

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 20 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590257

研究課題名(和文) 2型PI3キナーゼ 酵素による細胞内小胞輸送調節を介した物質・情報交換制御の機構

研究課題名(英文) Class II PI3 kinase C2alpha has an essential role in angiogenesis and vascular homeostasis through regulating endosomal trafficking

研究代表者

吉岡 和晃 (Yoshioka, Kazuaki)

金沢大学・医学系・助教

研究者番号：80333368

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：本研究において申請者らは、発生期・生後の生理的および病的(虚血、腫瘍)血管新生ならびに血管恒常性維持にクラスII型PI3K-C2が重要な役割を果たすことを明らかにした。内皮細胞においてC2をノックダウンすると、エンドソーム輸送の障害、VE-カドヘリンの配送異常が引き起こされた。C2ヘテロ欠損マウスでは、アンジオテンシンII投与に対する解離性大動脈瘤形成の発症率上昇が見られた。

以上のことから、C2は血管内皮細胞において、小胞輸送の制御を介した物質輸送及びエンドソーム上でのシグナル伝達に必須であり、これらの作用により血管形成と血管の健全性維持に重要な役割を担うことが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：Although class I PI3Ks and class III Vps34 are well-characterized, the physiological roles of PI3K class IIa (C2a) remain largely unknown. Global C2a-null mice and EC-specific C2a conditional KO mice showed embryonic lethality due to defects in sprouting angiogenesis and vascular maturation. In cultured ECs, siRNA-mediated knockdown of C2a resulted in impaired endosomal trafficking. C2a knockdown also impaired cell signaling including VEGF receptor-2 internalization and RhoA activation on endosomes, but not Akt and ERK. Consequently, endosomal delivery of VE-cadherin to EC junctions was disturbed, leading to defects in VE-cadherin transport and assembly and barrier integrity. C2a haplo-insufficient mice exhibited defective postnatal angiogenesis and vascular barrier integrity with a higher incidence of dissecting aortic aneurysm formation on angiotensin-II infusion. Thus, C2a plays a crucial role in vascular formation and barrier integrity.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・生理学一般

キーワード：PI3キナーゼ 血管内皮細胞 血管新生 細胞内小胞輸送 解離性大動脈瘤 血管透過性 低分子量Gタンパク質 ノックアウトマウス

## 1. 研究開始当初の背景

ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI3K) は、細胞増殖、細胞遊走、糖輸送、遺伝子発現を調節することにより生存に必須の役割をはたすリン脂質合成酵素である。癌、免疫、代謝の分野で活発に研究が展開されており、また創薬研究の重要標的分子ともなっている。申請者らは、これまでその機能が未解明であった PI3K クラス2型に属する PI3K-C2 $\alpha$ 酵素が血管収縮および血圧調節に必須の役割をはたしていることを発見した。この PI3K-C2 $\alpha$ 酵素の全身型ノックアウト (KO) マウスを作出したところ、血圧調節異常の他に、内皮の異常により血管形成 (特に血管新生の過程) が著しく障害され、E11.5 で胎生致死となることを見いだした。さらに、内皮細胞 (EC) 特異的に PI3K-C2 $\alpha$ 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て胎生致死であり (図1)、EC の PI3K-C2 $\alpha$ が血管新生に必須であることが判明した。PI3K-C2 $\alpha$ KO マウス胎児では、インビボにおいて血管内皮細胞の増殖低下、アポトーシス亢進が観察され、*in vitro* では、EC 間の VE カドヘリンを介する細胞接着の障害と細胞膜透過性亢進、および細胞遊走能の低下が観察された。PI3K-C2 $\alpha$ を欠損する血管内皮細胞における一次的な異常は細胞内小胞輸送の障害によるタンパク質輸送異常であり、その結果、血管内皮細胞の増殖、遊走、細胞間接着の障害がひきおこされ、これにより血管新生が強く障害される可能性を強く示唆していた。

## 2. 研究の目的

(1) PI3K-C2 $\alpha$ が高発現している血管内皮細胞をモデルとして、細胞内小胞輸送の制御とそれによる細胞機能の調節における PI3K-C2 $\alpha$ の役割を、遺伝子改変マウスおよびインビトロ培養細胞系を用いて解析した。具体的には、

