

令和 2 年 7 月 9 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04028

研究課題名(和文) RNA制御に基づいた心機能調節の分子機構解明と心不全治療応用

研究課題名(英文) RNA metabolism-based regulation of heart function and its application for treatment of heart failure

研究代表者

久場 敬司 (Kuba, Keiji)

秋田大学・医学系研究科・教授

研究者番号：10451915

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：RNA制御に基づいた心機能調節の分子機構について、生理的な心機能維持ならびに心不全病態での恒常性維持に着目して研究を行った。
生理的な心機能維持では、RNAのpoly(A)分解因子であるCCR4-NOT複合体がオートファジー分子Atg7のmRNAを制御することにより心筋細胞の恒常性維持に寄与することを解明した。心不全病態では、線維芽細胞における脱アデニル化因子がRNA制御を介して心筋リモデリング、線維化を誘導することを見出し、RNA制御が新たな心不全治療の標的となる可能性を示した。
さらに詳細な分子機構について、PAR-CLIPや各種の網羅的なRNA解析により新たな治療標的因子の候補を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により心不全病態におけるCCR4-NOTを介したRNA制御の分子機構や分子実体が明らかになったことから、CCR4-NOT標的因子が心臓の機能改善、再生を含めた新しい治療法の開発につながると考えられる。また、poly(A)制御によるエネルギー代謝が解糖やミトコンドリア呼吸鎖を制御することが分かったので、これらの研究成果は心臓の恒常性や心不全病態のみならず肥満や脂肪肝など代謝性疾患の予防や治療の開発に資することが考えられる。

研究成果の概要(英文)：We conducted this research project to dissect the mechanisms how RNA regulation contributes to cardiac homeostasis in physiological maintenance of heart functions and pathological conditions in heart failure. In physiological conditions, executor of RNA poly(A) degradation CCR4-NOT deadenylase complex was revealed to regulate stability of Atg7 mRNA and thereby maintain healthy cardiomyocytes. In the pathology of heart failure, a deadenylase factor was elucidated to induce cardiac remodeling and fibrosis through RNA regulation in cardiac fibroblasts, suggesting that RNA regulation is a potential target for treating heart failure. Furthermore, defined molecular mechanisms for RNA regulation in cardiac homeostasis were investigated with PAR-CLIP and other comprehensive RNA analyses with deep sequencing, and potential new targets for therapeutics were identified in this study.

研究分野：循環薬理学

キーワード：RNA heart failure deadenylation ubiquitination ace2 translation ATP fibroblasts

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心不全病態において、心筋細胞のシグナル伝達から転写による遺伝子発現変化に至るメカニズムについて多くの研究成果が蓄積されてきた一方で、近年の研究から RNA レベルでの制御の重要性が指摘されている。しかしながら、RNA 制御が心機能調節で果たす役割、意義には未だ不明な点が多い。RNA の安定化、翻訳などの制御には、3' 末端に付加されたポリアデニン鎖 (poly(A)鎖)の長さの調節が不可欠な役割を担う。poly(A)シーケンス (TAIL-seq)などの解析から細胞内の poly(A)鎖長のダイナミックな制御機構が示唆されている (Subtelny *AO Nature* 2014; Chang H *Mol. Cell* 2014)。CCR4-NOT 複合体は、酵母から保存された 9 個の NOT ファミリー分子からなる蛋白質複合体であり、近年、ヒトにおいても多様な生理機能をもつことが報告され始めている。CCR4-NOT 複合体は、その構成因子の中に RNA 合成と分解に寄与するコア因子 (CNOT1, CNOT2, CNOT3) と RNA poly(A)鎖の分解活性をもつデアデニレース因子 (CNOT6, CNOT6L, CNOT7, CNOT8) を持つ (図 1)。CCR4-NOT 複合体は、その構成因子と会合する因子を介して転写や poly(A)鎖分解などの RNA 制御による遺伝子発現調節に寄与する。

