

令和 4 年 9 月 13 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H02815

研究課題名(和文) 2型糖尿病におけるERK2による異所性脂肪沈着制御と心血管合併症の検討

研究課題名(英文) Role of ERK2 in Ectopic Fat deposition and Cardiovascular Complications of Type II Diabetes

研究代表者

足立 健 (Adachi, Takeshi)

防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・内科学・教授)

研究者番号：50231931

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：メタボリックシンドローム・2型糖尿病(Mets/DM2)は脂肪細胞機能不全が臓器障害に關与する。そこで脂肪細胞特異的ERK2欠損マウス(AE2K0)に高脂肪・高シヨ糖食(HFHSD)負荷した。AE2K0-HFHSDでは皮下脂肪細胞の大小不同を認め、脂肪細胞分化・機能障害が示唆された。また炎症を伴うインスリン抵抗性を呈し、肝臓、筋肉、血管周囲の異所性脂肪沈着が著明であった。大動脈壁活性酸素産生亢進と血管内皮障害を認めた。脂肪細胞ERK2は皮下脂肪分化を制御し、その障害は異所性脂肪沈着を介して血管障害に働く。DapagliflozinやSERCA Activatorの有効性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臓器特異的にインスリン受容体やIRS1、IRS2の臓器特異性欠損マウスを用いた研究は報告されているが、もう一つの主要インスリンシグナルであるERK経路の臓器特異性マウスを用いたMets/DM2研究は他に類を見ない。インスリン抵抗性、脂肪肝に加え、血管内皮障害の評価を行なったことにも本研究の特色がある。Mets/DM2において、心血管障害は予後に直結する重要問題であり血管内皮障害はその根幹をなす。また、動物の異所性脂肪沈着モデルを確立し、その臓器障害の特徴、機序を探索した本研究は、今後代謝疾患の循環器合併症に対する診断・治療に新たな考えを提供する。逆に、血管を標的とした糖尿病治療も考案される。

研究成果の概要(英文)：Adipose extracellular signal-regulated kinase (ERK)2 modulates the proliferation and differentiation to maintain the lipid storage. The aim of this study is to elucidate the role of the adipose ERK2 in insulin resistance and endothelial dysfunction in the mice model of metabolic syndrome (Mets/DM2)

The adipose-specific ERK2 deficient mice (AE2K0) was fed with high-fat/high-sucrose diet (HFHSD) for 24 weeks. AE2K0-HFHSD revealed enlargement of fat deposit in liver, muscle, and perivascular tissue. AE2K0-HFHSD were higher fasting blood glucose level and systolic blood pressure with worsening insulin resistance. There was a marked deterioration in hepatosteatosis. These manifestations were markedly improved with dapagliflozin. Endothelial function was impaired in aortic rings from HFHSD-fed AE2K0 with the inflammation of perivascular tissue. Adipose ERK2 suppresses enlargement of fat deposit in several organ, which results in protection from organ damage in mice model of Mets/DM2.

研究分野：循環器内科

キーワード：脂肪細胞 ERK2 Insulin 異所性脂肪沈着 血管内皮機能 脂肪肝 ミトコンドリア 一酸化窒素

1. 研究開始当初の背景

Metabolic Syndrome/2 型糖尿病 (Mets/DM2) は内臓脂肪蓄積、脂質・糖代謝異常の複合病であり、インスリン抵抗性と血管内皮障害を基盤とした心血管合併症が予後の規定因子である。内臓脂肪蓄積はその部位や脂肪の質の違いが合併症に関与するが、詳細は不明である。インスリンシグナルの主要分子である Extracellular regulatory kinase2 (ERK2) は細胞の増殖、分化、アポトーシスなどに関与し、臓器毎に異なる作用を有する。準備的データでは肝細胞、脂肪細胞特異的欠損マウスに高脂肪高シヨ糖食 (HFHSD) を負荷した所、脂質合成亢進を伴った肝臓・血管周囲・心臓周囲の脂肪沈着が観察され、同時に血管内皮障害を認めた。

