

8. 柴田洋孝、横田健一、村井彩乃、北川浩史、猿田享男、伊藤 裕 ミネラルコルチコイド受容体と転写共役因子のリガンド依存性相互作用 第49回日本腎臓学会総会・ワークショップ、東京
9. Ayano Murai, Hiroataka Shibata, Sakiko Kobayashi, Kenichi Yokota, Isao Kurihara, Noriko Suda, Ikuo Saito, Takao Saruta, Hiroshi Itoh. Identification of NF-YC as a transcriptional corepressor of human mineralocorticoid receptor using a yeast two-hybrid system. The Endocrine Society's 88th Annual Meeting, Boston, U.S.A.
10. Ayano Murai, Hiroataka Shibata, Sakiko Kobayashi, Kenichi Yokota, Isao Kurihara, Noriko Suda, Ikuo Saito, Takao Saruta, Hiroshi Itoh. Usefulness of quantitative ¹³¹I-adosterol adrenal scintigraphy for functional localization of adrenocortical adenomas. The Endocrine Society's 88th Annual Meeting, Boston, U.S.A.
11. Noriko Suda, Hiroataka Shibata, Keiko Homma, Sakiko Kobayashi, Kenichi Yokota, Ayano Murai, Koichi Hayashi, Ikuo Saito, Takao Saruta, Hiroshi Itoh. Usefulness of urine 5b-tetrahydrocortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome. The Endocrine Society's 88th Annual Meeting, Boston, U.S.A.
12. Kenichi Yokota, Hiroataka Shibata, Keiko Homma, Sakiko Kobayashi, Noriko Suda, Ayano Murai, Ikuo Saito, Takao Saruta, Hiroshi Itoh. Analysis of steroidogenesis in adrenocortical carcinoma: usefulness of urinary steroid profiles determined by gas chromatography/mass spectrometry-selective ion monitoring. The Endocrine Society's 88th Annual Meeting, Boston, U.S.A.
13. Hiroataka Shibata, Atsumi Ohta, Eiko Takeshita, Izumi Takei, Mitsuru Murata, Ayano Murai, Kenichi Yokota, Noriko Suda, Sakiko Kobayashi, Takao Saruta, Hiroshi Itoh, Hiroshi Kawabe, Ikuo Saito. Active renin versus plasma renin activity to define aldosterone-to-renin ratio in mild to moderate hypertension. The Endocrine Society's 88th Annual Meeting, Boston, U.S.A.
14. Hiroataka Shibata, Ayano Murai, Sakiko Kobayashi, Kenichi Yokota, Isao Kurihara, Noriko Suda, Ikuo Saito, Takao Saruta, Hiroshi Itoh. NF-YC functions as a transcriptional corepressor of the mineralocorticoid receptor. The Endocrine Society's 88th Annual Meeting, Boston, U.S.A.
15. 柴田洋孝 生活習慣病におけるアルドステロンの再評価 第6回日本内分泌学会北海道支部学術集会、札幌
16. 西川哲男、大村昌夫、佐藤文俊、柴田洋孝、高橋克俊、田辺晶代、田村尚久、齋藤 淳 原発性アルドステロン症の診断基準および治療法の検討(その1) 第10回日本心血管内分泌代謝学会、福井
17. 柴田洋孝、太田敦美、横田健一、須田徳子、武田彩乃、武井 泉、村田 満、伊藤 裕、河邊博史、齋藤郁夫 血漿アルドステロン濃度とウエスト周囲径の相関と性差 第10回日本心血管内分泌代謝学会、福井
18. 柴田洋孝、須田徳子、横田健一、武田彩乃、伊藤 裕 デキサメタゾン

抑制副腎シンチグラフィーと副腎静脈サンプリングが異なる局在診断を示した原発性アルドステロン症の一例 第10回日本心血管内分泌代謝学会、福井

19. 武田彩乃、柴田洋孝、横田健一、小林佐紀子、須田徳子、北川浩史、加藤茂明、猿田享男、伊藤 裕 NF-YCによるミネラルコルチコイド受容体転写活性化の調節機構 第14回日本ステロイドホルモン学会、大阪
20. 西川哲男、大村昌夫、佐藤文俊、柴田洋孝、高橋克俊、田辺晶代、田村尚久、齋藤 淳 原発性アルドステロン症の診断基準および治療法の検討(その1) 第14回日本ステロイドホルモン学会、大阪
21. Hiroataka Shibata, Ayano Murai-Takeda, Kenichi Yokota, Isao Kurihara, Sakiko Kobayashi, Noriko Suda, Hirochika Kitagawa, Shigeaki Kato, Hiroshi Itoh. The ligand-dependent interaction of mineralocorticoid receptor with coactivators and corepressors suggests multiple activation mechanisms. ISH Symposium for aldosterone and hypertension、品川
22. H. Shibata, K. Yokota, A. Murai-Takeda, I. Saito, H. Kitagawa, S. Kato, H. Itoh. Transcriptional coregulators for the N-terminal transactivation of mineralocorticoid receptor. 第4回核内レセプター国際会議、大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

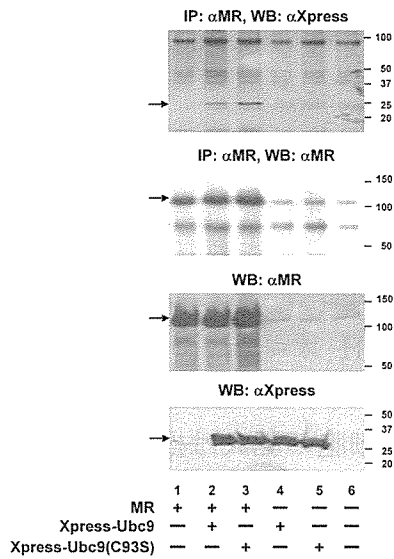


図1 免疫共沈降法によるMR-Ubc9結合
野生型 Ubc9 および SUMO 化酵素活性欠
変異体 Ubc9(C93S)はいずれも、MRと蛋白—
蛋白結合を認めた(HEK293細胞)。