① **PI3K-C2 $\alpha$ 遺伝子コンディショナル KO マウスにおける内皮細胞の形態・機能**：最終分化した極性のある細胞組織である、血管内皮において特異的に PI3K-C2 $\alpha$ 遺伝子を欠損する EC-CKO マウスにおける表現型 (形態と機能)、すなわち、血管組織においてはバリアの微細形態と透過性の異常を明らかにする。EC のホモ CKO マウスは胎生致死であるので、成獣マウスにおいてタモキシフェン投与により PI3K-C2 $\alpha$ 遺伝子欠失が誘導される誘導型 EC-CKO モデルを用いた。

② **選別小胞輸送と細胞内小胞上でのシグナル伝達における PI3K-C2 $\alpha$ の役割とその分子機構**：小胞輸送を中核とするポストゴルジ・タンパク質輸送ネットワークの形成・機能制御における PI3K-C2 $\alpha$ の役割と PI3K-C2 $\alpha$ 作用の分子機構を、a) 小胞輸送のダイナミクス、b) 細胞内シグナル伝達における小胞の機能、に焦点を絞って解析した。

## 3. 研究の方法

(1) **血管内皮細胞特異的 PI3K-C2 $\alpha$ CKO マウスの表現型解析**：

PI3K-C2 $\alpha$ の血管内皮細胞における生理的役割を明らかにする為に、既に我々独自に作製した以下の3系統の KO マウスを使用した。

- ・ “全身型” PI3K-C2 $\alpha$ KO マウス (C2 $\alpha$ <sup>-/-</sup>)  
- 胎生致死 (E9.5 - 11.5)、ヘテロ KO (C2 $\alpha$ <sup>+/-</sup>)マウスは正常に発生
- ・ “恒常的”血管内皮特異的 C2 $\alpha$ -endCKO マウス (Tie2-Cre;C2 $\alpha$ <sup>fllox/fllox</sup>) - 胎生致死 (E10.5 - 18.5)
- ・ “誘導型”血管内皮特異的 C2 $\alpha$ -end-iCKO マウス (Cdh5-iCreER;C2 $\alpha$ <sup>fllox/fllox</sup>) - 正常に出生・発育

① **血管構造の解析**：本研究では、胎生期血管形成時の血管微細構造を捉え、PI3K-C2 $\alpha$ の内皮欠損により具体的にどの細胞内及び細胞間構造に異常が見られるか検討した。特に、VE カドヘリンの膜局在の安定化における PI3K-C2 $\alpha$ の細胞内膜輸送制御の寄与を明らかにする。更に、誘導型 PI3K-C2 $\alpha$ -end-iCKO マウスを用いて、タモキシフェン投与により生後に血管内皮細胞特異的に PI3K-C2 $\alpha$ を欠失させて、血管内皮構造におよぼす効果を詳細に解析した。

② **血管機能の解析**：血管のバリア機能及び透過性をエバンスブルー法などのトレーサー法により、マウス個体レベルにおける PI3K-C2 $\alpha$ の役割を検討した。

(2) **血管内皮における PI3K-C2 $\alpha$ の小胞輸送のダイナミクス、及び細胞内シグナル伝達における役割の解析**：

① **PI3K-C2 $\alpha$ 産物 PI(3)P 蛍光イメージング**：mRFP 標識2XFYVEドメインは、PI(3)P 特異的プローブである。この蛍光プローブを用いて、細胞内膜輸送における PI(3)P 陽性小胞機能における PI3K-C2 $\alpha$ の役割を検討した。

② **内皮細胞における GFP 標識 VE-カドヘリンの蛍光イメージング、及び透過性制御における C2 $\alpha$ の役割**：VE-カドヘリンの膜局在変化とその透過性制御における PI3K-C2 $\alpha$ の役割に焦点を充てて解析した。PI3K-C2 $\alpha$ ノックダウン内皮細胞において、クラス I 及び III 型 PI3 キナーゼでは観察されない VE カドヘリン局在の不安定性が、どの細胞内膜輸送の異常によるものなのか、検討した。

