

平成 28 年 10 月 17 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293063

研究課題名(和文) LOX-1結合分子群による病的血管機能誘導メカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of physiological significance of LOX-1 binding molecules

研究代表者

沢村 達也 (SAWAMURA, Tatsuya)

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：30243033

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：LOX-1とGPCRとの複合体形成について、アンジオテンシン受容体AT1のほかに、あるGPCR-Xとも複合体を形成することを見出した。酸化LDLがLOX-1に結合すると、AT1同様にGPCR-Xを介した細胞内シグナル伝達が生じた。また、SHRSPにAT1拮抗薬を投与すると、血圧が変化しない用量でも高脂肪食による動脈壁脂質沈着が有意に抑制された。さらに、凝固因子がLOX-1と複合体を形成することにより、LOX-1および凝固因子濃度依存的にトロンビン活性化が生じることも見出した。これらの研究により、LOX-1と様々な分子が相互作用し、想定以上の多彩な生命現象を引き起こすことが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：First, we investigated the significance of GPCR-LOX-1 complex formation. We found that LOX-1 could form a complex with a GPCR X as well as with the angiotensin II receptor AT1. Binding of oxidized LDL to LOX-1 induced GPCR X-mediated intracellular signal transduction as was the case with AT1. Concerning AT1-LOX-1 complex formation, we witnessed that administration of an AT1 antagonist to SHRSP suppressed high fat diet-induced arterial lipid deposition even at doses that do not affect blood pressure. Second, we found that association of LOX-1 and coagulation factors promotes thrombin generation depending on the doses of LOX-1 and a coagulation factor. Association of LOX-1 with the above molecules to induce various biological effects would illustrate a wide variety of LOX-1 roles in pathology not limited to atherosclerosis.

研究分野：薬理学

キーワード：LOX-1 GPCR クロストーク

## 1. 研究開始当初の背景

動脈硬化の発症進展のメカニズムは、Steinbergらにより提唱された、LDLが変化して生じる(酸化)変性LDLが動脈硬化を進展させるという酸化LDL仮説(NEJM 1989)、そして、Rossにより提唱された血管内皮機能障害が動脈硬化の最初の段階であるとする説が(Nature 1993)、動脈硬化の2大仮説であった。申請者は、これら2つの仮説の共通の鍵となる分子として、血管内皮細胞の酸化LDL受容体LOX-1を発見した(Sawamura, Nature 1997)。

以来一貫して、我々はLOX-1の研究をリードしてきた。そして、LOX-1阻害薬のモデルとしてLOX-1機能抑制抗体を作成し、この各種病態の動物モデルに対する効果を検証してきた。そして、LOX-1遺伝子ノックアウトマウスなどを利用することによって、すでに血管内皮機能障害、動脈硬化、心筋梗塞、バルーン傷害後血管再狭窄、エンドトキシンによる炎症、関節炎などの病態モデルでのLOX-1の病態促進的役割を報告している(Mehta, Circ Res 2007; Inoue, Circ. Res., 2005; Li, J. Am. Col. Cardiol., 2003; Hu, Cardiovasc Res 2007; Hinagata, Cardiovasc Res., 2006; Yao, Hypertension 2008; Honjo, PNAS, 2003; Nakagawa, Arthritis Rheum., 2002; Zushi, Arthritis Rheum., 2009; Ishikawa, Arthritis Rheum., 2012)。そして、SHRSPで2週間以内に血管壁への脂質沈着を評価できる系を確立し、酸化LDLおよび高脂肪食がLOX-1を介して、血管透過性を高めることにより、脂質沈着を促進することを示した(Nakano, J Hypertension 2009)。

ではLOX-1は多様な病態における役割をどのようにして果たしているのであろうか? 心筋梗塞、再狭窄、炎症などのモデルでLOX-1機能抑制が病態改善効果を示すのには、リポ蛋白質以外のリガンドや会合分子の存在が考えられる。この疑問に答えるため、これまで、アポトーシス細胞や活性化血小板がLOX-1に結合することを早い段階で見出している(Oka, PNAS 1998; Kakutani, PNAS 2000)。

