

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09151

研究課題名(和文)新規昇圧物質カップリングファクター6における老化促進機序の解明と抑制蛋白の同定

研究課題名(英文)Elucidation of mechanism for coupling factor 6-induced accelerated aging and identification of its inhibitory protein

研究代表者

長内 智宏 (OSANAI, TOMOHIRO)

弘前大学・保健学研究科・教授

研究者番号：00169278

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：Coupling factor 6 (CF6) は細胞表面のF1分子モーターを活性化し細胞内酸性化を引き起こす。Inhibitory peptide 1 (IF1)はF1分子モーターを阻害する。CF6過剰発現TG細胞ではlaminとemerinの低下、老化マーカーのH3K4me3並びにH4K20me3の増加が認められた。LC3IIは核内で強く細胞質でびまん性に弱く染色され、隔離膜形成に重要なAtg7の発現低下と、Atg7 promoterの老化ヒストン修飾が認められた。TG細胞のtelomere長は短縮していた。IF1の過剰発現によりいずれも改善し、IF1は抗老化作用を有する可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Coupling factor 6 (CF6) converts the rotation of ecto-F1Fo complex from a clockwise mode of proton export to a counter-clockwise mode of proton import. Inhibitory peptide 1 (IF1) is a unidirectional inhibitor of ATP hydrolysis. TG cells displayed the decrease in lamin and emerlin and the increase in H3K4me3 and H4K20me3. LC3 II and lysosome were stained weakly in the peripheral cytoplasm in TG cells. LC3 II and P62 were increased and Atg7 was decreased in TG cells. Telomere length was shorter in TG cells. Overexpression of IF1 rescued TG cells from all aging hallmarks. IF1 suppressed CF6-induced expression of aging hallmarks, and may function as an anti-aging molecule.

研究分野：医歯薬学

キーワード：coupling factor 6 aging autophagy telomere epigenetics genomic instability inhibitory protein 1

1. 研究開始当初の背景

プロスタサイクリンは強力な血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を有する生理活性物質である。高血圧自然発症ラット(SHR)ではプロスタサイクリンの内因性産生能は低下しているが、摘出標本(血管、臓器)での産生は著明に亢進している。そこで、プロスタサイクリン産生を抑制する内因性物質がSHRの流血中に存在するという仮説を立て、coupling factor 6 (CF6)がプロスタサイクリンの産生を阻害する内因性ペプチドであることを報告した(J Biol Chem 1998)。CF6はphospholipase A2を阻害することによりプロスタサイクリン産生を阻害し、COXとプロスタサイクリン合成酵素には影響しない(J Biol Chem 1998)。CF6は血管内皮細胞から分泌され、その分泌はズリ応力により亢進する(Circulation, 2001)。また、ラットにrecombinant CF6を静注すると、昇圧反応が認められ、その反応はSHRがWKYに比較して大であった(J Clin Invest, 2001)。さらに、血中CF6濃度はSHRで高値を呈し、中和抗体の投与により降圧が認められ、その反応はWKYに比較して亢進していた(J Clin Invest, 2001)。CF6はヒト血中にも存在し、本態性高血圧症患者において高値を示すこと、また、血中CF6濃度は食塩負荷により増加し、アスコルビン酸投与によりその増加反応は消失することを報告した(J Hypertens 2003)。さらに、血液透析患者では血中CF6濃度は高値を示し、内因性nitric oxide synthase (NOS)阻害物質であるasymmetric dimethylarginine (ADMA)と正相関すること、虚血性心疾患の発症と密接な関係を有することを明らかにした(Kidney Int, 2003)。脳卒中患者でもCF6濃度は上昇し、血中ホモシステイン濃度と正相関することを最近報告した(Ann Med, 2010)。

CF6の産生に関する基礎的検討では、tumor necrosis factor- α 並びにズリ応力によりCF6 mRNA発現は亢進し、NF- κ Bのdominant negativeにより阻害される(Cardiovas Res, 2004 and 2005)。CF6のプロモーター解析では、NF- κ B結合部位のdeletion並びにdouble mutationにより、ズリ応力によるルシフェラーゼ活性亢進は完全に阻害されることを報告した(Cardiovas Res, 2005)。

