

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02602

研究課題名(和文) 生体内恒常性制御システムを標的とした、生活習慣病と慢性臓器障害治療薬の創出

研究課題名(英文) Development of a novel therapy for lifestyle-related diseases and chronic organ damage by targeting the homeostatic regulation within the body

研究代表者

新藤 隆行 (Shindo, Takayuki)

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：90345215

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)：本研究では、アドレノメデュリン(AM)をはじめとし、多彩な生理活性を有するカルシトニンスーパーファミリーの機能を制御する受容体活性調節タンパクRAMPを新たな創薬ターゲットとして着目した。

RAMPには複数のサブアイソフォームが存在するが、我々は、インプットとしてもたらされた生理活性因子の情報を、各RAMPが巧妙に情報処理、翻訳を行うことで、アウトプットとしての生理機能の多様性を生み出すことを見出した。我々は特に、RAMP2とRAMP3の機能分化に注目し、各々の異常と病態との関係を解明した。これらの成果は、生活習慣病や慢性臓器障害などに対する新たな創薬につなげることで期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢化社会に突入した我が国においては、生活習慣病や慢性臓器障害への医学的対策が喫緊の課題である。RAMPが生活習慣病や慢性臓器障害の治療標的として応用展開できれば、これらの問題の解決につながり、医学と医療に大きな貢献ができると期待される。また生活習慣病に対する治療薬の開発は、医療の在り方をより予防の方にシフトさせることにつながり、国民の福祉に寄与しつつ医療費を抑制することにつながる。

研究成果の概要(英文)： In this study, we focused on RAMP, a receptor activity-modifying protein that regulates the function of the calcitonin superfamily (adrenomedullin, CGRP, and so on) known to have various bioactivities, as a new target for drug discovery.

Although RAMP has multiple sub-isoforms, we have found that each RAMP cleverly processes and translates the information of bioactive factors provided as input, resulting in a diversity of physiological functions as output. We focused on the functional differentiation of RAMP2 and RAMP3 and elucidated the relationship between their abnormalities and pathological conditions. These results are expected to lead to new drug discovery for lifestyle-related diseases and chronic organ disorders.

研究分野：循環病態学

キーワード：分子血管病学

1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会に突入した我が国においては、生活習慣病や慢性臓器障害への医学的、社会的対策が喫緊の課題である。生活習慣病や慢性臓器障害の先制医療の実現のためには、「ヒトの体はいかにして恒常性を維持しており、それがどのように変容、破綻して疾患発症に至るのか?」という問いからのアプローチが必須である。

生体は生体内恒常性維持のために、精巧な情報伝達因子と情報制御のシステムを構築しており、それらの機能不全や破綻は、様々な疾患の発症につながると考えられる。中でも生体内の液性生理活性因子は、全身の様々な細胞・臓器で産生され、生体内の恒常性維持と臓器間連携における情報伝達因子の役割を果たしている。

アドレノメデュリン(AM)は、血管をはじめ全身で広く産生される生理活性ペプチドであり、元々は血管拡張因子として同定されたが、その後の研究から多彩な生理作用が明らかとなってきた。我々は、種々の遺伝子改変マウスを用いた解析などから、AMが単なる循環系調節因子ではなく、エネルギー代謝や小胞体ストレス制御などを介し、各臓器や細胞の恒常性そのものに必須の因子であることを実証してきた。AMはその応用が期待され、いくつかの臨床治験も行われているが、AMの様な生理活性ペプチドは血中半減期が短く、慢性疾患への応用は容易ではない。このため我々は、受容体側に着目した。

AMは、カルシトニン、CGRP、インターメディン、アミリンなどと共に、分子進化上類縁関係にあり、これらはカルシトニンスーパーファミリーと呼ばれる。これらの一連の因子は、Gタンパク共役型受容体(GPCR)、CLR(calcitonin receptor-like receptor)を部分的に共用している。CLRには、一回膜貫通型タンパク RAMP(receptor activity-modifying protein)が1対1で結合する。RAMPには複数のサブアイソフォームが存在するが、我々は、後述の様に、AMがインプットとしてもたらした情報を、各 RAMP サブアイソフォームが巧妙に情報処理、翻訳を行うことで、アウトプットとしての生理機能の多様性を生み出していることを発見した。