そして研究を進め、虚血性心疾患の新しい危険因子として注目を集めているC-reactive protein (CRP)がLOX-1に結合し、血管透過性を亢進させたり、補体系を活性化することによって炎症を促進することを明らかにした(Fujita, Clin Chem 2009; Fujita, Clin Chem 2010; Fujita, Clin Chem 2011)。

## 2. 研究の目的

このような中、LOX-1と諸分子のこれまで知られていなかった相互作用が見えてきた。第一に、血液凝固因子の一種が新たなLOX-1のリガンドとなるとともに、酸化LDLのLOX-1への結合様式を変化させる可能性、第

二に、LOX-1がアンジオテンシン受容体のようなGPCRと複合体を形成し、細胞内シグナル伝達を起こす可能性である。これらはいずれも循環機能に重要と考えられ、本研究でその意義を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) 凝固因子-LOX-1結合の血液凝固や炎症における意義

a. 再構成系でのトロンピン活性測定

384-wellプレートに、LOX-1、LOX-1と結合する凝固因子、その下流にある凝固反応に必要な分子群、および発色性トロンピン基質(S-2238; 0.5 mM)を混合し、凝固活性化に伴い産生したトロンピンによる基質切断活性をプレートリーダー(Spectra Max 340PC384)で経時的に測定した。測定結果からMax OD/minを算出し評価に用いた。

b. マウス尾出血時間測定

実験には8-9週齢の野生型雄性マウス(C57BL/6J)を用いた。麻酔下でマウスの尾先端から5 mmのところを切断し、その後15秒毎にろ紙に血液を染み込ませ、ろ紙に血液が最後に付着した点を出血時間として評価に用いた。

(2) LOX-1-GPCR結合のシグナル伝達における意義

a. LOX-1-GPCR相互作用解析

LOX-1とGPCRを発現させたCHO細胞やCOS-7細胞を用いて、免疫沈降法やin situ PLA法により、受容体間相互作用を解析した。また、酸化LDL刺激による細胞反応を、ルシフェラーゼレポーターアッセイやウェスタンブロット法により解析した。

b. LOX-1依存性脂質沈着モデルラットの解析  
SHRSPに高脂肪食負荷と共にAT1プロックアール(olmesartan; 0.1 mg/kg/day)または対照としてhydralazine (2 mg/kg/day)を1週間飲水投与した。各個体から腸間膜動脈を採取し、Oil red O染色により血管壁への脂質沈着を検出し、評価に用いた。

## 4. 研究成果

(1) 凝固因子-LOX-1結合の血液凝固や炎症における意義

これまでに、LOX-1蛋白質を固相化したELISAおよびBiacoreを用いてLOX-1への凝固因子の結合様式を明らかにしてきた。また、ヒト正常血漿やLOX-1に結合する凝固因子欠損血漿を用いて、LOX-1を添加したCa<sup>2+</sup>再加凝固試験を行い、凝固因子-LOX-1結合により血液凝固が促進することがわかってきた。

そこでさらに、血漿へのLOX-1添加ではなく、LOX-1およびLOX-1と結合する凝固因子、そして、その下流にある凝固反応に必要な分子群だけを添加した再構成系でトロンピン

活性を測定することにより、LOX-1が凝固反応に及ぼす影響について検討した。

その結果、LOX-1濃度依存的にトロンビン活性が増加したが、一方、LOX-1の対照として、ホモロジーの最も高い分子であるDectin-1ではそのような増加は認められなかった(図1)。

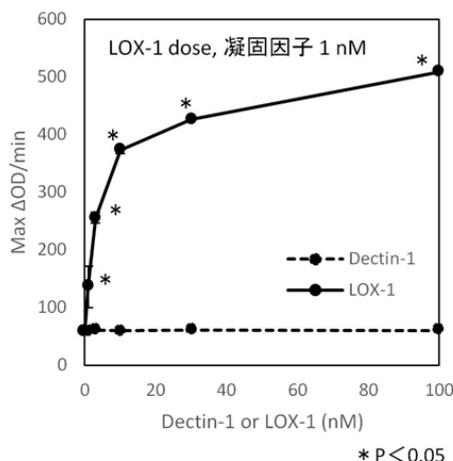


図1. 再構成系における、LOX-1濃度依存的トロンビン活性亢進

また、LOX-1存在下では凝固因子濃度依存的にトロンビン活性が増加し、Dectin-1ではそのような増加は認められなかった(図2)。すなわち、凝固因子-LOX-1結合は、凝固系におけるトロンビン活性化までの反応を促進することがわかった。