私達はショウジョウバエ *in vivo* RNAi 心不全スクリーニングにより CCR4-NOT 複合体を心機能調節因子として単離し (*Cell* 2010)、その後の解析から CCR4-NOT の mRNA poly(A)鎖の分解活性が心機能調節に重要であることを見出した (図 2)。CCR4-NOT のコア因子 CNOT3 の欠損マウスは心不全死をきたし、オートファジー分子の異常活性化がかかわることを見出した (図 3)。CCR4-NOT が bulk RNA の poly(A)鎖分解によるアデニン核酸の産生を介して、AMPK シグナルを活性化、エネルギー代謝の調節に寄与することが示唆された。実際、酵母において AMPK の下流で CNOT6 がリン酸化されることが報告された (Braun KA *Science Sig* 2014)。さらに肝臓や脂肪組織において CNOT3 や CNOT7 がエネルギー恒常性の維持に重要であることが報告された (*EMBO J.* 2011; *Cell Rep* 2015)。また、ヒトの網膜色素変性症や T 細胞性急性リンパ性白血病において CNOT3 の遺伝子変異/多型が病態発症、進行に関与していることが報告され、CCR4-NOT の疾患感受性、疾患病態の発現における重要性が強く示唆された (*PLoS Genet* 2012; *Nat Genet* 2013)。これらの私達の予備的なデータや他の研究グループからの報告に基づき、本研究計画を立案した。

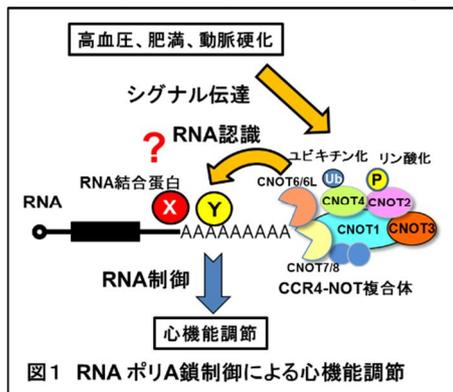


図1 RNA ポリアデニン鎖制御による心機能調節

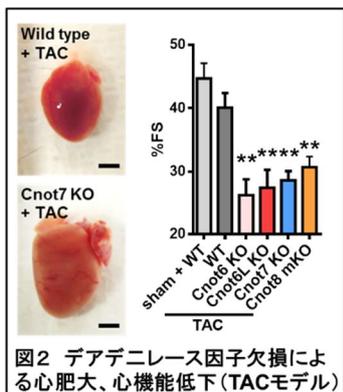


図2 デアデニレース因子欠損による心肥大、心機能低下 (TACモデル)

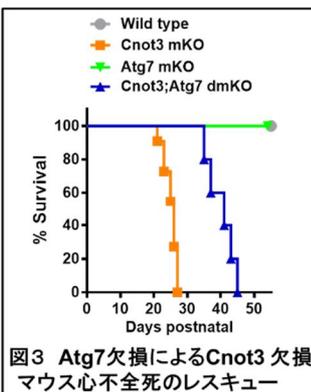


図3 Atg7欠損によるCnot3欠損マウス心不全死のレスキュー

2. 研究の目的

RNA 制御による心不全治療の概念構築を目指して、心機能調節において、CCR4-NOT 複合体が、どのような細胞内シグナルにより制御されるか、どのような標的 RNA に作用するかを解明し、心不全における RNA poly(A)鎖制御、poly(A)鎖によるエネルギー代謝制御、RNA 合成・分解の機能連環の分子機構を解明することを目的として本研究を行った

3. 研究の方法

1) 心不全における CCR4-NOT 構成因子による RNA 制御機構の解明:

CCR4-NOT 複合体のコア因子である CNOT1, CNOT3 の心臓特異的な欠損マウスは、心不全により生後 2~3 週で死亡することから、この生後 2 週の心臓組織の抽出物で抗 CNOT3 抗体による RNA 免疫沈降シーケンス (RIP-seq) を行った。得られた標的 RNA について、培養細胞や遺伝子欠損マウスを用いて機能解析を行った。さらに、CCR4-NOT 複合体のコア因子による RNA 認識機構について、PAR-CLIP-seq による詳細な解析を行った。細胞内の RNA に 4-thiouridine (⁴SU)を取り込ませることにより、蛋白と RNA を UV クロスリンクさせ、免疫沈降を行い、結合する RNA 配列を次世代シーケンサーで解析することにより、塩基配列レベルで CCR4-NOT による RNA 認識機構を検討した。