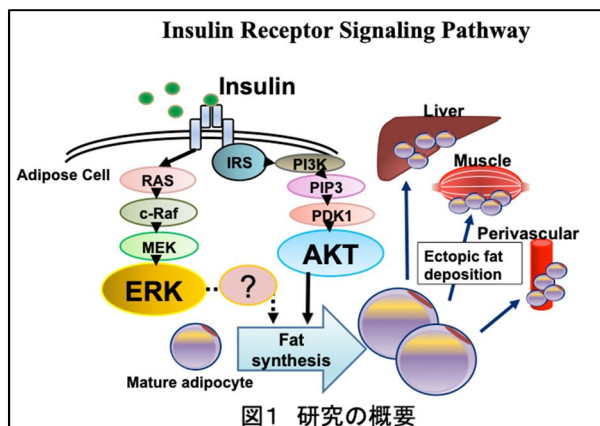


図1 研究の概要

2. 研究の目的

本研究ではこのモデルを用いて、ERK2 による脂質代謝異常・異所性脂肪沈着の機序とそれが心血管障害に結びつく機序を検討して、Mets/DM2 心血管合併症の病態解明と新規治療法開発の基盤を検討することを目的とする。

3. 研究の方法

1) Cre-loxP システムを利用し、脂肪細胞特異的 ERK2 ノックアウトマウス(AE2-KO)を作成した。雄の AE2KO マウスと ERK2 flox (Control) マウスを 6 週齢から 24 週間、通常食 (ND) 及び HFHSD を与えることで 4 群 (Control-ND、AE2KO-ND、Control-HFHSD、AE2KO-HFHSD) を作成し、脂肪組織の組織学的変化、脂肪細胞の分化・機能を評価した。さらに脂質代謝、肝臓や筋肉への異所性脂肪沈着、インスリン抵抗性・感受性の評価を行い、血清炎症性サイトカイン濃度を評価した。脂肪組織は、Gene Chip, Metabolome Analysis による Multi-omix 解析を行った。一部、

Dapagliflozin を食事に 18 週間混入して解析を行った。

2) 収縮期血圧、一酸化窒素 (NO) の代謝産物である血中 NO<sub>2</sub><sup>-</sup> + NO<sub>3</sub><sup>-</sup> 濃度、血清酸化ストレスマーカー (d-ROM) を測定した。摘出大動脈の内皮依存性弛緩反応による血管内皮機能評価及び dihydroethidium (DHE) 染色による大動脈壁活性酸素産生を評価し、スーパーオキシド除去剤テンポールの作用を評価した。結果を他の臓器の ERK2 欠損マウス (肝臓、血管内皮、神経) と比較して、各臓器における ERK2 の Mets/DM2 に対する役

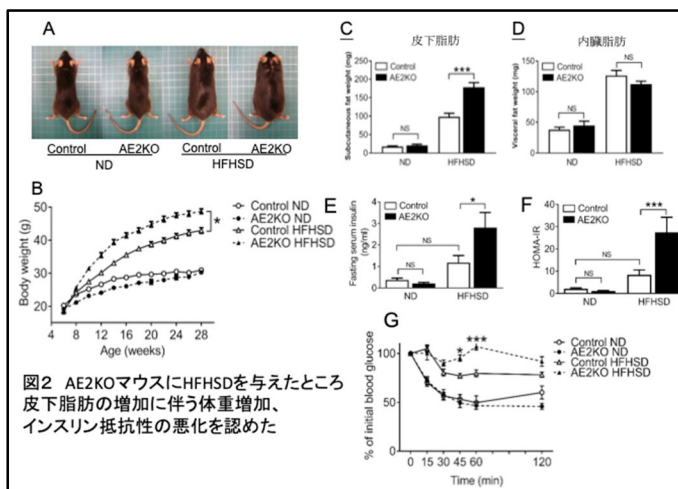


図2 AE2KOマウスにHFHSDを与えたとろ皮下脂肪の増加に伴う体重増加、インスリン抵抗性の悪化を認めた

割を考察した。

#### 4. 研究成果

1) HFHSD 負荷により AE2KO マウスでは Control マウスと比較して体重増加を認め、皮下脂肪の重量も増加していた。インスリン抵抗性の著明な悪化を認め、血中中性脂肪、総コレステロール値が高値であった。NO<sub>2</sub> + NO<sub>3</sub> 濃度が低値で d-ROM 濃度が高値であり収縮期血圧も有意に高く酸化

ストレスと NO 活性低下が示唆された。組織学的には AE2KO マウスの皮下脂肪は Control マウスと比べて大小不同が著しく、AE2KO-HFHSD 群の皮下脂肪では脂肪細胞の分化マーカーである peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) の発現低下が見られた。また脂肪組織において脂肪の貯蔵及び放出に関わる lipoprotein lipase (LPL) 及び hormone sensitive lipase (HSL) も AE2KO-HFHSD 群の皮下脂肪で低下していたが、これらの変化は内臓脂肪ではみられなかった。Multi-omix の結果は現在も解析中である。皮下脂肪ではアルギニン代謝を含むアミノ酸代謝変化を認め、人の糖尿病関連遺伝子と相同の遺伝子を複数認めた。

