

令和元年6月10日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19442

研究課題名(和文) 型肺胞上皮細胞における脂質代謝の変化と肺線維症、肺気腫の病態機序の解明

研究課題名(英文) Elucidating a potential mechanistic link between altering lipid metabolism on the alveolar type II epithelial cells and pathogenesis of pulmonary fibrosis and pulmonary emphysema

研究代表者

須永 浩章 (SUNAGA, HIROAKI)

群馬大学・大学院医学系研究科・研究員

研究者番号：10760077

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：型肺胞上皮細胞は正常な肺機能を維持するのに重要な肺サーファクタントを産生する役割を持つが、脂質代謝の変化が肺線維症および肺気腫にもたらす影響についてはほとんど知られていない。我々は肺の脂肪酸組成を制御するElovl6酵素に着目し、Elovl6欠損マウスを用いて肺線維症および肺気腫モデルマウスを作製した。その結果、肺における脂肪酸組成の変化により細胞死や分化度およびリン脂質合成酵素LPCAT1、LPCAT4の発現が著明に変化し、肺の病態形成に深く関与することが明らかとなった。よって、Elovl6が肺線維症および肺気腫に対する新たな治療標的となる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果により、型肺胞上皮細胞における脂質代謝の変化が肺線維症および肺気腫の病態形成に関与することが見い出された。また、食事の脂肪酸の組成やバランス、糖尿病などの疾患に伴う体内の脂肪酸組成の変化が病態の発症および進展に関わる可能性が示唆された。Elovl6酵素の発現や活性変化に伴う脂肪酸組成の変化が病態形成に重要であることから、今後は、生活習慣と肺疾患発症との因果関係の解明や、Elovl6の発現や活性を制御する食事成分、薬剤の解明などを行うことで肺疾患予防・治療への効果が期待でき、その波及効果は大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Despite the established role of alveolar type II epithelial cells for the maintenance of pulmonary function and synthesis of pulmonary surfactant, little is known about the deregulation of lipid metabolism in the pathogenesis of pulmonary fibrosis and pulmonary emphysema. We have focused on the elongase of long chain fatty acids family 6 (Elovl6) which is a catalytic enzyme that elongates of saturated and monounsaturated long chain fatty acids in the lung. We used pulmonary fibrosis and pulmonary emphysema model of wild type (WT) mice and Elovl6-null (Elovl6<sup>-/-</sup>) mice. Interestingly, Elovl6-mediated derangement of fatty acid composition lead to change of apoptosis and differentiation, and alteration of expression of phospholipid synthetase such as LPCAT1 and LPCAT4, resulting in progression of lung disease. Our findings suggest that regulation of lipid metabolism by Elovl6 would become a new therapeutic target for pulmonary fibrosis and pulmonary emphysema.

研究分野：脂質代謝学

キーワード：脂肪酸組成 リン脂質 肺線維症 肺気腫 飽和脂肪酸 不飽和脂肪酸 肺胞上皮細胞 喫煙

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 肺線維症と肺気腫は、予後不良の慢性呼吸器疾患として知られており、治癒困難な例が多く近年増加の一途をたどっている。また、肺線維症と肺気腫は病理学的変化が対照的な疾患と捉えられているが、その一方で共通点も多く、両疾患が併存する病態も存在することから、発症機序の解明が望まれている。共通する機序の一つとして、型肺胞上皮細胞の傷害や表現型の変化が肺線維症と肺気腫の病態に関与することが示唆されている。型肺胞上皮細胞は正常な肺機能を維持するのに重要な役割を持つ肺サーファクタントを合成することで知られ、その合成基質に脂肪酸が利用されることから、脂質代謝が盛んな細胞である。また、この肺サーファクタントの主成分であるリン脂質の生合成経路にはアシル基転移酵素が関与しており、肺サーファクタントの合成および機能異常により、COPD等の疾患を呈することが報告されている。しかしこれまで、型肺胞上皮細胞における脂質代謝と肺線維症、肺気腫との関わりに関してはほとんど明らかにされてこなかった。