2) 心不全病態における RNA 合成・分解の機能連環についての検討

デアデニレース因子 CNOT6/6L/7/8 の遺伝子欠損マウスは、いずれもベースラインでは心臓に異常を認めないが、大動脈縮窄による圧負荷モデル (TAC モデル) において、いずれも様に心機能低下、心肥大、線維化亢進を認めている。そこで、TAC 心不全モデルの心臓組織の抽出物で抗 CNOT6L 抗体を用いて RNA-seq を行い、デアデニレース因子の標的となる RNA を網羅的に解析した。

CCR4-NOT 複合体の分子機能は、複合体の足場部分である NOT module と poly(A) 分解活性を担う deadenylase module (de-A module) に分けられる。CCR4-NOT 複合体を介した RNA 制御の詳細な分子メカニズムを明らかにするために、タモキシフェン誘導性に NOT module (Cnot1) あるいは de-A module (Cnot7; Cnot8) を欠損させる線維芽細胞株 (MEF) を新たに樹立し、RNA-seq, Cnot1 RIP-seq, decay-seq, 4SU-seq, RIBO-seq, TAIL-seq により、それぞれ mRNA 発現量、Cnot1 結合強度、mRNA 半減期、転写効率、翻訳効率、poly(A) 鎖長の module 欠損による変化を包括的に解析した。

3) RNA poly(A) 鎖分解によるエネルギー代謝制御機構の解明

安定同位体 (^{13}C , ^{15}N) の ATP を用いて試験管内で poly(A) 鎖を合成した。この安定同位体の poly(A) 鎖を Cnot1 欠損細胞に遺伝子導入し、細胞内における代謝動態をメタボロームで解析を行った。Cnot1 欠損細胞における解糖系、ミトコンドリア呼吸鎖の変化について、細胞外代謝フラックスアナライザーで解析を行った。

4) CRISPR/Cas9 ライブラリースクリーニングによる CCR4-NOT 制御因子の網羅的探索

プール型 CRISPR/Cas9 レンチウイルスライブラリーを用いた細胞スクリーニングを行った。タモキシフェン処理誘導性に CNOT1 を欠損できる細胞株 (Cnot1 iMEF) に CRISPR/Cas9 レンチウイルスライブラリーを遺伝子導入し、タモキシフェンの培地添加により CNOT1 を欠損させて、CNOT1 欠損による細胞死に影響を及ぼす CRISPR gRNA をスクリーニングした。

4. 研究成果

1) 心不全における CCR4-NOT 構成因子による RNA 制御機構の解明:

マウス心臓組織を用いた CNOT3 の RIP-seq により CCR4-NOT デアデニレースの標的 RNA の探索を行った結果、転写制御やヒストン調節の経路が濃縮されていることが分かった。さらに、CNOT3 が ATG7 mRNA に結合することが分かった (図 4)。実際、ATG7 mRNA について、CNOT3 欠損の心臓組織を用いた PAT assay やポリソーム分画の解析から、Cnot3 が mRNA poly(A) 鎖の分解、翻訳抑制を介して ATG7 の蛋白発現レベルを制御することが分かった。Cnot3 欠損細胞の免疫染色やブルダウンの解析から poly(A) 鎖の分解不全の状態では、Atg7 が p53 核内で結合することが分かった。クロマチン免疫沈降の解析から、Atg7 あるいは p53 が細胞死遺伝子の転写を活性化することが分かった。さらに、Atg7 の核内移行は p53 依存的であることが分かり、Atg7 が p53 核内で協調的に細胞傷害を引き起こすことが分かった。

CCR4-NOT 複合体の構成因子について PAR-CLIP-seq の解析を行ったところ、蛋白とクロスリンクされた RNA 配列を検出することができた。ところが詳細な解析の結果、CCR4-NOT 構成因子と共沈した RNA 結合蛋白 (RBP) が RNA と結合してクロスリンクされたことが分かった。この構成因子について、相互作用蛋白を同定するために免疫沈降、質量分析を行ったところ、候補の RBP を同定することができた。さらに、この RBP が、CCR4-NOT 関連因子により蛋白修飾されることを見出した。RBP ノックダウンにより CCR4-NOT 関連因子欠損と同様な増殖抑制の表現型が見られたので、蛋白修飾活性の不活化変異ノックインマウスを作製・解析し、さらに検討を進めている。