2) 骨格筋において脂肪沈着を認め、において異所性脂肪沈着がみられた。それに伴い、酸素消費量も低下し、ミトコンドリア機能低下による運動機能低下が示唆された。心臓周囲の脂肪沈着も認めしたが、心エコーでははっきりした心機能変化を認めなかった。

3) また、大動脈片を摘出して血管内皮機能を検討した。AE2KO-HFHSD では、大動脈壁活性酸素種増加と血管内皮機能低下を認めた。活性酸素除去剤 Tempol はこの障害を正常化した。また、活性酸素種の起源を薬理的に検討した。DHE 染色は Oxypronoil と Apocynin では減弱せず、CCCP と L-NAME 投与で改善した。このことから、ミトコンドリアと eNOS が主な発生源だと考えられた。

4) AE2KO-HFHSD では著明な脂肪肝が認められた。Dapagliflozin は AE2KO-HFHSD の糖代謝、脂質代謝異常、インスリン抵抗性、脂肪肝を著明に改善した。この作用は

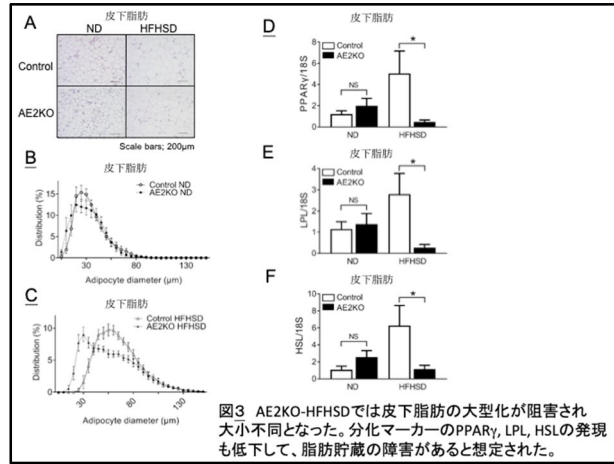


図3 AE2KO-HFHSDでは皮下脂肪の大型化が阻害され大小不同となった。分化マーカーのPPAR $\gamma$ , LPL, HSLの発現も低下して、脂肪貯蔵の障害があると想定された。

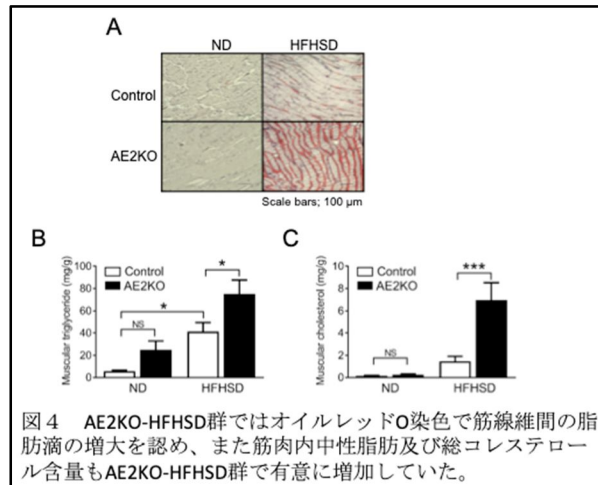


図4 AE2KO-HFHSD群ではオイルレッドO染色で筋線維間の脂肪滴の増大を認め、また筋肉内中性脂肪及び総コレステロール含量もAE2KO-HFHSD群で有意に増加していた。