(2) 我々はこれまで、遊離脂肪酸分画(飽和、一価不飽和および多価不飽和脂肪酸)の組成と、その組成を調節する酵素として、細胞内に取り込まれた飽和・不飽和脂肪酸の脂肪酸鎖長を伸長させる役割を持つElongation of long-chain fatty acids family member 6 (Elovl6)の病態意義に関して研究を行ってきた(図1)。我々の研究成果から、特発性肺線維症患者(IPF)の型肺胞上皮細胞においてElovl6の発現が減少していること、Elovl6欠損マウスの肺では飽和脂肪酸(パルミチン酸)優位の組成に変化しており、この組成の変化が酸化ストレスやアポトーシスを誘導して肺線維症の増悪に寄与する可能性を明らかにした<sup>1)</sup>。また、Elovl6欠損マウスの肺組織では肺胞径の著明な拡大や弾性線維の破壊を認め、肺気腫を自然発症していることを見出した(図2)。これらの実験結果から、肺においてもElovl6の発現変化が、細胞内の脂肪酸分画のバランスを変化させることで、肺線維症および肺気腫の発症に影響している可能性が示唆された。また、これらの結果は、肺の脂質代謝の変化という新しい切り口で病態形成機序を見出せる可能性を示唆している。

(3) さらに、我々は肺線維症マウスおよびElovl6欠損マウスの肺組織において、細胞の初期化を誘導する重要な転写因子KLF4の発現が著明に変化することを見出した。KLF4の発現変化は、肺気腫標本における型肺胞上皮細胞においても確認され、それに伴いアポトーシスなど細胞の表現型にも影響あることが、我々の予備的検討から明らかとなった。

以上の結果から、型肺胞上皮細胞における脂肪酸組成の変化は、KLF4の発現を増減させ、それに伴って型肺胞上皮細胞の分化度や細胞死に影響することで、肺線維症、肺気腫の病態形成に重要な役割を持つ可能性が考えられた。

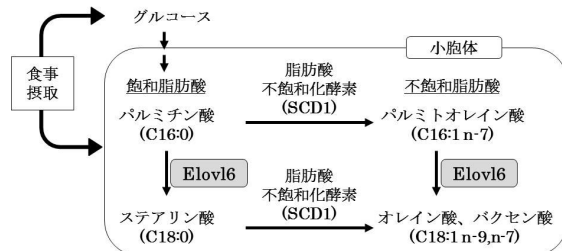


図1 脂肪酸合成系におけるElovl6の役割

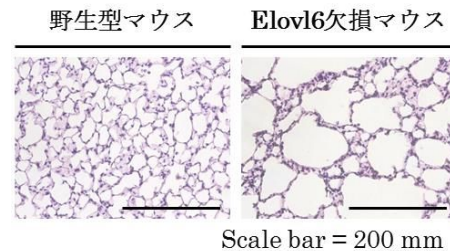


図2 Elovl6欠損マウス肺における肺気腫様変化

## 2. 研究の目的

これまでの背景から、肺における脂質代謝変化が肺線維症と肺気腫の発症・進展に関連しており、また、KLF4の発現変化による型肺胞上皮細胞の分化度や増殖能などの表現型の変化が病態の発症機序に深く関与している可能性が示唆される。そこで本研究では、脂肪酸の合成が盛んな臓器である型肺胞上皮細胞に着目し、肺における脂肪酸組成の質的バランスの変化と、脂肪酸触媒酵素であるElovl6およびKLF4の発現や活性制御を比較検討する。さらに、肺サーファクタントに必要なリン脂質の生成に関わる酵素であるLPCAT1、LPCAT4の発現も検討することで、肺線維症・肺気腫に対する新たな病態機序の解明と、その予防・治療戦略を開発することを目的とする。

具体的な研究計画としては、以下の4つの検討課題を主に研究を進めていく。

- (1) 肺線維症モデルおよび喫煙曝露による肺気腫モデルマウスを作製し、脂肪酸組成とKLF4の発現変化、それに伴う型肺胞上皮細胞の表現型の変化を比較検討する。
- (2) 肺線維症および肺気腫モデルマウスの肺におけるリン脂質合成酵素の発現を検討し、脂肪酸組成との関連性について検討する。
- (3) 培養型肺胞上皮細胞を用いて、Elovl6と脂肪酸組成の変化、リン脂質合成酵素およびKLF4の発現変化が肺線維症と肺気腫病変にもたらす影響について検討する。
- (4) 型肺胞上皮細胞における脂肪酸組成および脂質合成酵素を標的とした新規の肺線維症、肺気腫治療の戦略を検討する。