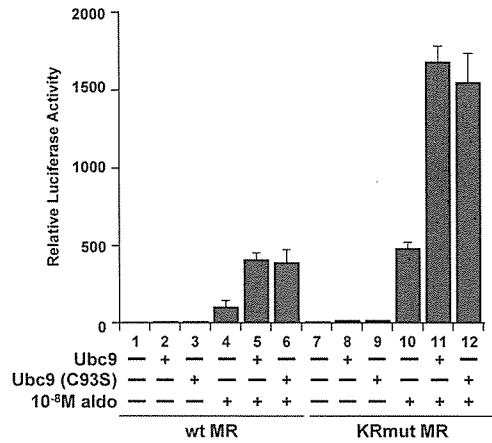


図3 Ubc9 および Ubc9(C93S)は、aldosterone
によるMR および KRmutMR 依存性の転写活
性化を増強した。

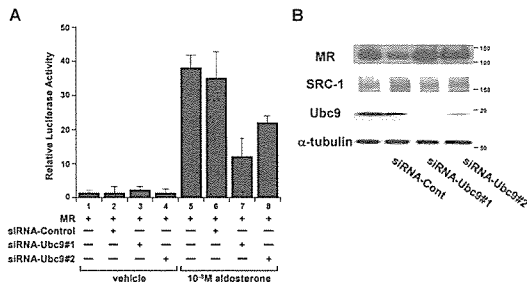


図2 内因性 Ubc9 の MR 転写活性に及ぼす役割
A. レポーターアッセイ:内因性 Ubc9 発現量を
減少させると、転写活性が減少した。
B. Western blot: Ubc9 発現量が、siRNA で減少
し、その時に MR, SRC-1 発現量は変化を認めな
かった。

アルドステロンによる NOX1 発現誘導に関する研究

宮森 勇、稲葉 聡、范 春元、河合 康幸

福井大学医学部第三内科

【研究要旨】

アルドステロンの心血管障害作用を NADPH オキシダーゼの酵素系の構成蛋白分子である NOX1 に注目して研究を行った。細胞内酸化ストレスはスーパーオキシド (O_2^-) 産生によって検討した。細胞の肥大は標識 phenylalanine の取り込みにより検討した。同様の実験を NOX1mRNA ノックダウン細胞を用いて検討した。その結果、アルドステロンは高食下において NOX1 の発現と O_2^- 産生を刺激し細胞肥大を促進した。NOX1mRNA ノックダウン細胞ではこのような効果は有意に抑制されていた。今回の成績からアルドステロンは高食塩下で NOX1 発現誘導を介して酸化ストレスを刺激し細胞障害をきたすと考えられた。

A. 研究目的

アルドステロンは心血管に直接作用し、心筋の線維化、平滑筋の肥大や増殖、動脈硬化の進展に関与することが明らかにされている。その分子機構として酸化ストレスを介する細胞増殖や細胞機能障害が想定される。本研究は細胞内酸化ストレス発生の主要な酵素系である NADPH オキシダーゼ構成分子である NOX1 に注目し、アルドステロンによる心血管障害を解明するものである。特にアルドステロンの障害的作用は高食塩下で増強することから、その分子機構についても明らかにするのが狙いである。

B. 研究方法

(1) A7r5 細胞の調整

ラット平滑筋細胞から得られた

A7r5 を 10%FBS 添加 DMEM 培地で 24 時間培養後、さらに 48 時間 0.5%FBS +DMCM で培養する。調整した細胞に 0.1~10 nM アルドステロンを添加し 10~120 分インキュベーション後 PBS で洗浄し 1%Triton、0.5% sodium deoxychlorate 等を含む緩衝液で細胞を溶解し遠心分離後上清中の細胞内 O_2^- を測定する。

(2) アルドステロンの細胞内情報伝達系の検討

PKC, ERK, MAP, JNK, Src kinase について各経路の阻害薬の影響を検討することにより高食塩環境下におけるアルドステロン作用の細胞内情報伝達系路を明らかにする。

(3) 細胞内活性酸素 (O_2^-) の測定とDHE染色

ラット血管平滑筋細胞 (A7r5) における酸化ストレスの測定は細胞内 hydroethidine と $O_2^{\cdot -}$ との酸化反応を利用しフローサイトメトリーで計測する。反応は Ethidium Fluorescence の蛍光発色量で定量化する。具体的には A7r5 cells を 6-well plates (2.5×10^5 cells/well) DMEM の無血清培地で 48 時間培養する。1nmol/L アルドステロンおよび食塩 135mmol/L 存在下でさらに 12 時間培養。細胞を回収した後トリプシン処理し 5mmol/L hydroethidine. 添加し Hank's 緩衝液で 37°C で 30 分インキュベートする。スーパーオキシド ($O_2^{\cdot -}$) による蛍光 ethidium の生成を励起: 488nm; 発色 610nm でフローサイトメトリー (Beckman Coulter Epics XL, Miami, Florida). により定量する。DHE 染色は細胞を PBS で洗浄し DHE (10 mM) を液に添加する。遮光下 37°C、30 分でインキュベートし染色イメージは共焦点顕微鏡 (Leica TCS SPII AOBS, Wetzlar, Germany). で検鏡する。核は ethidium bromide. で染色する。

(4) 平滑筋細胞の肥大におよぼすアルドステロンの作用
アルドステロンと高食塩が平滑筋細胞に対して肥大を促進するか否かを $[H]^3$ 標識 phenylalanine (0.44mCi/mL) の細胞内取り込み実験で検討した。さらにその効果が Eplerenone, DPI, Apocinin で抑制されるかを調べた。

(5) NOX1 mRNA ノックダウン細胞における酸化ストレスの誘導

Nox1 mRNA に対する Hammerhead

ribozymes 法によりノックダウンした細胞 (京都府立大学、薬理学、矢部教授からの供与) を用いて上記と同様にアルドステロンと食塩の存在が酸化ストレスに対して及ぼす影響を検討する。

C. 研究結果

(1) A7r5 細胞における NOXs の発現

ラット平滑筋細胞から得られた A7r5 の NOXs 発現を検討した結果、0.1 ~ 10 nM アルドステロンおよび 25mEq/L の NaCl の添加により NOX 1 は濃度依存性に有意に増加した (図 1)。

(2) 細胞内情報伝達系への作用

アルドステロンと高食塩による NOX1 の増加はアルドステロン受容体拮抗薬である Eplerenone の前投与により有意に抑制された (図 2A)。この増加は SRC kinase, 阻害薬 (PP2) および PKC 阻害薬 (GF109203X) で抑制されたが PD98059, SB20380, SP600 では抑制されなかった (図 2B)。

(3) 細胞内活性酸素 ($O_2^{\cdot -}$) 産生におよぼすアルドステロンと高食塩の影響

アルドステロンおよび食塩によるスーパーオキシド ($O_2^{\cdot -}$) の産生は Eplerenone, 抗酸化剤である DPI, Apocinin により抑制された。図 3 に DHE 染色の結果を示す。

(4) 平滑筋細胞の肥大におよぼす影響

アルドステロンと高食塩は $[H]^3$ 標識 phenylalanine の細胞内取り込みを有意に増加し、その効果は

Eplerenone, DPI, Apocinineで有意に抑制された (図4)

(5) NOX1 mRNA ノックダウン細胞における検討

Nox1 mRNA をノックダウンしたクローン細胞 (Rzm 168 および Rzm 243) においてアルドステロンおよび高食塩は平滑筋細胞の蛋白合成への効果は対照に比べ有意に低下しており、スーパーオキシダの産生は有意に減弱していた (図6)。

