

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390051

研究課題名(和文)機能性脂質分子による血管恒常性維持の分子機構

研究課題名(英文)Mechanisms for the regulation of vascular homeostasis by functional lipid molecules

研究代表者

多久和 陽 (TAKUWA, Yoh)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：60171592

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円

研究成果の概要(和文)：S1P受容体S1P2とPI-3リン酸産生酵素PI3K-C2 による血管恒常性維持の分子機構を解明した。血管内皮細胞のS1P2はAkt-eNOS経路を抑制することによりアナフィラキシーメディエーターやリポポリサッカライドによる急性の血管バリア破綻に対して防御的に作用した。PI3K-C2 は発生期および生後における生理的および病的な血管新生や血管障壁維持に必須であり、この作用は、受容体内在化とその後のエンドソーム上でのシグナル伝達、経小胞的なVE-カドヘリンをはじめとする物質輸送を含む細胞内小胞輸送を介した。

研究成果の概要(英文)：We studied the mechanisms by which sphingosine-1-phosphate receptor S1P2 and phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) class II -isoform (PI3K-C2). S1P2 in the vascular endothelium protected the vasculature from acute disruption of vascular barrier integrity induced by anaphylactic mediators and lipopolysaccharide. This effect was mediated by S1P2-mediated inhibition of Akt and eNOS. S1P2 decreased the generation of nitric oxide (NO) by eNOS, resulting in inhibition of NO-mediated disruption of adherens junctions. Genetic deletion of PI3K-C2 impaired developmental and pathological angiogenesis. PI3K-C2 was necessary for VE-cadherin transport to the cell-cell junction, VEGF receptor endocytosis and endosomal receptor signaling, through which PI3K-C2 served an essential role in angiogenesis.

研究分野：血管医学、病態医化学、生理学、細胞生物学

キーワード：脂質メディエーター スフィンゴシン-1-リン酸 イノシトールリン脂質 PI3-キナーゼ シグナル伝達 血管新生 血管障壁 血管医学

1. 研究開始当初の背景

全ゲノム解析により、ゲノムによってコードされるほぼすべてのタンパクの同定がなされた。複雑な生体制御ネットワークは、タンパク質分子のみならず、タンパクの酵素機能の産物である多数の脂質性、糖質性機能分子から構成されており、生命機能の高次元での解明に脂質性機能分子の理解は必須である。受容体を介して作用する脂質メディエーターやリン脂質ホスホイノシチド (ホスファチジルイノシトール(PI)およびPI-ポリリン酸) などの機能性脂質は、細胞間シグナル伝達、細胞内・細胞膜タンパクの機能制御を担う。細胞間シグナル伝達分子S1Pは、生体膜構成スフィンゴ脂質の代謝産物であるスフィンゴシンのスフィンゴシンキナーゼ (*SphK 1 & 2*) によるリン酸化により細胞内で生成する。細胞内のS1Pは細胞膜トランスポーターにより細胞外に放出され、5種のS1P特異的Gタンパク質共役型受容体 (GPCR) *SIP₁~SIP₅* を介して多彩な作用を及ぼす。申請者は、1993年に *SIP₂* 遺伝子をクローニングし、これが *SIP₁*, *SIP₃* とともにS1P特異的受容体であることを発見し、これらの主要S1P受容体がサブタイプ特異的な細胞内情報伝達能を有することを世界に先駆けて明らかにした。特に、細胞運動を負に制御する (化学反発作用) 最初のGPCRとして *SIP₂* を同定し、さらに化学反発が $G_{12/13}$ -Rho を介した Rac 抑制の情報伝達経路により媒介されること、一方 *SIP₁* と *SIP₃* は *SIP₂* とは対照的に G_i -Rac 活性化を介して化学遊走を媒介することを発見した。さらに、マウス遺伝子改変技術を用いて動物個体レベルでのS1P生物学研究を展開し、*SIP₂* は生体では多くの臓器において主に血管 (内皮 (EC) と平滑筋 (VSMC) 両細胞) と骨髄由来細胞に発現し、*SIP₁* とは対照的に血管新生を抑制 (癌血管新生モデル: 内皮細胞と骨髄由来細胞への *SIP₂* 作用を介する) すること、*SIP₂* は白血球 (特にマクロファージ) の血管内膜下への遊走・炎症活性を促進し、慢性炎症病態において促進的役割を有すること、S1P産生酵素 *SphK1* と *SIP₁* は心筋リモデリング (心肥大・線維化) に関与することを明らかにし、この分野を牽引してきた。この間、*SIP₁* がリンパ球の体内循環 (=免疫機能) を調節する極めて重要な免疫調節メディエーターであることが発見された。このように、S1Pシグナルの生体標的は主に心血管系と免疫・血球系であることが明らかとなってきた。このS1P機能の特徴は、複数の受容体を介して作用する結果、多くの作用において双方向性であり、また全身性メディエーターとパラクリン因子の両者の性格を併せ持つことである。