### 3. 研究の方法

(1) 肺線維症モデルおよび喫煙曝露による肺気腫モデルマウスを作製し、脂肪酸組成と KLF4 の発現変化、それに伴う型肺胞上皮細胞の表現型の変化を比較検討する。

野生型マウスにプレオマイシンを気管内投与することで、肺線維症モデルマウスを作製する。また、2, 6 ヶ月の長期喫煙曝露することで、肺気腫モデルマウスを作製する。Bligh and Dyer の方法により、各マウス肺組織から脂質を抽出し、組織中の脂肪酸分画をガスクロマトグラフィー法にて測定することで、局所における脂肪酸組成の変化や Elovl6 の活性を検討する。また、各モデルマウスの肺組織から mRNA およびタンパクを抽出し、Elovl6 および KLF4 の発現と、肺線維症や肺気腫のマーカーとなる遺伝子群を、定量的 PCR 法やウェスタンブロッティング法にて比較検討する。

(2) 肺線維症および肺気腫モデルマウスの肺におけるリン脂質合成酵素の発現を検討し、脂肪酸組成との関連性について検討する。

上記の各モデルマウスの肺組織から mRNA を抽出し、リン脂質の生成に関わる酵素である LPCAT1、LPCAT4 を検討する。また、病態モデルおよびコントロール動物より肺を採取し、それぞれの組織から薄切標本を作成して LPCAT1 の発現局在を免疫組織染色によって同定し、病理標本と比較検討する。

(3) 培養型肺胞上皮細胞を用いて、Elovl6 と脂肪酸組成の変化、リン脂質合成酵素および KLF4 の発現変化が肺線維症と肺気腫病変にもたらす影響について検討する。

培養型肺胞上皮細胞 (MLE12) にアデノウイルス発現ベクターもしくは siRNA により、Elovl6 を過剰発現、ノックダウンさせることで、病態モデル動物で見られた結果が再現できるかどうかを検討する。

(4) 型肺胞上皮細胞における脂肪酸組成および脂質合成酵素を標的とした新規の肺線維症、肺気腫治療の戦略を検討する。

(1)~(3) で得られた結果から、型肺胞上皮細胞の脂肪酸組成、Elovl6 および KLF4 の発現動態と肺線維症、肺気腫病変との関連性を検討する。

### 4. 研究成果

#### (1) 肺線維症・肺気腫モデルの肺組織における脂肪酸組成の変化についての検討

我々はこれまで、肺サーファクタントの合成場所である型肺胞上皮細胞において、脂肪酸触媒酵素 Elovl6 が強く発現しており、特発性肺線維症患者では Elovl6 の発現が著明に減弱していることを見出した。また、Elovl6 欠損マウスにプレオマイシンの気管内投与を行うと、肺における脂肪酸組成の変化 (飽和脂肪酸分画の増加、不飽和脂肪酸分画の減少) により酸化ストレスやアポトーシスが誘導され、野生型マウスに比べて、著明な肺線維症の増悪を呈することを明らかにした<sup>1)</sup>。また、肺線維症モデルマウスの肺において、細胞初期化因子である KLF4 の発現が著明に上昇することを見出した。KLF4 は iPS 細胞の誘導因子として、分化能や増殖能等の幹細胞機能に重要なだけでなく、がんなどさまざまな疾患に関与する因子であることが知られている。最近、マウス胎児肺における KLF4 の発現上昇が線維芽細胞の分化や細胞死に関与することも示唆されている。以上の結果より、脂肪酸分画の不均衡による KLF4 の発現・活性変化がアポトーシスや上皮間葉転換などの表現型の変化を誘導し、肺線維症を引き起こす可能性が示唆された。

次に、野生型および Elovl6 欠損マウスに喫煙曝露肺気腫モデルを作製したところ、Elovl6 欠損マウスでは肺胞腔の拡大、弾性繊維の破壊などが顕著で、肺気腫様の病変が増悪していた。そこで、喫煙曝露により肺組織における脂肪酸組成に変化が認められるか確認するため、喫煙