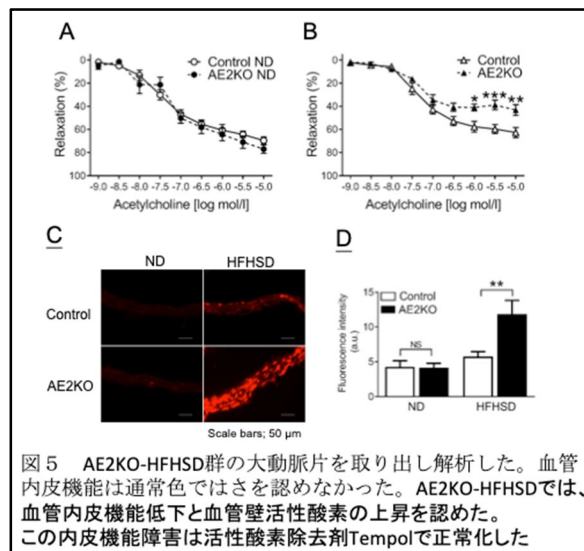


図5 AE2KO-HFHSD群の大動脈片を取り出し解析した。血管内皮機能は通常色ではさを認めなかった。AE2KO-HFHSDでは、血管内皮機能低下と血管壁活性酸素の上昇を認めた。この内皮機能障害は活性酸素除去剤Tempolで正常化した



Control-HFHSD ではわずかであった。このことから異所性脂肪沈着による臓器障害に対する SGLT2 阻害剤の有用性が示唆された。別の実験で DM 2 マウスに SERCA2 Activator を投与したところ、脂肪肝、血管内皮障害は著明に改善した。(Kimura T et al. Cells, 2022) これら薬物の有用性については今も検討が続いている。

5) ここまでを総括すると、AE2KO マウスは HFHSD 負荷の条件において、皮下脂肪の分化障害と著明な脂質代謝異常を認められた。また肝臓及び筋肉における異所性脂肪沈着が著明に増悪し、インスリン抵抗性の悪化を認めた。脂肪細胞の ERK2 は Mets 病態の皮下脂肪において脂肪 PPAR、LPL, HSL の発現を伴う細胞分化に関与し、脂肪の貯蔵に重要な役割を果たす事が示唆された。この障害は脂質の血中濃度上昇を介して肝臓及び筋肉に異所性脂肪沈着を引き起こし、インスリン抵抗性の増悪に関与し、慢性の炎症を引き起こすと考えられた。AE2KO マウスは HFHSD 負荷の条件における脂質代謝異常、インスリン抵抗性、全身の慢性炎症に伴い、NO 産生の低下、酸化ストレスマーカーと、血圧の上昇を認めた。また、大動脈壁スーパーオキシド産生亢進による血管内皮機能障害を認めており、これが血圧上昇、心血管合併症の進展に関与する可能性が示唆された。脂肪細胞のメタボロームではアルギニン代謝に変化が見られ、eNOS が血管壁酸化ストレスに関与している可能性がある。このことは eNOS Uncoupling が Mets における血管障害に関与する可能性が考えられた。ERK2 経路による皮下脂肪分化の維持と異所性脂肪沈着抑制は Mets 心血管合併症の今後の治療戦略となる可能性が示唆された。

7) HFHSD 負荷による Mets モデルにおける各臓器 ERK2 の役割についてそれぞれの欠損マウスのデータから考察された。AE2KO-HFHSD では異所性脂肪沈着による脂肪肝、インスリン抵抗性の増悪と、血管内皮障害が認められた。肝臓特異性 ERK2 欠損マウス(LE2KO-HFHSD)では SERCA2 発現低下を伴う肝臓小胞体ストレスと AMP-Activated Kinase 活性の低下から脂肪肝とインスリン抵抗性から脂肪肝が増悪して、著明な血管内皮障害を認めた。血管内皮特異性 ERK2 欠損マウスでは血管内皮 NO 活性が上がり、血管内皮依存性収縮因子である Prostanoid 産生が下がることから血管内皮機能が改善した。それに伴い脂肪肝・インスリン抵抗性が改善した。このことからインスリン抵抗性・脂肪肝と血管内皮機能障害には双方向性の関連があることが示唆される。すなわち、脂肪肝の改善が血管病の改善につながり、血管内皮機能の改善がインスリン抵抗性による糖・脂質代謝や脂肪肝の改善につながる可能性がある。臓器により相反する役割があるために ERK2 は直接の

