

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H01529

研究課題名(和文)肺静脈系の特殊性と病態生理の解明

研究課題名(英文)Characterization of specificity and pathophysiology in pulmonary veins

研究代表者

南沢 享 (Minamisawa, Susumu)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：40257332

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,400,000円

研究成果の概要(和文)：肺静脈は高濃度酸素血に曝されること、左心房と接合する肺静脈部位は心房細動を引き起こす異所性刺激発生部位になることなど、体静脈とは異なる特殊な低圧系血管であるが、その血管特性の理解は進んでいない。一方、近年、肺動脈系の研究は著しく進展しているが、肺高血圧症など生命予後の不良な肺循環障害の病態機序は完全に解明されていない。本研究では研究代表者らが独自に開発した条件付き遺伝子改変動物をはじめ、小動物における血管実験手法や手術手技を使って、肺静脈の構造的・機能的特徴が構築される分子機序の解明を試みた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺静脈は高い酸素濃度の血液が流れる点で非常にユニークな低圧系血管であり、肺静脈系が正常に機能しないと肺毛細血管系に血流がうっ滞することになり、肺水腫など生命を脅かす病態を引き起こすが、その血管特性は肺動脈に比べて十分に理解されていなかった。肺静脈の病態生理学的な意義としては、先天性心疾患、心房細動における異所性刺激発生部位、左心系心疾患による肺高血圧症などの病態進展において肺静脈の役割は重要である。本研究の伸展位によって、こうした病態の解明に寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)：The pulmonary veins are low-pressure vessels as same as the systemic veins, but they differ in term of the concentrations of oxygen in blood: the pulmonary veins contain the highest oxygenated blood in the body. In addition, the connection site of pulmonary vein and the left atrium is known to be an origin of atrial fibrillation. However, the vascular characteristics of the pulmonary vein are not well understood. On the other hand, although research on the pulmonary arterial system has made remarkable progress in recent years, the pathomechanisms of pulmonary circulatory disorders such as pulmonary hypertension, have not been fully elucidated due to the lack of studies of the pulmonary vein. In this study, we attempted to elucidate the molecular mechanisms underlying the structural and functional characteristics of pulmonary veins by using experimental vascular techniques and surgical procedures on small animals, including conditionally genetically modified animals developed by us.

研究分野：循環生理学

キーワード：肺静脈 肺循環 酸素感受性 pitx2c 血管リモデリング 心房細動 心房

1 . 研究開始当初の背景

肺循環系は血液のガス交換の主体となる場であり、低酸素血症や肺うっ血をはじめとする様々なストレスによって引き起こされる肺循環障害は生命活動の維持を直ちに困難にする。肺循環系には体循環系全体と同量の血液が流れているにも拘わらず、体循環血圧の約1/5と低圧である。肺循環系に存在する血管は低圧を維持するため、体循環系の血管とは異なる構造と機能を有している。肺循環系の中には、肺毛細血管網の下流に直径100 μ m 以下の肺小静脈と中膜と内膜からなる肺静脈が存在する。肺静脈系は左房へ血液を送る単なる導管ではなく、1) 体内で最も酸素濃度の高い血液に曝されている血管(静脈)であること、2) 能動的な血管運動を有し、肺毛細血管網内の濾過圧を調節していること、3) トロンボキサンやエンドセリンなどの血管収縮物質によって収縮し、肺血管抵抗増加に関与すること、4) こうした血管収縮物質に関しては動脈よりも感受性が高いこと、などが知られている。こうした特性によって、肺静脈血管抵抗が増すと、容易に肺毛細血管内圧の上昇を来し、肺水腫の原因になるため、肺静脈の血管特性を形成する分子機構を知ることは肺循環障害の病態機序解明に不可欠である。しかし、これまで肺小動脈の研究の進捗に比して、肺静脈系の構造形成や遺伝子・分子レベルでの血管特性の解明は進んでいなかった。