すなわち、AMの様な生理活性ペプチドにおいては、リガンド、受容体の関係は必ずしも1対1ではなく、受容体活性調節因子 RAMP による情報制御によって異なるアウトプットを生みだし、極めて巧妙に、細胞、臓器の恒常性や相互連携を制御していると考えられる。

生活習慣病や慢性臓器障害の新規治療戦略のためには、生体内恒常性制御のメカニズムの包括的な解析を進め、病態の本質を解明することが不可欠である。我々は、生活習慣病や慢性臓器障害の新たな治療標的として、生体内の恒常性維持と臓器間連携を司る、生理活性因子の情報制御システム=RAMPシステムに着目した。

2. 研究の目的

本研究では、我々のこれまでの研究基盤に基づき、心血管代謝系疾患を中心に、RAMPシステムの障害に伴い、生体内外からのストレスへの応答不全・破綻から引き起こされる病態のメカニズムを解明すること、これらのアプローチにより、生活習慣病や慢性臓器障害などに対する新たな創薬につなげることを目的とした。

3. 研究の方法

AMの生理機能は、主としてAMの受容体活性調節タンパク RAMP2あるいはRAMP3によって制御されている。しかしながら、従来、RAMP2とRAMP3の機能分化や病態生理学的意義の差異は不明であった。本研究では、RAMP2とRAMP3について、胎生期から全身で遺伝子欠損させたマウス、あるいは成体において各組織特異的に遺伝子欠損を誘導できるマウスを樹立し、発生の異常や、成体での遺伝子欠損誘導後の脈管系の変化を検討し、両者の機能分化を検討した。

4. 研究成果

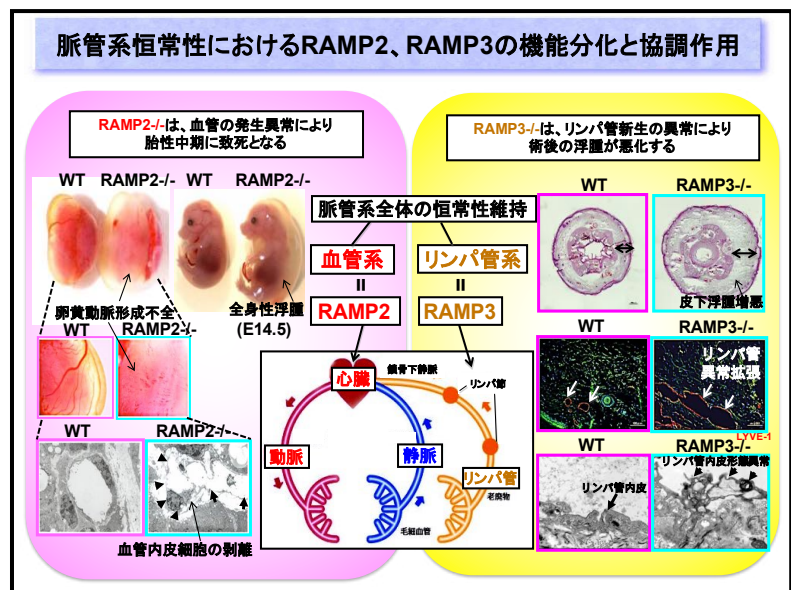
1. AM-RAMP2系とAM-RAMP3系の、血管およびリンパ管恒常性維持における機能分化

RAMP2ノックアウトマウス(RAMP2^{-/-})は、胎生期に全身の浮腫や出血により致死となったが、成体での遺伝子欠損誘導後、血管炎や臓器障害が自然発症することから、AM-RAMP2系は血管の発生と恒常性維持双方に必須である事が示された。

一方、RAMP3ノックアウトマウス(RAMP3^{-/-})はRAMP2^{-/-}と異なり正常に出生した。成体における術後リンパ浮腫モデルでは、血管、リンパ管特異的 RAMP2^{-/-}は共に、野生型マウスと比較して変化を認めなかったが、RAMP3^{-/-}のみで浮腫の増悪を認めた。RAMP3^{-/-}では、新生リンパ管数、血管数に変化はないものの、リンパ管の異常拡張、間質浮腫の増悪、炎症細胞浸潤の亢進が認められ、電子顕微鏡では、リンパ管内皮細胞におけるトコンドリアの空胞変性、繫留フィラメントの形成不全が特徴的に観察された。インドシアニングリーンを用いた耳介、尾部のリンパ管造影

