

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390366

研究課題名(和文) 関節破壊を制御する転写因子とマイクロRNAの誘導機構とその治療応用

研究課題名(英文) Regulatory mechanism of transcriptional factors and microRNA in arthritis

研究代表者

廣畑 聡 (Hirohata, Satoshi)

岡山大学・学内共同利用施設等・准教授

研究者番号：90332791

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,700,000円、(間接経費) 4,410,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は変形性関節炎(OA)の細胞外マトリックス分解に中心的な役割を果たす切断酵素アグリカナーゼの遺伝子発現を制御するmicroRNAと転写因子群の発現制御を明らかにすることである。細胞伸展刺激装置を用いた軟骨様細胞実験系において、メカニカルストレスによる転写因子の発現誘導を解析した。転写因子においてはHIF-2は刺激によってそれほど上昇顕著ではなく他の転写因子の関与が大きいと考えられた。microRNAに関しては、サイトカイン刺激とメカニカルストレス刺激による反応性を網羅的に解析した。既報のmiR-140を含め、microRNA変動が層別化できることが初めて明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to examine the regulatory mechanism of transcriptional factors and microRNAs in chondrocyte-like cells. The analysis is important because they regulate aggregations that play crucial roles for osteoarthritis.

In this study, we stimulated chondrosarcoma cell lines by cytokines and mechanical stress. Then the expression level of transcriptional factors and microRNAs were investigated. In the transcriptional factors, HIF-2 was not strongly induced. We further examined microRNA alteration by microRNA array. Interestingly, the microRNA expression levels were changed by cytokine stimulation as well as mechanical stress stimulation. the expression levels of microRNAs were divided into five groups. In conclusion, the transcriptional factors and microRNAs were regulated by cytokine stimulation and mechanical stress in the distinct pathways.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科学

キーワード：関節病学 アグリカナーゼ

科学研究費助成事業 研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

変形性関節症 (OA) は、整形外科領域では最も頻度の高い骨・関節疾患であり、本邦では約 600 万人以上、70 歳以上の実に 30% が悩まされ高齢者の QOL 低下の大きな原因となっている。関節に豊富に含まれる軟骨成分であるアグリカンは、OA や関節リウマチ (RA) の早期例でアグリカナーゼにより分解され、その断片が関節液中に認められる。

最近の研究から、OA の発症にアグリカナーゼが重要な働きをしていることはコンセンサスが得られているが、アグリカナーゼの発現および活性の制御システムはまだよくわかっておらず、この解明は重要な課題である。

本研究は、最近注目されている転写因子・microRNA に注目し、アグリカナーゼを転写前・転写後で精巧に制御するメカニズムを統合的に解明するため、細胞レベルでの転写因子・microRNA 誘導機構を明らかにして新規 OA 診断・治療法の基盤とする。

2. 研究の目的

本研究の目的はアグリカナーゼの遺伝子発現を制御する microRNA と転写因子群の役割を明らかにすることである。

3. 研究の方法

本研究課題では以下の 3 項目を目標設定する。

- (1) メカニカルストレスによる転写因子調節と microRNA 発現制御メカニズム検討
- (2) OA 発症早期ステージにおける microRNA 発現の検討と転写因子プロファイル
- (3) microRNA 誘導による軟骨破壊抑制効果

4. 研究成果

(1) メカニカルストレスによる転写因子解析
アグリカナーゼ誘導性が確認されているヒト軟骨肉腫由来細胞株 (OUMS-27)、ヒト軟骨細胞およびラット新生児軟骨細胞を用いた。まず、サイトカインとメカニカルという二つの刺激系で転写因子を検討した。

サイトカイン刺激：インターロイキン - 1 (IL-1) および腫瘍壊死因子 (TNF- α) 添加刺激を行った。ADAMTS1, 4, 5, 9 の発現を検討した。また、この際に HIF-1 は発現量に大きな変化がないものの、HIF-2 は 6 時間後に 4.5 倍のピークを持って発現増加していることを見出した。