CF6の細胞内情報伝達機構に関しては、その受容体が血管内皮細胞表面に存在するEcto-ATP合成酵素の β -subunitであることを明らかにした(Hypertension, 2005)。受容体に結合したCF6はF1分子モーター(ATPase活性)の亢進を介して、Fo分子モーターを逆回転させることにより水素イオンの細胞内流入と、それに伴った細胞内酸性化を引き起こす。EfrapeptinによりATPaseを阻害すると、CF6による細胞内酸性化は抑制され、CF6によるプロスタサイクリン産生

の抑制作用は消失する(Hypertension, 2005)。CF6の生理作用に関しては、血管内皮のプロスタサイクリン、NO産生の抑制(Atherosclerosis, 2008)、並びに内皮依存性過分極因子(EDHF)産生の抑制を報告した(AHA, 2005)。血管内皮細胞の遺伝子発現に及ぼす影響をcDNA microarray法で検討すると、内因性NOS阻害物質ADMAの産生酵素(PRMT-1)の亢進並びに分解酵素(DDAH-2)の低下が認められ、ADMAの分泌亢進が観察された。また、動脈硬化性分子であるエストロゲン受容体、ウロキナーゼ受容体の発現亢進と心不全関連ペプチドであるrelaxin、neuregulinの発現亢進も認められた(J Hypertens, 2006)。

CF6過剰発現マウスを用いたフェノタイプの検討では、腸間膜動脈のangiotensin IIに対する収縮性の亢進(Cardiovas Res, 2009)、食塩感受性高血圧ならびに糖尿病の発症(Hypertens Res, 2012, Diabetologia, 2012)、運動負荷による生理的左室肥大の抑制(J Hypertens, 2012)が明らかとなった。さらにCF6は核内pHを低下させ、核膜構成蛋白の発現を抑制する可能性も報告した(AHA 2013)。核膜の異常は、老化、筋ジストロフィー、拡張型心筋症を惹起することがヒトで報告されている。また、CF6過剰発現マウスにおける生存曲線の検討では、雌雄とも寿命の短縮が確認された(AHA 2013)。

CF6の受容体であるEcto-ATP合成酵素は2つの分子モーター、すなわちF1分子モーター(ATPを駆動力に反時計回転)とFo分子モーター(プロトンを駆動力に時計回転)から構成され、回転力のより強い分子モーターが対の分子モーターを本来とは逆方向に回転させる。ミトコンドリアではFo分子モーターがF1分子モーターを逆回転させることによりATP産生を引き起こすが、細胞表面ではF1分子モーター(ATPase活性)がFo分子モーターを逆回転させ、CF6はその作用を増強させる。その結果、CF6は水素イオンを細胞内に流入させ細胞内酸性化を引き起こす。CF6作用を阻害する目的で、CF6受容体のF1分子モーター阻害剤(efrapeptin等)を投与した場合、CF6の作用は阻害できるが、ミトコンドリアのF1分子モーターも阻害されATP産生が阻害されるという重大な副作用が生じる可能性がある。

最近、F1分子モーターの阻害物質としてinhibitory protein IF1が同定された。IF1はF1分子モーターの反時計回転(ATP分解)のみを阻害し、時計回転(ATP産生)は阻害しない。従って、IF1はCF6の作用のみを阻害し、ミトコンドリアのATP合成には全く影響を与えず、CF6の特異的阻害物質として作用する可能性が極めて大きい。

2. 研究の目的

本研究で明らかにする第 1 点目は、CF6 の核膜構成蛋白に及ぼす影響について、過剰発現マウスから培養した心線維芽細胞と野生型細胞の比較、野生型細胞に対する CF6 の作用、過剰発現細胞に対する CF6 阻害作用物質 IF1 の作用を Western blot 法で明らかにする。核膜構成蛋白の内でも特に核膜ラミナ構成蛋白のラミン、エメリン、BAF は重要で、これらの遺伝的異常によりヒトで早老化症が発症することが報告されている。予備研究では、過剰発現マウス細胞でラミンとエメリンの発現低下が確認されている。

本研究で明らかにする第 2 点目は、核内酸性化で核膜異常が確認された場合、核クロマチン構造に対する影響を明らかにする。すなわち核クロマチンが凝集し、遺伝子発現が抑制されたヘテロクロマチンと核クロマチンが離解し遺伝子発現が亢進されたユークロマチンのどちらの状態かを、Dapi 染色で観察する。