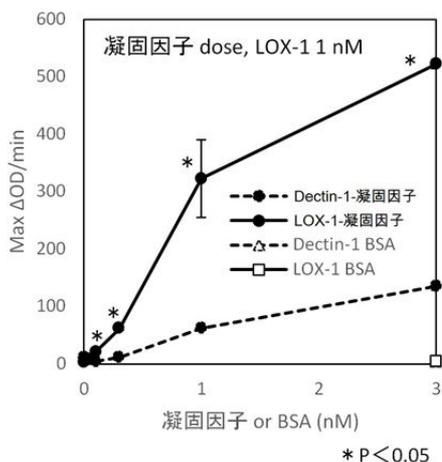


図2. 再構成系における、凝固因子濃度依存的トロンビン活性亢進

凝固因子とLOX-1の結合は、理屈上は凝固因子の活性を抑制する方向で働く可能性もあったが、以上の結果から、実際には凝固反応を促進する形で相互作用することが明らかになった。

そこで、in vivoでの血栓・凝固反応におけるLOX-1の意義を検討した。はじめに、正常状態におけるLOX-1発現が出血時間にどのような影響を及ぼすのかを調べるため、野生型マウスとLOX-1KOマウスの尾出血時間を測

定し比較した。その結果、両群間で差は認められず、LOX-1が無くても血液凝固は正常に進行することがわかった。

次に、血液凝固のモデルとしてLPS投与によるDICを模した病態モデルを用いて解析した。LPS投与により組織でのLOX-1発現量は増加する。マウスにLPS (from *E. coli*, 5 mg/kg)を腹腔内投与し、1時間後の尾出血時間を測定した。対照群には、生理食塩水を腹腔内投与した。その結果、LPS投与群では対照群に比べて出血時間が短縮し、この現象は抗LOX-1抗体投与(10 mg/kg, i.v.)により抑制(正常化)された。すなわち、LOX-1阻害は、LOX-1が関与する病的な凝固反応を抑制することが考えられた。

以上より、他の抗凝固薬がどのような状況でも血栓・凝固反応を抑制するのは異なり、LOX-1機能抑制の場合はLOX-1の発現が高まるDICのような病態においてのみ、血栓凝固反応を抑制することが明らかになった。このことから、LOX-1を抑制しても生体に必要な通常の止血反応は抑制されないと考えられた。これは、LOX-1のような固相にある蛋白質が凝固反応を制御することと、局所での凝固反応誘導のメカニズムを明らかにしたものである。

## (2) LOX-1-GPCR結合のシグナル伝達における意義

### LOX-1-AT1結合の酸化LDLによるシグナル伝達における意義

LOX-1とAT1を同時に発現する安定発現細胞株を作製し、分子間の近接性を検出するin situ PLA法と免疫沈降法を用いて、LOX-1とAT1が細胞膜上で複合体を形成することを明らかにした。LOX-1の対照として、ホモロジーの最も高い分子であるDectin-1では、AT1との複合体形成は認められなかった。さらに、LOX-1とDectin-1のキメラ蛋白質を発現させた細胞を用いた解析により、AT1との相互作用にはLOX-1の細胞内領域が重要であることを明らかにした。

AT1をLOX-1と同時に発現させた細胞では、LOX-1を単独で発現させた場合に比べ、酸化LDLによるERKリン酸化や、転写因子NF- $\kappa$ Bの活性化が促進した。培養血管内皮細胞(HUVEC)では、AT1ブロッカー(olmesartan)やAT1のsiRNA処置は、酸化LDLによって起こるERK活性化を抑制した。すなわち、酸化LDLによるLOX-1刺激が、AT1を介してシグナル伝達を引き起こすことが明らかになった。

このようなLOX-1とAT1の相互作用がin vivoでも認められるのかを検討するため、以下のモデルを用いて解析を行った。SHRSPでは高脂肪食負荷により1-2週間で腸間膜動脈への脂肪沈着がおき、これがLOX-1に依存していることは既に報告している。これには、