メカニカルストレス刺激：培養細胞伸展システム (ストレックス社製 ST-140) を用いて、軟骨細胞に様々な伸展刺激を加えた。10% 進展刺激で MMP-13、ADAMTS4、ADAMTS5、ADAMTS9 の発現変化を検討した。次に 0.5Hz 5% 刺激では、RUNX2 と ADAMTS5 の発現変化を検討した。RUNX2 はあまり変動せず、刺激後 0、0.5、1、3 時間後まで経過を検討したが有意な変動は見

られなかった。メカニカルストレスでは、単独で 10% 伸長、0.5Hz の刺激においては、HIF-1、HIF-2 とともに大きな変動は示さなかった。そこで、次にサイトカイン刺激にメカニカルストレスを上乗せした場合の発現変化について調べた。

サイトカインとメカニカルストレスの同時刺激：サイトカイン刺激にメカニカルストレスを 1.5 時間上乗せしたところ、HIF-1、HIF-2 とともに、メカニカルストレス追加群で発現が上昇していた。次に、miR-140 の発現変動を検討した。我々の実験系においては、上記サイトカイン刺激によって miR-140 の mRNA は刺激開始 1 時間後におよそ 0.7 倍に減少、その後 3、6 時間でほぼ正常レベルに復し、以後 12、24 時間と徐々に miR-140 の mRNA は上昇傾向になることが明らかとなった。最終年度は microRNA の統合的解析を行う方針とし、microRNA アレイを用いた解析を実施する事とした。アレイ解析により単独刺激では発現促進する microRNA に加えて、メカニカルストレスとサイトカインストレスの両方の刺激により、相乗的に発現が亢進する microRNA、さらには一方の刺激によりドミナントな発現誘導を受ける microRNA など多様な発現制御を受けていることを世界で初めて見出した。他グループから報告があった miR-140 を含む microRNA はメカニカルストレスおよびサイトカインストレスによる刺激のいずれの状況下でも、さほど大きく変動しておらず、既知の microRNA 以外にもダイナミックな変動をする microRNA を OUMS-27 で同定することに成功した。

(2) OA 発症早期における転写因子標的活性化ラット前十字靭帯、内側側副靭帯切離、内側半月板切除による OA モデルを作成した。関節を摘出しサフラニン O 染色を行った。ラット OA モデルにおいて、2、4、6 週と経時的に、OASC 組織を摘出し、サフラニン-O 染色を行ったところ、染色域の減少を認め、軟骨破壊が確認された。次に、ヒアルロン酸投与による効果を検討する方針とし、その分子量効果について検討を行った。分子量の大きなヒアルロン酸投与関節においては軟骨破壊が抑制されており、アグリカン分解も抑制されていることが確認された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 17 件)

1. Inagaki J, Takahashi K, Ogawa H, Asano K, Hatipoglu OF, Zeynel Cilek M, Obika M, Ohtsuki T, Hofmann M, Kusachi S, Ninomiya Y, Hirohata S. ADAMTS1 inhibits lymphangiogenesis by attenuating phosphorylation of the lymphatic endothelial cell-specific VEGF receptor. *Exp Cell Res*. 2014; 323(2): 263-75 査読有 DOI 10.1016/j.yexcr.2014.03.002.
2. Hofmann M, Pflanzner R, Zoller NN, Bernd A, Kaufmann R, Thaci D, Bereiter-Hahn J, Hirohata