機能性脂質ホスホイノシチドの中でイノシトール環3位がリン酸化されたホスホイノシチド-3-リン酸 (PI-3Ps (PI-3, 4, 5-P₃, PI-3, 4-P₂, PI-3-P)) は、タンパク質機能モチーフであるPH、PXやFYVE等の各ドメイン

に結合して、これらの機能モチーフを有するタンパク質 (タンパクキナーゼをはじめとするシグナル分子、細胞骨格タンパク、細胞内小胞タンパクなど) の機能を調節し、細胞運動、接着、増殖、糖代謝・輸送、小胞輸送を制御する。ホスホイノシチドのイノシトール環3位をリン酸化するキナーゼPI3KはクラスI、II、IIIから成る。クラスIはチロシンキナーゼ型受容体やGPCRにより活性化されて細胞増殖、生存、遊走などに必須の役割を果たし、クラスIII (Vps34) は細胞内小胞輸送に必要である。対照的に、PI-3-Pのみを産生するクラスII PI3Kの生理機能はこれまでほとんど不明であったが、申請者のグループは、クラスIIアルファ酵素 *PI3K-C2α* が Ca^{2+} 依存的に血管平滑筋において低分子量Gタンパク質Rhoを活性化して、血管収縮を仲介することを世界で初めて明らかにした。ところが、動物個体レベルでの *PI3K-C2α* の生理機能を解明するために作成した *PI3K-C2α* の全身型ノックアウト (KO (-/-)) マウスは、予想外の血管形成の著しい異常を呈し胎生致死であった。さらに内皮細胞特異的に *PI3K-C2α* を欠損するコンディショナル KO (EC-CKO) マウスも全身型KOマウスと同様の表現型を呈した。

2. 研究の目的

Gタンパク共役型受容体ファミリーの中で独自の情報伝達能を有するS1P受容体 "*SIP₂*" とPI-3リン酸産生酵素 "*PI3K-C2α*" による、VEcad分子を中心とするアドヘレンス結合 (AJ) の構築に基盤を置く血管バリア機能、血管健全性や恒常性を制御するeNOS活性の活性調節とその分子機構を解明する。

3. 研究の方法

SIP₂ 受容体、*SphK1*、*PI3K-C2α* の各遺伝子全身ノックアウト (KO) およびコンディショナル KO マウス、トランスジェニック (Tg) マウスを用いたマウス個体生物学、細胞生理学、遺伝子工学、形態学、生化学等の幅広い技術を駆使する。