では、RAMP3^{-/-}においてリンパ管ドレナージの不良が認められた。さらにRAMP3^{-/-}では、腸管リンパ管による脂質の吸収遅延、乳糜の輸送障害が認められた。

以上の結果から、AM-RAMP2系が発生段階の血管新生、成体での血管恒常性を制御しているのに対し、AM-RAMP3系は成体でのリンパ管機能を制御している事をはじめて明らかとした。RAMP3活性化薬の術後リンパ浮腫治療への応用のProof of Conceptが得られた。

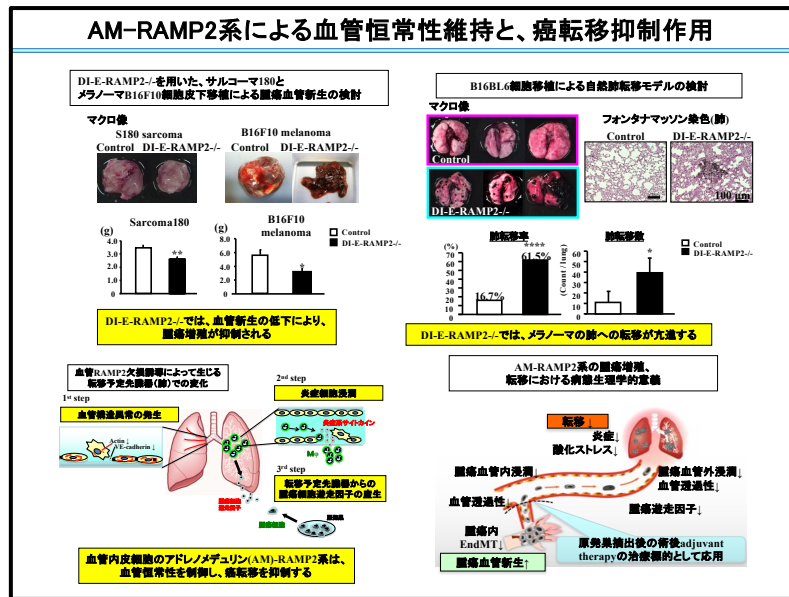


2. AM-RAMP2系による血管恒常性維持と、癌転移抑制薬への展開のProof of Concept

AMおよびRAMPは様々な癌組織でも発現している。我々は、誘導型血管内皮細胞特異的 RAMP2^{-/-} (DI-E-RAMP2^{-/-})を用いて、成体において血管のRAMP2欠損を誘導することで、癌の増殖と転移におけるAM-RAMP2系の意義を検討した。

DI-E-RAMP2^{-/-}では、皮下移植したメラノーマや肉腫の原発巣における血管新生と腫瘍増殖が抑制される一方で、足底部にメラノーマ細胞を移植し、一旦それを切除した後生じる自然肺転移が著明に亢進していた。DI-E-RAMP2^{-/-}における原発巣の腫瘍血管では、血管内皮細胞が間葉系細胞マーカー陽性となり、細胞間接着が障害され異常増殖を認めるなど、内皮間葉系転換

(EndMT) 亢進を伴う血管構造不安定化が確認され、癌の転移促進つながると考えられた。一方、RAMP2 欠損誘導後の肺では、細胞骨格異常を伴う内皮細胞の構造異常や血管透過性亢進が生じ、傷害を受けた血管壁では、マクロファージの集簇を認めた。さらに DI-E-RAMP2^{-/-} の肺では、S100A8、S100A9 などの腫瘍細胞遊走因子の高発現を認め、転移予定先臓器における「転移前土壌」形成が促進していると考えられた。一方 RAMP2 過剰発現マウスでは、腫瘍細胞の血管内皮への接着や、遠隔臓器への転移が抑制され、生存率が改善し、AM-RAMP2 系の活性化による癌転移抑制効果が示された。