D. 考察

食塩摂取量が心血管障害および高血圧に関与することは南米大陸の原住民を対象にした疫学調査から明らかにされている。低食塩原住民の塩分摂取量は日本人の10分の1以下であるが、彼らの血圧は加齢による上昇を示さず心血管疾患の発生が少ない。さらに国際的研究においても食塩の摂取量と血圧の正相関が報告され、減塩食が血圧抑制に有効であることも実証された (Dash 研究)。一方、副腎ステロイドであるアルドステロンはナトリウム貯留が強く、高食塩下において心筋線維化を促進することや血管平滑筋細胞の肥大を刺激する。食塩とアルドステロンの共存は細胞障害因子である酸化ストレスを誘導することが提唱されている。今回の研究において、アルドステロンによる酸化ストレスの発生機序を検討した結果、食塩存在下においてアルドステロンはNADPH オキシダーゼ系の構成蛋白分子である NOX 1 の発現が特異的に亢進することが明らかとなった。以上の成績は食塩過剰の生活環境を改善しアルドステ

ロン作用を効果的に抑制することはわが国の心血管障害の防止に有効な手段となりうると推考する。今後、臨床においても冠動脈疾患の原因として寄与するのか検討したい。

E. 結論

アルドステロンはMR を介して NOX1 発現を刺激する結果、心血管障害作用を発揮する。その作用は高食塩下で増強することが *in vitro* の細胞系で明らかになった。アルドステロンは高食塩食を摂取する日本人において特に危険因子となる可能性が示唆された。

F. 研究発表

論文発表

1. Kumamoto T, Kawai Y, Arakawa K, Morikawa N, Kuribara J, Tada H, Taniguchi K, Tatami R, Miyamori I, Kominato Y, Kishi K, Yasuda T. Association of Gln222Arg polymorphism in the deoxyribonuclease I (DNase I) gene with myocardial infarction in Japanese patients. *Eur Heart J.* 27(17):2081-7. 2006
2. Arakawa K, Kawai Y, Kumamoto T, Morikawa N, Yoshida M, Tada H, Kawaguchi R, Taniguchi K, Miyamori I, Kominato Y, Kishi K, Yasuda T. Serum deoxyribonuclease I activity can be used as a sensitive marker for detection of transient myocardial ischaemia induced by percutaneous coronary

- intervention. Eur Heart J. 26(22):2375-80, 2005.
3. Konosita T, Wakahara S, Mizuno S, Motomura M, Aoyama C, Makino Y, Kawai Y, Kato N, Miyamori I, Mabuchi H. Tissue gene expression of renin-angiotensin system in human type 2 diabetic nephropathy. Diabetes Care 29:844-852, 2006.
 4. 宮森勇, 范春元, 河合康幸 アルドステロンの心血管作用 [Cardiovascular 日本臨床 5:40-5. 2006
 5. 宮森勇. 原発性アルドステロン症: 発見から病態の確立まで. ホルモンと臨床 vol. 54:3-5, 2006
 6. 宮森勇: グルココルチコイド奏効性アルドステロン症. 内分泌・糖尿病科 Vol. 21No. 3 : 253-257, 2006
 7. 宮森勇: 内分泌症候群(第2版) I-その他の内分泌疾患を含めて- 11 β -HSD1 の機能と疾患. 日本臨床新領域別症候群シリーズ No. 1 : 648-650, 2006
 8. 宮森勇: 内分泌症候群(第2版) I-その他の内分泌疾患を含めて- 偽性アルドステロン症 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No. 1 : 645-647, 2006
 9. 宮森勇, 西川哲男, 成瀬光栄, 田辺晶代, 佐藤文俊: 原発性アルドステロン症の診断と治療の最前線. 日本内科学会雑誌 Vol. 95 No. 4 : 716-730, 2006
 10. 宮森勇, 范春元, 河合康幸: アルドステロンによる心筋作用. 血圧 13:727-730, 2006
 11. 宮森勇: アルドステロンの生化学と生理作用. 治療学 Vol. 40No. 8 : 10-14, 2006
 12. 成瀬光栄, 柴田洋孝, 田辺晶代, 高橋克敏, 西川哲男, 宮森勇. 原発性アルドステロン症の診断と治療-標準化に向けて. 東京女子医科大学雑誌 Vol. 76No. 7:277-289, 2006
- 学会発表
1. ChunYuan Fan, Yasuyuki Kawai, Isamu Miyamori: Aldosterone and salt induces NOX1 expression in rat vascular smooth muscle cells. 第32回 International Aldosterone Conference Boston Jun23. 2006.
 2. Isamu Miyamori, ChunYuan Fan, Yasuyuki Kawai: Aldosterone and salt induces NOX1 expression in rat vascular smooth muscle cells. 第88回米国内分泌学会 Boston (米国) Jun 26. 2006.
 3. 河合康幸, 范春元, 宮森勇. アルドステロンと食塩による NOX1 発現: ラット培養平滑筋細胞における検討. 第10回日本心血管内分泌代謝学会(福井市) 平成18年11月17日
- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