- S, Kippenberger S. Vascular endothelial growth factor C-induced lymphangiogenesis decreases tumor interstitial fluid pressure and tumor. *Transl Oncol.* 2013 Aug 1; 6(4):398-404. 査読有 URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3730014/>
3. Demircan K, Yonezawa T, Takigawa T, Topcu V, Erdogan S, Ucar F, Armutcu F, Yigitoglu MR, Ninomiya Y, Hirohata S. ADAMTS1, ADAMTS5, ADAMTS9 and aggrecanase-generated proteoglycan fragments are induced following spinal cord injury in mice. *Neurosci Lett.* 2013 Jun 7;544:25-30. 査読有 DOI 10.1016/j.neulet.2013.02.064.
4. Jin G, Mizutani A, Fukuda T, Otani T, Yan T, Prieto Vila M, Murakami H, Kudoh T, Hirohata S, Kasai T, Salomon DS, Seno M. Eosinophil cationic protein enhances stabilization of -catenin during cardiomyocyte differentiation in P19CL6 embryonal carcinoma cells *Mol Biol Rep.* 2013;40(4):3165-3171. 査読有 DOI 10.1007/s11033-012-2390-5.
5. Uysal S, Unal ZN, Erdogan S, Akyol S, Ramazan Yigitoglu M, Hirohata S, Işık B, Demircan K. Augmentation of ADAMTS9 gene expression by IL-1 is reversed by NF B and MAPK inhibitors, but not PI3 kinase inhibitors. *Cell Biochem Funct.* 2013 Jun; 33(6):409-18. 査読有 DOI 10.1002/cbf.2932.
6. Jin G, Mizutani A, Fukuda T, Chen L, Nakanishi K, Yan T, Kudoh T, Hirohata S, Kasai T, Murakami H, Salomon DS, Seno M. Eosinophil cationic protein enhances cardiomyocyte differentiation of P19CL6 embryonal carcinoma cells by stimulating the FGF receptor signaling pathway. *Growth Factors* 2012;30(5):344-355. 査読有 URL <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/08977194.2012.709852>
7. Obika M, Ogawa H, Takahashi K, Li J, Hatipoglu OF, Cilek MZ, Miyoshi T, Inagaki J, Ohtsuki T, Kusachi S, Ninomiya Y, Hirohata S. The tumor growth inhibitory effect of ADAMTS1 is accompanied by the inhibition of tumor angiogenesis. *Cancer Sci.* 2012;103(10):1889-1897. 査読有 DOI 10.1111/j.1349-7006.2012.02381.x.
8. Iwamoto M, Miyoshi T, Doi M, Takeda K, Kajiya M, Nosaka K, Nakamaya R, Hirohata S, Usui S, Kusachi S, Sakane K, Nakamura K, Ito H. Elevated serum adipocyte fatty acid-binding protein concentrations are independently associated with renal dysfunction in patients with stable angina pectoris. *Cardiovasc Diabetol.* 2012; 11(1):26 査読有 DOI 10.1186/1475-2840-11-26.
9. Hirohata A, Yamamoto K, Miyoshi T, Hatanaka K, Hirohata S, Yamawaki H, Komatsubara I, Hirose E, Kobayashi Y, Ohkawa K, Ohara M, Takafuji H, Sano F, Toyama Y, Kusachi S, Ohe T, Ito H. Four-year clinical outcomes of the OLIVUS-Ex (impact of Olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: Evaluation by intravascular ultrasound) extension trial. *Atherosclerosis.* 2012; 220(1):134-138. 査読有 DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2011.10.013.
10. Yamaji H, Hina K, Kawamura H, Murakami T, Murakami M, Hirohata S, Ohmaru N, Kusachi S. Sufficient pulmonary vein image quality of non-enhanced multi-detector row computed tomography for pulmonary vein isolation by catheter ablation. *Europace* 2012;14(1):52-59. 査読有 DOI 10.1093/europace/eur284.
11. Yasunaka T, Takaki A, Yagi T, Iwasaki Y, Sadamori H, Koike K, Hirohata S, Tatsukawa M, Kawai D, Shiraha H, Miyake Y, Ikeda F, Kobashi H, Matsuda H, Shinoura S, Yoshida R, Satoh D, Utsumi M, Onishi T, Yamamoto K. Serum hepatitis B virus DNA before liver transplantation correlates with HBV reinfection rate even under successful low-dose hepatitis B immunoglobulin prophylaxis. *Hepatol Int.* 2011;5(4):918-926. 査読有 URL <http://link.springer.com/article/10.1007%2F12072-011-9265-z>
12. Ohmaru N, Nakatsu T, Izumi R, Mashima K, Toki M, Kobayashi A, Ogawa H, Hirohata S, Ikeda S, Kusachi S. Distribution pattern of urine albumin creatinine ratio and the prevalence of high-normal levels in untreated asymptomatic non-diabetic hypertensive patients. *Intern Med.* 2011; 50(16):1621-9. 査読有 URL https://www.jstage.jst.go.jp/article/interna/medicine/50/16/50_16_1621/_article
13. Doi M, Miyoshi T, Hirohata S, Nakamura K, Usui S, Takeda K, Iwamoto M, Kusachi S, Kusano K, Ito H. Association of increased plasma adipocyte fatty acid-binding protein with coronary artery disease in non-elderly men. *Cardiovascular Diabetology* 2011;10:44 査読有 DOI 10.1186/1475-2840-10-44.
14. Miyoshi T, Doi M, Hirohata S, Kamikawa S, Usui S, Ogawa H, Sakane K, Izumi R, Ninomiya Y, Kusachi S. Olmesartan reduces arterial stiffness and serum adipocyte fatty acid-binding protein in hypertensive patients. *Heart Vessels* 2011;26(4):408-13. 査読有 DOI 10.1007/s00380-010-0060-x.
15. Tetsunaga T, Nishida K, Furumatsu T, Naruse K, Hirohata S, Yoshida A, Saito T, Ozaki T. Regulation of mechanical stress-induced MMP-13 and ADAMTS-5 expression by RUNX-2 transcriptional factor in SW1353