無処置と喫煙曝露 6 ヶ月のマウス肺組織から脂質を抽出して、脂肪酸組成を検討した。両群の肺組織における脂肪酸組成を比較したところ、Elovl6 欠損マウスで C16 の飽和脂肪酸であるパルミチン酸分画の増加および C18 の一価不飽和脂肪酸であるオレイン酸分画の減少を認めた (図 3)。このパルミチン酸の増加により、アポトーシスが誘導される可能性が示唆された。一方、喫煙曝露 6 ヶ月の野生型マウス肺組織における脂肪酸組成を同様に検討したところ、

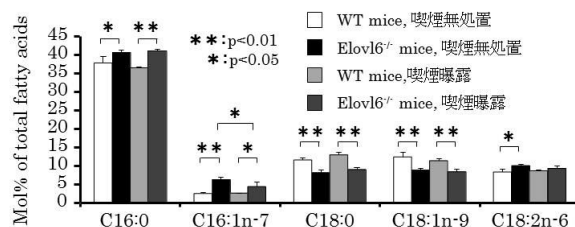


図 3 マウス喫煙曝露に伴う肺組織の脂肪酸組成変化

いずれの脂肪酸分画においても両群間に有意な差は認められなかった (図 3)。さらに、喫煙曝露を 2 ヶ月および 6 ヶ月間行ったマウスの肺組織標本を用いて、Elovl6 の免疫組織化学染色を行ったところ、喫煙曝露 2 ヶ月の標本では、型肺胞上皮細胞における Elovl6 の明らかな発現増加が見られたが、喫煙曝露 6 ヶ月の標本では、2 ヶ月の標本と比較すると発現はやや減少し、喫煙無処置とほぼ同等の Elovl6 の発現が見られた。よって、肺気腫の初期段階では、肺組織における型肺胞上皮細胞での Elovl6 の発現が増加することで脂肪酸の鎖長伸長反応が進み、肺気腫の病態に影響することが推察された。一方、肺気腫の慢性期では、肺組織の型肺胞上皮細胞における Elovl6 は肺気腫発症前の発現レベルに戻り、肺組織における脂肪酸組成にも変化が認められないことが示唆された。

## (2) 肺線維症・肺気腫モデルの肺組織におけるリン脂質合成酵素の発現変化についての検討

生体内のリン脂質の生合成経路には、アシル基転移酵素が関与しており、また酵素の種類によって基質として利用する脂肪酸が異なることが知られている<sup>2)</sup>。特に、肺サーファクタントのリン脂質であるジパルミトイルリン脂質 (DPPC)やパルミトオレイルリン脂質 (POPC)はパルミチン酸 (C16:0)やオレイン酸 (C18:1)から成り立っており、主に C16:0 を基質としているのが LPCAT1、主に C18:1 を基質としているのが LPCAT4 である<sup>2)</sup>。そこで、我々の喫煙曝露マウスにおいてもアシル基転移酵素 LPCAT1, 4 の発現レベルを検討した。まず喫煙曝露 6 ヶ月においては、Elovl6 欠損マウスで野生型マウスと比較して、著明な LPCAT1 の発現減少が認められ、さらに喫煙曝露により LPCAT1 の顕著な発現減少が確認された (図 4)。一方、LPCAT4 に関しては、喫煙無処置では野生型と Elovl6 欠損マウス間の差は認められず、喫煙曝露では、Elovl6 欠損マウスで野生型マウスと比較して、著明な LPCAT4 の発現減少を認めた (図 4)。

