

令和 6 年 4 月 25 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08029

研究課題名(和文) 動脈硬化の発症・進展におけるmito-nuclear crosstalkの役割

研究課題名(英文) Role of mito-nuclear crosstalk in the pathogenesis of atherosclerosis

研究代表者

石田 万里 (Ishida, Mari)

広島大学・医系科学研究科(医)・准教授

研究者番号：30359898

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では核とミトコンドリアの相互作用が動脈硬化の病態において重要な役割を果たしていることを示した。タバコ煙は内皮細胞の核の酸化的DNA損傷を惹起するだけでなく、ミトコンドリアの機能障害を生じさせ、minority MOMPを介した核内CADの増加を通じ核DNAの二本鎖切断を生じさせた。ミトコンドリアおよび核DNA断片は細胞質に蓄積し、cGAS-STINGの活性化を介してIL-6を増加させ、これは細胞内ミトコンドリアの枯渇により消失した。以上から、タバコ煙は核DNAの直接損傷に加え、ミトコンドリア障害を介した核DNA損傷を惹起する、というmito-nuclear crosstalkが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究から、核とミトコンドリアの相互作用が動脈硬化の病態において重要な役割を果たしていること、ミトコンドリアの機能障害とミトコンドリアDNAの細胞質あるいは細胞外への流出が炎症惹起のキープレイヤーである可能性が示された。動脈硬化は発症初期から進展、破綻するまで持続的にその病態に炎症が関与している。したがって血中のミトコンドリアDNAは動脈硬化における炎症の活動性の指標になる可能性があり、今後バイオマーカーとして臨床応用につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：We have previously showed the involvement of nuclear DNA damage in the onset of atherosclerosis. In this study, we demonstrated the significant role of interactions between the nucleus and mitochondria in the pathophysiology of atherosclerosis. We showed that tobacco smoke extract not only induce oxidative DNA damage in the nucleus but also impair mitochondrial function, leading to the induction of minority mitochondria outer membrane permeabilization and subsequent increase in nuclear DNA double-strand breaks via increased nuclear CAD. Mitochondrial and nuclear DNA fragments accumulate in the cytosol, leading to increased IL-6 through activation of cGAS-STING pathway. Depletion of intracellular mitochondria abolished IL-6 increase. Our findings reveal a mito-nuclear crosstalk, wherein tobacco smoke not only directly damages nuclear DNA but also induces further nuclear DNA damage through mitochondrial impairment-mediated signaling cascades.

研究分野：循環器内科学

キーワード：DNA損傷 ミトコンドリア 細胞質DNA 炎症 動脈硬化

1. 研究開始当初の背景

動脈硬化は様々な傷害・刺激因子に対する動脈壁と血液との炎症性相互反応を基盤として発症・進展する病変である。我々は従来から DNA 損傷・損傷応答と心血管疾患との関連に着目して研究を行っており、これまでにヒトの動脈硬化巣に DNA 損傷が蓄積していること (Ishida M, et al. *PLoS One*. 9:e103993, 2014.) DNA 損傷修復蛋白のノックアウトマウスを用いて DNA 損傷が動脈硬化の発症・進展に関与していることを報告した (Sakai C, et al. *Sci Rep*. 2023;13:16470.)。さらに最近 DNA 損傷を受けた細胞において、損傷し切断された DNA が核から細胞質へ移行し、細胞質 DNA として存在することを見いだした。細胞質 DNA は感染病原体 DNA と同様、外的 DNA として認識され、これを排除するために炎症が惹起されるが、我々の検討でも細胞質 DNA の蓄積する条件下では炎症性サイトカインの発現が増加していた。しかし動脈硬化において細胞質 DNA が炎症を惹起するメカニズムは未だ検討中である。