③ **PI3K-C2 $\alpha$ の内皮細胞内小胞上でのシグナル伝達における役割**：VEGF、スフィンゴシン1-リン酸 (S1P) の3種の代表的な血管新生因子 (VEGF はチロシンキナーゼ型受容体、S1P は GPCR) を選び、血管新生に重要なシグナル経路である1型 PI3K-Akt、Ras-ERK、Rho-Rho kinase、Rac-PAK、Rap-Braf の各シグナル経路の活性化が PI3K-C2 $\alpha$ 依存するか否かを解析した。また、GFP で標識した各受容体のエンドサイトーシス、受容体の活性化 (チロシンリン酸化など)、シグナル産生足場タンパク質の会合の PI3K-C2 $\alpha$ 依存性を蛍光ライブイメージング、免疫蛍光染色により解析した。

## 4. 研究成果

(1) **血管内皮細胞特異的 PI3K-C2 $\alpha$ CKO マウスの表現型**

①血管内皮細胞に特異的なPI3K-C2αCKOマウスは全身性PI3K-C2αホモKOマウスと同様に、血管形成の不全を含む多臓器の障害により胎生致死であった。また、血管壁の平滑筋及び周皮細胞の集積が不良であった。これらのことから、血管内皮細胞に発現するPI3K-C2αは正常な血管新生および個体の発生に必須であることが示された。血管内皮細胞に特異的なPI3K-C2αCKOマウスは胎生致死であったことから、生後マウスにおけるPI3K-C2αの機能解析を行うため、タモキシフェンの投与によりPI3K-C2α遺伝子欠損が誘導されるPI3K-C2αCKO (C2α<sup>iΔEC</sup>)マウスを用い、生後における血管新生を研究するすぐれたモデルである網膜血管新生モデルを用いた。生後3日目にタモキシフェンを投与し、生後6日目までの網膜血管新生を観察したところ、C2α<sup>iΔEC</sup>マウスでは既存血管からの新生血管の発生(発芽的血管新生)並びに周皮細胞集積が著しく低下していた。このことから、血管内皮細胞に発現するPI3K-C2αは胎仔における発生期血管新生および生後における生理的血管新生の両過程に必須のPI3Kのアイソフォームであることが明らかになった。

②エバンスブルー色素静脈内投与法による*in vivo*における血管透過性の評価モデル(Milesアッセイ)においても、PI3K-C2αヘテロKOマウスにおいてVEGF-A皮下投与により誘発されるエバンスブルー色素の血管外漏出は、野生型マウスに比べ有意に九進していた。また、アナフィラキシーのメディエーターである血小板活性化因子(PAF)を全身投与した場合の血管透過性充進もPI3K-C2αヘテロKOマウスで増強していた。すなわち、野生型マウスへの影響はほとんどみられない低容量のPAF投与により、PI3K-C2αヘテロKOマウスは投与後40分以内にすべて死亡した。その際、PI3K-C2αヘテロKOマウスのヘマトクリット値は血漿の血管外漏出充進により野生型マウスに比べ上昇し、肺組織における血管透過性の充進が観察されたことから、*in vivo*においてPI3K-C2αの欠損は血管バリア機能の低下をもたらすことが示唆された。

アンジオテンシンII (AngII)の慢性投与による大動脈および冠動脈の血管透過性の元進は、野生型マウスに比べPI3K-C2αヘテロKOマウスにおいて有意に増強していた。このとき、抗VE-カドヘリン抗体を用いた大動脈の*en face*ホルマウント免疫染色によりPI3K-C2αヘテロKOマウスでは内皮細胞間接着の傷害が観察された。驚いたことに、AngIIの慢性投与により、PI3K-C2αヘテロKOマウスにおいて野生型マウスではみられない解離性大動脈瘤形成が高頻度に観察された(図1)。AngIIの投与後3日からPI3K-C2αヘテロKOマウスにおいてのみ解離性大動脈瘤の破裂による出血死がみられ、投与後2週間以内に約50%が死亡した。タモキシフェン投与による内皮細胞特異的PI3K-C2αCKOマウスでも同様に、AngIIの慢性投与による解離性大動脈瘤の発症がみられたことから、血管内皮細胞におけるPI3K-C2α欠損が血管壁の構造を著しく脆弱に

