

様式 C-19

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月18日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390057

研究課題名（和文）

心血管ホメオスターシスとその破綻における機能性脂質の役割

研究課題名（英文）

Role of functional lipids in cardiovascular homeostasis and diseases

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

研究成果の概要（和文）：S1Pは、内皮細胞・骨髄由来細胞のS1P2などを介して腫瘍血管新生などの血管形成を制御し、マクロファージのS1P2を介して粥状動脈硬化を促進し、さらに複数の受容体を介して血管バリア機能を調節する。また、心臓では、線維化や肥大といったリモデリングに関与する。ホスファチジルイノシトールを産生するPI3Kの2型受容体が新しい機構で血管新生に関与することを見出した。これらの結果は機能性脂質が新規な治療標的となることを示唆する。

研究成果の概要（英文）：The lysophospholipid mediator sphingosine-1-phosphate (S1P) exerts a facilitative effect on atherosclerosis via S1P2 receptor in macrophages, regulatory effects on angiogenesis including tumor angiogenesis via multiple receptors, and modulatory effects on vascular barrier function. S1P also is involved in cardiac remodeling. Phosphatidylinositol 3-kinase class II, which produces phosphatidylinositol 3-phosphate, plays the crucial role in angiogenesis through a novel mechanism. These observations suggest the possibility that the functional lipids S1P and phosphatidylinositol 3-phosphate could be potential novel therapeutic targets for cardiovascular diseases.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	6,100,000	1,830,000	7,930,000
2010年度	5,500,000	1,650,000	7,150,000
2011年度	2,800,000	840,000	3,640,000
年度			
年度			
総計	14,400,000	4,320,000	18,720,000

研究分野：血管医学

科研費の分科・細目：基礎医学・生理学一般

キーワード：スフィンゴシン-1-リン酸、PI3キナーゼ、脂質、心血管、ホメオスターシス

1. 研究開始当初の背景

近年の基礎医学・生物学研究の最大成果の一つにヒト全ゲノム解析があり、これにより、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。細胞内外の多数の機能分子が関与する複雑な生体制御ネッ

トワークを包括的に理解するためには、タンパクの他に、細胞間シグナル伝達脂質分子（脂質メディエーター）や細胞内及び細胞膜上のタンパク機能制御脂質分子などの機能性脂質に焦点を当てる必要がある。脂質メディエーターには、従来から知られているプロスタグランジンの他に近年注目を集めてい

る S1P やリゾホスファチジン酸がある。細胞内タンパク機能制御脂質分子には、ホスファチジルイノシトール-3-リン酸 (PI-3Ps) や複合糖脂質が含まれ、特定の膜領域においてタンパクの機能を調節し、細胞機能の変化をひきおこす。S1P は 1990 年代初めに培養線維芽細胞の増殖を促進し、アポトーシスを抑制する新規スフィンゴリン脂質として初めて報告され、1990 年代末に、申請者自身を含む複数の研究室により、S1P 特異的な G 蛋白共役型受容体(GPCR) (Edg) ファミリーがクローニングされ、現在では S1P の多彩な生物効果のほとんどはいずれかの S1P 受容体を介する作用であることが明らかとなっている。申請者らは様々な組織・細胞に広汎に発現する S1P₁、S1P₂、S1P₃ の主要三受容体について、サブタイプ特異的な細胞内情報伝達機構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最初の GPCR として S1P₂ を同定し、さらにこの作用が 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を発見した。その後、S1P 受容体のノックアウト(KO)及びトランスジェニック(TG)マウス、S1P 合成・分解酵素の TG マウスを作製し動物個体レベルでの S1P 機能の解明に取り組んできた。現在までに、S1P 合成酵素 (Sphingosine kinase-1(SphK1))-TG マウスが虚血後血管新生の亢進、心筋線維化を呈すること、S1P₂-KO マウスが腫瘍血管新生亢進とそれによる腫瘍増殖の促進(S1P₂は新規腫瘍抑制遺伝子と考えられる) することなどを見出しつつある。

2. 研究の目的

本研究では、申請者らがその機能を発見した脂質メディエーター スフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) 受容体とタンパク機能制御脂質 PI-3P 生成酵素である PI3-キナーゼ (PI3K) クラス II α 酵素 (PI3K-C2 α) に着目し、1) 機能性脂質の心・血管ホメオスターシスにおける役割とその分子機構、および 2) 様々な心・血管疾患 (虚血、血管透過性異常など) における機能性脂質の病態生理的意義を解明し、さらに、3) これらの基礎的成果を応用して、動物疾患モデルにおける脂質メディエーター受容体作用薬の効果明らかにする。