核 DNA (nDNA) の損傷を引き起こす酸化ストレスや放射線はミトコンドリア DNA (mtDNA) にも損傷をおこす。我々は予備実験で、蓄積している細胞質 DNA が nDNA だけでなく mtDNA 由来であることを見いだした。しかし両者の量的割合、とくに炎症惹起に関与する細胞質 DNA はいずれが優位なのかは全く不明である。また、ミトコンドリアは自身の mtDNA を有するものの、その機能を司るほとんどのタンパクは nDNA にコードされているために nDNA の損傷はミトコンドリアの機能に影響をおよぼす可能性が大きいこと、反対に mtDNA 損傷によるミトコンドリア機能不全は ATP、NAD⁺などの産生低下をひきおこし nDNA 修復機構の障害から核のゲノム不安定性へとつながると考えられることなどから、ミトコンドリアおよび核の DNA 損傷の mito-nuclear crosstalk や炎症への影響を明らかにすることは、動脈硬化の病態解明に重要である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、1) 核あるいはミトコンドリア DNA 損傷を契機として健常な mito-nuclear crosstalk が破綻することが動脈硬化発症の成因である、2) 核あるいはミトコンドリア DNA 損傷による細胞質 DNA 断片の増加が炎症を惹起し動脈硬化発症の成因となる、という二つの仮説を検証することである。さらに Mito-nuclear crosstalk を制御する分子を明らかにすれば、動脈硬化発症・進展の予防・治療の新たな標的の発見につながる。

3. 研究の方法

(1)細胞培養：ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) とヒト大動脈平滑筋細胞 (HASM) は CAMBREX Corporation から購入した。細胞は、メーカーが推奨するサプリメントを含む基礎培地で培養した。継代5~9期の細胞を用いた。

(2)タバコ煙抽出液 (CSE) の調整：タバコ (hi-lite) 8本分の煙を 15ml の PBS に溶かして調製し、0.22 μm フィルター (Merck, Germany) で滅菌し使用した。

(3)細胞質 DNA の起源の同定：細胞全体および細胞質の DNA を分離し、nDNA は第11染色体上にある遺伝子 *-globin* のプライマーを、mtDNA はミトコンドリアゲノムから合成される NADH dehydrogenase subunit1 のプライマーを用いて、それぞれ real-time PCR で定量した。細胞全体の DNA を template とした値を対照として細胞質 DNA の起源を比較した。

(4)蛍光免疫染色：リン酸化ヒストン H2AX (H2AX) 抗体 (Millipore, MA, U.S.A.)、8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン (8-OHdG) 抗体 (Bioss, MA, U.S.A.)、BAX 抗体 (Santa Cruz, CA, U.S.A.)、カスパーゼ活性化 DNase (CAD) 抗体 (Santa Cruz, CA, U.S.A.)、二本鎖 (ds) DNA 抗体 (Santa Cruz, CA, U.S.A.)、ホスホ-TANK 結合キナーゼ1 (p-TBK1) 抗体 (Cell Signaling, MA, U.S.A.)、ホスホ-NF- κ B p65 (p-p65) 抗体 (Cell Signaling, MA, U.S.A.) を用いた。細胞を 4% パラホルムアルデヒドで固定し、Triton X-100 で透過処理し、各抗体でインキュベートした後、Cy3 あるいは FITC 標識二次抗体でインキュベートした。核は 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) で染色した。ミトコンドリアは MitoTracker™ Red CMXRos (Life Technologies, Varisbad, CA, U.S.A.) を用い、染色した。サンプルは、Metafer4 ソフトウェア (MetaSystems 社、ドイツ) を搭載した Axio Imager Z2 顕微鏡 (Carl Zeiss 社、ドイツ)、蛍光顕微鏡 BZ-X700 (KEYENCE 社、大阪、日本)、または LSM780 共焦点レーザー スキャン顕微鏡 (Carl Zeiss 社、ドイツ) を用いて評価した。

(5)ミトコンドリア膜電位の評価：CSE 刺激によるミトコンドリア膜電位の変化は、JC-1 MitoMP Detection Kit (同仁堂、日本) を用いて、製造元のプロトコールに従って評価した。

(6)cGAMP の測定：細胞溶解液中の cGAMP 濃度は、2'3'-cGAMP ELISA Kit (Cayman Chemical, U.S.A.) を用い、メーカーのプロトコールに従って測定した。

(7)mtDNA 欠失 HUVEC の樹立：mtDNA 欠失細胞の樹立には DNA/RNA 合成阻害剤である低用量の臭化エチジウム (EtBr) を用いた。1 mM ピルビン酸ナトリウム (Gibco, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) と 50 μg/ml ウリジン (Sigma) を添加した基本培地中で、HUVEC を 50 ng/ml EtBr (Sigma, St. Louis, MO, U.S.A.) に 7 日間暴露し、mtDNA 欠失 HUVEC を樹立した。