4. 研究成果

SIP₂ 遺伝子座に β -galactosidase 遺伝子を挿入したマウスの解析から、多くの臓器・組織において *SIP₂* が血管内皮細胞に発現していることを見いだした。アナフィラキシーやLPS投与による血管バリア機能侵害における *SIP₂* の役割を検討した。*SIP₂*-KOマウスでは、アナフィラキシーによる急性血管透過性亢進が野生型マウスに比較して著しく増強し生存率が低下した。*SIP₂*-KOマウスの血管では、eNOSの活性とその上流のAkt活性が亢進し、NO産生が増加していた。そして *SIP₂*-KOマウスにおける血管透過性亢進の増強は、eNOS遺伝子欠損およびNO合成酵素阻害によりレスキューされた。血管内皮細胞の *SIP₂* はAkt-eNOS経路を抑制することによりアナフィラキシーによる急性の血管バリア破壊

に対して防御的に作用することが示唆された。また、S1P₂-KO マウスでは LPS の気道内投与による急性肺損傷が野生型マウスと比較して増悪していた。すなわち、LPS による気管支肺胞洗浄液中のタンパク濃度と好中球の増加、肺におけるサイトカイン発現、肺毛細血管透過性および肺水腫の程度が S1P₂-KO マウスでより高度であった。NO 合成酵素阻害薬の投与は、S1P₂-KO マウスで観察される LPS による急性肺損傷の増悪を改善した。S1P₂は NO 合成抑制を介して血管バリア維持を含む機構により急性肺損傷を抑制することが示唆された。以上の結果から、S1P₂選択的アゴニストが血管バリア機能障害であるアナフィラキシーや急性肺損傷の治療の標的となる可能性を示唆した。

PI3K-C2 α のノックアウトマウスの解析により、PI3K-C2 α が発生期の血管形成においては血管形成ステージの後の血管新生過程に、また腫瘍血管新生や虚血組織における血管新生に、重要な役割をはたしていることを明らかにした。PI3K-C2 α は血管内皮細胞において初期エンドソーム、クラスリン被覆小胞、トランスゴルジネットワークに局在していた。血管内皮細胞において PI3K-C2 α をノックダウンすると、ホスファチジルイノシトール 3-リン酸に富むエンドソームの減少、エンドソーム輸送の障害、血管内皮細胞の細胞間接着部位への VE-カドヘリンの輸送の異常、細胞間接着部位の構造の異常が引き起こされた。PI3K-C2 α のノックダウンにより VEGF 受容体の内在化やエンドソームにおける低分子量 G タンパク質 RhoA の活性化が障害された結果、血管内皮細胞の遊走、増殖、細胞間接着、および、管腔の形成が抑制された。生存の可能な C2 α ヘテロノックアウトマウスでは、アナフィラキシーに対する感受性の著しい増強、アンジオテンシン II の投与に対する解離性大動脈瘤の形成における発症率の上昇がみられた。以上の結果から、C2 α は血管内皮細胞において細胞内小胞輸送の制御を介し、VE-カドヘリンをはじめとする物質輸送およびエンドソームにおけるシグナル伝達に必須であり、これらの作用により血管の形成と血管の健全性の維持に重要な役割を担っていることが明らかになった。C2 α は血管疾患の新しい治療標的となることが期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 18 件)

1. Aki S, Yoshioka K, Okamoto Y, Takuwa N, Takuwa Y. Phosphatidylinositol 3-kinase Class II α -Isoform PI3K-C2 α Is Required for Transforming Growth Factor β -induced Smad Signaling in Endothelial Cells. J Biol Chem. 査読有 2015

290(10):6086-6105 Jan 22. pii:

jbc.M114.601484.