また、左房に接続する肺静脈還流部には、心房細動の原因となる異所性興奮の発火点が高頻度に認められることが明らかとなり、不整脈治療の観点からも肺静脈の血管特性を理解することが重要となってきた。近年の研究で肺静脈の電気生理学的な特性が徐々に明らかにされつつあるが、その特性が如何にして獲得されるのかに関しては不明な点が多い。最近の国内外の研究では、左心房、肺静脈に高発現する転写因子 Pitx2c が心房細動の発症に関与することが明らかにされた。このことから転写因子 Pitx2c は肺静脈の血管特性を決定する上で鍵を握る因子と考えられるが、Pitx2c が如何なるタンパク質を誘導し、肺静脈の血管特性を決定するのかについて詳細は明らかでない。

血管にとって重要な機能として、各種のストレスに対して、急性の収縮弛緩反応だけでなく、構造的・機能的リモデリングを介して、ストレスに適応をすることが挙げられるが、肺静脈のリモデリングに関する研究は殆どされていない。肺高血圧 (PH) では肺小動脈に病因のある肺動脈性肺高血圧症の治療法は大きな進歩がみられているが、左心疾患 (left heart disease: LHD) に伴う血流停滞によって生じる肺高血圧症 (以下、PH-LHD) は PH の中で最も頻度が高いという報告もあるにも拘わらず、その発症機序は十分に解明されてなく、治療方針も定まっていない。例えば、エンドセリン拮抗薬などの肺動脈性 PH 治療薬は、PH を増悪させるという報告や PH-LHD に対して有効という報告もあり一定の見解がない。肺動脈性 PH と異なり、PH-LHD の病態形成には、肺静脈の構造的・機能的リモデリングが関与していることが想定されるものの、その分子機序に関しては、これまで詳細に検討されてこなかった。PH-LHD の研究が進まない大きな要因として、PH-LHD の病態解明をするための適切な動物モデルが存在しなかったことが挙げられる。

以上ように肺循環及び正常な心調律にとって重要な肺静脈であるが、その血管特性については多くの不明点が残されている。

2 . 研究の目的

肺静脈は高濃度酸素血に曝されること、左心房と接合する肺静脈部位は心房細動を引き起こす異所性刺激発生部位になることなど、体静脈とは異なる特殊な低圧系血管であるが、その血管特性の理解は進んでいない。そこで本研究では肺静脈の構造的・機能的特徴が構築される分子機序を解明することを目的とした。

3 . 研究の方法

1) 肺静脈の網羅的遺伝子発現解析

胎生 21 日目と出生後の Wistar ラットから左心房近傍の近位肺静脈(肺静脈心筋を多く含む)と肺内肺静脈から肺外に出た直後の遠位肺静脈を区分して切離し、直ちに液体窒素中に保存した。さらに体静脈系との比較のため、下大静脈も単離して液体窒素中に保存した。十分量の RNA が抽出可能なだけプールした各組織から、RNA を抽出して DNA マイクロアレイ解析 (SurePrint G3 Rat) を行い、転写プロファイルを検討した。

2) 肺静脈の構造・機能形成・維持における Pitx2c の役割の解明

体軸の左右軸形成に必須で、心臓においては左心系形成に重要と考えられている Pitx2c に関して、肺静脈・心房筋選択的な発現をする筋小胞体分子サルコリピン(SLN)の cre リコンビナーゼノックインマウス(SLNcre マウス)を用いて、肺静脈・心房筋選択的 Pitx2c 過剰発現マウスおよび Pitx2c 欠損マウスを作成した。これらのマウスの組織形態、遺伝子発現、電気生理学的特性、心機能を検討した。Pitx2c 過剰発現マウスは、CAG プロモーターを用いて loxP 配列間に Pitx2c 遺伝子を導入したマウスと SLNcre マウスの 2 種類を交配して作成した。そして、Pitx2cflox/cre⁺ (over expression:OE) と Pitx2cflox/cre⁻ (control:CON) マウスの心臓表現型を検討した。