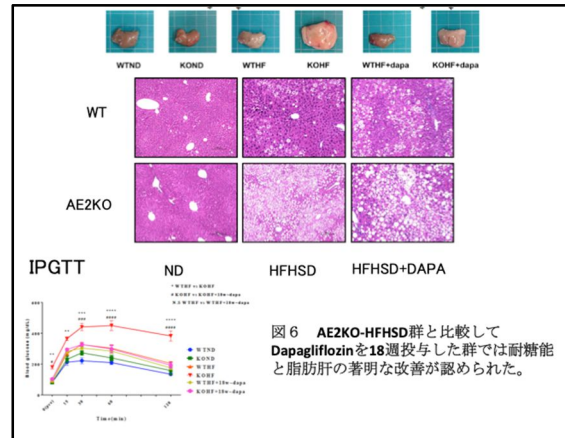


図6 AE2KO-HFHSD群と比較して Dapagliflozinを18週投与した群では耐糖能と脂肪肝の著明な改善が認められた。

ことからインスリン抵抗性・脂肪肝と血管内皮機能障害には双方向性の関連があることが示唆される。すなわち、脂肪肝の改善が血管病の改善につながり、血管内皮機能の改善がインスリン抵抗性による糖・脂質代謝や脂肪肝の改善につながる可能性がある。臓器により相反する役割があるために ERK2 は直接の