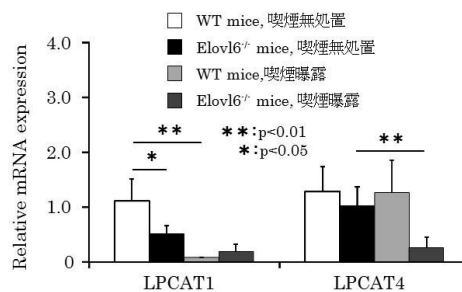


図 4 喫煙曝露マウス肺における LPCAT1,4 の発現変化

喫煙曝露 6 ヶ月の野生型マウス肺において

LPCAT が喫煙無処置群と比較して著明な発現低下を認めたことから、次に肺のどの部位でその発現低下が起こっているのかを確認するために、LPCAT1,4 の免疫組織化学染色を行った。その結果、喫煙無処置の肺では、Ⅱ型肺胞上皮細胞と気管支平滑筋細胞に LPCAT1 の発現を認めたのに対し、喫煙曝露の肺では、肺胞腔の拡大が認められるとともに、その近接領域にあるⅡ型肺胞上皮細胞で発現が認められない細胞が確認でき、LPCAT1 はⅡ型肺胞上皮細胞において発現が低下していることが示唆された。また、LPCAT4 も同様に喫煙曝露モデル肺においてⅡ型肺胞上皮細胞で発現低下が認められた。

これまでの知見で、LPCAT1 の発現量は飽和脂肪酸-ホスファチジルコリン量と関係し、LPCAT1 の発現低下により ARDS (急性呼吸不全)を生じることが報告されている。本研究の結果、野生型マウスに喫煙曝露させると、LPCAT1 の発現量が減少することから、飽和脂肪酸 PC の合成量は減少する可能性が示唆された。また、Elovl6 欠損マウスに喫煙曝露させると、Elovl6 が無いことにより脂肪酸の鎖長伸長が行われず飽和脂肪酸が増加、一価不飽和脂肪酸が減少するが、LPCAT1 の発現量は減少、LPCAT4 も減少するという結果になり、飽和脂肪酸 PC と一価不飽和脂肪酸 PC、どちらの合成量も減少する可能性が示唆され、これが肺気腫の悪化に関与している可能性が示唆された。

## (3) 培養 Ⅱ型肺胞上皮細胞を用いた病態関連因子の発現変化についての検討

これまでの結果より、喫煙曝露 6 ヶ月において Elovl6 欠損マウス、および喫煙ありの群で LPCAT1 の著明な発現低下を認めた。しかし、Elovl6 と LPCAT1 の発現増加に関して、両者の相互作用に関してはほとんど明らかにされていない。そこで、この両者の因果関係を明らかにするために、マウスのⅡ型肺胞上皮細胞である MLE12 細胞を用いて、Elovl6 をアデノウイルスを用いて過剰発現させ、LPCAT1 の発現変化を検討した。その結果、コントロールである LacZ の過剰発現と比較して、Elovl6 の過剰発現により、LPCAT1 の発現が著明に増加することが認められた。よって、LPCAT1 の発現増加に Elovl6 の発現増加が関与している可能性が示唆された。次に、siRNA を用いて Elovl6 をノックダウンさせ、LPCAT1 の発現を検討したところ、コントロールである siGFP 群と比較して、Elovl6 のノックダウンにより、LPCAT1 の発現が著明に低下することが明らかとなった。したがって、LPCAT1 の発現低下にも、Elovl6 の発現低下が関与している可能性が示唆された。

## (4) Ⅱ型肺胞上皮細胞の脂質代謝酵素を標的とした肺線維症・肺気腫治療戦略の検討

Elovl6 は生体内で最も構成割合の多い炭素数 16、18 の脂肪酸 (パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸)の生成に重要な役割を果たす酵素である。したがって、脂肪酸をエネルギー源もしくは細胞膜の構成基質として利用する、各組織や細胞における Elovl6 の発現動態や病態形成における役割が注目されている。本研究では、肺線維症・肺気腫モデルの肺組織における Elovl6 を介した脂肪酸組成の変化と、エネルギー代謝因子 KLF4 およびリン脂質合成酵素 LPCAT1,4 の発現変化との関連性に着目し検討を行った。本研究の結果から、肺における飽和脂肪酸・不飽和脂肪酸組成の不均衡が病態形成に重要な役割をしており、その組成を調節している Elovl6 は呼吸器疾患の重要な標的因子である可能性が示唆された。また、Elovl6 により合成された脂肪酸を基質として、LPCAT1, 4 により飽和および一価不飽和脂肪酸 PC が生成されるが、肺線維症・肺気腫におけるリン脂質合成酵素の発現変化が、肺サーファクタントリン脂質の合成量に影響を与えることで病態の増悪に寄与している可能性が示唆された。さらに、