次に肺静脈・心房筋選択的 Pitx2c 欠損マウスの作成は、Pitx2c の遺伝子座に flox 配列を組み込んだ Pitx2c flox マウスを SLNcre マウスと掛け合わせることで作成した。このマウスの肺静脈、心房、心室の形態を肉眼的および心エコー図法を用いて観察した。

3) PH-LHD ラットモデルの創成:

PH は遺伝子異常、低酸素、肺血流増加など様々な原因により生じる難治性疾患であり、なかでも PH-LHD の頻度が最も高い。われわれは 5 週齢の Sprague-Dawley ラットの左心房に手術的にクリップをかけて血流路の狭窄を作成した。左心房狭窄群と偽手術対照群の 2 群に無作為に分け、術後 2、4、6、10 週目に心エコー検査を行い、その後、術後 10 週目に心臓カテーテル検査と臓器摘出を行った。肺組織における遺伝子発現やタンパク質発現、組織像を検討した。

4. 研究成果

1) 肺静脈の網羅的遺伝子発現解析

肺循環系は血液ガス交換の主要な部位であり、肺静脈は肺循環を支える重要な低圧機能血管である。胎盤循環が肺循環に切り替わる周産期には、肺静脈の血行動態は劇的に変化する。しかし、この時期に特徴的な肺静脈の遺伝子発現の変化については、ほとんど知られていなかった。本研究の結果、近位肺静脈と遠位肺静脈に共通して、65 のプローブに対応する遺伝子の発現が出生後に上昇し、144 のプローブに対応する遺伝子の発現が低下した。また、低酸素依存的に遺伝子発現制御があると考えられている遺伝子のうち、近位肺静脈あるいは遠位肺静脈において、出生後に Kcnk2、Edn1、Pgf などの遺伝子発現が上昇し、Aqp3、Ddit4 などの遺伝子発現が低下していることが判明した。パスウェイ解析の結果、発現が上昇した遺伝子群は細胞増殖の制御と血管内皮増殖因子受容体シグナル伝達経路に関連する遺伝子が多く含まれており、発現が低下した遺伝子群はエンドペプチダーゼ活性抑制や急性期反応に関連する遺伝子が多いことが示された。

また、予想通り、肺静脈において左心房近傍部と遠位部との遺伝子プロファイルの類似性は大静脈に比べて高かった。一方、近位部肺静脈においては、心房筋に類似した遺伝子発現がみられ、これはいわゆる肺内心筋の存在を反映したものと考えられた。

2) 肺静脈の構造・機能形成・維持における Pitx2c の役割の解明

2)-1 心房心筋細胞特異的 Pitx2c 過剰発現マウスの解析

OE マウスは正常なメンデル比を持って生まれてきた。元来、マウス心房での Pitx2c の発現は左心房には認められるが、右心房では殆ど認めない。本研究での OE マウスの右心房における Pitx2c mRNA の発現量は、CON マウスの 100 倍以上であり、左心房での発現と同等であった。心エコー検査では、OE の心機能は CON マウスと差が見られなかった ($n=7$)。テレメトリー心電図では、CON マウス (480 ± 31 bpm) に比べ、OE マウス (404 ± 32 bpm) では最小心拍数が有意に減少した ($n=4\sim 5$)。さらに、RR 間隔の標準偏差は CON (10.3 ± 5.9 msec) に比べ OE (15.3 ± 8.4 msec) で有意に大きかった ($n=4\sim 5$)。OE マウスでは、異所性の心房拍動や洞停止といった不整脈が多く観察された。さらに電気生理学的研究によると、OE マウス (51.9%) は CON マウス (4.2%) に比べてバーストペーシング後に心房細動の誘発率が有意に増加した。また、免疫蛍光顕微鏡およびウェスタンブロット解析により、異所性 HCN4 陽性細胞は OE マウスの右心房でより多く発現していることが明らかとなった。さらに OE マウスの右心房では、洞房結節形成やチャンネル活性に関わる遺伝子 TBX3, SCN5A, Cx40, Kir3.1 mRNA の発現量が有意に低下し、TBX18 と podoplanin の発現量が有意に上昇した ($n=7$)。以上の結果から、心房心筋細胞特異的 Pitx2c の過剰発現は、洞結節の機能低下を伴う心房性不整脈の誘発性を高めることがわかった。本研究は、Pitx2c の異所性発現が正常洞房結節機能を低下させる一方で、右心房心筋のペースメーカー様心筋細胞の形成を促進し、心房性不整脈を引き起こす可能性を示唆するものであった。