chondrocyte-like cells. Osteoarthritis Cartilage. 2011;19(2): 222-32. 査読有 DOI 10.1016/j.joca.2010.11.004.

16. Ueeda M, Doumei T, Takaya Y, Ohnishi N, Takaishi A, Hirohata S, Miyoshi T, Shinohara R, Usui S, Kusachi S. Association of serum levels of arachidonic acid and eicosapentaenoic acid with prevalence of major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. Heart Vessels 2011;26(2):145-52. 査読有 DOI 10.1007/s00380-010-0038-8.

17. Cilek MZ, Hirohata S, Hatipoglu OF, Ogawa H, Miyoshi T, Inagaki J, Ohtsuki T, Harada H, Kamikawa S, Kusachi S, Ninomiya Y. AHR, a novel acute hypoxia-response sequence, drives reporter gene under hypoxia in vitro and in vivo. Cell Biol Int. 2011;35:1-8. 査読有 DOI 10.1042/CBI20100290.

〔学会発表〕(計43件)

1. Asano K, Hirohata S, Cilek MZ, Hatipoglu OF, Ohtsuki T, Inagaki J, Ninomiya Y. ADAMTS1 was differently regulated in breast cancer cells. 第7回高度医療都市を創出する未来技術国際シンポジウム 2014年2月7日 岡山市

2. 大月孝志、廣畑 聡、平田 彩、浅野恵一、楠絵里子、稲垣純子、西田圭一郎、二宮善文 ヒアルロン酸の炎症性サイトカイン誘導性ヒアルロン酸合成酵素分子種への影響 第27回日本軟骨代謝学会 2014年2月28日-3月1日 京都市

3. 大橋俊孝、芳谷 学、大野充昭、山田翔也、大月孝志、前原亜美、廣畑 聡、西田圭一郎、窪木拓男、加来田博貴、二宮善文 リジンオリゴマーからなる関節軟骨特異的X線プローブの創出 第27回日本軟骨代謝学会 2014年2月28日-3月1日 京都市