2. Sugimoto K, Ohkawara H, Takuwa Y, Ishibashi T and Takeishi Y. Receptor for advanced glycation end products - membrane type1 matrix metalloprotease axis regulates tissue factor expression via RhoA and Rac1 activation in high-mobility group box-1 stimulated endothelial Cells. PLoS One. 査読有 2014 9(12): 1-13 2014 (DOI: 10.1371/journal.pone.0114429.)
3. Igarashi J, Hashimoto T, Kubota Y, Shoji K, Maruyama T, Sakakibara N, Takuwa Y, Ujihara Y, Katanosaka Y, Mohri S, Naruse K, Yamashita T, Okamoto R, Hirano K, Kosaka H, Takata M, Konishi R, Tsukamoto I. Involvement of S1P1 receptor pathway in angiogenic effects of a novel adenosine-like nucleic acid analog COA-CI in cultured human vascular endothelial cells Pharmacology Research & Perspectives 査読有 2(5) e00068 Page1-16 2014 DOI:10.1002/prp2.68 Article first published online: 6 AUG 2014
4. Ishikura K, Misu H, Kumazaki M, Takayama H, Matsuzawa-Nagata N, Tajima N, Chikamoto K, Lan F, Ando H, Ota I T, Sakurai M, Takeshita Y, Kato K, Fujimura A, Miyamoto K, Saito Y, Kameo S, Okamoto Y, Takuwa Y, Takahashi K, Kidoya H, Takakura N, Kaneko S, and Takamura T Selenoprotein P as a diabetes-associated hepatokine that impairs angiogenesis by inducing VEGF resistance in vascular endothelial cells. Diabetologia 査読有 57(9):1968-1976. 2014 Sep ;doi: 10.1007/s00125-014-3306-9. Epub 2014 Jul 3.
5. 多久和 陽 スフィンゴシン-1-リン酸の炎症における多彩な役割 実験医学 32 (17) 138-146 査読無 2014
6. Cui H, Okamoto Y, Yoshioka K, Du W, Takuwa N, Zhang W, Asano M, Shibamoto T, Takuwa Y Sphingosine-1-phosphate receptor-2 protects against anaphylactic shock through suppression of eNOS in mice J Allergy Clin Immunol 査読有 132(5) 1205-1214.e9 2013. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.026. Epub 2013 Sep 8.
7. Hara A, Sakai N, Furuichi K, Sakai Y, Takeya M, Bucala R, Mukaida N, Takuwa Y, Matsushima K, Kaneko S, Wada T. CCL2/CCR2 augments the production of transforming growth factor-beta1, type 1 collagen and CCL2 by human CD45-/collagen 1-positive cells under high glucose concentrations. Clin Exp Nephrol. 2013.17(6):793-804. 査読有 Dec;doi: 10.1007/s10157-013-0796-6. Epub 2013 Apr 6.
8. Takuwa N, Okamoto Y, Yoshioka K, Takuwa Y. Sphingosine-1-Phosphate Signaling and Cardiac Fibrosis. Inflammation and Regeneration 査読有 33(2): 96-108, 2013.