Fig. 1 Aldoと食塩によるNOX1mRNA の発現

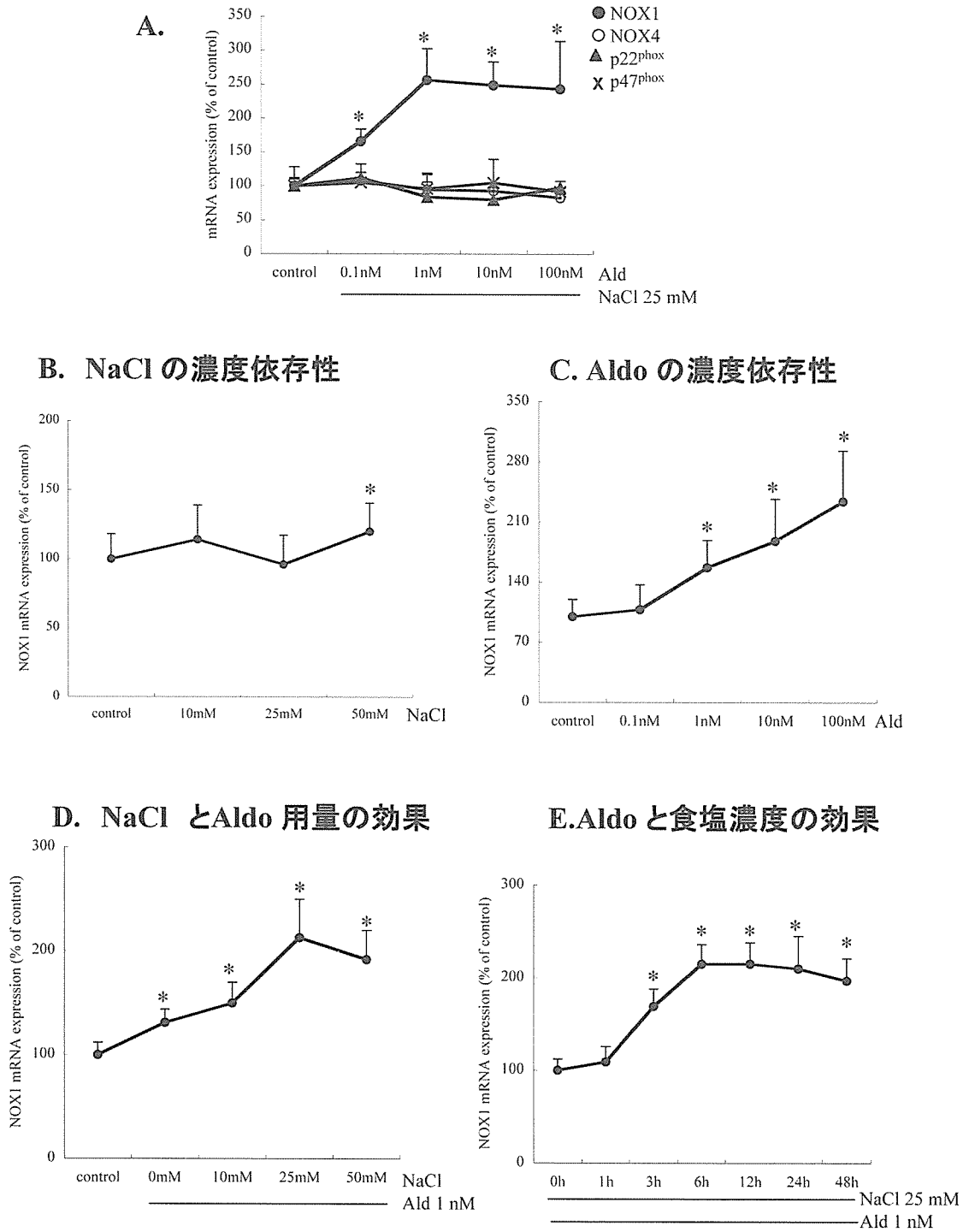
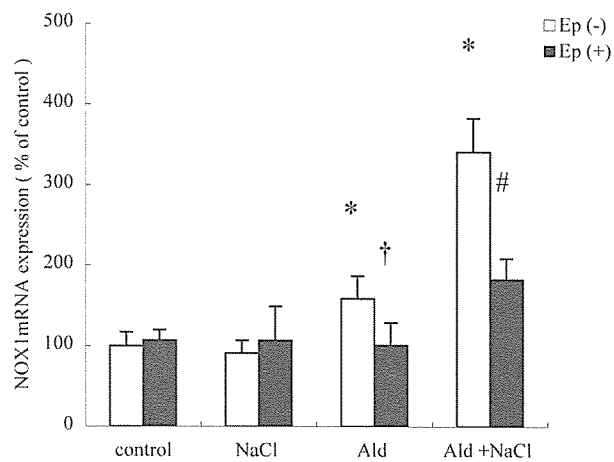


Fig. 2 抗アルドステロン受容体拮抗薬によるNOX1発現への効果(A)
および細胞内情報伝達系阻害剤の影響(B)

A



B

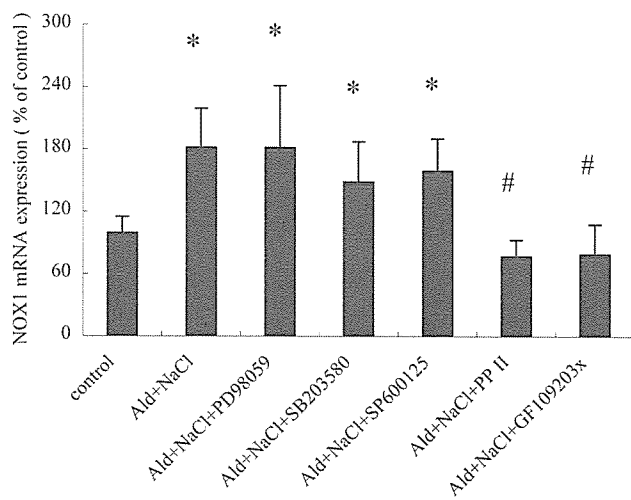
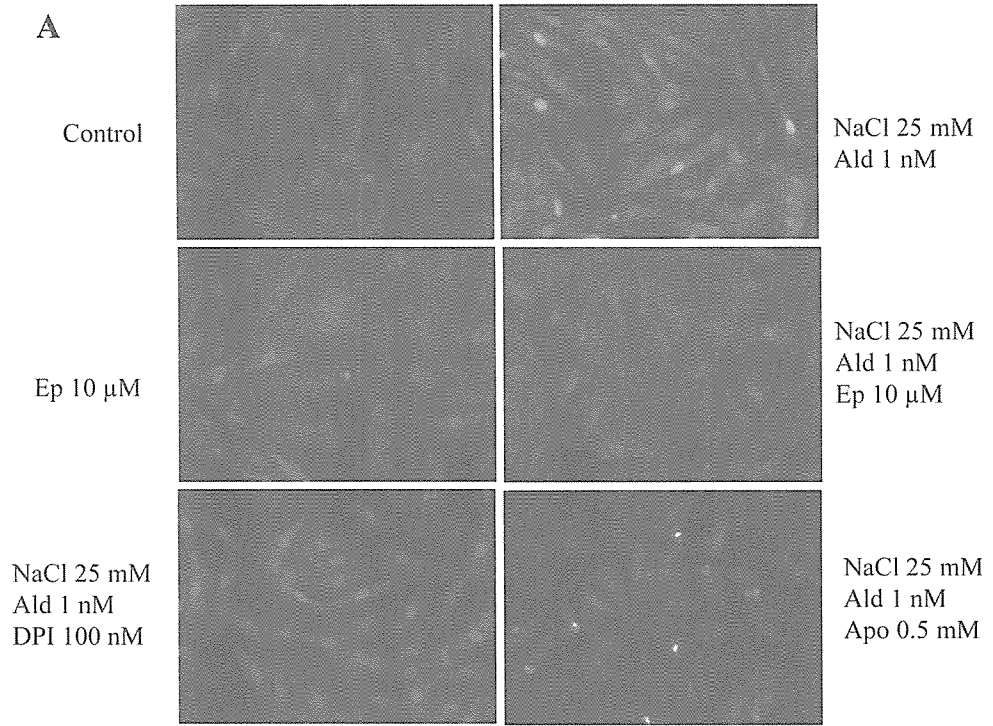


Fig. 3 スーパーオキシダの産生 (DHE染色)