4. Kumashiro H, Hirohata S, Yamanishi A, Tomioka C, Kusachi S. Red cell distribution width is an important factor for evaluation of diastolic dysfunction in chronic hemodialysis patients. 第78回日本循環器学会総会 2014年3月21-23日 東京都

5. Asano K, Hirohata S, Cilek MZ, Hatipoglu OF, Ohtsuki T, Inagaki J, Ninomiya Y. Novel vector construct driven under acute hypoxia. 第6回高度医療都市を創出する未来技術国際シンポジウム 2013年2月7-8日 岡山市

6. Hirohata S, Hatipoglu OF, Kusunoki E, Ohtsuki T, Inagaki J, Kusachi S, Ninomiya Y. ADAMTS1 null mice demonstrated omphalocele phenotype. matrix metalloproteinase ポスター発表ゴードンカンファレンス 2013年5月18-24日 イタリア・バルガ市

7. Kumashiro H, Hirohata S, Yamanishi A, Tomioka C, Kusachi S. Red cell distribution width is an effective tool for detecting diastolic dysfunction in chronic hemodialysis

patients. 欧州心不全会議(ESC) 2013年5月25-31日 ポルトガル リスボン ポスター発表 8. 大月孝志、川地輝幸、平田彩、浅野恵一、楠絵里子、稲垣純子、熊岸加苗、西田圭一郎、二宮善文、廣畑 聡 Cyclic tensile strain (CTS) による炎症性サイトカイン誘導性細胞応答に対する抑制機構 micro RNA array による解析 第36回日本分子生物学会 平成25年12月3-6日 神戸市

9. Masuda T, Takaishi A, Amioka N, Arai Y, Yamada D, Ohnishi N, Ueeda M, Itou H, Hirohata S, Kusachi S. Super-elderly Patients of Acute Heart Failure Need Special Program of Cardiac Rehabilitation. 第77回日本循環器学会総会 2013年3月15-17日 横浜市

10. Arai Y, Ueeda M, Takaishi A, Ohnishi N, Yamada D, Masuda T, Amioka N, Hirohata S, Kusachi S, Itou H. MDA-LDL and Arachidonic Acids are Higher in Patients with Younger ACS than Elder, but Only AA in Younger SAP. 第77回日本循環器学会総会 2013年3月15-17日 横浜市

11. Arai Y, Ueeda M, Takaishi A, Ohnishi N, Yamada D, Masuda T, Amioka N, Hirohata S, Kusachi S, Itou H. Aging and CKD were the Main Risk Factors for AMI with Low LDL-C Level. 第77回日本循環器学会総会 2013年3月15-17日 横浜市

12. Takagi W, Kajiya M, Nosaka K, Ohkawa K, Nakayama R, Doi M, Iwamoto M, Takeda K, Hirohata S, Kusachi S, Toru Miyoshi T, Hiroshi Itoh H. Serum Adipocyte Fatty Acid-binding Protein is a Predictor of Cardiovascular Events in Patients with Stable Angina Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. 第77回日本循環器学会総会 2013年3月15-17日 横浜市

13. Nosaka K, Miyoshi T, Doi M, Iwamoto M, Kajiya M, Ohkawa K, Nakayama R, Takagi W, Ko Takeda K, Hirohata S, Kusachi S, Itoh H. Association of Secreted Frizzled-related Protein 5, a Novel Anti-inflammatory Adipokine, with Coronary Artery Disease in Non-elderly Population. 第77回日本循環器学会総会 2013年3月15-17日 横浜市

14. 大月孝志、廣畑 聡、浅野恵一、楠絵里子、稲垣純子、西田圭一郎、二宮善文 ヒアルロン酸(HA)分子量と関節軟骨保護効果の解析(in vitro & in vivo) 第45回日本結合組織学会学術大会 第60回マトリックス研究会大会 2013年6月28-29日 和歌山市