2)-2 心房心筋細胞特異的 Pitx2c 欠損マウスの解析

本マウスでは既に心房形成後胎生 11 日を過ぎた時期から心房心筋細胞特異的に Pitx2c の遺伝子発現が抑制される実験系となっているため、殆どの胎仔が胎生致死することなく、出生した。生体マウスにおける心臓超音波検査方法と摘出心室筋重量によって、Pitx2c 心房特異的遺伝子欠損マウスでは右心室、右心房の拡大及び心筋重量の増加が認められて、右心系に負荷がかかっていることが示唆された。組織学的検討で、肺静脈系に狭窄等の障害がある可能性が示唆されており、そのために、肺高血圧症をきたしていると考えられるが、詳細は明らかでなく、今後のさらなる解析が必要である。

3) PH-LHD ラットモデルの創成:

心エコーで測定した左室流入速度は、左房狭窄群が対照群に比べ有意に増加し、左房狭窄群では右室圧-左室圧比が対照群に比べ有意に上昇した。右心室重量を体重で割った値は、左心房狭窄群で対照群より有意に大きかった。組織学的検査により、左心房狭窄群では肺静脈の内側肥厚が対照群に比べ 1.6 倍に拡大した。DNA マイクロアレイ解析とリアルタイム PCR 検査により、TGF-beta mRNA が左心房狭窄群で有意に上昇することが明らかになった。また、ウェスタンブロット解析により、左心房狭窄群の肺では、TGF-beta とエンドセリン-1 のタンパク質レベルが上昇していた。以上の実験によって左心房狭窄を生じさせることにより、PH-LHD の新規かつ実現可能なラットモデルの確立に成功した。肺高血圧は中等度であったが、PH-LHD モデルラットは特徴的な肺内静脈の動脈化を示し、PH-LHD の発症メカニズムをさらに解明するために利用されることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Iwaki Ryuma, Matsuhisa Hironori, Minamisawa Susumu, Akaike Toru, Hoshino Masato, Yagi Naoto, Morita Kiyozo, Shinohara Gen, Kaneko Yukihiro, Yoshitake Syuichi, Takahashi Masashi, Tsukube Takuro, Oshima Yoshihiro	4. 巻 42
2. 論文標題 Evaluation of Ductal Tissue in Coarctation of the Aorta Using X-Ray Phase-Contrast Tomography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Cardiology	6. 最初と最後の頁 654 ~ 661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00246-020-02526-5	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 Yamada Yuki, Kusakari Yoichiro, Akaoka Munetoshi, Watanabe Masato, Tanihata Jun, Nishioka Naritomo, Bochimoto Hiroki, Akaike Toru, Tachibana Toshiaki, Minamisawa Susumu	4. 巻 130
2. 論文標題 Thiamine treatment preserves cardiac function against ischemia injury via maintaining mitochondrial size and ATP levels	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 26 ~ 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/jappphysiol.00578.2020	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 Tanihata Jun, Fujii Teruyuki, Baba Shunsuke, Fujimoto Yoshitaka, Morimoto Sachio, Minamisawa Susumu	4. 巻 89
2. 論文標題 Troponin T amino acid mutation (K210) knock-in mice as a neonatal dilated cardiomyopathy model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatric Research	6. 最初と最後の頁 846 ~ 857
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41390-020-1016-1	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 -

