

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (特設分野研究)

研究期間：2018～2020

課題番号：18KT0073

研究課題名(和文)循環制御におけるホメオスタシスの破綻予測

研究課題名(英文)How to predict the collapse of homeostasis in circulatory regulation

研究代表者

石川 義弘 (ISHIKAWA, Yoshihiro)

横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号：40305470

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：心機能制御の中心としての交感神経では、cAMPシグナルを中心とした細胞内信号伝達系が主たる役割を果たす。本申請では、カルシウムとcAMPシグナルの数理的な制御解析を対象として、不整脈に代表される循環制御における恒常性の破たんを数理科学的に予測するシステムとして検討を進めた。とくに交感神経の過剰緊張や心不全時の圧負荷が重要と考えられた。我々の研究室が進めているテーマとして、時間空間的な物理因子に加えて、遺伝子発現あるいは欠損による酵素分子の量的変動を、薬理的な手法を駆使して検討し、細胞および個体レベルでの重要性を確認することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心臓の機能が上がり下がったりは、交感神経という神経でコントロールされている。交感神経は、細胞の中のカルシウムやcAMPという名前の物質の制御をおこなう。この変化を時間的、空間的に検討した。これは我々の研究室の長年のテーマである。心機能が悪くなる不整脈や心不全の状態において、これらの物質の制御が大事な役割を果たすことが分かった。これらの所見は、心臓の機能が落ちてしまったときにどのように補っていったらよいか、不整脈が現れた時にどのように治療していったらよいかの方法を開発するのに役に立つことが考えられた。

研究成果の概要(英文)：Sympathetic nervous system is a major mechanism of regulating cardiac function. It is mostly made of cAMP signal that is essential for intracellular signal in the heart.

In this study, we have addressed mathematical and physical characteristics of cAMP and calcium signal in the heart, which are known to play a major role in regulating cardiac arrhythmia and thus cardiac homeostasis. In particular, overactivation of the sympathetic nervous system and pressure overload in congestive heart failure are major reasons to induce cardiac pathophysiology. We have analyzed spacial and sequential role of gene expression as well as its deletion, that leads to altered enzymatic activity. We found that pharmacologically they are important at the level of both cell and body.

研究分野：生理学、循環器内科学

キーワード：心筋細胞 アデニル酸シクラーゼ カルシウム 不整脈 数理モデル

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

心機能制御の中心は交感神経である。神経シナプス末端から分泌されたノルアドレナリンが、心筋膜表面上のベータ受容体に結合して、刺激性G蛋白質を活性化する。G蛋白質はアデニル酸シクラーゼ酵素を刺激して、ATPを基質にセカンドメッセンジャーcAMPを産生する。心筋細胞内cAMPの上昇は、L型カルシウムチャンネルをはじめ、フォスフォランパンなどの収縮関連蛋白をリン酸化し、カルシウムの細胞内流入が増やすとともに、収縮蛋白のカルシウム感受性を増す。本申請の研究開始時の研究背景では、交感神経による機能制御として、心筋細胞におけるカルシウムとcAMPシグナルの数理的な制御解析を対象として、不整脈に代表される循環制御における恒常性の破たんを数理科学的に予測するシステムとしての確立は十分でなかった。そこで我々が過去四半世紀にかけて積み上げてきた薬理学的かつ分子生物学的実験などの結果を、複雑系の数理科学的な概念と方法で統合し、不整脈をはじめとする疾患モデル解析に統合していくことが有意義であると考えられた。

### 2. 研究の目的

様々な臓器機能、なかでも心機能制御の中心は交感神経をはじめとする自律神経である。交感神経シナプス末端から分泌された神経伝達物質にはさまざまな種類があるが、心臓においてはノルアドレナリンが中心である。これが、心筋膜表面上のカテコラミン受容体に結合して、内因性刺激性G蛋白質を活性化する。刺激性G蛋白質は、心臓においてはいわゆる心臓型と呼ばれる5型アデニル酸シクラーゼ酵素を刺激する。アデニル酸シクラーゼは、ATPを基質に環状変化をおこし、環状AMPを生産する。これがいわゆるcAMP依存性キナーゼとしてのプロテインキナーゼAの活性化を引き起こし、様々な心筋細胞性の酵素や機能タンパクがリン酸化される。カルシウム動態の調整はもちろん、時間空間的な制御によって、心筋が収縮するメカニズムを作り出す。しかるにこの時間的かつ空間的な制御の乱れが、心筋においては不整脈や心筋収縮不全を生み出すこととなる。本申請では、交感神経による心臓機能制御として、心筋細胞におけるカルシウムとcAMPシグナルの数理的な制御解析を対象として、時間空間的に分析し、不整脈に代表される循環制御における恒常性の破たんを数理科学的に予測するシステムとして確立する。我々が過去四半世紀にかけて積み上げてきた薬理学的かつ分子生物学的実験などの結果を、複雑系の数理科学的な概念と方法で統合し、不整脈をはじめとする疾患モデル解析に統合していく。