15. 大月孝志、廣畑 聡、西田圭一郎、二宮善文 Cyclic tensile strain (CTS) による炎症性サイトカイン誘導性 ADAMTS ファミリー発現抑制機構へのメカノセンサーの関与 第26回日本軟骨代謝学会 2013年3月1-2日 大阪

16. ZC Mehmet, Hirohata S, Ogawa H, Miyoshi T, Kusachi S, Ninomiya Y. Altered Expression of

Hypoxia Response in Ischemic Hind Limb in ADAMTS1 Hetero Mice. 第5回高度医療都市を創出する未来技術国際シンポジウム 2012年3月15日 岡山市

17. Hirohata S, Ohtsuki T, Obika M, Ogawa H, Inagaki J, Kusachi S, Ninomiya Y. The tumor growth inhibitory effect of ADAMTS1 is accompanied by the inhibition of tumor angiogenesis. 2012 Biennial Meeting of American Society for Matrix Biology 11月11-14日 米国 San Diego

18. Ohtsuki T, Nishida K, Hirohata S, Ninomiya Y. Cyclic tensile strain inhibits Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor-induced aggrecanase in human chondrosarcoma cell line OUMS-27 by stretch-activated channels. 2012 Biennial Meeting of American Society for Matrix Biology 11月11-14日 米国 San Diego

19. Miyoshi T, Yonezawa T, Nakamura K, Hirohata S, Ninomiya Y, Ito H. The inhibitory effect of an angiotensin II converting enzyme inhibitor on gelatinase activity in experimental abdominal aortic aneurysm. 第20回日本血管生物医学会 2012年12月5-7日 徳島市

20. 稲垣純子、高橋克之、小川弘子、Hatipoglu OF、ZC Mehmet、小比賀真就、廣畑 聡、二宮善文 リンパ管内皮細胞に対するADAMTS1の作用とシグナル伝達 第85回日本生化学会大会 2012年12月14-16日 福岡市

21. 小比賀真就、廣畑 聡、幡中邦彦、小川弘子、三好 亨、伊藤 浩、草地省蔵、二宮善文 ADAMTS1 inhibits angiogenesis by inducing apoptosis specifically on endothelial cell. 第76回日本循環器学会総会 2012年3月15-17日 福岡市

22. 小比賀真就、廣畑 聡、幡中邦彦、小川弘子、三好 亨、伊藤 浩、草地省蔵、二宮善文 ADAMTS1 plays a role in apoptosis by mediating TNF-receptor1. 第76回日本循環器学会総会 2012年3月15-17日 福岡市

23. 幡中邦彦、小川弘子、小比賀真就、伊藤浩、廣畑 聡 Impact of fluorescent imaging with E-selectin-targeted liposome on non-invasive assessment of therapeutic effect for atherosclerosis in mice. 第76回日本循環器学会総会 2012年3月15-17日 福岡市

24. 小川弘子、廣畑 聡、小比賀真就、幡中邦彦、伊藤 浩、佐田正隆、草地省蔵 Impact of collagen gene deficiency on the intimal hyperplasia after angioplasty. 第76回日本循環器学会総会 2012年3月15-17日 福岡市

25. 大月孝志、廣畑 聡、西田圭一郎、二宮善文 メカニカルストレスとサイトカイン 第25回日本軟骨代謝学会 2012年3月9-10日 名古屋市

26. 廣畑 聡、ハティポール・オメル・ファルク、楠絵理子、メフメット・ゼイナー・チレッキ、大月孝志、稲垣純子、草地省蔵、二宮善文 ADAMTS1

ノックアウトマウスの解析 第44回日本結合組織学会学術大会 第59回マトリックス研究会大会 2012年6月7-8日 東京

27. 大月孝志、メフメット・ゼイナー・チレッキ、ハティポール・オメル・ファルク、西田圭一郎、二宮善文、廣畑 聡 ヒアルロン酸(HA)分子量と関節軟骨保護効果の解析 第44回日本結合組織学会学術大会 第59回マトリックス研究会大会 2012年6月7-8日 東京