3. 研究の方法

S1P 情報伝達系を構成する種々の主要分子、すなわち S1P 受容体、S1P 合成酵素の遺伝子改変マウスを作成し解析した。

4. 研究成果

S1P を過剰産生するスフィンゴシンキナーゼ (SphK) トランスジェニック (TG) マウスは、年齢依存的に心筋線維化を発症した。この線維化には S1P₃ 受容体が関与し、低分子 G タンパク Rac および Rho、活性酸素、TGF β 経路の関与も認められた。 α 平滑筋アクチンプロモーター下に S1P₁ を過剰発現するトランスジェニック (TG) マウスでは線維化を伴う心肥大を呈するが、その機構としてアンジオテンシン II (AngII) のパラクリン作用が必須であること、AngII は線維芽細胞が産生し TG マウスではこれが亢進していること、これにはアンジオテンシン変換酵素発現亢進が関与していることが明らかになった。

S1P₂ ノックアウト (KO) マウスでは、エバンズブルー漏出法により、VEGF による皮下組織血管透過性が変化していた。リポポリサッカライド (LPS) 吸入誘発刺激において、肺水腫が増悪していた。同様に、血小板活性化因子投与による血管透過性の変化も観察された。

S1P₂ 受容体 KO マウスでは、虚血肢の血流回復が亢進していることを見出した。抗 CD31 免疫染色による微小血管数の増加と、血管壁 α 平滑筋型アクチン免疫染色の増加、すなわち血管成熟促進が見られた。S1P₂ の虚血後血管新生促進作用には、内皮細胞が関与していることが示唆された。

S1P₂ KO マウス (ApoE 遺伝子欠損 : 高コレステロール食を負荷) において、大動脈の粥状動脈硬化巣面積減少、マクロファージ浸潤低下が観察された。S1P はマクロファージにおいては S1P₂ 受容体に作用し、コレステロール汲みだしを抑制した。野生型マウスに S1P₂ 選択的遮断薬 JTE-K1 を長期投与すると、動脈硬化が抑制された。S1P₂ 遮断薬を作用させると、コレステロール汲み出しは促進された。この結果より、S1P₂ 遮断薬は抗動脈硬化作用を及ぼすことが期待される。

PI3K-C2 α の発生期血管新生における役割を解析し、妊娠の各時期において、内皮特異的 (EC) -KO/-マウスと +/+マウスの大動脈、大静脈などの大血管と、脳、肺、腎などの微小血管の免疫染色により、(EC) -KO マウスでは微小血管の分岐と成熟の著しい異常が観察された。同様に、周皮細胞集積が低下していた。これらの変化は、全身型 KO マウスと同様であり、内皮細胞の PI3K-C2 α が血管新生に必須であることが示された。全身型ヘテロ KO マウスでは、皮下に移植したマトリゲル内の新生血管においても、数と成熟の低下が観察された。PI3K クラス II α 酵素の血管形成作用に、低分子 G タンパク Rho が関与していることを突き止め

た。PI3K-C2 α のコンディショナル欠失マウスで虚血後血管新生および腫瘍血管新生が抑制された。

これらの結果は、S1P シグナル系とPI3K-C2 α 系が心臓・血管ホメオスタシスに関わり、新たな治療標的となる可能性を示唆する。

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 20 件)