1. 著者名 Akaike Toru, Shinjo Satoko, Ohmori Eriko, Kajimura Ichige, Goda Nobuhito, Minamisawa Susumu	4. 巻 14
2. 論文標題 Transcriptional profiles in the chicken ductus arteriosus during hatching	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0214139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0214139	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 Tanihata Jun, Nishioka Naritomo, Inoue Takahiro, Bando Ko, Minamisawa Susumu	4. 巻 6
2. 論文標題 Urinary Titin Is Increased in Patients After Cardiac Surgery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Cardiovascular Medicine	6. 最初と最後の頁 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcvm.2019.00007	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 Steiger DeAnna, Yokota Tomohiro, Li Jin, Ren Shuxun, Minamisawa Susumu, Wang Yibin	4. 巻 293
2. 論文標題 The serine/threonine-protein kinase/endoribonuclease IRE1 protects the heart against pressure overload?induced heart failure	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 9652 ~ 9661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.003448	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 Iwai Kenji, Nagasawa Kazumichi, Akaike Toru, Oshima Toshio, Kato Takashi, Minamisawa Susumu	4. 巻 503
2. 論文標題 CCN3 secreted by prostaglandin E2 inhibits intimal cushion formation in the rat ductus arteriosus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 3242 ~ 3247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.08.138	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 Tanihata Jun, Nagata Tetsuya, Ito Naoki, Saito Takashi, Nakamura Akinori, Minamisawa Susumu, Aoki Yoshitsugu, Ruegg Urs T., Takeda Shin'ichi	4. 巻 505
2. 論文標題 Truncated dystrophin ameliorates the dystrophic phenotype of mdx mice by reducing sarcolipin-mediated SERCA inhibition	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 51 ~ 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.09.039	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 Sakuma Toshiki, Akaike Toru, Minamisawa Susumu	4. 巻 83
2. 論文標題 Prostaglandin E ₂ Receptor EP4 Inhibition Contracts Rat Ductus Arteriosus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 209 ~ 216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-0761	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 Nakai Gaku, Shimura Daisuke, Uesugi Ken, Kajimura Ichige, Jiao Qibin, Kusakari Yoichiro, Soga Tomoyoshi, Goda Nobuhito, Minamisawa Susumu	4. 巻 34
2. 論文標題 Pyruvate dehydrogenase activation precedes the down-regulation of fatty acid oxidation in monocrotaline-induced myocardial toxicity in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 545 ~ 555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-018-1293-3	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 Xiong Ping Yu, Baba Shunsuke, Nishioka Naritomo, Fujimoto Yoshitaka, Archer Stephen L., Minamisawa Susumu	4. 巻
2. 論文標題 Left Atrial Stenosis Induced Pulmonary Venous Arterialization and Group 2 Pulmonary Hypertension in Rat	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Visualized Experiments	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3791/58787	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 Fujimoto Y, Urashima T, Kawachi F, Akaike T, Kusakari Y, Ida H, Minamisawa S	4. 巻 154
2. 論文標題 Pulmonary hypertension due to left heart disease causes intrapulmonary venous arterialization in rats	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Thorac Cardiovasc Surg	6. 最初と最後の頁 1742-1753
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtcvs.2017.06.053	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 Yokoyama Utako, Ichikawa Yasuhiro, Minamisawa Susumu, Ishikawa Yoshihiro	4. 巻 67
2. 論文標題 Pathology and molecular mechanisms of coarctation of the aorta and its association with the ductus arteriosus	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 259 ~ 270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-016-0512-x	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 Kusakari Y, Urashima T, Shimura D, Amemiya E, Miyasaka G, Yokota S, Fujimoto Y, Akaike T, Inoue T, Minamisawa S.	4. 巻 12
2. 論文標題 Impairment of Excitation-Contraction coupling in right ventricular hypertrophied muscle with fibrosis induced by pulmonary artery banding	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0169564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0169564	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 Akaike T, Du N, Lu G, Minamisawa S, Wang Y, Ruan H.	4. 巻 2
2. 論文標題 A sarcoplasmic reticulum localized Protein phosphatase regulates phospholamban phosphorylation and promotes ischemia reperfusion injury in the heart	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Am Coll Cardiol Basic Trans Science	6. 最初と最後の頁 160-180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacbts.2016.12.002	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 Ohira T, Higashibata A, Seki M, Kurata Y, Kimura Y, Hirano H, Kusakari Y, Minamisawa S, Kudo T, Takahashi S, Ohira Y, Furukawa S.	4. 巻 5
2. 論文標題 The effects of heat stress on morphological properties and intracellular signaling of denervated and intact soleus muscles in rats	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Physiol Rep	6. 最初と最後の頁 e13350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.13350	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 Iuchi H, Sakamoto M, Matsutani D, Suzuki H, Kayama Y, Takeda N, Minamisawa S, Utsunomiya K.	4. 巻 7
2. 論文標題 Time-dependent effects of ipragliflozin on behaviour and energy homeostasis in normal and type 2 diabetic rats: continuous glucose telemetry analysis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 11906
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-12106-y	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 Rose BA, Yokota T, Chintalgattu V, Ren S, Iruela-Arispe L, Khakoo AY, Minamisawa S, Wang Y	4. 巻 292
2. 論文標題 Cardiac myocyte p38 kinase regulates angiogenesis via myocyte-endothelial cell cross-talk during stress-induced remodeling in heart	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 12787-12800
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M117.784553	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37件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 24件)