B 抗酸化剤の影響

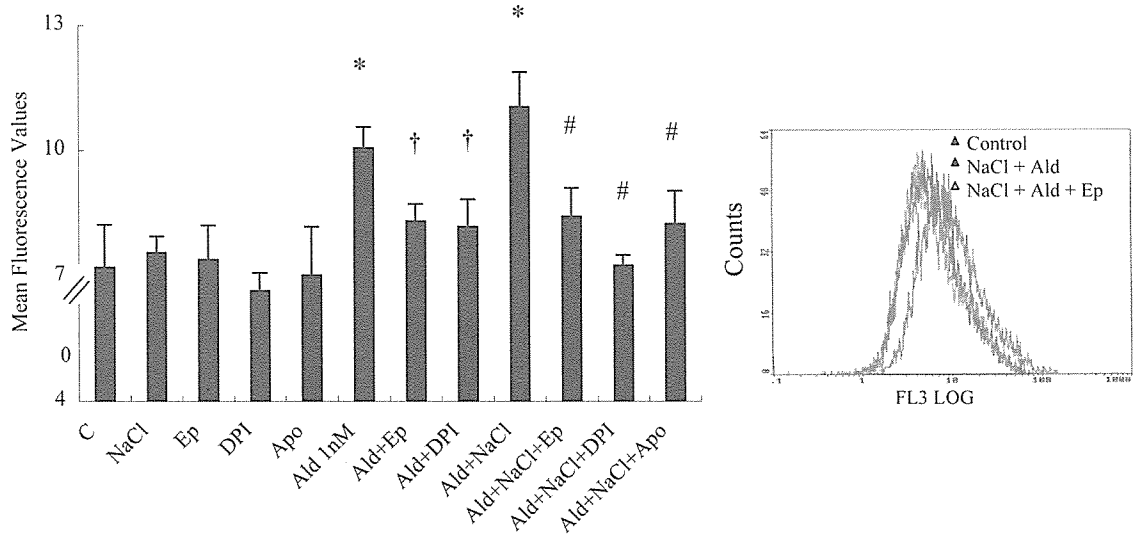


Fig. 4 平滑筋細胞へのH3標識phenylalanineの取り込み

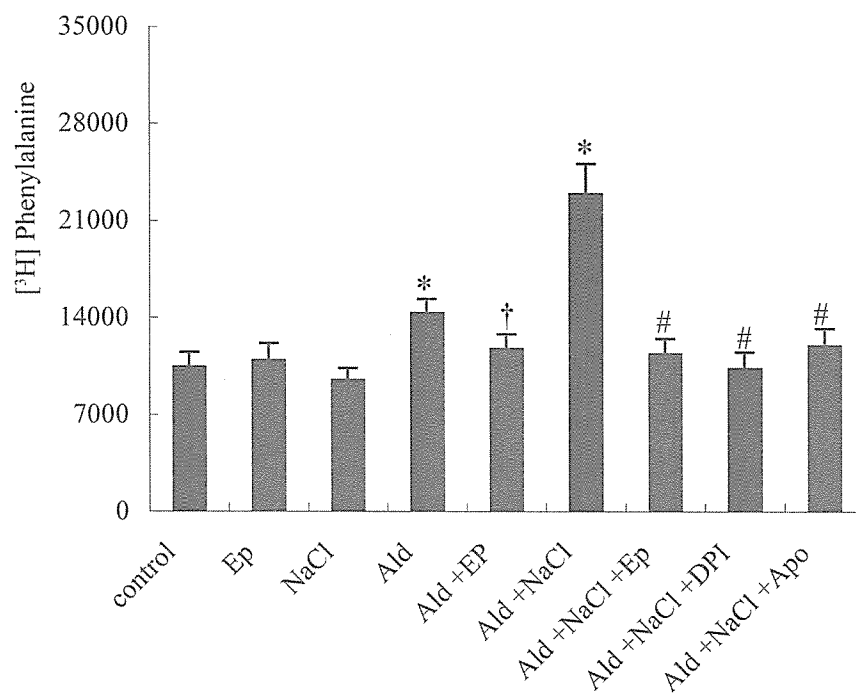


Fig. 5 NOX1mRNAノックダウン細胞における Aldo+食塩の効果

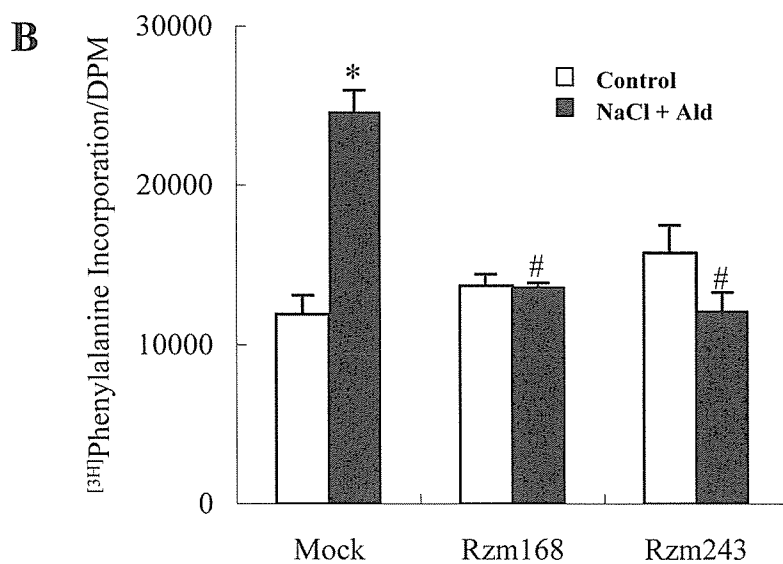
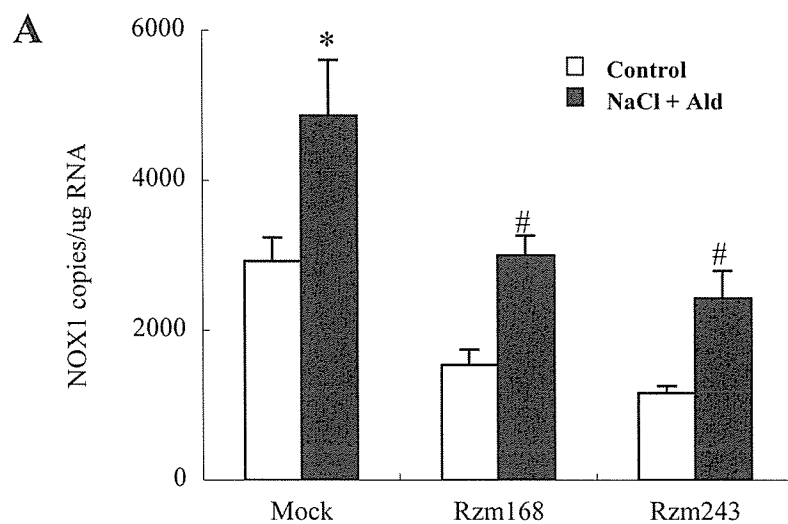
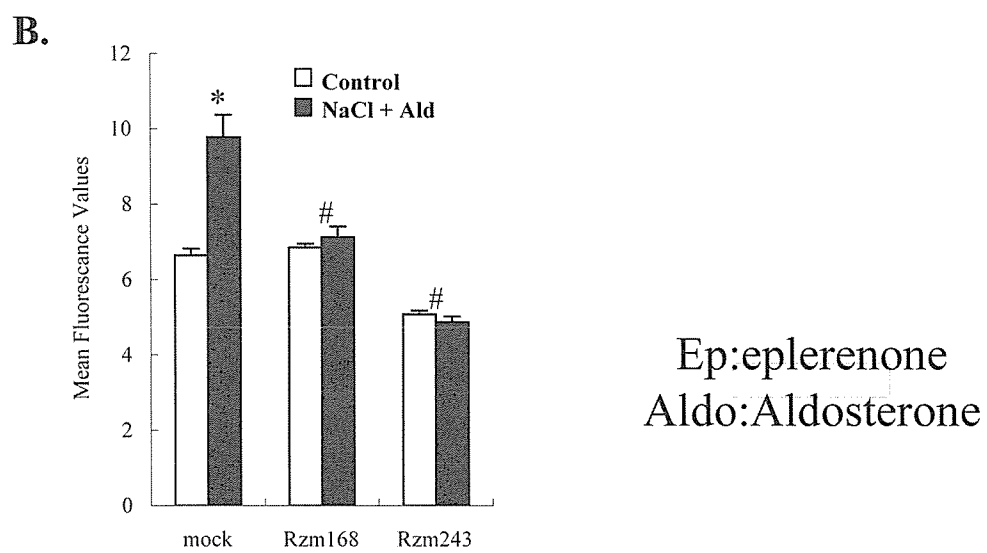
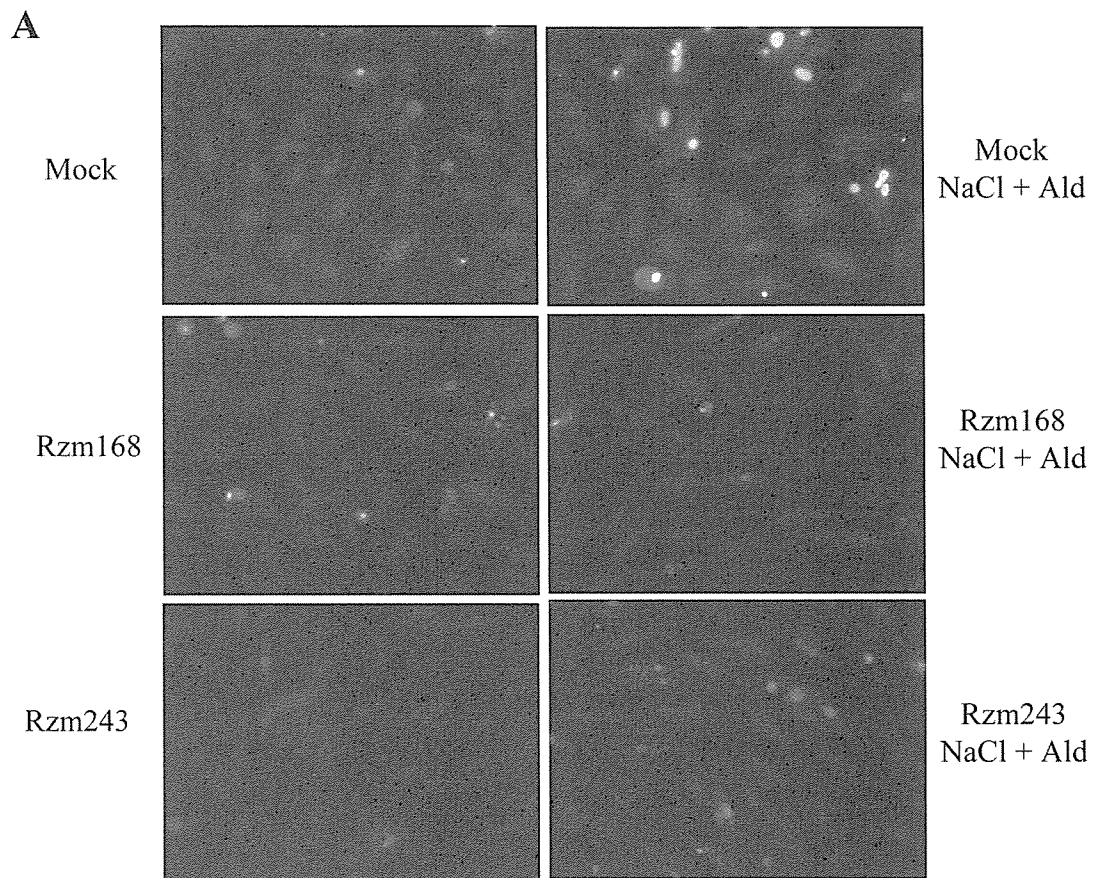


Fig. 6. NOX1mRNAノックダウン細胞(Rzm)におけるO₂-産生



血管内皮細胞における HDL 依存性 NOS 活性におよぼす

アルドステロンの影響について

村尾 孝児、井町 仁美、曹 聞銘、郁 暁、石田 俊彦
香川大学医学部内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科

【研究要旨】