1. Takuwa N, Okamoto Y, Yoshioka K, Takuwa Y. G Protein-coupled sphingosine-1-phosphate receptors: potential molecular targets for angiogenic and anti-angiogenic therapies. *Biomed Rev*. 査読有 22:15-29. 2011
<http://www.eurochicago.com/wp-content/uploads/2012/03/BMR-22-2011.pdf#page=22>
2. Ando K, Ishibashi T, Ohkawara H, Inoue N, Sugimoto K, Uekita H, Hu C, Okamoto Y, Takuwa Y, Takeishi Y. Crucial role of membrane type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) in RhoA/Rac1-dependent signaling pathways in thrombin-stimulated endothelial cells. *J Atheroscler Thromb*. 査読有 18(9):762-73. 2011
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jat/18/9/18_6783/_pdf
3. Takuwa N, Du W, Kaneko E, Okamoto Y, Yoshioka K, Takuwa Y. Tumor-suppressive Sphingosine-1-phosphate Receptor-2 Counteracting Tumor-promoting Sphingosine-1-phosphate Receptor-1 and Sphingosine Kinase 1-Jekyll Hidden behind Hyde. *Am J Cancer Res*. 査読有 1(4):460-481. 2011
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3186046/?tool=pubmed>
4. Takagi T, Okamoto Y, Tomita S, Sato A, Yamaguchi S, Takuwa Y, Watanabe G. Intraradial administration of fasudil inhibits augmented Rho kinase activity to effectively dilate spastic radial artery in coronary artery bypass grafting surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 査読有 142(2):e59-65. 2011
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.01.055>
5. Seok YM, Choi YW, Kim GD, Kim HY, Takuwa Y, Kim IK. Effects of gomisin A on vascular contraction in rat aortic rings. *Naunyn-Schmiedeberg Archives of Pharmacology*. 査読有 383(1):45-56. 2011
DOI: 10.1007/s00210-010-0571-0
6. Okamoto Y, Wang F, Yoshioka K, Takuwa N, Takuwa Y. Sphingosine-1-Phosphate-Specific G Protein-Coupled Receptors as Novel Therapeutic Targets for Atherosclerosis. *Pharmaceuticals*. 査読有 4, 117-137. 2011
doi:10.3390/ph4010117
7. Kamioka M, Ishibashi T, Ohkawara H, Eguchi R, Sugimoto K, Uekita H, Matsui T, Yamagishi SI, Ando K, Sakamoto T, Sakamoto N, Takuwa Y, Wada I, Shiomi M, Maruyama Y, Takeishi Y. Involvement of membrane type 1-matrix metalloproteinase (MT1-MMP) in rage activation signaling pathways. *J Cell Physiol*. 査読有 226(6):1554-1563. 2011
doi: 10.1002/jcp.22492.
8. Seok YM, Azam MA, Okamoto Y, Sato A, Yoshioka K, Maeda M, Kim IK, Takuwa Y. Enhanced Ca²⁺-Dependent Activation of PI3KC2 alpha Rho Axis in Blood Vessels of Spontaneously Hypertensive Rats. *Hypertension*. 査読有 56(5):934-941. 2010
doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160853
9. Takuwa Y, Du W, Qi X, Okamoto Y, Takuwa N, Yoshioka K. Roles of sphingosine-1-phosphate signaling in angiogenesis. *World J Biol Chem*. 査読有 1(10): 298-306. 2010
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3083935/>
10. Ohkawara H, Ishibashi T, Saitoh S, Inoue N, Sugimoto K, Kamioka M, Uekita H, Kaneshiro T, Ando K, Takuwa Y, Maruyama Y, Takeishi Y. Preventive effects of pravastatin on thrombin-triggered vascular responses via Akt/eNOS and RhoA/Rac1 pathways in vivo. *Cardiovasc Res*. 査読有 88(3):492-501. 2010
doi: 10.1093/cvr/cvq221
11. Suzuki H, Hashimoto H, Kawasaki M, Watanabe M, Otsubo H, Ishikura T, Fujihara H, Ohnishi H, Onuma E, Yamada-Okabe H, Takuwa Y, Ogata E, Nakamura T, Ueta Y. Similar changes of hypothalamic feeding-regulating peptides mRNAs and plasma leptin levels in PTHrP-, LIF-secreting tumors-induced cachectic rats and adjuvant arthritic rats. *Int J Cancer*. 査読有 128:2215-2223. 2011.
doi: 10.1002/ijc.25535.
12. Qi X, Okamoto Y, Murakawa T, Wang F, Oyama O, Ohkawa R, Yoshioka K, Du W, Sugimoto N, Yatomi Y, Takuwa N, Takuwa Y. Sustained delivery of sphingosine-1-phosphate using poly(lactic-co-glycolic acid)-based microparticles stimulates Akt/ERK-eNOS mediated angiogenesis and vascular maturation restoring blood flow in ischemic limbs of mice. *Eur J Pharmacol*; 査読有 634 (1-3) : 121-131. 2010
doi/10.1016/j.ejphar.2010.02.038
13. Du W, Takuwa N, Yoshioka K, Okamoto Y, Gonda K, Sugihara K, Fukamizu A, Asano M, Takuwa Y. S1P2, the G protein-coupled receptor for