9. 吉岡 和晃 多久和 典子 岡本 安雄
多久和 陽 クラス II 型 PI3 キナーゼ
C2 α による血管内皮シグナリング調節
機能の蛍光ライブイメージング解析
日本血栓止血学会 24 (6) 査読無
2013 年 12 月
10. 吉岡 和晃 多久和 典子 岡本 安雄
多久和 陽 クラス II α 型 PI-キナーゼ
の血管内皮細胞における新しい生理機
能 生化学 85 (9) 査読無 2013
11. 吉岡 和晃 吉田 耕太郎 多久和 典
子 岡本 安雄 多久和 陽 細胞内小
胞輸送制御を介して血管新生を促進す
るクラス II 型 PI3 キナーゼ BIO
Clinica 28 (5) 22-28 査読無 2013
12. 多久和 陽 血管新生の基礎と臨床
Bio Clinica 28 (5) 16-17 査読無
2013
13. 吉岡 和晃 吉田 耕太郎 多久和
典子 岡本 安雄 多久和 陽 PI3 キ
ナーゼ・ファミリーの血管における生理
機能: クラス II α 型 PI3 キナーゼ C2 α
による新たな血管恒常性維持機構 血
管 36 (2) 53-61 査読無 2013
14. Takuwa Y, Ikeda H, Okamoto Y, Takuwa N,
Yoshioka K. Sphingosine-1-phosphate as a
mediator involved in development of
fibrotic diseases. *Biochim Biophys Acta*.
査読有 2013 Jan;1831(1):185-192. doi:
10.1016/j.bbali.2012.06.008. Epub 2012
Jun 23.
15. Yoshioka K, Yoshida K, Cui H, Wakayama T,
Takuwa N, Okamoto Y, Du W, Qi X,
Asanuma K, Sugihara K, Aki S, Miyazawa H,
Biswas K, Nagakura C, Ueno M, Iseki S,
Schwartz J.R, Okamoto H, Sasaki T, Matsui
O, Asano M, Adams H.R, Takakura N,
Takuwa Y. Endothelial PI3K-C2 α a class II
PI3K, has an essential role in angiogenesis
and vascular barrier function. *Nature med*.
査読有 18(10): 1560-1569, .2012.
doi:10.1038/nm.2928
16. Bruce C, Risis S, Babb J, Yang C, Kowalski
G, Selathurai A, Yoshioka K, Lee-Young R,
Weir J, Takuwa Y, Meikle P, Pitson S,
Febbraio M. Overexpression of sphingosine
kinase 1 prevents ceramide accumulation
and ameliorates muscle insulin resistance
in high fat-fed mice. *Diabetes*. 査読有
61(12):3148-3155. 2012 doi:
10.2337/db12-0029
17. Kageyama Y, Ikeda H, Watanabe N,
Nagamine M, Kusumoto Y, Yashiro M,
Satoh Y, Shimosawa T, Shinozaki K,
Tomiya T, Inoue Y, Nishikawa T, Ohtomo N,
Tanoue Y, Yokota H, Koyama T, Ishimaru K,
Okamoto Y, Takuwa Y, Koike K, Yatomi Y.
Antagonism of sphingosine 1-phosphate
receptor 2 causes a selective reduction of
portal vein pressure in bile duct-ligated
rats. *Hepatology*. 査読有 2012
Oct;56(4):1427-1438. doi:
10.1002/hep.25780.
18. Takuwa Y, Okamoto Y, Yoshioka K, Takuwa