しているものと考えられた。マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)-2及び-9の活性化は動脈瘤の形成の原因のひとつと考えられているが、AngIIの慢性投与によりPI3K-C2αヘテロKOマウスの血管壁におけるこれら酵素の活性は野生型マウスに比べ増大していた。さらに、MMP-2及びMMP-3を産生するMac3陽性炎症性マクロファージの血管壁への浸潤がPI3K-C2αヘテロKOマウスにおいて顕著に増加していた。

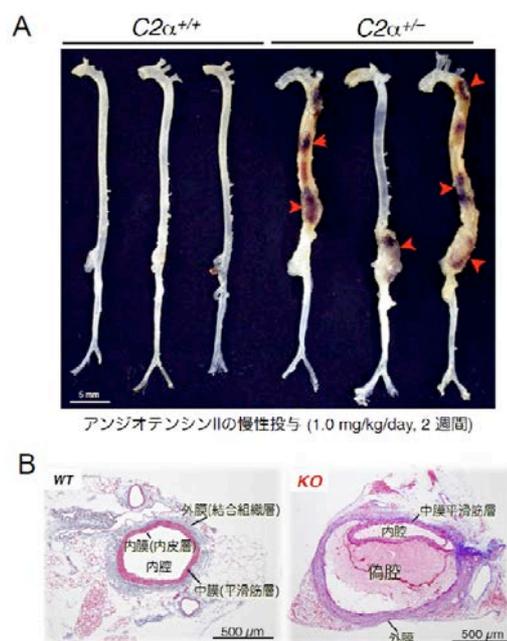


図1 アンジオテンシン II 慢性投与による解離性大動脈瘤発症。

A) 野生型(C2α<sup>+/+</sup>)あるいはヘテロKO型(C2α<sup>+/-</sup>)マウス大動脈の実体顕微鏡画像。

B) 野生型あるいはヘテロKO型マウス大動脈切片のHE染色像。

## (2) 血管内皮におけるPI3K-C2αの小胞輸送のダイナミクス、及び細胞内シグナル伝達における役割

① 細胞でのエンドソーム輸送におけるPI3K-C2αの役割を明らかにするため、まずPI3K-C2αの代謝産物であるPI(3)Pに特異的に結合するHrsタンパク質のFYVEドメインと赤色蛍光タンパク質RFPの融合タンパク質(mRFP-2xFYVEドメイン)をHUVECに導入し、生細胞イメージング法によりPI(3)Pの細胞内局在を可視化した。正常なHUVECにおいてPI(3)Pはおもにエンドソームに局在していた。しかし、PI3K-C2αをノックダウンした細胞ではmRFP-2xFYVEのエンドソームの減少とエンドソームの運動性低下がみられた(図2)。しかし、p110αあるいはVps34をノックダウンした細胞ではエンドソームの変化は全くみられなかった。この観察と一致して、GFPにより標識したPI3K-C2αは主に初期エンドソーム、クラスリン被覆小胞、トランスゴルジネットワークに局限していたことから、PI3K-C2αはエンドソーム膜におけるPI(3)Pの産生とエンドソーム輸送に必須であると考えられた。

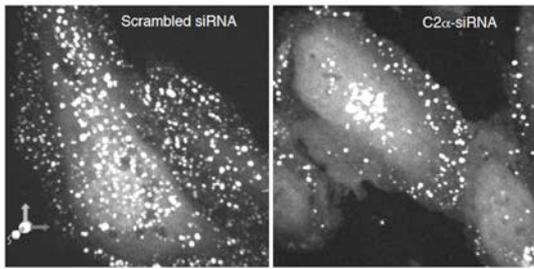


図2 RFP 標識 2xFYVE ドメイン (PI(3)P 蛍光プローブ) による3次元蛍光ライブイメージング。コントロール (Scrambled siRNA) および C2 $\alpha$ -siRNA 導入内皮細胞 (HUVEC) における PI(3)P 陽性細胞内小胞の共焦点3次元ライブイメージング解析。