- sphingosine-1-phosphate, negatively regulates tumor angiogenesis and tumor growth in vivo in mice. *Cancer Res*; 査読有 70(2):772-781. 2010
doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2722
14. Yoshida Y, Nakada M, Sugimoto N, Harada T, Hayashi Y, Kita D, Uchiyama N, Hayashi Y, Yachie A, Takuwa Y, Hamada JI. Sphingosine-1-phosphate receptor type 1 regulates glioma cell proliferation and correlates with survival of patients with glioblastoma. *Int J Cancer*. 査読有 126(10):2341-2352. 2010
DOI: 10.1002/ijc.24933
 15. Takuwa N, Ohkura S, Takashima S, Ohtani K, Okamoto Y, Tanaka T, Hirano K, Usui S, Wang F, Du W, Yoshioka K, Banno Y, Sasaki M, Ichi I, Okamura M, Sugimoto N, Mizugishi K, Nakanuma Y, Ishii I, Takamura M, Kaneko S, Kojo S, Satouchi K, Mitumori K, Chun J, Takuwa Y S1P3-mediated cardiac fibrosis in sphingosine kinase 1 transgenic mice involves reactive oxygen species. *Cardiovasc Res* 査読有 85(3):484-493. 2010
doi: 10.1093/cvr/cvp312
 16. Ohkawara H, Ishibashi T, Shiomi M, Sugimoto K, Uekita H, Kamioka M, Takuwa Y, Teramoto T, Maruyama Y, Takeishi Y. RhoA and Rac1 changes in the atherosclerotic lesions of WHHLMI rabbits. *J Atheroscler Thromb*. 査読有 16(6):846-856. 2009
 17. Zhong H, Matsui O, Xu K, Ogi T, Sanada J, Okamoto Y, Tabata Y, Takuwa Y. Gene transduction into aortic wall using plasmid-loaded cationized gelatin hydrogel-coated polyester stent-graft. *J Vasc Surg* 査読有 50(6):1433-1443. 2009
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jat/16/6/16_2394/_pdf
 18. Sugimoto K, Ishibashi T, Sawamura T, Inoue N, Kamioka M, Uekita H, Ohkawara H, Sakamoto T, Sakamoto N, Okamoto Y, Takuwa Y, Kakino A, Fujita Y, Tanaka T, Teramoto T, Maruyama Y, Takeishi Y. LOX-1-LOX-1-MT1-MMP axis is crucial for RhoA and Rac1 activation induced by oxidized low-density lipoprotein in endothelial cells *Cardiovasc Res*. 査読有 84(1):127-136. 2009
doi: 10.1093/cvr/cvp177
 19. Yonesu K, Kawase Y, Inoue T, Takagi N, Tsuchida J, Takuwa Y, Kumakura S, Nara F. Involvement of sphingosine-1-phosphate and S1P(1) in angiogenesis: Analyses using a new S1P(1) antagonist of non-sphingosine-1-phosphate analog. *Biochem Pharmacol*. 査読有 15;77(6):1011-1020. 2009
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2008.12.007>
 20. Shiratsuchi A, Ichiki M, Okamoto Y, Ueda N, Sugimoto N, Takuwa Y, Nakanishi Y. Inhibitory effect of N-palmitoylphosphatidylethanolamine on macrophage phagocytosis through inhibition of Rac1 and Cdc42 *J. Biochem*. 査読有 145(1)43-50, 2009
doi: 10.1093/jb/mvn139
- [学会発表] (計 26 件)
1. Kuntal Biswas, 吉岡 和晃, 多久和典子, 岡本安雄, 多久和 陽 スフィンゴシン-1-リン酸による血管内皮細胞遊走におけるクラス II 型 PI3 キナーゼ C2 α の役割 第 89 回日本生理学会大会 2012 年 3 月 29 日-31 日長野県松本文化会館 (長野)
 2. 吉岡 和晃, 吉田耕太郎, 崔弘, 安藝翔, Kuntal Biswas, 趙娟娟, 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 ノックアウトマウスにおける血管障壁機能の異常第 89 回日本生理学会大会 2012 年 3 月 29 日-31 日長野県松本文化会館 (長野)
 3. Yasuo Okamoto, Xun Qi, Wa Du, Noriko Takuwa, Kazuaki Yoshioka, Yoh Takuwa Function role of sphingosine-1-phosphate signaling in angiogenesis. The 1st Asia-Pacific Vascular Biology Meeting and 第 19 回日本血管生物医学会学術集会 2011 年 12 月 8-10 日 東京ステーションコンファレンス (東京)
 4. 多久和 陽 血管平滑筋収縮における新しい Ca²⁺ 標的—ミオシン軽鎖ホスファターゼ 第 27 回スパズム・シンポジウム 2011 年 7 月 30 日 国立京都国際会館 (京都)
 5. Yoh Takuwa, Noriko Takuwa, Seiichiro Ohkura, Shin-ichiro Takashima, Soichiro Usui, Shuichi Kaneko, Yasuo Okamoto, Kazuaki Yoshioka Role of Lysophospholipid Mediator Sphingosine-1-phosphate in Cardiac Fibrosis 1st Meeting of Asian-Pacific Federation of Inflammation and Regeneration and 第 32 回日本炎症・再生医学会 2011 年 6 月 2-3 日国立京都国際会館 (京都)
 6. 威 勳, 岡本 安雄, 吉岡 和晃, 王 飛, 崔 弘, Biswas Kuntal, 安藝 翔, Dandar Erdembileg, 多久和 典子, 多久和 陽 ポリ乳酸-グリコール酸共重合体を基材としたスフィンゴシン-1-リン酸徐放微粒子製剤による持続性放出はマウス虚血肢において Akt/ERK-eNOS を介して血管新生および血管成熟を促進し血流を回復させる日本分子生物学会第 11 回春季シンポジウム 2011 年 5 月 25-26 日 石川県立音楽堂 (金沢)
 7. Kazuaki Yoshioka, Kotaro Yoshida, Hong Cui, Xun Qi, Tomohiko