本研究で明らかにする第 3 点目は、老化機序について、インスリンシグナルを中心に検討する。これまでの老化研究では、インスリンシグナルは老化シグナルで、長寿遺伝子の sirtuin 1 並びにカロリー制限はそれを抑制することにより、寿命の延長を引き起こす。インスリンシグナルの最終物質は mTOR であり、過剰発現細胞でその活性を測定する。mTOR の下流には細胞増殖、細胞肥大、autophagy が存在し、この内 autophagy は特に老化シグナルと関連が深い。核内酸性化の autophagy に及ぼす影響を生化学的、分子生物学的、組織学的に検討し解明する。

CF6 は細胞内酸性化を介して老化の促進を惹起する可能性を報告した。老化は健康寿命を短縮させ、老化性疾患すなわち脳・心・腎疾患の発症を助長する。従って、老化の機序の解明は健康寿命の延長と老化性疾患の発症遅延の意味からも重要である。CF6 作用の封じ込めとして、細胞内酸性化のみを阻害して ATP 産生には影響を及ぼさないことが期待される IF1 の有用性の検討は、創薬を考えた上で極めて重要である。強く予想される結果としては、CF6 はインスリンシグナルと独立した機序で老化を促進させ、IF1 の投与はその作用に拮抗することが考えられる。また、IF1 の作用が CF6 の細胞外作用のみを阻害する可能性が高く、その場合、創薬に向けた分子標的となる可能性が大である。

3 . 研究の方法

CF6 の核膜構成蛋白に及ぼす影響

過剰発現マウスから培養した心線維芽細胞と野生型細胞の比較、野生型細胞に対する CF6 の作用を Western blot 法で明らかにする。核膜構成蛋白の内でも特に核膜ラミナ構成蛋白のラミン、エメリン、BAF は重要で、これらの遺伝的異常によりヒトにおいて早

老化症が発症することが報告されている。予備研究では、過剰発現マウス細胞でラミンとエメリンの発現低下が確認されている。

1) CF6 過剰発現マウス由来心線維芽細胞と野生型マウス由来心線維芽細胞並びに CF6 投与した野生型マウス由来心線維芽細胞から whole cell lysate 並びに核蛋白を抽出し、核膜ラミナ構成蛋白のラミン、エメリン、BAF 蛋白発現を Western blot 法で比較検討する。

2) CF6 過剰発現マウス由来心線維芽細胞と野生型マウス由来心線維芽細胞並びに CF6 投与した野生型マウス由来心線維芽細胞の核を dapi 染色し核の形態異常の有無を比較する。また、核の形態は tubulin の調節を受けることが知られているため、 α -tubulin 発現について、mRNA と蛋白レベルで検討する。

CF6 の核クロマチン構造に対する影響

核内酸性化で核膜異常が確認された場合、核クロマチン構造に及ぼす影響を epigenetics の観点から明らかにする。クロマチン構造には、核クロマチンが凝集し、遺伝子発現が抑制されたヘテロクロマチンと核クロマチンが離解し遺伝子発現が亢進されたユークロマチンがある。

1) CF6 過剰発現マウス由来心線維芽細胞と野生型マウス由来心線維芽細胞並びに CF6 が投与された野生型マウス由来心線維芽細胞を用いて、核のクロマチン構造がどちらの状態か、Dapi 染色で観察する。さらに、クロマチンのリモデリングに重要な役割を果たしている heterochromatin protein 1 α (HP1 α)と polycomb group protein の発現を mRNA と蛋白レベルで測定する。

2) クロマチン構造は epigenetic alteration を反映し、epigenetic memory でも知られているように、細胞分裂や世代を越えて伝搬する。Epigenetics の内で特にヒストンのメチル化とアセチル化について、histone 3 lysine4 trimethylation (H3K4me3), H3K9me3, H3K27me, H4K20me, histone 4 lysine 5 acetylation (H4K5ac), H4K8ac を western blot で検討する。中でも H3K4me3 と H3K27me3 は老化と関係が深く、epigenetic memory として作用することが確認されている。個々のヒストン修飾に関連する酵素 methyltransferase, acetyltransferase, demethylase, deacetylase の発現は microarray 法で明らかにする。

CF6 の老化機序の検討

これまでの老化研究では、インスリンシグナルは老化シグナルで、長寿遺伝子の sirtuin 1 並びにカロリー制限はそれを抑制することにより、寿命の延長を引き起こすとされている。インスリンシグナルの最終物質は mTOR であり、CF6 過剰発現細胞でその活

性が亢進しているか否かをリン酸化 mTOR を定量し測定する。mTOR の下流には細胞増殖、細胞肥大、autophagy が存在し、この内 autophagy は特に老化シグナルと関連が深い。核内酸性化の autophagy に及ぼす影響を生化学的、分子生物学的、組織学的に検討し解明する。