② 血管内皮細胞において重要な役割をはたしている接着分子VE-カドヘリンのエンドソームによる輸送を観察するため、GFPにより標識したVE-カドヘリンを発現させたHUVECにおいて生細胞イメージングを行った。HUVECはトランスゴルジネットワークと細胞間接着部位の間に活発に小胞を介したGFP標識VE-カドヘリン輸送をおこなっていた。PI3K-C2 $\alpha$ をノックダウンすると、このVE-カドヘリンの輸送が著しく阻害された(図3)。

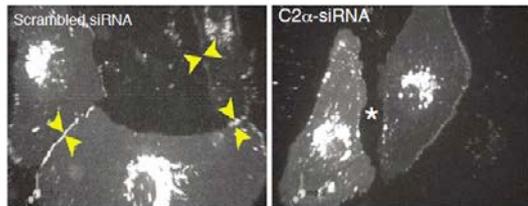


図3 内皮細胞における GFP 標識 VE-カドヘリンの3次元ライブイメージング解析

コントロール (Scrambled siRNA) 細胞および PI3K-C2 $\alpha$  特異的 siRNA 導入内皮細胞における GFP 標識 VE-カドヘリン・イメージング。黄矢印: 内皮細胞間接着部位、\* 細胞間隙

③細胞内小胞を介したVE-カドヘリン輸送におけるRhoAの関与を調べる目的で、まずRhoAの蛍光共鳴エネルギー転移(FRET)プローブであるRaichu-RhoAを用いた生細胞イメージングにより細胞内でのRhoA活性化部位を可視化した。正常なHUVECにおいて、VEGF-Aは細胞内小胞膜および細胞間接着部位においてRhoAを強く活性化した。このRhoA活性化がみられた細胞内小胞のかなりの部分は、mRFP-2xFYVE及び初期エンドソーム抗原陽性を示すエンドソームであり、PI3K-C2 $\alpha$ のノックダウンによりエンドソームおよび細胞間接着部位におけるRhoAの活性化はほとんど消滅した。このことはPI(3)Pに陽性のエンドソームおよび細胞膜におけるRhoA活性化にPI3K-C2 $\alpha$ が必須であることを示していた(図4)。

更に、エンドソームにおけるRhoAの活性化の上流イベントであるVEGF受容体2(VEGFR2)の内在化に着目した。VEGF-Aの刺激によるVEGFR2のPI(3)P陽性エンドソームへの内在化は、PI3K-C2 $\alpha$ のノックダウンにより消失した。興味

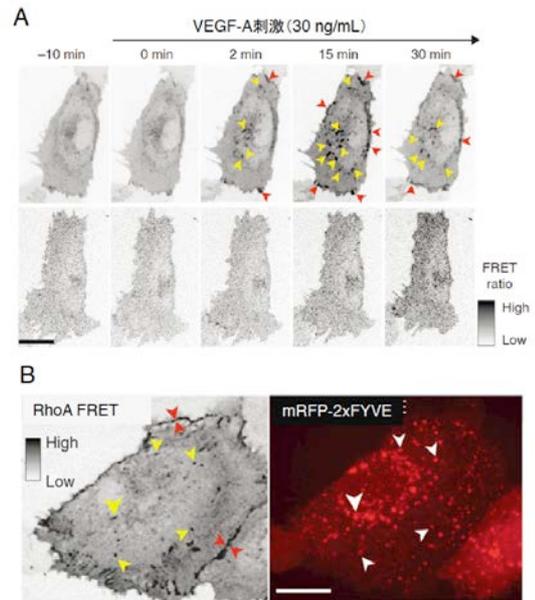


図4 RhoA FRET/mRFP-2xFYVE マルチライブイメージング

A) コントロール (Scrambled siRNA) 細胞および PI3K-C2 $\alpha$  特異的 siRNA 導入内皮細胞における VEGF-A 刺激による RhoA 活性化の時空間解析。赤矢印: 細胞間接着部位での RhoA 活性化、黄矢印: 細胞内小胞上での RhoA 活性化。

B) RhoA-FRET プローブと mRFP 標識 2xFYVE ドメインによるマルチイメージングによる初期エンドソーム上での RhoA 活性化、赤矢印: 細胞間接着部位での RhoA 活性化、黄矢印: 細胞内小胞上での RhoA 活性化、白矢印: FRET シグナルが発生している FYVE 陽性初期エンドソーム。