(8)マウス実験：マウスを用いた実験は広島大学動物実験委員会の承認を得、広島大学動物実験

委員会が定めたガイドラインに基づき実施した。C57BL/6 J 背景の ApoE^{-/-} マウス (The Jackson Laboratory) と C57BL/6 J バックグラウンドに戻した Ku80^{-/-}129/Svj マウス (André Nussenzweig 博士の許可を得て、本山昇博士から提供) を交配し Ku80^{+/-}ApoE^{-/-} マウスを作製した。雄マウスに、60 日齢から高脂肪食 (F2HFD1: 脂肪、総 kcal の 36%; コレステロール、1.25%; オリエンタル酵母工業、東京、日本) を 2 週間または 4 週間与えた。

(9) 統計解析: データは、連続変数については平均値 ± SEM、カテゴリー変数については頻度 (パーセンテージ) で表した。連続データには Student's t-test または Mann-Whitney U-test を、カテゴリーデータにはカイ二乗検定を行った。P 値が 0.05 未満を統計的有意とした。

4. 研究成果

(1) CSE による核およびミトコンドリアの DNA 損傷: 二本鎖切断 (DSB) は CSE 処理後増加し、72 時間後に有意に増加した。これは、過酸化水素や放射線などの他の DSB 誘発刺激に比べると比較的遅い。CSE は酸化的 DNA 損傷 (8-OHdG 染色による) を 6 時間で有意に増加させた。8-OHdG 染色は核と細胞質の両方で増加し、MitoTracker との共染色により、細胞質での増加は mtDNA の酸化的損傷によるものであることが明らかになった。

(2) CSE によるミトコンドリア外膜の透過性亢進 (minority mitochondrial outer membrane permeabilization (MOMP)): CSE は HUVEC のミトコンドリア膜電位を低下させたが、アポトーシスは誘導しなかった。この観察結果から、CSE は minority MOMP を誘導すると考えられた。実際に CSE 処理細胞では、ミトコンドリアにおける BAX の局所的ではあるが有意な活性化が観察され、カスパーゼ-3 の活性化も有意に増加した。CSE は CAD 阻害蛋白 (ICAD) 45 と ICAD35 のレベルを低下させ、CSE 添加 72 時間後に CAD が核内に移行することが明らかとなった。siRNA による BAX ノックダウンは、CSE 誘発性 DSB を抑制し、minority MOMP の増加が核 DSB につながることを示唆した。

(3) CSE による炎症性サイトカイン発現量の増加: CSE の単回刺激により、IL-6、IL-1、IFN- γ 、MCP-1 の mRNA 発現が 3 日以内に増加し、7 日以内にベースラインに戻った。CSE への持続的曝露下での炎症性サイトカインの発現レベルを調べるため、培養液を交換する際に 3 日ごとに HUVEC に CSE を補充し、炎症性サイトカインのレベルを単回 CSE 曝露と比較した。CSE に連続的に曝露された細胞は、IL-6 のみ、3 日目以降も発現増加を維持した。

(4) CSE による nDNA と mtDNA の細胞質への蓄積: 核とミトコンドリアに特異的なプライマーを用いてリアルタイム PCR を行い、CSE によって細胞質に nDNA 及び mtDNA が蓄積することを示した。

(5) CSE による cGAS-インターフェロン遺伝子刺激経路の活性化: DNA 損傷と炎症をつなぐ経路として、細胞質 DNA を感知する DNA センサーの関与を調べた。DNA センサーのうち、インフラマソームと Toll-like receptor9 は活性化されなかった。cGAS-STING 経路のセカンドメッセンジャーである cGAMP を ELISA で測定したところ、その産生は CSE によって有意に増加し、下流のキナーゼである TBK1 の活性が増加した。さらに、CSE 処理後 NF- κ B の活性化が認められ、核局在が増加した。これらの結果は、cGAS-STING-NF- κ B 軸が CSE によって活性化されたことを示唆している。次に、CSE による IL-6 mRNA 発現の持続的増加が、cGAS-STING 経路の活性化に依存しているかどうかを調べた。HUVEC を cGAS に対する siRNA (sicGAS-1 または sicGAS-2) または siNC でトランスフェクトしたところ、CSE 刺激後 7 日目の IL-6 mRNA 発現の増加は、sicGAS-1 および sicGAS-2 によって有意に抑制されたが、IL-1、MCP-1、および IFN- γ の mRNA 発現は抑制されなかった。これらの結果は、cGAS-STING 経路が IL-6 mRNA 発現の持続的増加に関与していることを示唆した。