LOX-1を介した脂質の取り込みだけでなく、シグナル伝達も重要であることがわかっていいる。そこで、この系にAT1ブロッカーを投与して、血管組織での酸化変性LDLに対する反応にAT1が関わっている可能性を解析した。

SHRSPに高脂肪食負荷と共にolmesartanまたは対照としてhydralazineを1週間飲水投与した結果、olmesartan投与群は対照群に比べ、血圧は変わらないのにも関わらず、腸間膜動脈中の脂質沈着が有意に抑制されていた(p<0.05)(図3)。このとき、両群間で、血圧、体重、心拍数、および血清中性脂肪、トータルコレステロール、HDLコレステロールに差は認められなかった。

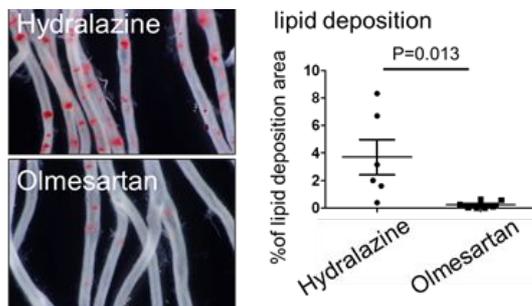


図3. SHRSP脂質沈着モデルにおけるolmesartanの阻害効果(写真の赤色の部分が血管に取込まれた脂質を示している)

以上より、LOX-1の様な1回膜貫通型の受容体刺激が、AT1のようなG蛋白質共役型受容体を介してシグナル伝達を引き起こすことを初めて明らかにすることができた。

さらにAT1以外のGPCRについても解析を進め、LOX-1を介したシグナル伝達機構に影響を及ぼす新たなGPCR Xを見出した。

#### AT1以外のGPCRの酸化LDLによるシグナル伝達における意義

培養血管内皮細胞に、GPCR Xに対する阻害薬を前処置することにより、酸化LDLによって起こるERKリン酸化が抑制されることがわかった(図4)。

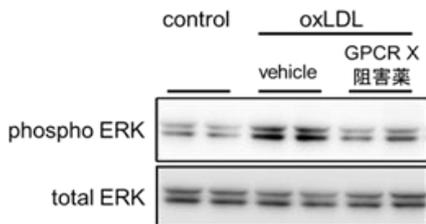


図4. 酸化LDLによるERKリン酸化に対するGPCR Xの阻害効果

そこでLOX-1とGPCR XをCOS-7細胞に発現させて酸化LDLによるシグナル伝達を解析した。LOX-1を単独で発現させた場合に比べ、LOX-1とGPCR Xを共発現させることにより、

酸化LDL刺激によって起こるERKリン酸化やNF-κB活性化が増強されることがわかった。この反応はGPCR Xの阻害薬の前処置により抑制された。これにより、GPCR XがLOX-1を介した酸化LDLの作用を促進している可能性が考えられた。

さらに、免疫沈降法によりLOX-1とGPCR Xの相互作用を調べた結果、LOX-1はGPCR Xと共沈し、複合体を形成することがわかった(図5)。このとき、LOX-1と最も相同性の高いDectin-1では、GPCR Xとの共沈は認められなかった。

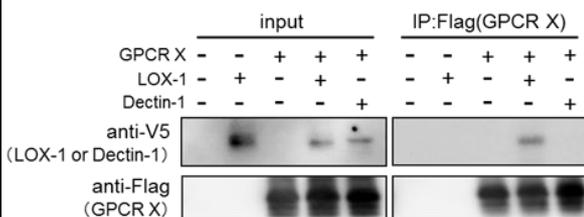


図5. LOX-1とGPCR Xの共免疫沈降

以上の結果から、AT1以外にもLOX-1と複合体を形成し、酸化LDLによるシグナル伝達機構を活性化するGPCRが存在することが明らかになった。

LOX-1とAT1やGPCR XのようなG蛋白質共役受容体の相互作用が、変性LDLによって引き起こされる血管機能障害に重要であると示唆される。

### (3) 結語

本研究により、LOX-1と様々な分子が相互作用し、その結果として、細胞内ではシグナル伝達、細胞外では血液凝固といった、多彩な生命現象を引き起こすことが明らかとなった。これらの機能により、LOX-1発現当時に想定されていた動脈硬化における役割にとどまらず、様々な病態で中心的役割を果たす可能性があり、今後さらにLOX-1の研究を新しい視点から発展させていきたい。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計23件)