深いことに、VEGF-A刺激後2分でみられる細胞膜におけるVEGFR2のリン酸化はPI3K-C2 $\alpha$ ノックダウン細胞においても正常細胞と同様に観察されたが、刺激後30分でみられるリン酸化VEGFR2のエンドソームへの内在化はPI3K-C2 $\alpha$ ノックダウンにより抑制された。さらに、ダイナミン依存性エンドサイトーシスの阻害剤であるDynasoreの前処置により、VEGF-A刺激によるRhoA活性化、細胞間接着部位へのVE-カドヘリンの集積、及びマトリゲル上管腔形成は減弱した。これらの結果から、PI3K-C2 $\alpha$ は活性化したVEGFR2のエンドソームへの内在化と、その後のRhoAの活性化を含むエンドソームにおけるシグナル伝達、ならびにVE-カドヘリンのエンドソームによる輸送とその細胞間接着部位への集積に必須であると考えられた。また更に、スフィンゴシン-1-リン酸(S1P)によるRac1の活性化、FGF2によるRap1の活性化も、C2 $\alpha$ ノックダウン細胞で有意な減弱が観察されたことから、C2 $\alpha$ は低分子Gタンパク質を介した内皮細胞の形態形成に必須の役割を持つことが示された。

まとめ

本研究により、内皮細胞に高発現するクラスII型PI3K-C2 $\alpha$ は発生期における血管新生、および生後の安定な血管における血管バリア機能の維持に欠かすことのできない重要な役割をもつことが明らかになった。血管内皮細胞において

PI3K-C2 $\alpha$ は、その代謝産物であるPI(3)Pを介し細胞内小胞輸送を制御し、ゴルジ装置と形質膜間の膜タンパク質の輸送、受容体分子などのエンドサイトーシスとリサイクリング、エンドソームにおけるシグナル伝達に関与していた(図5)。血管内皮細胞におけるこのPI3K-C2 $\alpha$ の機能が血管新生および血管バリア機能の維持をささえているものと考えられた。クラスII型PI3K-C2 $\alpha$ とクラスI型PI3Kは、血管内皮細胞においてまったく異なる細胞内機序により血管内皮の機能を制御していた。すなわち、クラスI型PI3KはAktの活性化を介して血管内皮細胞の増殖・生存・遊走に深く関与しているが、細胞内小胞輸送の制御やVE-カドヘリン細胞間接着部位への集積には関与しない。したがって、この研究から明らかになったPI3K-C2 $\alpha$ の生理機能は、血管生物学におけるPI3Kファミリーの新たな作用を見出したものであり、血管バリア機能の障害により惹起される多くの血管疾患に対する新しい治療標的となることが期待される。

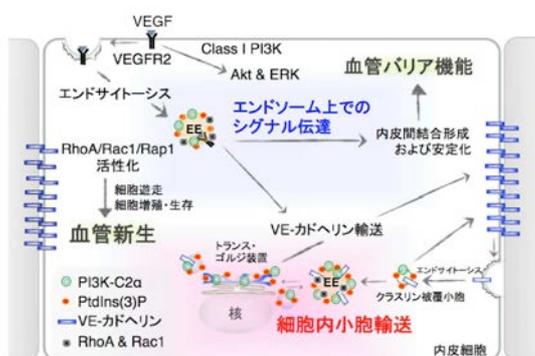


図5 PI3K-C2 $\alpha$ による細胞内小胞輸送制御を介した血管内皮細胞の血管新生およびバリア機能調節メカニズム

## 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 16件)

- Cui H, Okamoto Y, Yoshioka K, Du W, Takuwa N, Zhang W, Asano M, Shibamoto T and Takuwa Y. (2013) Sphingosine-1-phosphate receptor-2 protects against anaphylactic shock through suppression of eNOS in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 132(5), 1205-1214. DOI:10.1016/j.jaci.2013.07.026. 査読有
- Biswas K, Yoshioka K, Asanuma K, Okamoto Y, Takuwa N, Sasaki T, and Takuwa Y. (2013) Essential role of class II PI3K-C2 $\alpha$  in sphingosine-1-phosphate receptor-1 mediated signaling and migration in endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 288(4) 2325-2339. DOI: 10.1074/jbc.M112.409656. 査読有
- 吉岡 和晃, 多久和 典子, 岡本 安雄, 多久和 陽 (2013)「クラスII型PI3キナーゼC2 $\alpha$ 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」*日本血栓止血学会誌 特集「血管内皮、血管機能のイメージング解析」*24(6) 560-568. 査読無
- 吉岡 和晃, 多久和 典子, 岡本 安雄, 多