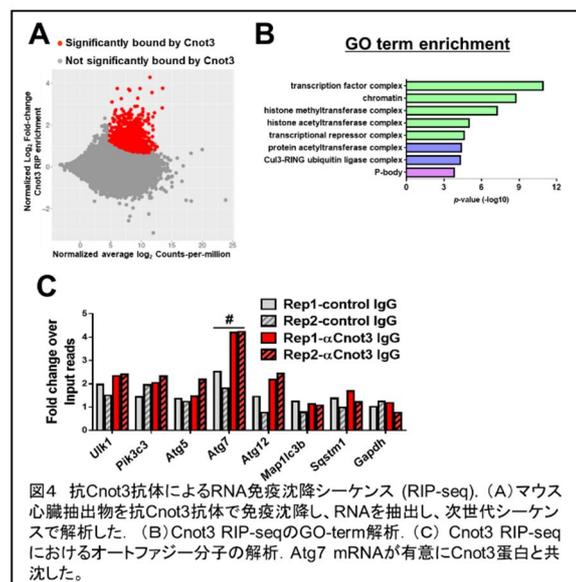


図4 抗Cnot3抗体によるRNA免疫沈降シーケンス (RIP-seq)。 (A) マウス心臓抽出物を抗Cnot3抗体で免疫沈降し、RNAを抽出し、次世代シーケンスで解析した。 (B) Cnot3 RIP-seqのGO-term解析。 (C) Cnot3 RIP-seqにおけるオートファジー分子の解析。 Atg7 mRNAが有意にCnot3蛋白と共沈した。

2) 心不全病態における RNA 合成・分解の機能連環についての検討

TAC 心不全モデルマウスの RNA-seq 解析から、心不全の代償期にデアデニレース因子によって制御される標的 RNA 候補群を同定した。RNA-seq 解析において各種デアデニレース因子の遺

伝子欠損マウスでサイトカイン遺伝子の mRNA が発現上昇していたが、共通変動遺伝子を抽出することにより遺伝子 X を抽出し、RIP-qPCR により CCR4-NOT でプルダウンされることを確認した。遺伝子 X とデアデニレース因子の二重欠損マウスを作製したところ、心肥大や線維化などの心臓のリモデリングが改善された。そこで、デアデニレース因子による遺伝子 X の制御機構について、心不全の病態を模倣する培養細胞の実験系で解析したところ、デアデニレース因子は直接遺伝子 X の RNA を分解するのではなく、転写の抑制を介したものであることが分かった。RIP-seq 解析から、デアデニレース因子は転写因子 Y の mRNA を分解し遺伝子 X の発現を抑制することが分かった。また、細胞メカニズムについて調べたところ、心臓のマクロファージと線維芽細胞が転写因子 Y を介した遺伝子 X の制御に重要であることが分かった。

次に、CCR4-NOT 複合体を介した RNA 制御の詳細な分子メカニズムについて、複合体の足場部分 NOT module (Cnot1) あるいは poly(A) 分解活性部分の de-A module (Cnot7;Cnot8) を薬剤誘導性に欠損させる線維芽細胞株を新たに樹立し、各種の網羅的な RNA 解析により、mRNA 発現量、Cnot1 結合強度、mRNA 半減期、転写効率、翻訳効率、poly(A)鎖長の module 欠損による変化を包括的に解析した。その結果、CCR4-NOT では、NOT module が転写関連遺伝子の転写、翻訳を正に調節する一方で、de-A module は核酸・エネルギー代謝、翻訳制御因子の mRNA 発現量、翻訳を正に調節し、リボソーム合成、細胞死の mRNA を不安定化させ負に調節することが分かった (図 5)。