1) CF6 過剰発現マウス由来心線維芽細胞と野生型マウス由来心線維芽細胞並びに CF6 投与した野生型マウス由来心線維芽細胞を用いて、autophagy 関連分子である LC3II と lysosome の蛍光免疫染色を行い、autophagosome 並びに autolysosome の形成・細胞内分布を明らかにする。

2) CF6 過剰発現マウスと野生型マウスの心臓・腎臓から mRNA を抽出し、microarray 法で autophagy 関連分子の発現を網羅的に検討する。予備実験で Atg7 の発現低下が確認されている。

3) ヒストン修飾の Atg7 発現調節機構を解明するために CF6 過剰発現マウス由来心線維芽細胞と野生型マウス由来心線維芽細胞並びに CF6 投与した野生型マウス由来心線維芽細胞を用いて、抗 H4K5ac 抗体に対する CHIP assay を行う。

IF1 の CF6 老化促進機構に及ぼす影響

CF6 の受容体である Ecto-ATP 合成酵素は 2 つの分子モーター、すなわち F1 分子モーター (ATP を駆動力に反時計回転) と Fo 分子モーター (プロトンを駆動力に時計回転) から構成され、回転力のより強い分子モーターが対の分子モーターを本来とは逆方向に回転させる。ミトコンドリアでは Fo 分子モーターが F1 分子モーターを逆回転させることにより ATP 産生を引き起こすが、細胞表面では F1 分子モーター (ATPase 活性) が Fo 分子モーターを逆回転させ、CF6 はその作用を増強させる。その結果、CF6 は水素イオンを細胞内に流入させ細胞内酸性化を引き起こす。CF6 作用を阻害する目的で、CF6 受容体の F1 分子モーター阻害剤 (efrapeptide 等) を投与した場合、CF6 の作用は阻害できるが、ミトコンドリアの F1 分子モーターも阻害され ATP 産生が阻害されるという重大な副作用が生じる可能性がある。最近、F1 分子モーターの阻害物質として inhibitory protein IF1 が同定された。IF1 は F1 分子モーターの反時計回転 (ATP 分解) のみを阻害し、時計回転 (ATP 産生) は阻害しない。従って、IF1 は CF6 の作用のみを阻害し、ミトコンドリアの ATP 合成には全く影響を与えず、CF6 の特異的阻害物質として作用する可能性が極めて大きい。

1) IF1 発現ベクターを transfection した CF6 過剰発現マウス由来心線維芽細胞と野生型マウス由来心線維芽細胞並びに CF6 を投与した野生型マウス由来心線維芽細胞から whole cell lysate 並びに核蛋白を抽出し、

核膜ラミナ構成蛋白のラミン、エメリン、BAF 蛋白発現を Western blot 法で比較検討する。

2) IF1 発現ベクターを transfection した CF6 過剰発現マウス由来心線維芽細胞と野生型マウス由来心線維芽細胞並びに CF6 投与した野生型マウス由来心線維芽細胞の核を dapi 染色し核の形態異常の有無を比較する。また、核の形態は tubulin の調節を受けることが知られているため、 α -tubulin 発現について、mRNA と蛋白レベルで検討する。

3) IF1 発現ベクターを transfection した CF6 過剰発現マウス由来心線維芽細胞と野生型マウス由来心線維芽細胞並びに CF6 を投与した野生型マウス由来心線維芽細胞に autophagy 関連分子である LC3II と lysosome の蛍光免疫染色を行い、autophagosome 並びに autolysosome の形成・細胞内分布を明らかにする。

4. 研究成果

CF6 の核膜構成蛋白ならびに核クロマチン構造に及ぼす影響

CF6 過剰発現マウス由来心線維芽細胞と野生型マウス由来心線維芽細胞並びに CF6 投与した野生型マウス由来細胞の核膜ラミナ構成蛋白発現と histone methylation, acetylation を Western blot 法で検討した。

1. 核膜ラミナ構造: TG の心臓・腎臓では核の変形と heterochromatin の fragmentation が認められた。Lamina 構成蛋白では、TG で lamin A/C と emerlin の発現低下が認められたが、BAF 発現は両群で差がなかった。Lap1 (emerlin 類似作用蛋白) の代償性増加は認められなかった。

