa K, Mukae H. Efficacy of <i>Lactococcus lactis</i> strain plasma (LC-Plasma) in easing symptoms in patients with mild COVID-19: protocol for an exploratory, multicentre, double-blinded, randomised controlled trial (PLATEAU study). <i>BMJ Open</i> , 12(9):e061172, 2022 (査読あり)
4	Yoshioka K, Hirakawa Y, Kurano M, Ube Y, Ono Y, Kojima K, Iwama T, Kano K, Hasegawa S, <u>Inoue T</u> , Shimada T, Aoki J, Yatomi Y, Nangaku M, Inagi R. Lysophosphatidylcholine mediates fast decline in kidney function in diabetic kidney disease. <i>Kidney Int</i> , 101(3):510-526, 2022 (査読あり)
5	Fujii R, Hasegawa S, Maekawa H, <u>Inoue T</u> , Yoshioka K, Uni R, Ikeda Y, Nangaku M, Inagi R. Decreased IFT88 expression with primary cilia shortening causes mitochondrial dysfunction in cisplatin-induced tubular injury. <i>Am J Physiol Renal Physiol</i> , 321(3):F278-F292, 2021 (査読あり)
6	Tanaka S, Abe C, Abbott SB, Zheng S, Yamaoka Y, Lipsey JE, Skrypnyk NI, Yao J, <u>Inoue T</u> , Nash WT, Stornetta DS, Rosin DL, Stornetta RL, Guyenet PG, Okusa MD. Vagus nerve stimulation activates two distinct neuro-immune circuits converging in the spleen to protect mice from kidney injury. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> , 118(12):e2021758118, 2021 (査読あり)

2. 学会発表実績		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2022年12月	第12回腎不全研究会、井上剛、自律神経制御による腎臓病進展抑制メカニズム（指定講演）
2	2022年11月	第52回日本腎臓学会西部学術大会、井上剛、AKIと神経系のInteraction（シンポジウム）
3	2022年7月	第67回日本透析医学会学術集会・総会、井上剛、AKIでの脳腎連関（シンポジウム）
4	2022年6月	第65回日本腎臓学会学術大会、井上剛、自律神経-免疫連関による腎病態制御メカニズム（シンポジウム）
5	2022年5月	第43回日本循環制御医学会、井上剛、神経-免疫系を介した抗炎症・腎臓保護メカニズム（特別講演）
6	2022年3月	第127回日本解剖学会総会・全国学術集会、井上剛、Elucidation of anti-inflammatory and kidney protection mechanisms through nervous-immune systems using single cell RNA-seq（シンポジウム）
7	2022年3月	第99回日本生理学会大会、井上剛、自律神経制御による腎不全予防戦略（シンポジウム）
8	2022年3月	第95回日本薬理学会年会、井上剛、自律神経-免疫系を介した抗炎症・臓器保護メカニズム（シンポジウム）
9	2021年12月	第44回日本分子生物学学会年会、井上剛、UJA留学のすゝめ 2021. バージニア大学腎臓内科留学（ワークショップ）
10	2021年10月	第51回日本腎臓学会西部学術大会、井上剛、脳腎連関を介した腎疾患進展抑制メカニズム（シンポジウム）
11	2021年6月	第64回日本腎臓学会学術大会、井上剛、Role of macrophages in the protective effect of the kidney through the autonomic nervous system. (ERA-EDTA-JSN joint symposium)
12	2021年3月	第126回日本解剖学会総会・全国学術集会・第98回日本生理学会大会 合同大会、井上剛、自律神経-免疫系を介した抗炎症メカニズム (Anti-inflammatory mechanism through autonomic-immune system)（シンポジウム）

3. 投稿、発表予定（投稿中の論文も含める）

	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2023年3月	第100回日本生理学会大会
2	2023年4月	The ISN World Congress of Nephrology 2023 (WCN'23)
3	2023年6月	第66回日本腎臓学会学術大会
4	2023年10月	第96回日本生化学会大会
5	2023年12月	第97回日本薬理学会年会
6	未定	Alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors signaling boosts cell-cell interactions in macrophages effecting anti-inflammatory and organ protection. (Under revision)