N. Sphingosine-1-phosphate signaling in
physiology and diseases *Biofactors*. 査読
有 2012 Sep-Oct;38(5):329-337. doi:
10.1002/biof.1030. Epub 2012 Jun 7.
Review.
- [学会発表] (計 30 件)
1. Yasuo Okamoto, Hong Cui, Kazuaki
Yoshioka, Noriko Takuwa, Sho Aki,
JuanJuan Zhao, Hoa Quynh Pham, Md.
Azadul Kabir Sarker, Saori Koizumi,
Yoh Takuwa Sphingosine 1-phosphate
receptor-2 plays a protective role
against lipopolysaccharide
(LPS)-induced acute lung injury 第 92
回日本生理学会大会 2015 年 3 月 21-23
日 神戸国際会議場・展示場(兵庫県神
戸市)(ポスター)
2. Yoh Takuwa Essential role of PI3K
class II α for endosomal signaling of
S1P1 and other receptors 6th
international conference on
Phospholipase A2 and Lipid Mediators
2015 年 2 月 10-12 日 京王プラザホテ
ル(東京都新宿区)(国際)(招待講演)
Intracellular lipid signaling
3. Yoshioka, K. Novel role of class II PI
3-kinase in in tumor angiogenesis”
International Symposium on Tumor
Microenvironment. -Crosstalk between
host and malignant cells - 2014 年 11
月 21 日金沢大学・自然研図書館・AV ホ
ール(Kanazawa, Japan), (国際)(招待講
演)
4. 安藝翔、吉岡和晃、多久和 典子、岡本
安雄、多久和陽 クラス II 型 PI3 キナ
ーゼ-C2 α による TGF β 血管内皮作用
の調節機構 第 61 回中部日本生理学会
2014 年 11 月 6-7 日 名古屋市立大学桜
山キャンパス(愛知県名古屋市)(口頭)
5. 安藝 翔、吉岡 和晃、岡本 安雄、多久
和 典子、多久和 陽 クラス II α 型
PI3K-C2 α は ALK5 内在化及び足場タン
パク SARA のエンドソームへの動員を制
御し TGF β 1-Smad2/3 を介した血管新生
を調節する 第 56 回 日本脂質生化学会
2014 年 6 月 6-7 日 近畿大学東大阪キャン
パス(大阪府東大阪市)(口頭)
6. Yoh Takuwa, Yasuo Okamoto, Kazuaki
Yoshioka, Noriko Takuwa Distinct role
of S1P2 in the functional regulation
of vascular endothelium and smooth
muscle The 18th International
Vascular Biology Meeting 2014 (IVBM
2014) 2014 年 4 月 14-17 日 みやこめっ
せ(京都府京都市)(国際)(招待講演)
Symposium Lipid Mediator
7. Yasuo Okamoto, Cui Hong, Kazuaki
Yoshioka, Noriko Takuwa, Toshishige
Shibamoto, Yoh Takuwa
Sphingosine-1-phosphate receptor-2
(S1P $_2$) negatively regulates eNOS and
protects against acute vascular
barrier disruption The 18th
International Vascular Biology
Meeting 2014 (IVBM 2014) 2014 年 4 月
14-17 日 みやこめっせ(京都府京都市)
(国際)(ポスター)