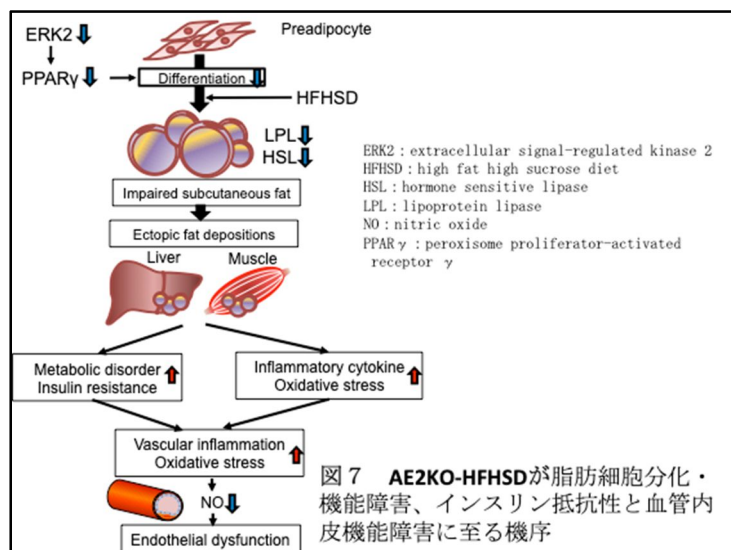


図7 AE2KO-HFHSDが脂肪細胞分化・機能障害、インスリン抵抗性と血管内皮機能障害に至る機序

Drug Target としては考えにくい。しかし、臓器毎、病態毎にその上流、下流を検討することで有効な薬物が発見される可能性がある。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Kimura T, Kagami K, Sato A, Osaki A, Ito K, Horii S, Toya T, Masaki N, Yasuda R, Nagatomo Y, Adachi T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Sarco/Endoplasmic Reticulum Ca <sup>2+</sup> ATPase 2 Activator Ameliorates Endothelial Dysfunction; Insulin Resistance in Diabetic Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1488
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cells11091488.	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 Hitomi Y, Masaki N, Ishinoda Y, Ido Y, Iwashita M, Yumita Y, Kagami K, Yasuda R, Ikegami Y, Toya T, Namba T, Nagatomo Y, Takase B, Adachi T	4. 巻 354
2. 論文標題 Effectiveness of the d-ROMs oxidative stress test to predict long-term cardiovascular mortality.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Cardiol	6. 最初と最後の頁 43-47
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijcard.2022.03.001.	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 Shiraishi Y, Ishigami N, Kujiraoka T, Sato A, Fujita M, Ido Y, Adachi T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Deletion of Superoxide Dismutase 1 Blunted Inflammatory Aortic Remodeling in Hypertensive Mice under Angiotensin II Infusion.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Antioxidants (Basel).	6. 最初と最後の頁 471-471
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/antiox10030471.	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 Teratani Toshiaki, Tomita Kengo, Toma-Fukai Sachiko, Nakamura Yutaro, Itoh Toshimasa, Shimizu Hikaru, Shiraishi Yasunaga, Sugihara Nao, Higashiyama Masaaki, Shimizu Takahiko, Inoue Ikuo, Takenaka Yasuhiro, Hokari Ryota, Adachi Takeshi, Shimizu Toshiyuki, Miura Soichiro, Kanai Takanori	4. 巻 156
2. 論文標題 Redox-dependent PPAR /Tnpo1 complex formation enhances PPAR nuclear localization and signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Free Radical Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 45 ~ 56
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.freeradbiomed.2020.06.005	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 Namba Takayuki, Masaki Nobuyuki, Takase Bonpei, Adachi Takeshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Arterial Stiffness Assessed by Cardio-Ankle Vascular Index	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3664 ~ 3664
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20153664	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 Toya Takumi, Ito Kei, Kagami Kazuki, Osaki Ayumu, Sato Atsushi, Kimura Toyokazu, Horii Shunpei, Yasuda Risako, Namba Takayuki, Ido Yasuo, Nagatomo Yuji, Hayashi Katsumi, Masaki Nobuyuki, Yada Hirotsuka, Adachi Takeshi	4. 巻 26
2. 論文標題 Impact of oxidative posttranslational modifications of SERCA2 on heart failure exacerbation in young patients with non-ischemic cardiomyopathy: A pilot study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IJC Heart & Vasculature	6. 最初と最後の頁 100437 ~ 100437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcha.2019.100437	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 Masaki Nobuyuki, Ido Yasuo, Yamada Toshiyuki, Yamashita Youhei, Toya Takumi, Takase Bonpei, Hamburg Naomi M., Adachi Takeshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Endothelial Insulin Resistance of Freshly Isolated Arterial Endothelial Cells From Radial Sheaths in Patients With Suspected Coronary Artery Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e010816-e010816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.118.010816	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 Kimura Toyokazu, Ferran Beatriz, Tsukahara Yuko, Shang Qifan, Desai Suveer, Fedoce Alessandra, Pimentel David Richard, Luptak Ivan, Adachi Takeshi, Ido Yasuo, Matsui Reiko, Bachschmid Markus Michael	4. 巻 9
2. 論文標題 Production of adeno-associated virus vectors for in vitro and in vivo applications	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13601- 13601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-49624-w	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 足立 健、木村 豊和、東谷 卓美、伊藤 桂、長友 祐司、矢田 浩崇	4. 巻 第73巻