2. Epigenetics 作用: TG の心臓・腎臓では、heterochromatin marker の H3K9me3 並びに H3K27me3 の軽度低下と老化マーカーの H3K4me3 並びに H4K20me3 の増加 (demethylase 低下に起因) が認められた。また、emerlin 低下を介した HADC3 の発現・活性低下により H4K5ac の亢進が認められた。

IF1 による心血管作動性 CF6 の内因性阻害物質としての作用

IF1 発現ベクターを作製し、更に C 末端側に GFP をコードした発現ベクターも作製した。IF1-GFP 過剰発現細胞では 24 時間後にミトコンドリア膜が発色し、48-72 時間後には細胞膜の発色も観察された。更に培養上清から exosome 画分を抽出し、Western blot 法により IF1 を染色すると、IF1 の過剰発現により IF1 の分泌が生じることを確認した。HEK-293 細胞に CF6 $10^{-7}M$ を添加すると培養上清の ATP は減少したが、IF1 過剰発現細胞では減少しなかった。また、BCECF を用いて細胞内 pH を観察すると、CF6 $10^{-7}M$ 添加直後から細胞内 pH は減少したが、IF1 過剰発現細胞では減少が見られなかった。

IF1 の CF6 による apoptosis 作用と老化作用に及ぼす影響

1. 抗 apoptosis 作用: C 末端側に GFP をコードした IF1 発現ベクターを作製し、HEK-293 細胞に過剰発現した。24 時間後にミトコンドリア膜が、48-72 時間後には細胞膜が発色し、培養上清 exosome 画分に IF1 を検出した。また、CF6 10^{-7} M 添加による培養上清の ATP 減少は消失し、細胞内 pH の減少 (BCECF) は阻害された。HEK-293 細胞の apoptosis は CF6 により 4.5 ± 1.2 % から 6.4 ± 1.3 % に増加 (Annexin V-PI 法, $p < 0.05$)、Akt のリン酸化は抑制 (52 ± 13 %, $p < 0.05$) されたが、IF1 の過剰発現により消失した。

2. Epigenetic 作用: CF6 過剰発現マウスから採取した線維芽細胞 (TG) では heterochromatin の消失と老化ヒストン修飾 (H3K4 トリメチル化、H4K20 トリメチル化、H4K5 アセチル化) が認められた。IF1 過剰発現により heterochromatin は回復しヒストン修飾は消失した。

3. Autophagy 作用: TG 細胞では LC3II が核内で強く細胞質でびまん性に弱く染色され、隔離膜形成に重要な Atg7 の発現低下と、ChIP assay による Atg7 promoter (-440 ~ -763, repressor 結合部位) の老化ヒストン修飾が認められた。IF1 の過剰発現により、いずれも回復した。

4. Telomere 作用: TG 細胞の telomere 長 (PCR 法) は野生型マウスの線維芽細胞に比し短縮していたが、IF1 の過剰発現により差は消失した。

5. Genomic instability 作用: TG 細胞では核膜ラミナ蛋白 emerin の減少が認められたが、IF1 の過剰発現により差は消失した。

結論: CF6 は核内酸性化を介して核膜ラミナ構造特に lamin A/C と emerin の産生障害を惹起し、老化と寿命を規定する可能性がある。また、IF1 は CF6 の作用を細胞膜 ATP 合成酵素の F1 分子モーターレベルで阻害し、内因性阻害物質として機能する可能性が示唆された。IF1 は CF6 による細胞内 proton 増加を抑制し、抗老化作用を有すると考えられる。

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 10 件)

1. Murakami K, Osanai T, Tanaka M, Nishizaki K, Kinjo T, Tanno T, Ishida Y, Suzuki A, Endo T, Tomita H, Okumura K. Enhanced transient receptor potential channel-mediated Ca^{2+} influx in the cells with phospholipase C- $\delta 1$ overexpression: its possible role in coronary artery spasm. *Fundam Clin Pharmacol*. 2017;31:383-391. 査読あり
2. Osanai T, Mikami K, Kitajima M,

Urushizaka M, Kawasaki K, Tomisawa T, Itaki C, Noto Y, Magota K, Tomita H. Nutritional regulation of coupling factor 6, a novel vasoactive and proatherogenic peptide. *Nutrition*. 2017;37:74-78. 査読あり