28. Hirohata S, Hatipoglu OF, ZC Mehmet, Obika M, Ogawa H, Kusachi S, Ninomiya Y. Attenuation of endothelial apoptosis induced by TNF-alpha in ADAMTS1 deficient cells. ゴードンカンファレンス matrix metalloproteinase 2011年8月7-12日 米国・ロードアイランド州

29. Hirohata S, Ogawa H, Miyoshi T, Obika M, Ninomiya Y, Kusachi S, Usui S, Shinohata R, Ito H. ADAMTS1 is a novel acute biphasic marker for ischemia and reperfusion in myocardial infarction. 欧州心臓学会議(ESC) 2011年8月27-31日 フランス パリ

30. Obika M, Hirohata S, Hatipoglu OF, ZC Mehmet, Ogawa H, Hatanaka K, Miyoshi T, Kusachi S, Ninomiya Y. ADAMTS1 plays roles in endothelial cell apoptosis. アメリカ心臓協会(AHA) 学術集会 2011年11月12-16日 米国・オランダ

31. Ohtsuki T, Nishida K, Hirohata S, Ninomiya Y. Hyaluronan inhibits aggrecanase in human chondrosarcoma cell line OUMS-27 in a size dependent manner. 第34回日本分子生物学会年会 2011年12月13-16日 横浜

32. 廣畑 聡、小比賀真就、幡中邦彦、小川弘子、三好 亨、石井裕子、坂本かおり、草地省蔵、伊藤 浩、二宮善文 急性冠症候群患者における血清ADAMTS1レベルの上昇 第58回日本臨床検査医学会学術集会 2011年11月17-20日 岡山市

33. 小川弘子、大丸奈月、中津高明、泉 礼司、間島圭一、土岐美沙子、小林亜紗子、廣畑 聡、池田 敏、草地省蔵 非糖尿病性未治療高血圧患者におけるUACRの分布とhigh-normalの頻度 第58回日本臨床検査医学会学術集会 2011年11月17-20日 岡山市

34. 三好 亨、土井正行、小川弘子、廣畑 聡、草地省蔵、小出典男、伊藤 浩 ARB内服中高血圧患者に対するカルシウム拮抗薬もしくは利尿剤の追加が Augmentation index へ与える影響 第58回日本臨床検査医学会学術集会 2011年11月17-20日 岡山市

35. 小川弘子、三好亨、土井正行、廣畑 聡、草地省蔵、小出典男 発作性心房細動の出現率に対するarterial stiffness増加の影響 第58回日本臨床検査医学会学術集会 2011年11月17-20日 岡山市

36. 小川弘子、三好 亨、土井正行、廣畑 聡、草地省蔵、小出典男 虚血性心疾患患者によるCAVIと冠動脈硬化、左心機能の関連性の検討 第

58 回日本臨床検査医学会学術集会 2011 年 11 月 17 - 20 日 岡山市

37. 稲垣純子、高橋克之、小川弘子、Omer F. Hatipoglu, M. Zeynel Cilek, 小比賀真就、米澤朋子、大橋俊孝、廣畑 聡、二宮善文 ADAMTS1 の in vitro でのリンパ管新生阻害効果 第 84 回日本生化学会大会 2011 年 9 月 21-24 日 京都市

38. 廣畑 聡、小比賀真就、オメル・ファルク・ハティポール、小川弘子、メフメット・ゼエイネル・チレッキ、稲垣純子、大月孝志 石井裕子、幡中邦彦、草地省蔵、米澤朋子、大橋俊孝、二宮善文 ADAMTS 1 は血管新生を阻害しアポトーシスを誘導する 第 43 回日本結合組織学会学術大会・第 58 回マトリックス研究会大会 合同学術集会 2011 年 6 月 10 - 11 日 別府市