- Wakayama, Noriko Takuwa, Yasuo Okamoto, Kazushi Sugihara, Sho Aki, Kuntal Biswas, Masahide Asano, Yoh Takuwa. Endothelial class II PI3K-Ca2a has an essential role for physiological and pathological angiogenesis. 日本分子生物学会第11回春季シンポジウム 2011年5月25-26日 石川県立音楽堂(金沢)
8. 吉岡 和晃, 吉田 耕太郎, 崔 弘, 安藝 翔, Kuntal Biswas, 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 は血管新生と障壁機能に必須である 第88回日本生理学会ポスター 2011年3月29日パシフィコ横浜(横浜)
 9. Yoh Takuwa A novel Ca2+ - and phosphoinositide 3-kinase- depend mechanism for myosin phosphatase inhibition and Ca2+ -sensitization in vascular smooth muscle. Winter workshop「Plenary Lecture」2011年1月25日 光州(Gwanjn 韓国)
 10. 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 は血管新生及びバリアー機能に必須である第18回血管生物医学会 2010年12月1-3日 梅田スカイビル(大阪)
 11. 多久和 典子, 杜 娃, 吉岡 和晃, 岡本 安雄, 多久和 陽 S1P2受容体によるがん血管新生抑制とそのメカニズム 日本脂質生化学会 2010年6月14-15日 森秋旅館(群馬伊香保)
 12. Wa Du, Noriko Takuwa, Kazuaki Yoshioka, Yasuo Okamoto, and Yoh Takuwa Sphingosine-1-phosphate receptor-2 inhibits tumor angiogenesis and tumor growth in vivo in mice Keystone Symposia Bioactive Lipids: Biochemistry and Diseases 2010年6月6日~6月10日ウエステン都ホテル 京都(京都)
 13. Yoh Takuwa, Yasuo Okamoto, Kazuaki Yoshioka, Noriko Takuwa. Signaling of vascular smooth muscle contraction. 1st International Conference on Biorheology 2010年6月1-2日(和光市)
 14. 吉岡 和晃, 吉田耕太郎, 安藝翔, Kuntal Biswas, Wa Du, Xun Qi, Fei Wang, 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 の血管形成における生理的役割:コンディショナルKOマウスを用いた解析 第87回日本生理学会大会 2010年5月19-21日 盛岡市民文化ホール いわて県民情報交流センター(岩手)
 15. 多久和 陽 スフィンゴシン-1-リン酸と血管新生の制御 第43回加齢医学研究所シンポジウム 2010年3月24日 東北大学加齢医学研究所(仙台)
 16. Noriko Takuwa, Seiichiro Ohkura, Shinichiro Takashima, Keisuke Ohtani, Yasuo Okamoto, Soichiro Usui, Kazuaki Yoshioka, Masayuki Takamura, Shuichi Kaneko, Yoh Takuwa. Development of Cardiac Fibrosis in Sphingosine Kinase 1 Transgenic Mice through an S1P3 Receptor-mediated, Reactive Oxygen Species-dependent Process 第74回日本循環器学会総会 2010年3月5日-7日
 17. 多久和 典子, 大倉誓一郎, 高島伸一郎, 大谷啓輔, 薄井莊一郎, 岡本安雄, 王 飛, 杜 娃, 吉岡 和晃, 多久和 陽 心筋リモデリングにおけるスフィンゴシン-1-リン酸情報伝達系の病態生理学的役割 -スフィンゴシンキナーゼ1トランスジェニックマウスを用いた検討- 第56回中部日本生理学会 2009年12月4-5日 石川県立音楽堂(金沢)
 18. 安藝 翔, 吉岡 和晃, 岡本安雄, 多久和 陽 血管内皮細胞のTGF β 1-Smadシグナル伝達系におけるクラスII α 型PI3キナーゼC2 α の役割 第56回中部日本生理学会 2009年12月4-5日 石川県立音楽堂(金沢)
 19. Wa Du, 多久和 典子, 吉岡 和晃, 岡本安雄, Xun Qi, Fei Wang, Hong Cui, Kuntal Biswas, 杉原一司, 浅野雅秀, 多久和 陽 腫瘍血管新生におけるスフィンゴシン-1-リン酸受容体S1P2の役割 第82回日本生化学会 2009年10月21-24日 神戸ポートアイランド(神戸)
 20. 威 勳, 岡本安雄, 村川智美, 王飛, 尾山治, 吉岡 和晃, 杜娃, 多久和 典子, 多久和 陽 マウス後肢虚血モデルにおける徐放化S1P製剤を用いた血管新生療法 第17回日本血管生物医学会 2009年10月8-9日 東京大学(東京)
 21. Yasuo Okamoto, Mohammed Ali Azam, Kazuaki Yoshioka, Yoh Takuwa RHO-MLC PHOSPHATASE PATHWAY IN HYPERTENSION The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences 2009年7月27日-8月1日 京都国際会館(京都)
 22. Yasuo Okamoto, Mohammed Ali Azam, Kazuaki Yoshioka, Yoh Takuwa INVOLVEMENT OF THE Ca2+-PI3K-C2ALPHARHO-MLC PHOSPHATASE PATHWAY IN HYPERTENSION The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences 2009年7月27日-8月1日 京都国際会館(京都)
 23. Yoh Takuwa, Kazuaki Yoshioka, Yasuo Okamoto Mohammed Ali Azam, Young Mi Seok, Atsusi Sato Noriko Takuwa The pathophysiological roles of phosphoinositide 3-kinase (PI3K) class II a-isoform, a Ca2+-dependent regulator of Rho in vascular smooth muscle, in vascular contraction and