3. 癌関連線維芽細胞の悪性化における AM-RAMP2 系および AM-RAMP3 系の拮抗作用と癌転移抑制薬への展開の Proof of Concept

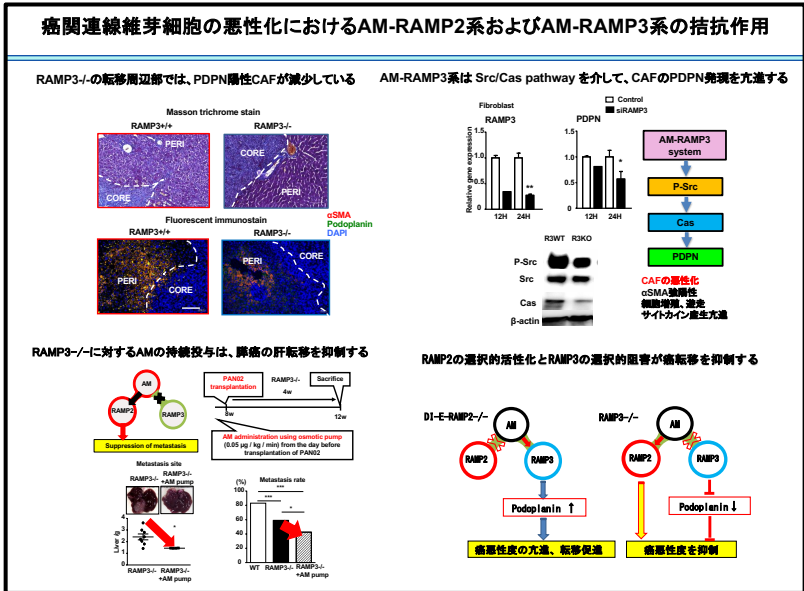
膵癌は予後不良であり、特に術後肝転移の制御が重要な問題である。我々は DI-E-RAMP2^{-/-} と RAMP3^{-/-} を用いて、膵癌細胞の臓器間転移における AM-RAMP 系の意義を検討した。

Pan02 膵癌細胞を脾臓に移植し、肝転移の検討を行うと、DI-E-RAMP2^{-/-} は Control 群と比べ、転移率が上昇した。DI-E-RAMP2^{-/-} の転移巣の癌周辺領域では、RAMP3 および Podoplanin (PDPN) の発現が著明に亢進しており、PDPN 陽性癌関連線維芽細胞 (CAF) が増加していた。

一方で、RAMP3^{-/-} では、DI-E-RAMP2^{-/-} とは逆に、肝転移が有意に抑制され、転移巣の PDPN 発現は低下していた。そこで、PDPN が AM-RAMP3 シグナル下存在すると考え、RAMP3 ノックダウン線維芽細胞を樹立した。その結果、RAMP3 発現低下に伴って、PDPN 発現低下が確認された。RAMP3^{-/-} の初代培養 CAF では、PDPN 発現に関わる p-Src、Cas 活性が低下していた。さらに、RAMP3^{-/-} CAF では α SMA 発現とストレスファイバーの形成が抑制されており、アレー解析では腫瘍増殖因子の発現低下と抑制因子の発現亢進が認められ、悪性度が低下していると考えられた。共培養系で、RAMP3^{-/-} CAF は Pan02 の増殖、遊走を抑制すると共に、RAMP3^{-/-} CAF を Pan02 と混合してマウスに皮下移植すると、癌の増殖は抑制された。RAMP3^{-/-} に対して AM を持続投与し、AM-RAMP2 系を選択的に活性化したところ、癌転移は RAMP3^{-/-} よりもさらに抑制された。

以上から、DI-E-RAMP2^{-/-} では、AM-RAMP3 系の亢進に伴い、PDPN を強発現する悪性度の高い CAF が出現し、癌の悪性度が増強したと考えられた。一方、RAMP3^{-/-} では PDPN 陽性 CAF が減少し、AM-RAMP2 系の亢進を生じた結果、癌の悪性度が低下したと考えられた。