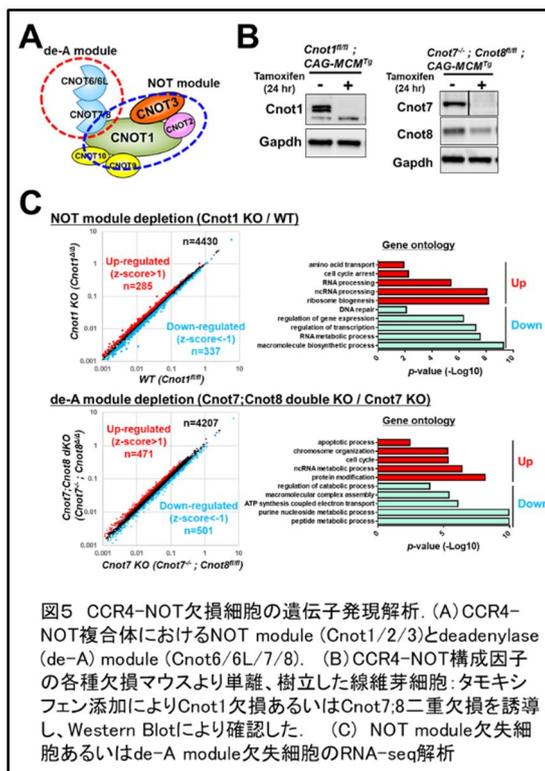


図5 CCR4-NOT欠損細胞の遺伝子発現解析。(A) CCR4-NOT複合体におけるNOT module (Cnot1/2/3)とdeadenylase (de-A) module (Cnot6/6L/7/8)。(B) CCR4-NOT構成因子の各種欠損マウスより単離、樹立した線維芽細胞:タモキシフェン添加によりCnot1欠損あるいはCnot7;8二重欠損を誘導し、Western Blotにより確認した。(C) NOT module欠失細胞あるいはde-A module欠失細胞のRNA-seq解析

3) RNA poly(A)鎖分解によるエネルギー代謝制御機構の解明

Cnot1 欠損細胞、Cnot7;8 二重欠損細胞を新たに樹立し、poly(A)鎖長を測定するために TAIL-seq 解析を行った。Cnot1 欠損、Cnot7;8 二重欠損のいずれにおいても、全体的に 100 nt 以上の長さの poly(A)鎖が増加していた。また、RNA poly(A)鎖分解によるアデノシン核酸の代謝フラックスの制御機構について、安定同位体 (13C, 15N) ラベルの poly(A)鎖の細胞内における代謝動態をメタボロームで解析したところ、poly(A)のアデノシンが ATP に変換されていた。そこで、細胞外フラックスアナライザーで解糖系、酸化リン酸化の活性化状態を解析したところ、核酸代謝とこれらの経路が相互に影響を及ぼしていることが分かった。

4) CRISPR/Cas9 ライブラリースクリーニングによる CCR4-NOT 制御因子の網羅的探索

CNOT1 欠損あるいは CNOT3 欠損細胞株に CRISPR/Cas9 レンチウイルスライブラリーを遺伝子導入した。CCR4-NOT 欠損による細胞死や増殖障害に影響を及ぼす CRISPR gRNA を次世代シーケンサーでスクリーニングを行った。ポジティブスクリーニングで細胞死に耐性を示す gRNA が濃縮されることが確認し、CNOT1 の標的 RNA となる候補遺伝子を抽出した。現在、これらの候補遺伝子群について培養細胞でノックダウンして機能解析を進めている (図 6)。