我々はマウス SR-B1 相同遺伝子である CLA-1 がヒト HDL 受容体であり、副腎で強く発現されていることを報告してきた。一方 CLA-1 の発現は副腎のみならず血管内皮細胞に認められ、HDL が CLA-1 に結合することで血管内皮細胞型 NOS の活性化が惹起されることが報告された。我々も血管内皮細胞の CLA-1 発現量と NOS の活性化が相関することを検証した。また aldosterone は血管内皮細胞の CLA-1 の発現を抑制し、HDL 誘導性 NO の産生を抑制した。また逆に副腎 DHEA-S は、血管内皮細胞の CLA-1 の発現を誘導し、NO 産生を亢進させた。副腎由来のステロイドホルモンは血管内皮細胞における CLA-1 の発現を調整することにより、HDL 誘導性 NO 産生を制御する可能性が示唆された。このことは、副腎性ステロイドホルモンによる血管収縮に関与する可能性が示唆された。

A. 研究の目的

1996 年 Acton らによりマウス scavenger receptor class B type 1 (SR-B1) が HDL 受容体であると報告された。我々はマウス SR-B1 相同遺伝子である CLA-1 がヒト HDL 受容体であり、副腎で強く発現されていることを報告してきた。最近、血管内皮細胞に CLA-1 が発現しており、HDL による内皮型 NOS (eNOS) の活性化に CLA-1 が仲介していることが報告された。今回の目的は、アルドステロン、DHEA-S による血管内皮細胞における CLA-1 の発現および NO 産生について検討をおこなった。