1. 発表者名 Baba S, Akaike T, Bochimoto H, Shinjo S, Minamisawa S.
2. 発表標題 Atrial cardiomyocyte-specific Pitx2c overexpression induced atrial arrhythmias with altered calcium handling
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yokota T, Akaike T, Minamisawa S.
2. 発表標題 Nr4-1, Kcne3 and Dgkg are Identified as an Oxygen-sensitive Gene in the Ductus Arteriosus
3. 学会等名 Experimental Biology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 馬場俊輔、赤池 徹、暮地本宙己、新莊聡子、南沢 享
2. 発表標題 心房特異的Pitx2cの過剰発現は洞房結節機能を低下させ心房性不整脈を増加させる
3. 学会等名 第98回日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 瀬谷大貴、赤池 徹、南沢 享
2. 発表標題 産期におけるラット肺静脈の転写プロファイル
3. 学会等名 第98回日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Minamisawa S
2. 発表標題 Prostaglandin E2 promotes vascular remodeling of the ductus arteriosus
3. 学会等名 31st Annual Cardiologists Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nishioka N, Kusakari Y, Tanihata J, Minamisawa S.
2. 発表標題 Acute Overstretch Causes Abrupt Inner Mitochondrial Collapsing of Rat Papillary Muscles.
3. 学会等名 9th FAOPS CONGRESS (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kusakari Y, Nishioka N, Tanihata J, Minamisawa S.
2. 発表標題 Vitamin B1 pretreatment prevents cardiac mitochondrial morphology from ischemia/reperfusion injury
3. 学会等名 9th FAOPS CONGRESS (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Baba S, Shinjo S, Fujimoto Y, Okada M, Akaike T, Kusakari Y, Minamisawa S
2. 発表標題 Pulmonary hypertension downregulated mitochondria associated membrane tethering proteins in rat
3. 学会等名 9th FAOPS CONGRESS (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akaike T, Kishibuchi A, Minamisawa S.
2. 発表標題 Standard-dose gentamicin dose not increase a risk of patent ductus.
3. 学会等名 9th FAOPS CONGRESS (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tanihata J, Nagata T, Ito N, Saito T, Nakamura A, Minamisawa S, Aoki Y, Ruegg U, Takeda S.
2. 発表標題 Truncated dystrophin ameliorates the dystrophic phenotype by sarcolipin-mediated SERCA inhibition.
3. 学会等名 9th FAOPS CONGRESS (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Nishioka N, Kusakari Y, Tanihata J, Minamisawa S.
2 . 発表標題 Acute overstretch causes abrupt inner mitochondrial collapsing of rat right ventricular papillary muscles.
3 . 学会等名 XXIII ISHR WORLD CONGRESS. (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Nishioka N, Kusakari Y, Tanihata J, Minamisawa S.
2 . 発表標題 Inner mitochondrial collapsing in response to acute overstretch of rat ventricular papillary muscles.
3 . 学会等名 Basic Cardiovascular Sciences 2019 Scientific Sessions (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Baba S, Akaike T, Minamisawa S, Shinjo S.
2 . 発表標題 Atrial Cardiomyocyte-Specific Pitx2c Overexpression Impaired Sinus Node Function.
3 . 学会等名 AHA Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Nishioka N, Bochimoto H, Ping Y X, Baba S, Tanihata J, Minamisawa S, Kusakari Y.