久和 陽 (2013)「クラスII $\alpha$ 型PI3キナーゼの血管内皮細胞における新しい生理機能」*生化学会誌ミニレビュー* 85(9), 775-780. 査読無

- 吉岡 和晃, 吉田 耕太郎, 多久和 典子, 岡本 安雄, 多久和 陽 (2013)「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
- 吉岡 和晃, 吉田 耕太郎, 多久和 典子, 岡本 安雄, 多久和 陽 (2013)「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 $\alpha$ 型PI3キナーゼC2 $\alpha$ による新たな血管恒常性維持機構」*血管「総説」*36(2) 53-61. 査読無
- Takuwa N, Okamoto Y., Yoshioka K, Takuwa Y. (2013) Sphingosine-1-phosphate signaling and cardiac fibrosis. *Inflammation & Regeneration*, 33(2) 96-108. 査読有
- Takuwa Y, Ikeda H, Okamoto Y, Takuwa N, Yoshioka K. (2013) Sphingosine-1-phosphate as a mediator involved in development of fibrotic diseases. *Biochem. Biophys. Acta-Mol. Cell Biol. Lipid.* 1831, 185-192. DOI:10.1016/j.bbali.2012.06.008. 査読有
- 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 RJ, Okamoto H, Sasaki T, Matsui O, Asano M, Adams RH, Takakura N, and Takuwa Y. (2012) Endothelial PI3K-C2 $\alpha$ , a class II PI3K, has an essential role in angiogenesis and vascular barrier function. *Nature Med.* 18(10)1560-1569. DOI:10.1038/nm.2928. 査読有
- Bruce CR, Risis S, Babb JR, Yang C, Kowalski GM, Selathurai A, Lee-Young RS, Weir JM, Yoshioka K, Takuwa Y, Meikle PJ, Pitson SM and Febbraio MA, Overexpression of sphingosine kinase 1 prevents ceramide accumulation and ameliorates muscle insulin resistance in high fat-fed mice. (2012) *Diabetes*, 61, 3148-3155. DOI: 10.2337/db12-0029. 査読有
- Takuwa Y, Okamoto Y, Yoshioka K, Takuwa N. (2012) Sphingosine-1-phosphate signaling in physiology and diseases. *Biofactors* 38(5): 329-337. DOI: doi: 10.1002/biof.1030. 査読有
- Fujii M, Inoki I, Saga M, Morikawa N, Arakawa K, Inaba S, Yoshioka K, Konoshita T, Miyamori I., Aldosterone inhibits endothelial morphogenesis and angiogenesis through the downregulation of vascular endothelial growth factor receptor-2 expression subsequent to peroxisome proliferator-activated receptor gamma. (2012) *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 129 (3-5), 145-152. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2011.12.014. 査読有
- Okamoto Y, Wang F, Yoshioka K, Takuwa N., Takuwa Y, (2011) Sphingosine-1-Phosphate-Specific G Protein-Coupled Receptors as Novel Therapeutic Targets for Atherosclerosis. *Pharmaceuticals*, 4, 117-137. 査読有
- 岡本 安雄, 吉岡 和晃, 多久和 典子, 多久和 陽 (2011)「STPシグナル伝達系の心血管系における機能」*生化学 ミニレビュー* 83, 536-544. 査読無
- Takuwa N, Du W, Kaneko E, Okamoto Y, Yoshioka K, Takuwa Y. (2011) 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.* 1(4): 460-481. 査読有

16. Takuwa N, Okamoto Y, Yoshioka K, Takuwa Y. (2011) G Protein-coupled sphingosine-1-phosphate receptors: potential molecular targets for angiogenic and anti-angiogenic therapies. *Biomed Rev.*, 22:15-29. 査読有