(6) CSE による IL-6 増加における mtDNA の重要性: CSE による IL-6 増加に mtDNA が関与しているかを明らかにするため、低用量の EtBr を用いて mtDNA の複製を阻害した。その結果、mtDNA のみがコードする NADH1 は EtBr 処理細胞においてほとんど検出されず、mtDNA が枯渇していることが確認された。EtBr 処理 HUVEC において、CSE は酸化的ミトコンドリア DNA 損傷を増加させず、CSE による細胞質遊離 mtDNA の増加も抑制された。mtDNA 枯渇によって CSE による細胞質遊離 nDNA の増加も抑制された。CSE による IL-6 発現の増加は、EtBr 処理で抑制された。対照的に、IL-1 発現は、EtBr 処理 HUVEC で有意に増加した。これらの結果は、細胞質遊離 mtDNA が CSE による IL-6 の発現上昇に関与していることを示唆した。

(7) DNA 損傷蓄積マウスにおける動脈硬化の進展と細胞質遊離 DNA の関係: DSB 修復タンパク質である Ku80 を欠損させた ApoE^{-/-} マウス (Ku80^{-/-}ApoE^{-/-}) は 4 週間の高脂肪食摂取後、対照の ApoE^{-/-} マウスに比べ、プラークサイズと大動脈の DSB が増大した。動脈硬化前段階 (2 週間の高脂肪食) では、プラークサイズは Ku80^{+/-}ApoE^{-/-} マウスと ApoE^{-/-} コントロールマウスの両方で同程度であったが、Ku80^{+/-}ApoE^{-/-} 大動脈では、DSB の数と IL-6 や MCP-1 などの炎症性サイトカインの mRNA レベルが有意に増加していた。さらに、Ku80^{+/-} マウスから単離した血管平滑筋細胞では、細胞質に遊離 DNA の蓄積、細胞質 DNA を感知する cGAS-STING 経路の活性化、老化形質の増強、炎症性サイトカイン mRNA のレベルが上昇していた。

以上より、タバコ煙による細胞質 DNA の蓄積、特に mtDNA の蓄積と、その結果生じる cGAS-STING 経路の活性化が動脈硬化発症における炎症のメカニズムのひとつである可能性が示唆された。また、動脈硬化モデル動物において、DNA 損傷と細胞質 DNA の蓄積、cGAS-STING 経路の活性化は動脈硬化の進展に関連していることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Ueda Keitaro, Sakai Chiemi, Ishida Takafumi, Morita Kosuke, Kobayashi Yusuke, Horikoshi Yasunori, Baba Akiko, Okazaki Yuma, Yoshizumi Masao, Tashiro Satoshi, Ishida Mari	4. 巻 137
2. 論文標題 Cigarette smoke induces mitochondrial DNA damage and activates cGAS-STING pathway: application to a biomarker for atherosclerosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Science	6. 最初と最後の頁 163 ~ 180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/CS20220525	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ishida Mari, Sakai Chiemi, Ishida Takafumi	4. 巻 81
2. 論文標題 Role of DNA damage in the pathogenesis of atherosclerosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 331 ~ 336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2022.08.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Fujino S, Sun J, Nakayama S, Horikoshi Y, Kinugasa Y, Ishida M, Sakai C, Ike T, Doi S, Masaki T, Tashiro S.	4. 巻 197
2. 論文標題 A Combination of Iohexol Treatment and Ionizing Radiation Exposure Enhances Kidney Injury in Contrast-Induced Nephropathy by Increasing DNA Damage.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Radiat Res.	6. 最初と最後の頁 384-395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1667/RADE-21-00178.1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Jin Y, Yaegashi D, Shi L, Ishida M, Sakai C, Yokokawa T, Abe Y, Sakai A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Hijioka N, Awai K, Tashiro S, Takeishi Y, Ishida T.	4. 巻 63
2. 論文標題 DNA Damage Induced by Radiation Exposure from Cardiac Catheterization.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int Heart J.	6. 最初と最後の頁 466-475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.22-037.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Karasaki K, Kokubo H, Bumdelger B, Kaji N, Sakai C, Ishida M, Yoshizumi M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker Prevents Abdominal Aortic Aneurysm Progression in Osteoprotegerin-Deficient Mice via Upregulation of Angiotensin (1-7).	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Am Heart Assoc.	6. 最初と最後の頁 e027589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.122.027589.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sakai C, Ueda K, Goda K, Fujita R, Maeda J, Nakayama S, Sotomaru Y, Tashiro S, Yoshizumi M, Ishida T, Ishida M.	4. 巻 13
2. 論文標題 A possible role for proinflammatory activation via cGAS-STING pathway in atherosclerosis induced by accumulation of DNA double-strand breaks.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 16470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-43848-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Y, Sakai C, Ishida T, Nagata M, Nakano Y, Ishida M.	4. 巻 47
2. 論文標題 Mitochondrial DNA is a key driver in cigarette smoke extract-induced IL-6 expression.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Hypertens Res.	6. 最初と最後の頁 88-101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-023-01463-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishida M, Sakai C, Kobayashi Y, Ishida T.	4. 巻 31
2. 論文標題 Cigarette Smoking and Atherosclerotic Cardiovascular Disease.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb	6. 最初と最後の頁 189-200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.RV22015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計29件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 8件）