以上の結果から、選択的な RAMP2 の活性化と RAMP3 の阻害が、癌転移抑制の新たな治療法になると考えられた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Zhai L, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Tanaka M, Xian X, Hirabayashi K, Dai K, Cui N, Tanimura K, Liu T, Wei Y, Tanaka M, Tomiyama H, Yamauchi A, Igarashi K, Shindo T.	4. 巻 36
2. 論文標題 Endogenous calcitonin gene-related peptide suppresses ischemic brain injuries and progression of cognitive decline.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Hypertens.	6. 最初と最後の頁 876-891
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/HJH.0000000000001649.	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 Liu T, Kamiyoshi A, Tanaka M, Iida S, Sakurai T, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Hirabayashi K, Dai K, Cui N, Tanaka M, Wei Y, Nakamura K, Matsui S, Yamauchi A, Shindo T.	4. 巻 110
2. 論文標題 RAMP3 deficiency enhances postmenopausal obesity and metabolic disorders.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Peptides.	6. 最初と最後の頁 10-18
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.peptides.2018.10.006.	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 Yamauchi A, Kamiyoshi A, Sakurai T, Miyazaki H, Hirano E, Lim HS, Kaku T, Shindo T.	4. 巻 5
2. 論文標題 Placental extract suppresses cardiac hypertrophy and fibrosis in an angiotensin II-induced cachexia model in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heliyon.	6. 最初と最後の頁 e02655
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.heliyon.2019.e02655	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 Yamauchi A, Takahiro T, Koji S, Lim HS, Kaku T, Tohda C, Shindo T, Tamada K, Mizukami Y, Hirano E.	4. 巻 7
2. 論文標題 Porcine placental extract facilitates memory and learning in aged mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Food Science & Nutrition.	6. 最初と最後の頁 2995-3005
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/fsn3.1156	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 Matsui S, Tanaka M, Kamiyoshi A, Sakurai T, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Dai K, Cui N, Wei Y, Tanaka M, Kakihara S, Nakamura K, Yamauchi A, Ishida K, Tanaka S, Kawamata M, Shindo T.	4. 巻 189
2. 論文標題 Endogenous calcitonin gene-related peptide deficiency exacerbates postoperative lymphedema by suppressing lymphatic capillary formation and M2 macrophage accumulation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Pathol.	6. 最初と最後の頁 2487-2502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2019.08.011.	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 Yamauchi A, Kamiyoshi A, Sakurai T, Miyazaki H, Hirano E, Lim HS, Kaku T, Shindo T.	4. 巻 5
2. 論文標題 Development of a mouse iron overload-induced liver injury model and evaluation of the beneficial effects of placenta extract on iron metabolism	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 10.1016/j.heliyon.2019.e01637.	6. 最初と最後の頁 e01637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2019.e01637.	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 Sakurai T, Akiko K, Takei N, Watanabe S, Sato M, Shindo T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Bindel-PCR: a novel and convenient method for identifying CRISPR/Cas9-induced biallelic mutants through modified PCR using Thermus aquaticus DNA polymerase.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 9923
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-46357-8	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 Hirabayashi K, Tanaka M, Imai A, Toriyama Y, Iesato Y, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Tanaka M, Dai K, Cui N, Wei Y, Nakamura K, Iida S, Matsui S, Yamauchi A, Murata T, Shindo T.	4. 巻 189
2. 論文標題 Development of a novel model of central retinal vascular occlusion and the therapeutic potential of the adrenomedullin-RAMP2 system.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Pathol.	6. 最初と最後の頁 449-466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2018.10.021.	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 Shindo T, Tanaka M, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Yamauchi A, Sakurai T.	4. 巻 111
2. 論文標題 Regulation of cardiovascular development and homeostasis by the adrenomedullin-RAMP system.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Peptides.	6. 最初と最後の頁 55-61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.peptides.2018.04.004	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 Hirabayashi K, Kakihara S, Tanaka M, Shindo T, Murata T.	4. 巻 258
2. 論文標題 Investigation of the therapeutic mechanism of subthreshold micropulse laser irradiation in retina.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.	6. 最初と最後の頁 1039-1047
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-020-04638-3	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 Yamauchi A, Tone T, Tokedo A, Igarashi K, Sugimoto K, Miyai H, Deng D, Nakamura J, Lim HS, Kaku T, Hirano E, Shindo T.	4. 巻 41