B. 研究方法

細胞培養および CLA-1 の発現
血管内皮細胞 (HUVECs) を既報の方法に従い分離、培養をおこなった。HUVECs にアルドステロンおよび DHEA-S を添加、whole cell extract, mRNA を抽出し、Western blot 法、Real-time PCR 法にて CLA-1 の発現を定量した。
プラスミドの作成
wild type CLA-1 promoter おとび FoxO1 binding site 欠損 mutant CLA-1 promoter を Luciferase reporter gene に挿入し、Luciferase 活性を測定して転写活性とした。また FoxO1 発現ベクターは既報の

方法にて作成した。発現ベクターおよび reporter gene はリポソーム法にて遺伝子導入した。

eNOS 活性の測定

NOS の活性は既報の automated NO detector-high-performance liquid chromatography system (ENO-20, Eicom Co, Ltd., Kyoto, Japan)にて測定した。

C. 研究結果

1, アルドステロンが血管内皮細胞の CLA-1 発現に及ぼす影響について

アルドステロンは濃度依存的に血管内皮細胞の CLA-1 蛋白発現を抑制した (図 1 a)。アルドステロン 100 nM にて最大の抑制効果を認めたことより、以後の実験は 100 nM を使用した。またアルドステロン 100 nM 刺激により、血管内皮細胞における CLA-1 mRNA の抑制された (図 1 b)。

2, アルドステロンが血管内皮細胞の CLA-1 転写活性に及ぼす影響について

アルドステロン 100 nM 投与により CLA-1 の転写活性が抑制された。細胞内情報伝達系の阻害剤 (PI3-K) LY294002, (ERK) PD98059, (CaMKK) STO609, (PKC) Bisindolylmaleimide I, (p38-MAPK) SB203580 を添加し、情報伝達系の解析をおこなった。PI3-K および ERK の関与が推定された。

3, アルドステロンが内皮型 NOS 活性に及ぼす影響について

HDL による NO 産生亢進は、HDL 添加後 6 分で最大値を示した。アルドステロン処理血管内皮細胞においては、HDL 添加後の NO 産生が著明に抑制されていた (図 3)。

4, 転写因子 FoxO1 の関与について

アルドステロンの作用については、PI3-K/Akt/FoxO1 の関与が推定された。そこで、CLA-1 promoter 内の FoxO1 結合配列を欠失した mutant を作成し、FoxO1 の CLA-1 promoter 活性に及ぼす影響について検討した。Mutant promoter はアルドステロンによる CLA-1 転写活性抑制効果が消失した (図 4)。

5, DHEA-S による血管内皮細胞の CLA-1 発現におよぼす影響について

DHEA-S は濃度依存的に血管内皮細胞の CLA-1 発現を促進した (図 5)。CLA-1 蛋白同様に mRNA の増加していた。

D. 考察

マウス SR-B1 およびヒト CLA-1 はステロイド産生組織で発現されており、特に副腎において強く発現されている。我々は CLA-1 が副腎細胞にコレステロールを供給することにより、ステロイドホルモン合成に寄与することを報告してきた。最近、CLA-1 は副腎のみならず血管内皮細胞に発現することが報告された。血管内皮細胞での機能は、HDL の作用を仲介し、内皮型 NOS を活性化し、NO 産生を促進することが指摘された。我々も動脈硬化惹起因子である angiotensin II が血管内皮細胞における CLA-1 の発現を抑制し、HDL により誘導される NOS の活性化を阻害し、動脈硬化を促進していることを報告してきた。今回の検討は、アルドステロンに関して検討をおこなった。原発性アルドステロン症において高血圧だけでなく動脈硬化性疾患の発症および合併が高頻度有ることが指摘されている。我々

の検討では、angiotensin II 同様にアルドステロンは、血管内皮細胞における CLA-1 の発現を抑制し、HDL に誘導させる NOS の活性を抑制することを明らかにした。またこの作用は、細胞内情報伝達系 PI3-K/Akt/FoxO1 の経路を介することも明らかにした。過剰に存在するアルドステロンは血管内皮細胞における CLA-1 発現を抑制し、eNOS の活性を抑制する可能性が示唆された。逆に副腎 DHEA-S は、血管内皮細胞における CLA-1 発現を促進することが判明した。DHEA-S に関しては、疫学的調査より抗動脈硬化作用を有することが指摘されており、我々の研究結果と合致する知見となった。以上の結果より、血管内皮細胞に発現されている CLA-1 は高血圧、動脈硬化形成に重要な役割をになっており、アルドステロン・angiotensin II はその機能を調節する可能性が示唆された。

E. 結論

ヒト HDL 受容体 CLA-1 は血管内皮細胞に発現しており、HDL による内皮型 NOS の活性化に重要な役割を演じている。アルドステロンは、血管内皮細胞の CLA-1 発現を抑制し、NO 産生を抑制する可能性が示唆され、高血圧、動脈硬化に重要な役割を演じることが推定された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ohtsuka S, Murao K, Imachi H, Cao WM, Yu X, Li J, Iwama H, Wong NCW, Bancroft C, Ishida T. Prolactin regulatory element binding protein as a potential transcriptional factor for the insulin

gene in response to glucose stimulation.

Diabetologia 49:1599-1607, 2006.

Murao K, Imachi H, Cao WM, Yu X, Li L, Yoshida K, Ahmed RAM, Matsumoto K, Nishiuchi T, Wong NCW, Ishida T. High-density lipoprotein is a potential growth factor for adrenocortical cells

Biochem Biophys Res Commun. 344:226-232, 2006.

Nagao S, Murao K, Imachi H, Cao WM, Yu X, Li J, Matsumoto K, Nishiuchi T, Ahmed RA, Wong NC, Ueda K, Ishida T. Platelet derived growth factor regulates ABCA1 expression in vascular smooth muscle cells.

FEBS Lett. 580:4371-4376, 2006.

Yu X, Murao K, Imachi H, Cao WM, Li J, Matsumoto K, Nishiuchi T, Ahmed RAM, Wong NCW, Kosaka H, Unterman TG, Ishida T. Regulation of scavenger receptor class BI gene expression by angiotensin II and FoxO transcription factors in vascular endothelial cells Hypertension (in press)

Yoshida K, Murao K, Imachi H, Cao WM, Yu X, Li J, Ahmed RAM, Kitanaka N, Wong NCW, Unterman TG, Magnuson MA, Ishida T. Pancreatic Glucokinase is Activated by Insulin-like Growth Factor-I

Endocrinology (In press)

Murao K, Imachi H, Yu X, Cao WM, Nishiuchi T, Chen K, Li J, Ahmed RAM, Wong NCW, Ishida T. Interferon- α decreases expression of human scavenger receptor class BI, possible

HCV receptor in hepatocytes.
GUT (in press)