1. 発表者名 唐崎航平, 小久保博樹, 坂井千恵美, 石田万里, 吉栖正生.
2. 発表標題 Angiotensin II type 1 receptor blocker prevents the development of AAA in Opg-KO mice via increase of Angiotensin (1-7).
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Keitaro Ueda, Yusuke Kobayashi, Chiemi Sakai, Masao Yoshizumi, Takafumi Ishida, Mari Ishida.
2. 発表標題 Cigarette Smoke Extract Induces Nuclear and Mitochondrial DNA Damage and Triggers an Innate Immune Response.
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石田万里, 上田桂太郎, 坂井千恵美, 小林佑輔, 中野由紀子, 吉栖正生, 石田隆史.
2. 発表標題 Cigarette smoke-induced nuclear and mitochondrial DNA damage.
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上田桂太郎, 小林佑輔, 坂井千恵美, 吉栖正生, 中野由紀子, 石田隆史, 石田万里
2. 発表標題 喫煙による炎症惹起機構 血管内皮細胞における検討
3. 学会等名 第120回日本循環器学会中国・四国合同地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂井千恵美, 石田万里, 上田桂太郎, 小林佑輔, 吉栖正生, 石田隆史
2. 発表標題 DNA損傷を基盤とする動脈硬化発症のメカニズム
3. 学会等名 第120回日本循環器学会中国・四国合同地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ishida Jin Y, Yaegashi D, Ishida M, Sakai C, Yamaki T, Nakazato K, Tashiro S, Takeishi Y.
2. 発表標題 DNA damage induced by radiation exposure from cardiac catheterization - an analysis in patients and operators.
3. 学会等名 ESC Congress 2022. (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ishida M, Ueda K, Sakai C, Kobayashi Y, Yoshizumi M, Nakano Y, Ishida T.
2. 発表標題 Cigarette Smoke Extract Induces DNA Damage and Triggers an Innate Immune Response.
3. 学会等名 ISH2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sakai C, Ishida M, Aryandy A, Ishida T.
2. 発表標題 Polymorphism of DNA Repair Gene is Associated with Hypertension-induced Left Ventricular Hypertrophy; Role of DNA Damage and Cell Senescence.
3. 学会等名 ISH2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sakai C, Ishida M, Ishida T.
2. 発表標題 Omega-3 fatty acids attenuate oxidative stress-induced DNA damage through Nrf-2 in vascular endothelial cells.
3. 学会等名 ISH2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Karasaki K, Kokubo H, Ishida M, Yoshizumi M.
2. 発表標題 Preventive effect of Angiotensin II type 1 receptor blocker against AAA progression in Opg-KO mice via up-regulation of Angiotensin (1-7)
3. 学会等名 ISH2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石田万里
2. 発表標題 自律神経と血圧・循環調節
3. 学会等名 第75回日本自律神経学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sakai C, Ishida M, Kobayashi Y, Tashiro S, Ishida T.
2. 発表標題 Role of DNA double-strand breaks in the initiation and progression of atherosclerosis
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上田桂太郎、石田万里、坂井千恵美、小林佑輔、吉栖正生、石田隆史
2. 発表標題 タバコ煙抽出物が血管内皮細胞に炎症を引き起こすメカニズムの探索 核とミトコンドリアDNA損傷の観点から
3. 学会等名 第62回日本脈管学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sakai C, Ishida M, Ueda K, Kobayashi Y, Tashiro S, Yoshizumi M, Ishida T
2. 発表標題 Accumulation of DNA damage promotes atherosclerosis by provoking inflammatory responses via cGAS-STING activation.
3. 学会等名 The 19th International Symposium on Atherosclerosis (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sakai C, Ishida M, Ueda K, Kobayashi Y, Yoshizumi M, Ishida T