2. 論文標題 Placental extract ameliorates liver fibrosis in a methionine- and choline- deficient diet-induced mouse model of non-alcoholic steatohepatitis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedical Research.	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.41.1	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 Dai K, Tanaka M, Kamiyoshi A, Sakurai T, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Cui N, Wei Y, Tanaka M, Kakihara S, Matsui S, Shindo T.	4. 巻 39
2. 論文標題 Deficiency of the adrenomedullin-RAMP3 system suppresses metastasis through the modification of cancer-associated fibroblasts.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncogene.	6. 最初と最後の頁 1914-1930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-019-1112-z	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 Koyama T, Kuriyama N, Suzuki Y, Saito S, Tanaka R, Iwao M, Tanaka M, Maki T, Itoh H, Ihara M, Shindo T, Uehara R.	4. 巻 11
2. 論文標題 Mid-regional pro-adrenomedullin is a novel biomarker for arterial stiffness as the criterion for vascular failure in a cross-sectional study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-79525-2	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 Tanaka M, Kakahara S, Hirabayashi K, Imai A, Toriyama Y, Iesato Y, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Tanaka M, Cui N, Wei Y, Zhao Y, Aruga K, Yamauchi A, Murata M, Shindo T.	4. 巻 191
2. 論文標題 Adrenomedullin-RAMP2 system ameliorates subretinal fibrosis by suppressing epithelial-mesenchymal transition in age-related macular degeneration.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Am J Pathol.	6. 最初と最後の頁 191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2020.12.012.	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 Cui N, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Tanaka M, Tanaka M, Wei Y, Kakahara S, Zhao Y, Aruga K, Kawagishi H, Nakada T, Yamada M, Shindo T.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Adrenomedullin-RAMP2 and -RAMP3 systems regulate cardiac homeostasis during cardiovascular stress.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrinology.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endo/bqab001	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 Wei Y, Tanaka M, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Cui1 N, Kakahara S, Zhao Y, Aruga K, Sanjo H, Shindo T.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Adrenomedullin-RAMP2 system ameliorates pulmonary fibrosis by regulating TGF-β-Smads pathway and differentiation of myofibroblasts.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrinology.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endo/bqab090	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 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 新藤隆行
2. 発表標題 シンポジウム 糖尿病における血管病態の共通項を巡って Vascular homeostasis regulated by adrenomedullin-RAMP2 system and its application for diabetic vascular complications
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新藤隆行
2. 発表標題 シンポジウム がんと心脈管作動物質との新たな接点 アドレノメデュリン-RAMP2系による血管恒常性制御機構と、癌転移抑制法への展開
3. 学会等名 第48回日本心脈管作動物質学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新藤隆行
2. 発表標題 アドレノメデュリン-RAMP2システムの糖尿病合併症への応用
3. 学会等名 第49回日本心脈管作動物質学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tanaka M, Hirabayashi K, Iesato Y, Imai A, Toriyama Y, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Tanaka M, Yamauchi A, Murata T, Shindo T.
2. 発表標題 Pathophysiological significance of adrenomedullin-RAMP2 system in age-related macular degeneration
3. 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tanaka M, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Cui N, Wei Y, Tanaka M, Kakiyoshi S, Zhao Y, Kasahara T, Aruga K, Shindo T.
2. 発表標題 Adrenomedullin-RAMP2 system regulates vascular endothelial homeostasis, which suppresses hematogenous and lymphogenous metastasis.
3. 学会等名 第85回日本循環器学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Cui N, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Tanaka M, Wei Y, Tanaka M, Kakiyoshi S, Zhao Y, Kasahara T, Aruga K, Shindo T.
2. 発表標題 Adrenomedullin-RAMP2 and -RAMP3 systems regulate cardiac homeostasis during cardiovascular stress
3. 学会等名 第85回日本循環器学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tanaka M, Kakiyoshi S, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Tanaka M, Cui N, Wei Y, Zhao Y, Kasahara T, Aruga K, Shindo T.
2. 発表標題 Adrenomedullin-RAMP2 system ameliorates age-related macular degeneration by suppressing choroidal neovascularization and subretinal fibrosis.
3. 学会等名 第85回日本循環器学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Sakurai T, Kamiyoshi A, Ohtsuka M, Gurumurthy CB, Sato M, Shindo T.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 15
3. 書名 Methods Mol Biol.	

1. 著者名 Sakurai T, Shindo T, Sato M.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 16
3. 書名 Results Probl Cell Differ	

〔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	神吉 昭子 (Kamiyoshi Akiko) (10397309)	信州大学・学術研究院医学系・助教 (13601)	
研究分担者	村田 敏規 (Murata Toshinori) (50253406)	信州大学・学術研究院医学系・教授 (13601)	
研究分担者	桜井 敬之 (Sakurai Takayuki) (80317825)	信州大学・学術研究院医学系・准教授 (13601)	

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
---------	---------