Ⅱ型肺胞上皮細胞における脂肪酸組成の変化は、KLF4 の発現を増減させ、それに伴ってⅡ型肺胞上皮細胞の分化度や細胞死に影響することで、肺線維症、肺気腫の病態形成に重要な役割を持つ可能性が考えられた。今後は、テトラサイクリン誘導性のⅡ型肺胞上皮細胞特異的 Elovl6 欠損マウスを詳細に解析し、Ⅱ型肺胞上皮細胞における脂質組成変化と病態との関連性を検討することで、新規の肺線維症・肺気腫の予防・治療戦略を検討していく予定である。

< 引用文献 >

- Sunaga H et al., Deranged fatty acid composition causes pulmonary fibrosis in Elovl6-deficient mice. *Nat Commun.* 4: 2563. 2013.  
Shindou H and Shimizu T. Acyl-CoA:lysophospholipid acyltransferases. *J Biol Chem.* 284(1):1-5. 2009.

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 13 件)

- Masubuchi H, Sunaga H. (他 10 名, 6 番目) Reduced transient receptor potential vanilloid 2 expression in alveolar macrophages causes COPD in mice through impaired phagocytic activity. *BMC pulm Med.* 査読有. 19 (1):70. 2019.  
doi: 10.1186/s12890-019-0821-y.
- Iso T, Sunaga H. (他 8 名, 3 番目) Exercise endurance capacity is markedly reduced due to impaired energy homeostasis during prolonged fasting in FABP4/5 deficient mice. *BMC Physiol.* 査読有. 19(1):1. 2019.  
doi: 10.1186/s12899-019-0038-6.
- Shrestha S, Sunaga H. (他 11 名, 2 番目) Circulating FABP4 is eliminated by the kidney via glomerular filtration followed by megalin-mediated reabsorption. *Sci Rep.* 査読有. 8(1):16451. 2018.  
doi: 10.1038/s41598-018-34902-w.
- Iso T, Sunaga H. (他 12 名, 3 番目) CD36 is indispensable for nutrient homeostasis and endurance exercise capacity during prolonged fasting. *Physiological reports.* 査読有. 6(19):e13884. 2018.  
doi: 10.14814/phy2.13884.
- Obokata M, Sunaga H. (他 15 名, 4 番目) Early increase in serum fatty acid binding protein 4 levels in patients with acute myocardial infarction. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care.* 査読有. 7(6):561-569. 2018 (Epub 2016).  
doi: 10.1177/2048872616683635.
- Umbarawan Y, Sunaga H. (他 13 名, 10 番目) Myocardial fatty acid uptake through CD36 is indispensable for sufficient bioenergetic metabolism to prevent progression of pressure overload-induced heart failure. *Sci Rep.* 査読有. 8(1):12035. 2018.  
doi: 10.1038/s41598-018-30616-1.
- Umbarawan Y, Sunaga H. (他 13 名, 10 番目) Glucose is preferentially utilized for biomass synthesis in pressure-overloaded heart: Evidence from fatty acid binding protein-4 and -5 knockout mice. *Cardiovasc Res.* 査読有. 114(8):1132-1144. 2018.  
doi: 10.1093/cvr/cvy063.
- Umbarawan Y, Sunaga H. (他 15 名, 5 番目) Robust suppression of cardiac energy catabolism with marked accumulation of energy substrates during lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction in mice. *Metabolism:clinical and experimental.* 査読有. 77:47-57. 2017.  
doi: 10.1016/j.metabol.2017.09.003.
- Iso T, Sunaga H. (他 10 名, 2 番目) Serum levels of fatty acid binding protein 4 and fat metabolic markers in relation to catecholamines following exercise. *Clin Biochem.* 査読有. 50(16-17):896-902. 2017.  
doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.05.021.
- Obokata M, Sunaga H. (他 7 名, 3 番目) Association Between Circulating Ketone Bodies and Worse Outcomes in Hemodialysis Patients. *J Am Heart Assoc.* 査読有. 6(10):e006885. 2017.  
doi: 10.1161/JAHA.117.006885.
- Sunaga H. (他 9 名, 1 番目) Elongation of Long-Chain Fatty Acid Family Member 6 (Elovl6)-Driven Fatty Acid Metabolism Regulates Vascular Smooth Muscle Cell Phenotype Through AMP-Activated Protein Kinase/Krüppel-Like Factor 4 (AMPK/KLF4) Signaling. *J Am Heart Assoc.* 査読有. 5 (12):e004014. 2016.  
doi: 10.1161/JAHA.116.004014.
- Nakahara T, Sunaga H. (他 7 名, 4 番目) Fibroblast growth factor 23 inhibits osteoblastic gene expression and induces osteoprotegerin in vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis.* 査読有. 253:102-110. 2016.  
doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.010.
- Obokata M, Sunaga H. (他 6 名, 2 番目) Independent and Incremental Prognostic Value of Novel Cardiac Biomarkers in Chronic Hemodialysis Patients. *Am Heart J.* 査読有. 179:29-41. 2016.  
doi: 10.1016/j.ahj.2016.05.018.