2 . 発表標題 Inner mitochondrial collapsing in response to acute overstretch of rat ventricular papillary muscles.
3 . 学会等名 AHA Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Minamisawa S, Nishioka N, Usui F, Kusakari Y
2. 発表標題 Diastolic overstretch causes inner mitochondrial collapsing and impaired force generation in isolated rat papillary muscle.
3. 学会等名 Experimental Biology 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 J.Tanihata, N. Nishioka, T. Inoue, K. Bando, S. Minamisawa
2. 発表標題 Urine Connectin/Titin Is Increased in Patients After Heart Surgery with Cardiopulmonary Bypass.
3. 学会等名 Experimental Biology 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuto Tsukamoto, Yumie Ono, Susumu Minamisawa, Ichige Kajimura, Atsushi Ishiyama.
2. 発表標題 Detection and Part Estimation of Heart Disease Using Integral Values for Rat Magnetocardiography by LTS-SQUID.
3. 学会等名 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 赤池 徹, 南沢 享.
2. 発表標題 鳥類の動脈管閉鎖におけるインドメタシンの作用
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤怜司、浦島崇、糸久美紀、馬場俊輔、森琢磨、飯島正紀、安藤達也、藤原優子、南沢享、小川潔
2. 発表標題 APAPCA発現モデルラットを用いた新生血管発現量定量化およびその時間的推移の検討
3. 学会等名 第54回日本小児循環器学会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shinjo S, Jiang S, Nameta M, Minamisawa S, Goda N.
2. 発表標題 Disruption of mitochondria-ER contact sites induces insulin resistance upon palmitic acid treatment.
3. 学会等名 The EMBO Workshop "Membrane contact sites in health and disease". (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nishioka N, Kusakari Y, Tanihata J, Minamisawa S.
2. 発表標題 Acute Diastolic Overstretch Causes Abrupt Inner Mitochondrial Collapsing of Isolated Rat Papillary Muscle.
3. 学会等名 AHA Scientific Sessions 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Baba S, Shinjo S, Okada M, Fujimoto Y, Akaike T, Kusakari Y, Minamisawa S.
2. 発表標題 Downregulation of endoplasmic reticulum-mitochondria tethering proteins in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension.
3. 学会等名 AHA Scientific Sessions 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岸渕安也名, 赤池 徹, 南沢 享.
2. 発表標題 ゲンタマイシンによる新生仔ラット動脈管閉鎖への影響
3. 学会等名 第94回日本生理学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 南沢 享.
2. 発表標題 心筋筋小胞体でのカルシウム再取り込み機構
3. 学会等名 第94回日本生理学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金 美香, 横山詩子, 石渡 遼, 南沢 享, 石川義弘.
2. 発表標題 酸素化により動脈管は解剖学的閉鎖を誘導する
3. 学会等名 第94回日本生理学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 碓井文雄, 山田祐揮, 草刈洋一郎, 南沢 享.
2. 発表標題 心筋過伸展による線維化関連因子発現変化
3. 学会等名 第94回日本生理学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤本義隆, 浦島 崇, 河内文江, 赤池 徹, 草刈洋一郎, 南沢 享.
2. 発表標題 左心系病変に伴う肺高血圧症モデルラットでは肺内肺静脈の動脈化を認める
3. 学会等名 第94回日本生理学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fujimoto Y, Minamisawa S.
2. 発表標題 Pulmonary hypertension due to left atrium stenosis caused intrapulmonary venous arterialization in rats.