2. 発表標題 DNA Damage Promotes Atherosclerosis by Enhancing Inflammatory Responses via the DNA Sensing cGAS-Sting Pathway.
3. 学会等名 AHA Scientific Sessions 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ueda K, Ishida M, Sakai C, Kobayashi Y, Yoshizumi M, Ishida T.
2. 発表標題 Importance of mitochondrial DNA damage in cigarette smoke extract-induced activation of innate immune system.
3. 学会等名 AHA Scientific Sessions 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mari Ishida, Keitaro Ueda, Chiemi Sakai, Yusuke Kobayashi, Kohei Karasaki, Masao Yoshizumi, Takafumi Ishida.
2. 発表標題 Cigarette Smoke Induces Mitochondrial DNA Damage and Activates Innate Immunity in Human Endothelial Cells -Application to a Biomarker for Atherosclerosis.
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 坂井千恵美, 石田隆史, 小林佑輔, 中野由紀子, 石田万里
2. 発表標題 DNA二本鎖切断蓄積はcGAS-STING経路を介して血管平滑筋細胞の炎症を惹起する
3. 学会等名 第55回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 石田万里, 上田桂太郎, 坂井千恵美, 小林佑輔, 中野由紀子, 石田隆史.
2. 発表標題 タバコ煙によるミトコンドリアDNA損傷の誘発とcGAS-STING経路の活性化：動脈硬化のバイオマーカーへの応用.
3. 学会等名 第55回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 坂井千恵美, 石田隆史, 唐崎航平, 石田万里
2. 発表標題 動脈硬化発症におけるDNA二本鎖切断の役割
3. 学会等名 第45回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小林佑輔, 坂井千恵美, 石田隆史, 中野由紀子, 石田万里
2. 発表標題 タバコ煙による炎症惹起とミトコンドリアDNAの関係
3. 学会等名 第45回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小林佑輔, 坂井千恵美, 石田隆史, 中野由紀子, 石田万里
2. 発表標題 タバコ煙による炎症惹起とミトコンドリアDNAの関係
3. 学会等名 第129回日本内科学会中国地方会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋万由子, 小林佑輔, 坂井千恵美, 唐崎航平, 中野由紀子, 石田万里
2. 発表標題 DNA損傷応答の異常が心筋梗塞後の心臓リモデリングに及ぼす影響-マクロファージの動態における検討
3. 学会等名 第123回日本循環器学会中国地方会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 坂井千恵美, 石田万里, 小林佑輔, 田代聡, 石田隆史
2. 発表標題 DNA二本鎖切断蓄積はcGAS-STING経路を介して血管平滑筋細胞の炎症と細胞老化を誘導する
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Chiemi Sakai, Mari Ishida, Yusuke Kobayashi, Takafumi Ishida
2. 発表標題 DNA damage-induced activation of cGAS-STING mediates inflammation and cellular senescence
3. 学会等名 BCVR2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 坂井千恵美、石田隆史、小林佑輔、石田万里
2. 発表標題 DNA二本鎖切断蓄積による動脈硬化発症メカニズムの探索
3. 学会等名 第53回心脈管作動物質学会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 小林佑輔、坂井千恵美、石田隆史、中野由紀子、石田万里
2. 発表標題 タバコ煙による炎症惹起におけるミトコンドリアDNAの役割
3. 学会等名 第53回心脈管作動物質学会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 高橋万由子、小林佑輔、坂井千恵美、唐崎航平、中野由紀子、石田万里
2. 発表標題 DNA損傷の蓄積が心筋梗塞後の心臓リモデリングに及ぼす影響 M2マクロファージの役割
3. 学会等名 第53回心脈管作動物質学会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Chiemi Sakai, Mari Ishida, Yusuke Kobayashi, Takafumi Ishida
2. 発表標題 Role of DNA damage accumulation in cellular senescence and inflammation linked to atherosclerosis
3. 学会等名 第88回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 動脈硬化の有無の検出を支援するための方法、支援装置及び支援プログラム	発明者 石田万里	権利者 広島大学
産業財産権の種類、番号 特許、2022-031312	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	石田 隆史 (Ishida Takafumi) (40346482)	福島県立医科大学・医学部・教授 (21601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------