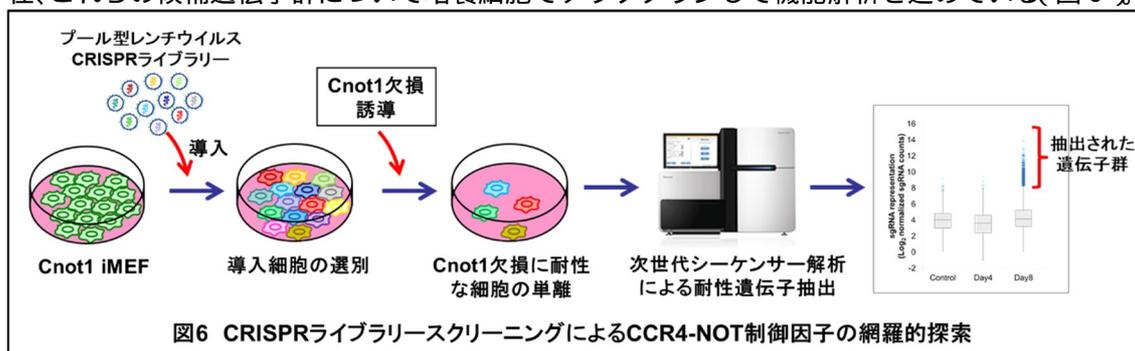


図6 CRISPRライブラリースクリーニングによるCCR4-NOT制御因子の網羅的探索

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Minato T, Nirasawa S, Sato T, Yamaguchi T, Hoshizaki M, Inagaki T, Nakahara K, Yoshihashi T, Ozawa R, Yokota S, Natsui M, Koyota S, Yoshiya T, Yoshizawa-Kumagaye K, Motoyama S, Gotoh T, Nakaoka Y, Penninger JM, Watanabe H, Imai Y, Takahashi S, Kuba K	4. 巻 11
2. 論文標題 B38-CAP is a bacteria-derived ACE2-like enzyme that suppresses hypertension and cardiac dysfunction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1058
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-14867-z	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 該当する
1. 著者名 Mostafa Dina, Takahashi Akinori, Yanagiya Akiko, Yamaguchi Tomokazu, Abe Takaya, Kureha Taku, Kuba Keiji, Kanegae Yumi, Furuta Yasuhide, Yamamoto Tadashi, Suzuki Toru	4. 巻 17
2. 論文標題 Essential functions of the CNOT7/8 catalytic subunits of the CCR4-NOT complex in mRNA regulation and cell viability	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 RNA Biology	6. 最初と最後の頁 403 ~ 416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15476286.2019.1709747	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 Takahashi Akinori, Takaoka Shohei, Kobori Shungo, Yamaguchi Tomokazu, Ferwati Sara, Kuba Keiji, Yamamoto Tadashi, Suzuki Toru	4. 巻 20
2. 論文標題 The CCR4-NOT Deadenylation Complex Maintains Adipocyte Identity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5274 ~ 5274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20215274	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 Uribesalgo I, Hoffmann D, Zhang Y, Kavirayani A, Lazovic J, Berta J, Novatchkova M, Pai TP, Wimmer RA, Laszlo V, Schramek D, Karim R, Tortola L, Deswal S, Haas L, Zuber J, Szucs M, Kuba K, Dome B, Cao Y, Haubner B, Penninger JM	4. 巻 11
2. 論文標題 Apelin inhibition prevents resistance and metastasis associated with anti angiogenic therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EMBO Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 e9266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/emmm.201809266	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 該当する

1. 著者名 Sato Teruki, Kuba Keiji	4. 巻 153
2. 論文標題 The functional role of endogenous APJ agonists; Apelin and Elabela/Toddler in cardiovascular diseases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Folia Pharmacologica Japonica	6. 最初と最後の頁 172 ~ 178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.153.172	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 Koizumi Y, Fukushima J, Kobayashi Y, Kadowaki A, Natsui M, Yamaguchi T, Imai Y, Sugiyama T, Kuba K.	4. 巻 20
2. 論文標題 Genome-Scale CRISPR/Cas9 Screening Reveals Squalene Epoxidase as a Susceptibility Factor for Cytotoxicity of Malformin A1.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chembiochem.	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.201800769.	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 Fujiwara S, Hoshizaki M, Ichida Y, Lex D, Kuroda E, Ishii KJ, Magi S, Okada M, Takao H, Gandou M, Imai H, Hara R, Herzog H, Yoshimura A, Okamura H, Penninger JM, Slutsky AS, Uhlig S, Kuba K, Imai Y.	4. 巻 4
2. 論文標題 Pulmonary phagocyte-derived NPY controls the pathology of severe influenza virus infection.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Microbiol.	6. 最初と最後の頁 258-268.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41564-018-0289-1.	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 該当する

1. 著者名 Kuba K, Sato T, Imai Y, Yamaguchi T.	4. 巻 111
2. 論文標題 Apelin and Elabela/Toddler; double ligands for APJ/Apelin receptor in heart development, physiology, and pathology.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Peptides.	6. 最初と最後の頁 62-70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.peptides.2018.04.011.	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 Sato T, Kadowaki A, Suzuki T, Ito H, Watanabe H, Imai Y, Kuba K.	4. 巻 20
2. 論文標題 Loss of Apelin Augments Angiotensin II-Induced Cardiac Dysfunction and Pathological Remodeling.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 E239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20020239.	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 Koizumi Y, Nagai K, Gao L, Koyota S, Yamaguchi T, Natsui M, Imai Y, Hasumi K, Sugiyama T, Kuba K.	4. 巻 8
2. 論文標題 Involvement of RSK1 activation in malformin-enhanced cellular fibrinolytic activity.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 5472
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-23745-0.	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 該当する