村尾孝児、井町仁美、石田俊彦
第79回日本内分泌学会学術総会（東京、7.06）

2. 学会発表

ARBが血管内皮細胞におけるNO産生を保護する機序について

村尾孝児、井町仁美、郁 暁、曹 聞銘、李 軍華、吉田和矢、松本謙介、西内崇将、西内由紀子、石田俊彦

第6回 日本内分泌学会四国地方会
（徳島、9.06）

血管平滑筋細胞におけるABCA1発現におよぼすPDGFの影響について

村尾孝児、井町仁美、郁 暁、曹 聞銘、李 軍華、吉田和矢、松本謙介、西内崇将、西内由紀子、石田俊彦

第6回 日本内分泌学会四国地方会
（徳島、9.06）

Angiotensin IIのHUVECsにおけるHDL受容体CLA-1遺伝子転写活性に及ぼす影響について

吉田和矢、村尾孝児、井町仁美、北中則子、村岡都美江、石田俊彦

第49回日本糖尿病学会年次学術集会
（東京、5.06）

転写因子PREBはglucokinase遺伝子発現に影響する

村岡都美江、村尾孝児、井町仁美、北中則子、吉田和矢、石田俊彦

第49回日本糖尿病学会年次学術集会
（東京、5.06）

副腎細胞におけるHDL受容体CLA-1の役割

転写因子PREBによる副腎HDL受容体CLA-1発現調節機構

村尾孝児、井町仁美、石田俊彦
第79回日本内分泌学会学術総会（東京、7.06）

G. 知的所有権の所得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

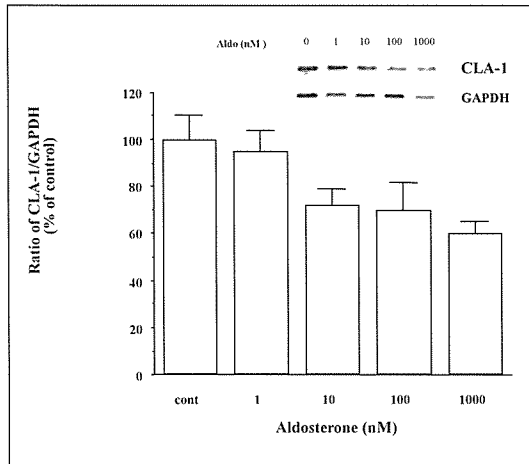
なし

3. その他

なし

図 1.

A) CLA-1 蛋白発現におよぼすアルドステロンの影響



B) CLA-1 mRNA 発現におよぼすアルドステロンの影響

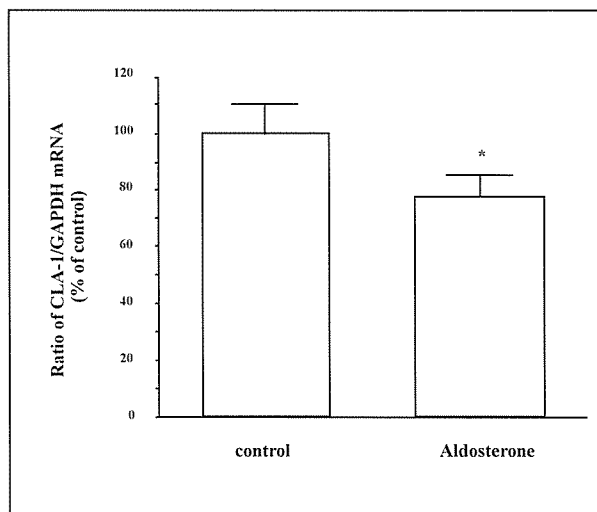


図 2. アルドステロンによる CLA-1 転写活性への影響

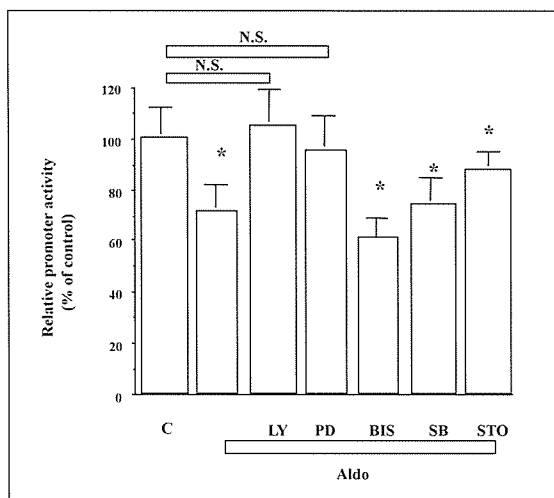


図 3. CLA-1 を介する HDL による NOS 活性化へのアルドステロンの影響

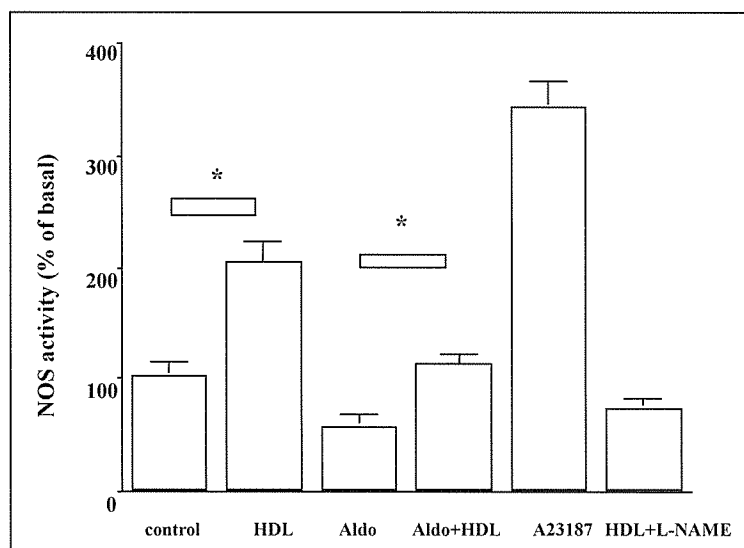


図4. FoxO1 結合配列欠損とアルドステロンによる CLA-1 の転写調節

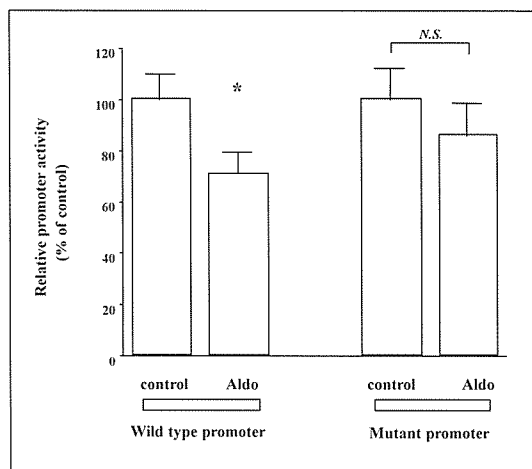


図5. DHEA-S による CLA-1 蛋白発現