3. Kawai M, Osanai T, Tanaka M, Magota K, Tomita H, Okumura K. Mitochondrial Inhibitory Factor Protein 1 Functions as an Endogenous Inhibitor for Coupling Factor 6. *J Cell Biochem*. 2016 Jul;117:1680-1687. 査読あり
4. Han C, Tomita H, Ohba T, Nishizaki K, Ogata Y, Matsuzaki Y, Sawamura D, Yanagisawa T, Osanai T, Imaizumi T, Matsubara A, Adachi T, Ono K, Okumura K, Murakami M. Modified sympathetic nerve regulation in AKAP5-null mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;469:897-902. 査読あり
5. Tanno T, Tomita H, Narita I, Kinjo T, Nishizaki K, Ichikawa H, Kimura Y, Tanaka M, Osanai T, Okumura K. Olmesartan inhibits cardiac hypertrophy in mice overexpressing renin independently of blood pressure: its beneficial effects on ACE2/Ang(1-7)/Mas axis and NADPH oxidase expression. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2016;67:503-509. 査読あり
6. Karube N, Sasaki A, Hondoh F, Odagiri C, Hagii J, Seino S, Yasujima M, Osanai T. Quality of Life in Physical and Psychological Health and Social Environment at Posthospitalization Period in Patients with Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016; 25:2482-2487. 査読あり
7. Higuma T, Abe N, Tateyama S, Endo T, Shibutani S, Yokoyama H, Hanada K, Yamada M, Tomita H, Hanada H, Osanai T, Kume N, Okumura K. Plasma Soluble Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 as a Novel Prognostic Biomarker in Patients With ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. *Circ J*. 2015;79:641-648. 査読あり
8. Yokoyama H, Tomita H, Nishizaki F, Hanada K, Shibutani S, Yamada M, Abe N, Higuma T, Osanai T, Okumura K. Deeply reinverted T wave at 14 days after the onset of first anterior acute myocardial infarction predicts improved left ventricular function at 6 months. *Clin Cardiol*. 2015;38:157-163. 査読あり
9. Tomita H, Hagii J, Metoki N, Saito S, Shiroto H, Hitomi H, Kamada T, Seino S, Takahashi K, Baba Y, Sasaki S, Uchizawa

T, Iwata M, Matsumoto S, Shoji Y, Tanno T, Osanai T, Yasujima M, Okumura K. Impact of Sex Difference on Severity and Functional Outcome in Patients with Cardioembolic Stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015;24:2613-2618. 査読あり

10. Kinjo T, Tanaka M, Osanai T, Shibutani S, Narita I, Tanno T, Nishizaki K, Ichikawa H, Kimura Y, Ishida Y, Yokota T, Shimada M, Homma Y, Tomita H, Okumura K. Enhanced p122RhoGAP/DLC-1 Expression Can Be a Cause of Coronary Spasm. PLoS One. 2015;10:e0143884. 査読あり

〔学会発表〕(計 5 件)

1. 長内智宏 ATPase inhibitory factor 1 は老化促進ペプチド coupling factor 6 の内因性阻害物質であり、アンチエイジング作用を発揮する 第40回日本高血圧学会総会 松山 2017年10月20日-22日
2. Tomohiro Osanai, Kei Izumiyama, Makoto Tanaka, Hirofumi Tomita, Akihiro Kobayashi, Ken Okumura Coupling factor 6 accelerates aging by synchronizing primary aging hallmarks such as telomere attrition and a blocking effect of ATPase inhibitory factor 1 AHA Scientific Sessions 2016 New Orleans, Louisiana, USA 2016年11月12日-16日
3. 長内智宏、樋熊拓未、富田泰史 Coupling factor 6 は核内酸性化による autophagy 障害を介して老化を促進させ、IF1 はその作用に拮抗する作用を有する 第39回日本高血圧学会総会 仙台市 2016年9月30日-10月2日 仙台国際センター
4. 長内智宏、泉山圭、富田泰史、奥村謙 食塩は coupling factor 6 と同様に細胞内酸性化を介して老化スイッチをオンする。第38回日本高血圧学会 松山 2015年10月9日-11日
5. Tomohiro Osanai, Makoto Tanaka, Kei Izumiyama, Hirofumi Tomita, Ken Okumura Coupling factor 6 is an endogenous stimulator for atherosclerosis through salt-sensitive hypertension and type 2 diabetes 17TH International Congress on Atherosclerosis 2015, Amsterdam, Netherland 2015年5月23日-26日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
特記すべきことなし

6. 研究組織

(1)研究代表者

長内 智宏 (OSANAI, Tomohiro)
弘前大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：00169278

(2)研究分担者

奥村 謙 (OKUMURA, Ken)
弘前大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：20185549