1. 著者名 Kuba K.	4. 巻 151(3)
2. 論文標題 [New aspects of poly(A) tail shortening of mRNA in controlling heart functions]	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nihon Yakurigaku Zasshi	6. 最初と最後の頁 94-99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.151.94.	査読の有無 無
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 Yamaguchi T, Suzuki T, Sato T, Takahashi A, Watanabe H, Kadowaki A, Natsui M, Inagaki H, Arakawa S, Nakaoka S, Koizumi Y, Seki S, Adachi S, Fukao A, Fujiwara T, Natsume T, Kimura A, Komatsu M, Shimizu S, Ito H, Suzuki Y, Penninger JM, Yamamoto T, Imai Y, Kuba K.	4. 巻 Feb 6;11(516)
2. 論文標題 The CCR4-NOT deadenylase complex controls Atg7-dependent cell death and heart function.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Signal.	6. 最初と最後の頁 3638
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scisignal.aan3638	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 該当する

1. 著者名 Freyer L, Hsu CW, Nowotschin S, Pauli A, Ishida J, Kuba K, Fukamizu A, Schier AF, Hoodless PA, Dickinson ME, Hadjantonakis AK.	4. 巻 Aug 29;20(9)
2. 論文標題 Loss of Apela Peptide in Mice Causes Low Penetrance Embryonic Lethality and Defects in Early Mesodermal Derivatives.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 2116-2130.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2017.08.014	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 該当する

1. 著者名 Rodrguez-Gil A, Ritter O, Saul W, Wilhelm J, Yang CY, Grosschedl R, Imai Y, Kuba K, Kracht M, Schmitz ML.	4. 巻 Jun 14;7(1)
2. 論文標題 The CCR4-NOT complex contributes to repression of Major Histocompatibility Complex class II transcription.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 3547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-03708-7	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 該当する

1. 著者名 Sato T, Sato C, Kadowaki A, Watanabe H, Ho L, Ishida J, Yamaguchi T, Kimura A, Fukamizu A, Penninger JM, Reversade B, Ito H, Imai Y, Kuba K.	4. 巻 Jun 1;113(7)
2. 論文標題 ELABELA-APJ axis protects from pressure overload heart failure and angiotensin II-induced cardiac damage.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cardiovasc Res.	6. 最初と最後の頁 760-769
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cvr/cvx061.	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 該当する