39. オメル・ファルク・ハティポール、小比賀真就、廣畑 聡、小川弘子、メフメット・ゼエイネル・チレッキ、稲垣純子、大月孝志、石井裕子、幡中邦彦、草地省蔵、米澤朋子、大橋俊孝、二宮善文 ADAMTS 1 は腫瘍壊死因子刺激下の内皮細胞におけるアポトーシスに関連する 第 43 回日本結合組織学会学術大会・第 58 回マトリックス研究会大会 合同学術集会 2011 年 6 月 10 - 11 日 別府市

40. 大月孝志、篠畑綾子、廣畑 聡、草地省蔵、二宮善文 アンジオテンシン 受容体拮抗薬(オルメサルタン)によるサイトカイン発現抑制効果と心機能保持効果 第 43 回日本結合組織学会学術大会・第 58 回マトリックス研究会大会 合同学術集会 2011 年 6 月 10 - 11 日 別府市

41. Otsuka H, Ueeda M, Kagawa K, Arai Y, Ugawa S, Ohnishi N, Takaishi A, Hirohata S, Ito H, Kusachi S. A ratio of MDA-LDL to LDL-C represents plaque vulnerability in a patient with angina pectoris: VH-IVUS study. 第 43 回日本動脈硬化学会学術集会 2011 年 7 月 15-16 日 札幌市

42. Hirohata S, Mehmet C, Obika M, Ogawa H, Hatipoglu F, Miyoshi T, Kusachi S, Ninomiya Y. Endothelial cell-specific early immediate response gene expression in hypoxia. 第 43 回日本動脈硬化学会学術集会 2011 年 7 月 15-16 日 札幌市

43. Ogawa H, Yonezawa T, Sata M, Hirohata S, Oohashi T, Kusachi S, Ninomiya Y. The role of alpha556 chains of type IV collagen in restenosis after angioplasty. 第 43 回日本動脈硬化学会学術集会 2011 年 7 月 15-16 日 札幌市

〔図書〕(計 1 件)

廣畑 聡、二宮善文、医薬ジャーナル社、血管新生研究の最先端 佐藤靖史・高倉伸幸編 12 章 2 ADAMTS の機能、2013、208-216

〔産業財産権〕

取得状況 (計 3 件)

名称：新規 DNA 断片およびその用途

発明者：廣畑 聡、二宮善文、草地省蔵、オメル・ファルク・ハティポール
権利者：国立大学法人岡山大学
種類：特許
番号：特許第 5 4 9 3 2 3 1 号
取得年月日：2 6 年 3 月 1 4 日
国内外の別： 国内

名称：ECP を有効成分とする左室リモデリングの予防及び治療剤

発明者：妹尾昌治、多田宏子、福田隆之、廣畑 聡、丸山昌彦、草地省蔵、二宮善文、五十嵐貴一
権利者：国立大学法人岡山大学
種類：特許
番号：特許第 5 4 6 7 7 4 2 号
取得年月日：2 6 年 2 月 7 日
国内外の別： 国内

名称：がん細胞特異的遺伝子発現法を用いた血管新生阻害薬

発明者：廣畑 聡、三好 亨、土井正行、小川弘子、二宮善文
権利者：国立大学法人岡山大学
種類：特許
番号：特許第 4 8 4 3 7 6 7 号
取得年月日：2 3 年 1 0 月 2 1 日
国内外の別： 国内

〔その他〕

ホームページ URL:

<http://mbb-okayama.sakura.ne.jp/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

廣畑 聡 (HIROHATA SATOSHI)

岡山大学・国際センター・准教授

研究者番号：90332791

(2)研究分担者

二宮 善文 (NINOMIYA YOSHIKUMI)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：70126241

成瀬 恵治 (NARUSE KEIJI)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：40252233

西田 圭一郎 (NISHIDA KEIICHIRO)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：80284058

(3)連携研究者

大月 孝志 (OHTSUKI TAKASHI)

岡山大学・医学部・客員研究員

研究者番号：10534802

小川 弘子 (OGAWA HIROKO)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：70423283