〔学会発表〕(計 40 件)

Hiroaki Sunaga. Activation of cardiac AMPK-FGF21 pathways during acute myocardial infarction. 第 83 回日本循環器学会総会・学術集会. 2019/3/30. パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

Hiroaki Sunaga. Serum Free Fatty Acid Composition as a Critical Regulator for Cardiac FGF21 Production in Patients with Acute Myocardial Infarction. 第 83 回日本循環器学会総会・学術集会. 2019/3/30. パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

須永 浩章. FGF21 は急性心筋梗塞における心筋代謝ストレスを示す新たなバイオマーカーである. 第 40 回心筋生検研究会. 2018/12/8. 東京コンベンションホール(東京都・中央区)

Hiroaki Sunaga. Elevation of serum fibroblast growth factor 21 in patients with acute myocardial infarction: A potential role of AMPK activation following sympathetic overdrive. American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2018. 2018/11/10. McCormick Place (アメリカ・シカゴ)

須永 浩章. 急性心臓イベントの診断、重症度マーカーとしての線維芽細胞増殖因子 FGF21 の病態意義. 第 25 回日本未病システム学会学術総会. 2018/10/27. 一橋講堂(東京都・千代田区)

Hiroaki Sunaga. Elovl6-driven fatty acid metabolism regulates hypertrophic response in the heart subjected to pressure overload in mice. 第 82 回日本循環器学会総会・学術集会. 2018/3/25. 大阪国際会議場/リーガロイヤルホテル大阪(大阪府・大阪市)

Hiroaki Sunaga. Circulating Ketone Body as a Novel Biomarker for Worse Clinical Outcomes in Hemodialysis Patients. 第 82 回日本循環器学会総会・学術集会. 2018/3/25. 大阪国際会議場/リーガロイヤルホテル大阪(大阪府・大阪市)

須永 浩章. 脂肪酸伸長酵素 Elovl6 により調節される脂肪酸代謝は圧負荷誘導性の心肥大を制御する. 第 21 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会. 2017/12/9. 大阪国際交流センター(大阪府・大阪市)

須永 浩章. 心不全マーカーとしての線維芽細胞増殖因子 FGF21 の有用性の評価. 第 64 回日本臨床検査医学会学術集会. 2017/11/18. 国立京都国際会館(京都府・京都市)

Hiroaki Sunaga. Soluble Isoforms of ST2 and Galectin-3 Have Independent and Incremental Prognostic Value in Chronic Hemodialysis Patients. 第 81 回日本循環器学会総会・学術集会. 2017/3/17. 石川県立音楽堂 他(石川県・金沢市)

Hiroaki Sunaga. A massive increase in serum levels of fatty acid binding protein 4 in patients with acute myocardial infarction complicated by out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2016. 2016/11/15. Ernest. N. Morial Convention Center (アメリカ・ニューオーリンズ)

Hiroaki Sunaga. Soluble isoforms of ST2 and galectin-3 have independent and incremental prognostic value in patients with hemodialysis. American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2016. 2016/11/15. Ernest. N. Morial Convention Center (アメリカ・ニューオーリンズ)

その他 28 件

〔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

群馬大学大学院医学系研究科 循環器内科学

<http://heart.health.gunma-u.ac.jp>

群馬大学大学院保健学研究科 生体情報検査科学講座 横山・松井研究室

<http://heart.health.gunma-u.ac.jp>

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。