1. Yokota, C., Sawamura, T., Watanabe, M., Kokubo, Y., Fujita, Y., Kakino, A., Nakai, M., Toyoda, K., Miyamoto, Y. and Minematsu, K.: High levels of soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in acute stroke: an age- and sex-matched cross-sectional study. J Atheroscler Thromb, 2016.(印刷中)(査読有)
2. Chang, C.T., Wang, G.J., Kuo, C.C., Hsieh, J.Y., Lee, A.S., Chang, C.M., Wang, C.C., Shen, M.Y., Huang, C.C., Sawamura, T., Yang, C.Y., Stancel, N. and Chen, C.H.:

- Electronegative low-density lipoprotein increases coronary artery disease risk in uremia patients on maintenance hemodialysis. *Medicine (Baltimore)*, 95:e2265, 2016. (査読有)
3. Hashimoto, K., Mori, S., Oda, Y., Nakano, A., Sawamura, T. and Akagi, M. Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor 1-deficient mice show resistance to instability-induced osteoarthritis. *Scand J Rheumatol*, 1-11, 2016. (査読有)
  4. Okamura, T., Miura, K., Sawamura, T., Kadota, A., Hisamatsu, T., Fujiyoshi, A., Miyamatsu, N., Takashima, N., Miyagawa, N., Kadowaki, T., Ohkubo, T., Murakami, Y., Nakamura, Y., Ueshima, H. and Group, S.R.: Serum level of LOX-1 ligand containing ApoB is associated with increased carotid intima-media thickness in Japanese community-dwelling men, especially those with hypercholesterolemia LOX-1 ligand and IMT in Japanese. *J Clin Lipidol*, 10:172-180 e171, 2016. (査読有)
  5. Shen, M.Y., Chen, F.Y., Hsu, J.F., Fu, R.H., Chang, C.M., Chang, C.T., Liu, C.H., Wu, J.R., Lee, A.S., Chan, H.C., Sheu, J.R., Lin, S.Z., Shyu, W.C., Sawamura, T., Chang, K.C., Hsu, C.Y. and Chen, C.H.: Plasma L5 levels are elevated in ischemic stroke patients and enhance platelet aggregation. *Blood*, 127:1336-1345, 2016. (査読有)
  6. Chang, K.C., Lee, A.S., Chen, W.Y., Lin, Y.N., Hsu, J.F., Chan, H.C., Chang, C.M., Chang, S.S., Pan, C.C., Sawamura, T., Chang, C.T., Su, M.J. and Chen, C.H.: Increased LDL electronegativity in chronic kidney disease disrupts calcium homeostasis resulting in cardiac dysfunction. *J Mol Cell Cardiol*, 84:36-44, 2015. (査読有)
  7. Ding, Z., Liu, S., Wang, X., Deng, X., Fan, Y., Shahanawaz, J., Shmookler Reis, R.J., Varughese, K.I., Sawamura, T. and Mehta, J.L.: Cross-talk between LOX-1 and PCSK9 in vascular tissues. *Cardiovasc Res*, 107:556-567, 2015. (査読有)
  8. Lin, F.Y., Tsao, N.W., Shih, C.M., Lin, Y.W., Yeh, J.S., Chen, J.W., Nakagami, H., Morishita, R., Sawamura, T. and Huang, C.Y.: The biphasic effects of oxidized-low density lipoprotein on the vasculogenic function of endothelial progenitor cells. *PLoS One*, 10:e0123971, 2015. (査読有)