8. 吉岡 和晃, 岡本 安雄, 多久和 典子, 多久和 陽 クラス II 型 PI3K-C2 α はメンブレン・トラフィック調節を介して血管バリア機能を制御する 第 91 回日本生理学会大会 2014 年 3 月 15-18 日 鹿児島大学 郡元キャンパス (鹿児島県鹿児島市) シンポジウム「心血管系の形態・機能研究の最前線」
9. Yasuo Okamoto, Hong Cui, Kazuaki Yoshioka, Noriko Takuwa, Juanjuan Zhao, Yoh Takuwa Sphingosine-1-phosphate receptor-2 protects against anaphylactic shock through inhibiting eNOS 第 91 回日本生理学会大会 2014 年 3 月 15-18 日 鹿児島大学 郡元キャンパス (鹿児島県鹿児島市) Symposium “Mechanisms on distributive shock and other blood pressure control failures”
10. 安藝 翔, 吉岡 和晃, 岡本 安雄, 多久和 典子, 多久和 陽 クラス II 型 PI3K-C2 α は SARA のエンドソームへの動員を制御し TGF β 1-Smad2/3 シグナル伝達系を介した血管新生を調節する 第 36 回日本分子生物学会 2013 年 12 月 3-6 日 神戸国際会議場/神戸国際展示場/神戸ポートピアホテル (兵庫県神戸市) (ポスター)
11. 吉岡 和晃, 多久和 典子, 岡本 安雄, 多久和 陽 クラス II α 型 PI3 キナーゼ-C2 α による血管新生・バリア機能調節メカニズム 第 21 回日本血管生物医学学会 2013 年 9 月 26-28 日 千里阪急ホテル (大阪府豊中市) シンポジウム「血管機能を抑制するシグナリング機構」
12. 安藝 翔, 吉岡 和晃, 多久和 典子, 岡本 安雄, 多久和 陽 TGF β 1-Smad2/3 シグナル伝達系を介した血管新生調節におけるクラス II α PI3 キナーゼ PI3K-C2 α の機能的役割 第 21 回日本血管生物医学学会 第 21 回日本血管生物医学学会 2013 年 9 月 26-28 日 千里阪急ホテル (大阪府豊中市) (口頭)
13. 岡本 安雄, 崔弘, 吉岡 和晃, 多久和 典子, 多久和 陽 S1P 受容体は eNOS-NO 経路を抑制することによりアナフラキシーショックに対して抑制的に働く 第 21 回日本血管生物医学学会 2013 年 9 月 26-28 日 千里阪急ホテル (大阪府豊中市) (ポスター)
14. Yoh Takuwa Sphingosine-1-phosphate receptor-2 negatively regulates eNOS and protects against acute vascular barrier disruption 2013FASEB Summer Research Conference Lysophospholipid and Other Related Mediators - From Bench to Clinic 2013 年 8 月 4-9 日 Hilton Niseko Village (北海道虻田郡) (国際) (招待講演)
15. Yoh Takuwa Phosphatidylinositol 3-kinase class II α -isoform controls vesicular trafficking in endothelial cells to serve the essential role in angiogenesis and vascular barrier integrity 第 45 回動脈硬化学会 2013 年 7 月 18-19 日 京王プラザホテル (東京都新宿区) (招待講演)
16. 岡本 安雄, 崔弘, 吉岡 和晃, 多久和 典子, 多久和 陽 S1P $_2$ は内皮型一酸化窒素合成酵素を抑制することによりアナフラキシーショックに対して防御的に働く 第 55 回日本脂質生化学会 2013 年 6 月 6-7 日 ホテル松島大観荘ホテル松島大観荘 (宮城県宮城郡) (口演)
17. 吉岡 和晃, 多久和 典子, 岡本 安雄, 多久和 陽 クラス II 型 PI3 キナーゼ C2 α はメンブレン・トラフィック調節を介する血管形成及び恒常性維持に必須である 第 90 回日本生理学会 シンポジウム「細胞膜と細胞内膜における脂質制御とその生理機能」2013 年 3 月 27-29 日 タワーホール船堀 (東京都江戸川区) (招待講演)
18. Kuntal Biswas, 吉岡 和晃, 安藝 翔, 崔弘, 趙娟娟, 九田裕一, 多久和 典子, 岡本 安雄, 多久和 陽 クラス II 型 PI3 キナーゼ C2 α はエンドソーム上での S1P による Rac1 活性化を制御して内皮細胞遊走を調節する 第 90 回日本生理学会 2013 年 3 月 27-29 日 タワーホール船堀 (東京都江戸川区)
19. 崔弘, 岡本 安雄, 吉岡 和晃, 杜娃, 多久和 典子, 張威, Kuntal Biswas, 安藝 翔, 趙娟娟, 九田裕一, 浅野雅秀, 芝本利重, 多久和 陽 スフィンゴシン 1-リン酸特異的 2 型受容体は内皮型一酸化窒素合成酵素を抑制することによりアナフィラキシーショックに対して保護的に働く 第 90 回日本生理学会 2013 年 3 月 27-29 日 タワーホール船堀 (東京都江戸川区)
20. Yoh Takuwa Endothelial PI3K-C2a, a class II PI3K in angiogenesis and vascular barrier function Gordon Research Conference Vascular Cell Biology 2013 年 1 月 27 日-2 月 1 日 Four Points Sheraton / Holiday Inn Express Ventura, CA, U.S.A (招待講演)
21. Yoshioka K, Yoshida K, Biswas K, Takuwa Y, et al. Endothelial PI3K-C2a, a class II PI3K, has an essential role in angiogenesis and vascular barrier function. Gordon Research Conference Vascular Cell Biology 2013 年 1 月 27 日-2 月 1 日 Four Points Sheraton / Holiday Inn Express Ventura, CA, U.S.A
22. Kuntal Biswas, Kazuaki Yoshioka, Yasuo Okamoto, Noriko Takuwa and Yoh Takuwa Class II PI3-kinase, PI3K-C2 α , mediates S1P-induced endothelial cell migration through endosomal Rac1 activation Gordon Research Conference Vascular Cell Biology 2013 年 1 月 27 日-2 月 1 日 Four Points Sheraton / Holiday Inn Express Ventura, CA, U.S.A
23. Kuntal Biswas, 吉岡 和晃, 岡本 安雄, 多久和 典子, 多久和 陽 クラス II 型 PI3 キナーゼ C2 α はエンドソーム上での