3. 学会等名 10th International Conference Neonatal & Childhood Pulmonary Vascular Disease. (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 横山詩子, 南沢 享, 石川義弘.
2. 発表標題 動脈管の基礎研究から臨床へ
3. 学会等名 第120回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Usui F, Yamada Y, Kusakari Y, Minamisawa S.
2. 発表標題 Diastolic overstretch of isolated rat papillary muscle reduced force development and increased gene expression of fibrosis-related factors.
3. 学会等名 第134回成医学会総会. 東京.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 草刈洋一郎, 碓井文雄, 南沢 享.
2. 発表標題 乳頭筋過伸展による線維化関連因子の発現変化
3. 学会等名 第247回東京談話会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Akaike T, Minamisawa S.
2. 発表標題 Inhibition of Cyclooxygenase Contracts Chicken Ductus Arteriosus.
3. 学会等名 The 8th TAKAO International Symposium on Molecular Mechanism of Cardiopulmonary Disease (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sakuma T, Akaike T, Minamisawa S.
2. 発表標題 Prostaglandin E2 receptor EP4 inhibition constricts the rat ductus arteriosus
3. 学会等名 The 8th TAKAO International Symposium on Molecular Mechanism of Cardiopulmonary Disease (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shinjo S, Akaike T, Ohmori E, Kajimura I, Goda N, Minamisawa S.
2. 発表標題 Transcriptional profiles in the chicken ductus arteriosus during hatching.
3. 学会等名 The 8th TAKAO International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sakuma T, Akaike T, Minamisawa S.
2. 発表標題 Prostaglandin E2 receptor EP4 inhibition constricts the rat ductus arteriosus.
3. 学会等名 The 8th TAKAO International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 新莊聡子, 八神淑英, 行田正晃, 南沢享, 合田亘人.
2. 発表標題 インスリン抵抗性における小胞体・ミトコンドリア接触領域減少の役割.
3. 学会等名 第17回日本ミトコンドリア学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shinjo S, Jiang S, Nameta M, Minamisawa S, Goda N.
2. 発表標題 Reduction in the ER-mitochondria contact site plays an important role in palmitic acid-induced insulin resistance.
3. 学会等名 ASCB EMBO 2017 meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 鯉淵 典之 (監修, 翻訳)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 丸善出版	5. 総ページ数 384
3. 書名 症例問題から学ぶ生理学 原書4版 第21-24章	

1. 著者名 石川義弘 , 岡村康司, 尾仲達史, 河野憲二 (総監訳)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 エルゼビア・ジャパン	5. 総ページ数 1100
3. 書名 ガイドン生理学 第2章 循環生理学	

1. 著者名 Liu N-M, Minamisawa S	4. 発行年 2017年
2. 出版社 InTech - Open Access Publisher	5. 総ページ数 452
3. 書名 Physiologic and Pathologic Angiogenesis - Signaling Mechanisms and Targeted Therapy	

〔産業財産権〕

〔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
研究分担者	赤池 徹 (Akaike Toru) (20647101)	東京慈恵会医科大学・医学部・講師 (32651)	
研究分担者	草刈 洋一郎 (Kusakari Yoichiro) (80338889)	東京慈恵会医科大学・医学部・教授 (32651)	

	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
研究協力者	瀬谷 大貴 (Seya Taiki)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	馬場 俊輔 (Baba Shunsuke)		
研究協力者	藤本 義隆 (Fujimoto Yoshitaka)		
研究協力者	暮地本 宙己 (Bochimoto Hiroki)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関