[学会発表] (計 19件)

1. 安藝 翔、吉岡和晃、岡本安雄、多久和典子、多久和陽、TGFβ1-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IIa型PI3キナーゼC2αの機能的役割”第21回 日本血管生物医学学会学術集会 2013年9月28日(大阪)
2. 吉岡和晃、多久和典子、岡本安雄、多久和陽、クラスIIa型PI3キナーゼC2α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学術集会 シンポジウム「血管機能を制御するシグナリング機構」2013年9月27日(大阪)
3. 吉岡和晃 “蛍光イメージングが拓く見せる血管生物学”、第21回 日本血管生物医学学会学術集会 オリンパス・コーヒーブレークセミナー 2013年9月26日(大阪)
4. 岡本安雄、崔弘、吉岡和晃、多久和典子、多久和陽、SIP2受容体はeNOS-NO経路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抑制的に働く”第21回 日本血管生物医学学会学術集会 2013年9月26日(大阪)
5. 吉岡和晃、岡本安雄、多久和陽、「クラスII型PI3Kは血管恒常性維持、および血管形成に必須である。」新学術領域「自然炎症」脂質マシナリー」合同若手ワークショップ 2013年7月2-4日(鳴門、徳島)
6. 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C2α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 日本生理学会大会 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(東京) Biswas K, Yoshioka K., Takuwa N, Okamoto Y, Takuwa Y. “Essential role of class II α-isoform PI3 kinase C2α in sphingosine-1-phosphate (S1P)-induced endothelial cell migration.” 第90回 日本生理学会大会2013年3月27-29日(東京)
7. Cui H, Okamoto Y, Yoshioka K., Takuwa N, Takuwa Y. “Sphingosine-1-phosphate receptor-2 plays a protective role against anaphylactic shock through inhibiting eNOS” 第90回 日本生理学会大会、2013年3月27-29日(東京)
8. 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C2α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・ワークショップ「メンブレン・トラフィックと疾患」2012年12月11-14日(福岡)
9. Biswas K, Yoshioka K., Takuwa N, Okamoto Y, Takuwa Y. ” ” 第35回 日本分子生物学会、2012年12月11-14日(福岡)
10. 吉岡和晃 “機能的脂質とその代謝酵素による血管恒常性維持メカニズム” シンポジウム「食」による生活習慣病予防医学の展開 2012年12月6日(金沢)
11. 吉岡和晃、吉田耕太郎、岡本安雄、多久和典子、多久和陽「クラスII型PI3キナーゼC2αは血管新生・恒常性維持に必須である」第59回 中部日本生理学会 2012年11月16-17日(岡崎)
12. 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C2α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7-8日(博多)

13. Biswas K, Yoshioka K., Takuwa N, Okamoto Y, Takuwa Y. “Essential role of class II α-isoform PI3 kinase C2α in sphingosine-1-phosphate (S1P)-induced endothelial cell migration.” 第89回 日本生理学会大会2012年3月29-31日(松本)
14. 吉岡和晃、岡本安雄、多久和典子、多久和陽「血管内皮機能におけるクラスII型PI3キナーゼC2αの役割」第54回 第2回 Vivid ワークショップ 2012年3月1-3日(石川、加賀)
15. 吉岡和晃、多久和陽「健康な血管維持に貢献する新規モデルマウスの開発」第2回 金沢大学若手研究者シーズ発表会 2011年11月7日(金沢)
16. Yoh Takuwa, Noriko Takuwa, Seiichiro Ohkura, Shin-ichiro Takashima, Soichiro Usui, Shuichi Kaneko, Yasuo Okamoto, Yoshioka K. “Role of Lysophospho lipid Mediator Sphingosine-1-phosphate in Cardiac Fibrosis” 第32回 日本炎症・再生医学会 シンポジウム・招待講演 2011年6月2-3日(京都国際会館・京都)
17. 威 勛、岡本安雄、吉岡和晃、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)
18. Yoshioka K., 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-C2α 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)

[図書] (計 0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0件)

○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

吉岡 和晃 (YOSHIOKA, Kazuaki)

研究者番号: 80333368

金沢大学・医学系・助教