  9. Sugiyama, D., Higashiyama, A., Wakabayashi, I., Kubota, Y., Adachi, Y., Hayashibe, A., Kawamura, K., Kuwabara, K., Nishimura, K., Kadota, A., Nishida, Y., Hirata, T., Imano, H., Miyamatsu, N., Miyamoto, Y., Sawamura, T. and Okamura, T.: The relationship between lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 ligands containing apolipoprotein b and the cardio-ankle vascular index in healthy community inhabitants: The KOBE Study. *J Atheroscler Thromb*, 22:499-508, 2015. (査読有)
  10. Yamamoto, K., Kakino, A., Takeshita, H., Hayashi, N., Li, L., Nakano, A., Hanasaki-Yamamoto, H., Fujita, Y., Imaizumi, Y., Toyama-Yokoyama, S., Nakama, C., Kawai, T., Takeda, M., Hongyo, K., Oguro, R., Maekawa, Y., Itoh, N., Takami, Y., Onishi, M., Takeya, Y., Sugimoto, K., Kamide, K., Nakagami, H., Ohishi, M., Kurtz, T.W., Sawamura, T. and Rakugi, H.: Oxidized LDL (oxLDL) activates the angiotensin II type 1 receptor by binding to the lectin-like oxLDL receptor. *FASEB J*, 29:3342-3356, 2015. (査読有)
  11. Uetake, Y., Ikeda, H., Irie, R., Tejima, K., Matsui, H., Ogura, S., Wang, H., Mu, S., Hirohama, D., Ando, K., Sawamura, T., Yatomi, Y., Fujita, T. and Shimosawa, T.: High-salt in addition to high-fat diet may enhance inflammation and fibrosis in liver steatosis induced by oxidative stress and dyslipidemia in mice. *Lipids Health Dis*, 14:6, 2015. (査読有)
  12. Tomita, T., Ieguchi, K., Sawamura, T. and Maru, Y.: Human serum amyloid A3 (SAA3) protein, expressed as a fusion protein with SAA2, binds the oxidized low density lipoprotein receptor. *PLoS One*, 10:e0118835, 2015. (査読有)
  13. Nakayachi, M., Ito, J., Hayashida, C., Ohyama, Y., Kakino, A., Okayasu, M., Sato, T., Ogasawara, T., Kaneda, T., Suda, N., Sawamura, T. and Hakeda, Y.: Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 abrogation causes resistance to inflammatory bone destruction in mice, despite promoting osteoclastogenesis in the steady state. *Bone*, 75:170-182, 2015. (査読有)
  14. Morton, J.S., Quon, A., Cheung, P.Y., Sawamura, T. and Davidge, S.T.: Effect of sodium tanshinone IIA sulfonate treatment in a rat model of preeclampsia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 308:R163-172, 2015. (査読有)
  15. Shiraki, T., Aoyama, T., Yokoyama, C., Hayakawa, Y., Tanaka, T., Nishigaki, K., Sawamura, T. and Minatoguchi, S.: LOX-1 plays an important role in ischemia-induced angiogenesis of limbs. *PLoS One*, 9:e114542, 2014. (査読有)
  16. Khaidakov, M., Mercanti, F., Wang, X., Ding, Z., Dai, Y., Romeo, F., Sawamura, T. and Mehta, J.L.: Prevention of export of anoxia/reoxygenation injury from ischemic to nonischemic cardiomyocytes via inhibition of endocytosis. *Am J Physiol*