2. 論文標題 心血管病におけるSERCA2の障害	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 最新医学	6. 最初と最後の頁 68-73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Yamada Toshiyuki, Adachi Takeshi, Ido Yasuo, Masaki Nobuyuki, Toya Takumi, Uchimuro Tomoya, Nishigawa Kosaku, Suda Hisao, Osako Motohiko, Yamazaki Masataka, Takanashi Shuichiro, Shimizu Hideyuki	4. 巻 83
2. 論文標題 Preserved Vasoconstriction and Relaxation of Saphenous Vein Grafts Obtained by a No-Touch Technique for Coronary Artery Bypass Grafting	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 232 ~ 238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-0714	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 Toya Takumi, Nagatomo Yuji, Kagami Kazuki, Yukino Midori, Yasuda Risako, Namba Takayuki, Ido Yasuo, Kobayashi Shinichi, Masaki Nobuyuki, Yada Hiroataka, Kimura Fumihiko, Adachi Takeshi	4. 巻 83
2. 論文標題 Computed tomography-measured pulmonary artery to aorta ratio and EUTOS score for detecting dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The International Journal of Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 232-238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10554-019-01548-2	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33件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 Kazuki Kagami, Yusuke Yumita, Midori Iwashita, Yuki Ishinoda, Takayuki Namba, Takumi Toya, Yasuo Ido, Yuji Nagatomo, Takeshi Adachi
2. 発表標題 Loss of Extracellular Signal-Regulated Kinases 2 Using SM22 -Cre Driver Causes Cardiac Failure and Vascular Dysfunction
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 Kazuki Kagami, Kei Ito, Hirotaka Yada, Yusuke Yumita, Midori Iwashita, Yuki Ishinoda, Takayuki Namba, Takumi Toya, Yasuo Ido, Yuji Nagatomo, Takeshi Adachi
2. 発表標題 SERCA2 C674S Modification Leads to Ca <sup>2+</sup> Mishandling with Hypertrophy in Right Ventricular Exposed to Hypoxia
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yusuke Yumita, Kazuki Kagami, Yuki Ishinoda, Midori Iwashita, Takumi Toya, Yukinori Ikegami, Takayuki Namba, Nobuyuki Masaki, Yasuo Ido, Yuji Nagatomo, Takeshi Adachi
2. 発表標題 Endothelial Extracellular Signal-Regulated Kinase 2 Contributed to the Development of Pulmonary Arterial Hypertension in Mice Through the Impairment of Endothelial Nitric Oxide Synthase Function
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuki Kagami, Kei Ito, Hirotaka Yada, Yusuke Yumita, Yuki Ishinoda, Takayuki Namba, Takumi Toya, Yasuo Ido, Yuji Nagatomo, Takeshi Adachi
2. 発表標題 SERCA2 C674S heterozygote knock-in mice revealed Ca <sup>2+</sup> mishandling and hypertrophy in right ventricular under hypoxia
3. 学会等名 循環器学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yusuke Yumita, Kazuki Kagami, Yuki Ishinoda, Midori Iwashita, Takumi Toya, Yukinori Ikegami, Takayuki Namba, Nobuyuki Masaki, Yasuo Ido, Yuji Nagatomo, Takeshi Adachi
2. 発表標題 Endothelial Extracellular Signal-Regulated Kinase 2 Contributed to the Development of Pulmonary Arterial Hypertension in Mice Through the Impairment of Endothelial Nitric Oxide Synthase Function
3. 学会等名 日本循環器学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuki Kagami, Yusuke Yumita, Midori Iwashita, Yuki Ishinoda, Takayuki Namba, Takumi Toya, Risako Yasuda, Yukinori Ikegami, Nobuyuki Masaki, Yasuo Ido, Yuji Nagatomo, Takeshi Adachi
2. 発表標題 SM22 -Cre Driven Extracellular Signal-Regulated Kinase 2 Knockout Mice Causes Cardiac Failure and Vascular Dysfunction
3. 学会等名 The 5th JCS Council Forum on Basic CardioVascular Research
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鏡 和樹、弓田 悠介、伊藤 桂、矢田 浩崇、石野田 悠暉、岩下 碧、東谷 卓美、難波 貴之、長友 祐司、足立 健
2. 発表標題 肺高血圧症における右室SERCA2 cys674の関与
3. 学会等名 日本肺高血圧・肺循環学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 A Osaki , Y Sato , S Endo , K Ito, K Kagami , Y Yumita , Y Ishinoda , T Toya , Y Ido , T Namba , T Adachi
2. 発表標題 Adipose extracellular signal-regulated kinase 2 protected from endothelial dysfunction and the oxidative stress of perivascular adipose tissue in obese mice
3. 学会等名 The 4th JCS Council Forum on Basic CardioVascular Research
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Osaki A, ...Adachi T, et al
2. 発表標題 Adipose ERK2 Deficiency in Obese Mice Induced Endothelial Dysfunction by Perivascular Adipose Tissue
3. 学会等名 第20回N0学会学術集会 YIA
4. 発表年 2020年