〔学会発表〕 計24件(うち招待講演 7件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Keiji Kuba, Takafumi Minato, Satoru Nirasawa, Teruki Sato, Tomokazu Yamaguchi, Hiroyuki Watanabe, Yumiko Imai, Saori Takahashi
2. 発表標題 Identification of B38-CAP as an ACE2-like enzyme to suppress hypertension and cardiac dysfunction in mice
3. 学会等名 第93回 日本薬理学会年会(紙上開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山口智和、佐藤輝紀、湊隆文、安健博、星崎みどり、渡邊博之、今井由美子、山本雅、久場敬司
2. 発表標題 Dissecting the role of CNOT6L deadenylase in pressure overload-induced cardiac fibrosis
3. 学会等名 第93回 日本薬理学会年会（紙上開催）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Jianbo An, Taeko Naruse, Kunihiro Hinohara, Yurie Soejima, Motoji Sawabe, Yasuaki Nakagawa, Koichiro Kuwahara, Keiji Kuba, Akinori Kimura
2. 発表標題 MRTF-A regulates proliferation and survival properties of pro-atherogenic macrophages
3. 学会等名 第93回 日本薬理学会年会（紙上開催）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Keiji Kuba
2. 発表標題 mRNA deadenylation-mediated control of cardiac homeostasis
3. 学会等名 The 50th NIPS International Symposium 'MIRACLES' in Cardiovascular Physiology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久場 敬司
2. 発表標題 mRNA poly(A)制御の破綻による循環器疾患の病態発現機構の解明
3. 学会等名 第42回 日本分子生物学会年会 ワークショップ3AW-08「RNA制御と疾患」
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久場 敬司
2. 発表標題 RNA制御の破綻による循環器疾患の病態発現機構
3. 学会等名 第29回 日本循環薬理学会・第55回高血圧関連疾患モデル学会合同学会 シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安 健博, 成瀬 妙子, 日野原 邦彦, 副島 友莉恵, 沢辺 元司, 中川 靖章, 桑原 宏一郎, 久場 敬司, 木村 彰方
2. 発表標題 MRTF-Aはマクロファージ機能を制御して動脈硬化形成に関わる
3. 学会等名 第29回 日本循環薬理学会・第55回高血圧関連疾患モデル学会合同学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口 智和, 佐藤輝紀, 湊隆文, 安健博, 星崎みどり, 渡邊博之, 今井由美子, 山本雅, 久場 敬司
2. 発表標題 CCR4-NOT脱アデニル化因子による 心臓リモデリング抑制作用の解析
3. 学会等名 第29回 日本循環薬理学会・第55回高血圧関連疾患モデル学会合同学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安健博, 佐藤 輝紀, 湊 隆文, 山口 智和, 星崎 みどり, 夏井 美幸, 渡邊 博之, 今井 由美子, 山本 雅, 久場 敬司
2. 発表標題 心臓リモデリングにおける CCR4-NOT deadenylaseの機能解析
3. 学会等名 第92回 日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口 智和、佐藤 輝紀、星崎 みどり、山本 雅、今井 由美子、久場 敬司
2. 発表標題 肥満組織におけるCNOT4ユビキチン リガーゼの生理機能解析
3. 学会等名 第92回 日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安健博、久場 敬司
2. 発表標題 単球/マクロファージ活性化制御における CNOT3の役割・機能の解析
3. 学会等名 第7回 CCR4-NOT研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口 智和、久場 敬司
2. 発表標題 細胞増殖制御におけるユビキチン転移酵素CNOT4の機能解析
3. 学会等名 第7回 CCR4-NOT研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久場 敬司
2. 発表標題 RNA 制御を介した心機能の恒常性維持機構の解明
3. 学会等名 Research PlaNet 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久場 敬司
2. 発表標題 RNA制御による循環機能調節の分子機構
3. 学会等名 第22回京都心血管代謝セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口智和, 鈴木享, 佐藤輝紀, 高橋明格, 山本雅, 今井由美子, 久場敬司
2. 発表標題 CCR4-NOT脱アデニル化酵素複合体による心機能制御機構の解明
3. 学会等名 第20回日本RNA学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 湊隆文, 韭澤悟, 佐藤輝紀, 小澤諒, 高橋砂織, 渡邊博之, 久場敬司
2. 発表標題 A bacteria-derived ACE2-like enzyme suppresses cardiac remodeling and dysfunction in mice.
3. 学会等名 第2回日本循環器学会基礎研究フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口智和, 鈴木享, 佐藤輝紀, 高橋明格, 門脇歩美, 夏井美幸, 小泉幸央, 山本雅, 今井由美子, 久場敬司
2. 発表標題 CCR4-NOT脱アデニル化酵素複合体によるAtg7依存性細胞死の阻害と心機能改善作用
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 久場敬司, 佐藤輝紀, 湊隆文, 葦澤悟, 小澤諒, 山口智和, 中原和彦, 渡邊博之, 今井由美子, 高橋砂織
2. 発表標題 微生物由来のアンジオテンシン変換酵素2 (ACE2) 様酵素による心臓リモデリング・機能不全の改善
3. 学会等名 生理学研究所研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 久場敬司
2. 発表標題 心臓の恒常性維持における分子ネットワークとシステム連関
3. 学会等名 第83回 秋田県医学会総会・秋田県医師会設立71周年記念医学大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 久場敬司
2. 発表標題 CCR4-NOT複合体を介したRNA制御による生体恒常性維持機構
3. 学会等名 第3回 理論免疫学ワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久場 敬司
2. 発表標題 心不全病態におけるRNA分解制御の新しい生理的意義
3. 学会等名 第21回 日本心不全学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 久場 敬司
2. 発表標題 mRNA deadenylation-guided regulation of cardiac homeostasis
3. 学会等名 理化学研究所IMS疾患生物学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 久場 敬司
2. 発表標題 New aspects of RNA decay in controlling heart function
3. 学会等名 富山大学 大学院特別セミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kuba K
2. 発表標題 RNA deadenylation-guided control of cardiac homeostasis.
3. 学会等名 Cutting Edge Developments in RNA Biology for the Control of Gene Expression. (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 アンジオテンシン変換酵素2活性を有する原核微生物由来ポリペプチドの医薬用途	発明者 久場敬司 等	権利者 秋田大学、国際 農林水産業研究 センター、秋田
産業財産権の種類、番号 特許、2018-165890	出願年 2018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
---------	---------------------------	-----------------------	----