- Heart Circ Physiol, 306:H1700-1707, 2014. (査読有)
17. Misaka, T., Suzuki, S., Sakamoto, N., Yamaki, T., Sugimoto, K., Kunii, H., Nakazato, K., Saitoh, S., Sawamura, T., Ishibashi, T. and Takeishi, Y.: Significance of soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 levels in systemic and coronary circulation in acute coronary syndrome. Biomed Res Int, 2014:649185, 2014. (査読有)
  18. Uzui, H., Hayashi, H., Nakae, I., Matsumoto, T., Uenishi, H., Hayasaki, H., Asaji, T., Matsui, S., Miwa, K., Lee, J.D., Tada, H., Sawamura, T. and Fujita, M.: Pitavastatin decreases serum LOX-1 ligand levels and MT1-MMP expression in CD14-positive mononuclear cells in hypercholesterolemic patients. Int J Cardiol, 176:1230-1232, 2014. (査読有)
  19. Chan, H.C., Ke, L.Y., Chu, C.S., Lee, A.S., Shen, M.Y., Cruz, M.A., Hsu, J.F., Cheng, K.H., Chan, H.C., Lu, J., Lai, W.T., Sawamura, T., Sheu, S.H., Yen, J.H. and Chen, C.H.: Highly electronegative LDL from patients with ST-elevation myocardial infarction triggers platelet activation and aggregation. Blood, 2013. (査読有)
  20. Chu, C.S., Wang, Y.C., Lu, L.S., Walton, B., Yilmaz, H.R., Huang, R.Y., Sawamura, T., Dixon, R.A., Lai, W.T., Chen, C.H. and Lu, J.: Electronegative low-density lipoprotein increases C-reactive protein expression in vascular endothelial cells through the LOX-1 receptor. PLoS One, 8:e70533. 2013. (査読有)
  21. Okamura, T., Sekikawa, A., Sawamura, T., Kadowaki, T., Barinas-Mitchell, E., Mackey, R.H., Kadota, A., Evans, R.W., Edmundowicz, D., Higashiyama, A., Nakamura, Y., Abbott, R.D., Miura, K., Fujiyoshi, A., Fujita, Y., Murakami, Y., Miyamatsu, N., Kakino, A., Maegawa, H., Murata, K., Horie, M., Mitsunami, K., Kashiwagi, A., Kuller, L.H., Ueshima, H. and Group, E.J.S.: LOX-1 ligands containing apolipoprotein B and carotid intima-media thickness in middle-aged community-dwelling US Caucasian and Japanese men. Atherosclerosis, 229:240-245. 2013. (査読有)
  22. Takanabe-Mori, R., Ono, K., Wada, H., Takaya, T., Ura, S., Yamakage, H., Satoh-Asahara, N., Shimatsu, A., Takahashi, Y., Fujita, M., Fujita, Y., Sawamura, T. and Hasegawa, K.: Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 plays an important role in vascular inflammation in current smokers. J Atheroscler Thromb, 20:585-590. 2013. (査読有)
  23. Viola, M., Bartolini, B., Vignetti, D., Karousou, E., Moretto, P., Deleonibus, S., Sawamura, T., Wight, T.N., Hascall, V.C., De Luca, G. and Passi, A.: Oxidized low density lipoprotein (LDL) affects hyaluronan synthesis in human aortic smooth muscle cells. J Biol Chem, 288:29595-29603. 2013. (査読有)
- 〔学会発表〕(計22件)
1. 多様な分子と相互作用する受容体 LOX-1の病態生理学的意義  
沢村達也  
第1回J-ISCP学術集会  
京都 2015年6月20日 6月21日
  2. AT1 promotes oxLDL-induced cell responses through interact with LOX-1  
Akemi Kakino, Koichi Yamamoto, Lei Li, Yoshiko Fujita, Hiromi Rakugi, Tatsuya Sawamura  
第92回日本生理学会大会  
神戸 2015年3月21日 3月23日
  3. Interaction between AT1 and LOX-1 promote oxLDL-induced cell responses  
Akemi Kakino, Koichi Yamamoto, Lei Li, Yoshiko Fujita, Hiromi Rakugi, Tatsuya Sawamura  
第88回日本薬理学会年会  
名古屋 2015年3月18日 3月20日
- 〔産業財産権〕  
取得状況(計1件)  
名称: 酸化LDL阻害剤  
発明者: 沢村達也、垣野明美  
権利者: 信州大学、国立循環器病研究センター  
種類: 特許  
番号: 特許第5884105号  
出願年月日: 平成25年2月7日  
取得年月日: 平成28年2月19日  
国内外の別: 国内
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
沢村 達也 (SAWAMURA, Tatsuya)  
信州大学・学術研究院医学系・教授  
研究者番号: 3 0 2 4 3 0 3 3
  - (2) 研究協力者  
垣野 明美 (KAKINO, Akemi)  
信州大学・先鋭領域融合研究群  
バイオメディカル研究所・助教  
研究者番号: 0 0 5 3 4 6 3 7
  - 藤田 佳子 (FUJITA, Yoshiko)  
信州大学・学術研究院医学系・助教  
研究者番号: 3 0 4 1 6 2 1 8