1 . 発表者名 Kagami K, ...Adachi T,
2 . 発表標題 SERCA2 C674S heterozygote knock-in mice leads to right ventricular failure in hypoxia
3 . 学会等名 The 85th annual meeting of the Japanese Circulation Society
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Yumita Y, ...Adachi T,
2 . 発表標題 Endothelial Extracellular Signal-Regulated Kinase 2 Contributed to the Development of Pulmonary Arterial Hypertension in Mice
3 . 学会等名 The 85th annual meeting of the Japanese Circulation Society
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Takeshi Adachi
2 . 発表標題 Dysfunctional SERCA2 by the Loss of Thiol on Cys674 in Cardiovascular Diseases
3 . 学会等名 83rd Japanese Circulation Society 2019 Plenary Session 12 Frontiers of Basic Cardiovascular Research
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Takeshi Adachi, Yasushi Satoh, Atsushi Sato, Kazuki Kagami
2 . 発表標題 Role of Tissue-specific Extracellular Regulatory Kinase 2 in Metabolism and Endothelial Dysfunction of Obese Mice.
3 . 学会等名 3rd Japanese Circulation Society BCVR 2019, Tokyo (招待講演)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsushi Sato, Kei Ito, Kazuki Kagami, Ayumu Osaki, Takayuki Namba, Takeshi Adachi
2. 発表標題 High Fat High Sucrose Diet Induced Endothelial Dysfunction, Insulin Resistance and Steatohepatosis through Superoxide Production by ERK2/TP Receptor Pathway.
3. 学会等名 3rd Japanese Circulation Society BCVR 2019, Tokyo YIA 優秀賞
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsushi Sato, Yasushi Satoh, Shogo Endo, Toyokazu Kimura, Ayumu Osaki, Shunpei Horii, Kei Ito, Kazuki Kagami Takayuki Namba, Takeshi Adachi
2. 発表標題 Endothelial ERK2/Thromboxane Receptor Pathway Induced Endothelial Dysfunction, Insulin Resistance and Steatohepatosis through Superoxide with High Fat High Sucrose Diet.
3. 学会等名 European Society of Cardiology 2019 Paris (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 足立健 佐藤篤志、佐藤泰司、大崎歩、鏡和樹、難波貴之
2. 発表標題 肥満・糖尿病における血管内皮ERK2/TP Receptor経路を介した血管内皮障害
3. 学会等名 2020年 第49回日本心脈管作動性物質 久留米 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Atsushi Sato
2. 発表標題 Pivotal Roles of SOD1 in Metabolism and Vascular Dysfunction in Mice with Obese
3. 学会等名 82nd Japanese Circulation Society 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Atsushi Sato
2. 発表標題 Endothelial Extracellular Signal-Regulated Kinase 2 Induced Hypertension and Endothelial Dysfunction and Insulin Resistance in Obese
3. 学会等名 82nd Japanese Circulation Society 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ayumu Osaki
2. 発表標題 Ectopic Fat Deposition with Organ Damages in Adipose Specific Extracellular Signal-Regulated Kinase 2 Deficient Mice with High Fat Diet
3. 学会等名 82nd Japanese Circulation Society 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田 敏之
2. 発表標題 Mechanism of Advantages of Preserving Perivascular Fat in the Saphenous Vein Graft Used for Coronary Artery Bypass Surgery
3. 学会等名 82nd Japanese Circulation Society 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nobuyuki Masaki
2. 発表標題 Increased Basal eNOS Activity in Freshly Isolated Endothelial Cells from Patients with Cardiovascular Disease
3. 学会等名 82nd Japanese Circulation Society 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kei Ito
2. 発表標題 SERCA2 C674S heterozygote knock-in mice with angiotensin II infusion leads to QT prolongation and lethal ventricular arrhythmia due to impaired sarcoplasmic reticulum Ca <sup>2+</sup> handling.
3. 学会等名 European Society of Cardiology 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kei Ito
2. 発表標題 Angiotensin II loading in SERCA2 C674S heterozygote knock-in mice leads to QT prolongation and lethal ventricular arrhythmia
3. 学会等名 日本不整脈学会総会2018 YIA 最優秀賞
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ayumu Osaki
2. 発表標題 Adipose Extracellular Signal-Regulated Kinase 2 Protect From Ectopic Fat Depositions and Endothelial Dysfunction in Obesity.
3. 学会等名 91th American Heart Association, Scientific Session 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ayumu Osaki
2. 発表標題 High Fat/ High Sucrose Diet Did Not Induce Endothelial Dysfunction but Impaired the Reduction of Vascular Tone with Adipose Tissue in Aortic Ring from Mice.
3. 学会等名 91th American Heart Association, Scientific Session 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 Ayumu Osaki
2. 発表標題 Adipose Extracellular Signal-Regulated Kinase 2 Deficiency Impaired Endothelial Function and the Modulation of Vascular Tone with Adipose Tissue.
3. 学会等名 91th American Heart Association, Scientific Session 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kei Ito
2. 発表標題 SERCA2 C674S heterozygote knock-in mice leads to QT prolongation and lethal ventricular arrhythmia by catecholamine injection and hypertrophy with Angiotensin II.
3. 学会等名 91th American Heart Association, Scientific Session 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ayumu Osaki
2. 発表標題 Adipose-ERK2 Protect From Ectopic Fat Depositions and Vascular Dysfunction in Obesity
3. 学会等名 2nd Japanese Circulation Society BCVR 2019
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kei Ito
2. 発表標題 SERCA2 C674S heterozygote knock-in mice with angiotensin infusion leads to ventricular arrhythmia
3. 学会等名 2nd Japanese Circulation Society BCVR 2019
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toyokazu Kimura
2. 発表標題 Activation of SERCA2 ameliorated endothelial function and skeletal muscle function of db/db mice.
3. 学会等名 2nd Japanese Circulation Society BCVR 2019
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 足立 健
2. 発表標題 血管病におけるNO標的SERCA2の障害
3. 学会等名 2018年第71回日本酸化ストレス学会学術集会 第18回日本NO学会 合同学術集会 シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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	菱木 貴子 (Hishiki Takako)  (10338022)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師  (32612)	
研究分担者	佐藤 泰司 (Yasushi Sato)  (10505267)	防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・生化学・教授  (82406)	
研究分担者	井戸 康夫 (Yasuo Ido)  (50814133)	防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・内科学・助教  (82406)	

#### 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1件

国際研究集会 欧州心臓病学会	開催年 2018年～2018年
-------------------	--------------------

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