- blood pressure regulation
Post-Genomic Advances in the
Physiology of Smooth Muscle Satellite
Symposium of IUPS2009 2009年7月
23-25日 名古屋市立大学病院(名古屋)
24. 多久和 陽 血管平滑筋のシグナル伝
達 第24回日本ショック学会 2009年
5月29-30日 金沢市文化ホール(金
沢)
25. Wa Du, Noriko Takuwa, Kazuaki
Yoshioka, Yasuo Okamoto, Masahide
Asano and Yoh Takuwa. HOST CELL
S1P2 RECEPTOR NEGATIVELY
REGULATES TUMOR GROWTH
AND ANGIOGENESIS IN VIVO
International Conference on
Phospholipase A2 and Lipid Mediators
2009年5月25-28日 学術総合センタ
ー(東京)
26. Yoh Takuwa S1P2 IS AN
ANGIOGENESIS-SUPPRESSIVE
RECEPTOR International Conference
on Phospholipase A2 and Lipid
Mediators 2009年5月25-28日 学術
総合センター(東京)

[産業財産権]

○出願状況(計2件)

名称: 非ヒトノックアウト動物、並びにその
用途およびその作製方法

発明者: 吉岡 和晃、多久和 陽

権利者: 国立大学法人金沢大学

番号: 特願 2010-090078

出願年月日: 2010年4月9日

国内外の別: 国内

名称: S1P2 受容体アンタゴニストを含む、
粥状動脈硬化治療薬

発明者: 多久和 陽、王 飛、岡本 安雄

権利者: 国立大学法人金沢大学

種類: PCT/JP2011

番号: 50429

出願年月日: 2011年1月13日

国内外の別: 国外

[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

吉岡 和晃 (YOSHIOKA KAZUAKI)

金沢大学・医学系・助教

研究者番号: 80333368

(3)連携研究者

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