Rac1 活性化を制御してスフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) による血管内皮細胞遊走・管腔形成を調節する。第 35 回日本分子生物学会 2012 年 12 月 11 日—14 日 福岡国際会議場・マリンメッセ福岡 (福岡県福岡市)

24. 吉岡 和晃, 多久和 典子, 岡本 安雄, 多久和 陽 クラス II 型 PI3 キナーゼ C2 α は血管形成・血管恒常性維持に必須である 第 35 回日本分子生物学会 2012 年 12 月 11 日—14 日 福岡国際会議場・マリンメッセ福岡 (福岡県福岡市) (招待講演)
25. Kazuaki Yoshioka, Kotaro Yoshida, Noriko Takuwa, Yasuo Okamoto, Yoh Takuwa Class II PI3 kinase C2 α has a crucial role in vascular formation and barrier integrity 第 20 回日本血管生物医学会 2012 年 12 月 5—7 日 あわぎんホール (徳島県徳島市)
26. 吉岡 和晃, 吉田 耕太郎, 多久和 典子, 岡本 安雄, 多久和 陽 クラス II 型 PI3 キナーゼ C2 α は血管新生・恒常性維持に必須である第 59 回中部生理学会 2012 年 11 月 16—17 日 自然科学研究機構岡崎コンファレンスセンター (愛知県 岡崎市)
27. Kazuaki Yoshioka, Noriko Takuwa, Yasuo Okamoto, Yoh Takuwa Class II PI3K-C2 α ; is essential for vascular barrier integrity International Endotoxin and Innate Immunity Society Meeting 2012 JST-CREST International Symposium "Frontiers in Immunology & Inflammation: From Molecules to Disease" 2012 年 10 月 23—26 日 学術総合センター (東京都千代田区)
28. 多久和 陽 Essential role of class II α -isoform PI3 kinase (PI3K-C2 α) in sphingosine-1-phosphate (S1P)-induced endothelial cell migration 第 7 回スフィンゴテラピィ研究会 2012 年 7 月 13—14 日 能登ロイヤルホテル (石川県羽咋郡)
29. 吉岡 和晃, 岡本 安雄, 多久和 典子, 多久和 陽 クラス IIa 型 PI3 キナーゼ C2a は血管形成に必須である 第 54 回日本脂質生化学会 2012 年 6 月 6—8 日 九州大学医学部百年講堂 (福岡県福岡市)
30. Yoh Takuwa Role of sphingosine-1-phosphate in cardiac remodeling and protection / The 1st International Symposium on Lipid Mediators 2012 年 6 月 6—8 日 九州大学医学部百年講堂 (福岡県福岡市) (招待講演・シンポジウム)

[図書] (計 1 件)

1. 宮園浩平 多久和 陽 他 サイトカイン・増殖因子キーワード 羊土社 2015 総ページ 420 (342-344)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

1. 名称: 血管内皮関門障害に関連した疾患又は症状を予防及び/又は治療するための候補物質のスクリーニング方法
発明者: 多久和 陽、岡本 安雄
権利者: 金沢大学
種類: 特願
番号: 2013-033893
出願年月日: 2013 年 2 月 22 日
国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://physiology1.w3.kanazawa-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

多久和 陽 (TAKUWA, Yoh)
金沢大学・医学系・教授
研究者番号: 60171592

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

岡本 安雄 (OKAMOTO, Yasuo)
金沢大学・医学系・准教授
研究者番号: 80293877

吉岡 和晃 (YOSHIOKA, Kazuaki)
金沢大学・医学系・助教
研究者番号: 80333368

多久和 典子 (TAKUWA, Noriko)
石川県立看護大学・看護学部・教授
研究者番号: 70150290