### 3. 研究の方法

我々が4半世紀において開発してきた様々な酵素蛋白のアッセイ系をもとに、酵素機能を中心に測定し、その変化を遺伝子操作動物に応用する。遺伝子操作動物においては、心収縮力や不整脈などの時間的な測定結果として検討する。さらにさまざまな心機能に対する負荷をかけたモデルにおいて、人工的に恒常性を破綻させ、不整脈や心不全を引き起こすことが可能である。これらの様々な手法を組み合わせることにより、統合的な検討を進めた。

### 4. 研究成果

本研究のテーマは心機能制御の中心としての交感神経である。神経シナプス末端から分泌されたノルアドレナリンが、心筋膜表面上のベータ受容体に結合して、刺激性G蛋白質を活性化する。G蛋白質はアデニル酸シクラーゼ酵素を刺激して、ATPを基質にセカンドメ

ッセンジャーcAMPを産生する。心筋細胞内cAMPの上昇は、L型カルシウムチャンネルをはじめ、フォスホランバンなどの収縮関連蛋白をリン酸化し、カルシウムの細胞内流入を増やすとともに、収縮蛋白のカルシウム感受性を増す。本申請では、交感神経による機能制御として、心筋細胞におけるカルシウムとcAMPシグナルの数理的な制御解析を対象として、不整脈に代表される循環制御における恒常性の破たんを数理科学的に予測するシステムとして検討を進めた。我々が過去四半世紀にかけて積み上げてきた薬理学的かつ分子生物学的実験などの結果を、複雑系の数理科学的な概念と方法で統合し、不整脈をはじめとする疾患モデル解析に統合をすすめた。とくにこれまで独立した研究対象となってきたcAMP産生機構とカルシウム調節機構を、数理科学モデル研究において生体システムとして統合し、不整脈予測モデルとしての応用を検討した。さらに両機構の主体をなすアデニル酸シクラーゼとその下流の分子、さらには電位依存性L型カルシウムチャンネルに標的をあて、カルシウムとcAMPをメッセンジャーとして両者の活動が時間的・空間的にどのような制御を受けるのかを数理的に検証し、そのクロストークの乱れがホメオスタシスの破たんとなり、不整脈などの疾患発症となると考えている。とくに交感神経の過剰緊張や心不全時の圧負荷が重要と考える。我々の研究室では、時間空間的な物理因子に加えて、遺伝子発現あるいは欠損による酵素分子の量的変動を、薬理的な手法を駆使して細胞および個体レベルでの重要性を確認することができた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 28件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Saito J, Yokoyama U, Nakamura T, Kanaya T, Ueno T, Naito Y, Takayama T, Kaneko M, Miyagawa S, Sawa Y, and Ishikawa Y	4. 巻 -
2. 論文標題 Scaffold-free tissue-engineered arterial grafts derived from human skeletal myoblasts.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Artif Organs.	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） 10.1111/aor.13930.	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 Hiromi T, Yokoyama U, Kurotaki D, Mamun A, Ishiwata R, Ichikawa Y, Nishihara H, Umemura M, Fujita T, Yasuda S, Minami T, Goda M, Uchida K, Suzuki S, Takeuchi I, Masuda M, Breyer RM, Tamura T, and Ishikawa Y.	4. 巻 40
2. 論文標題 Excessive EP4 Signaling in Smooth Muscle Cells Induces Abdominal Aortic Aneurysm by Amplifying Inflammation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arterioscler Thromb Vasc Biol.	6. 最初と最後の頁 1559-1573
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/ATVBAHA.120.314297.	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 Ito S, Yokoyama U, Nakakoji T, Cooley MA, Sasaki T, Hatano S, Kato Y, Saito J, Nicho N, Iwasaki S, Umemura M, Fujita T, Masuda M, Asou T, and Ishikawa Y	4. 巻 40
2. 論文標題 Fibulin-1 Integrates Subendothelial Extracellular Matrices and Contributes to Anatomical Closure of the Ductus Arteriosus.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arterioscler Thromb Vasc Biol.	6. 最初と最後の頁 2212-2226
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/ATVBAHA.120.314729.	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 石川義弘, 中村 隆, 小嶋朋之, 横山詩子	4. 巻 87
2. 論文標題 心不全と血管モデルの研究開発.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 循環器内科	6. 最初と最後の頁 495-500
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 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 Cai W, Fujita T, Hidaka Y, Jin H, Suita K, Shigeta M, Kiyonari H, Umemura M, Yokoyama U, Sadoshima J, Ishikawa Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 Translationally controlled tumor protein (TCTP) plays a pivotal role in cardiomyocyte survival through a Bnip3-dependent mechanism.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Death Dis	6. 最初と最後の頁 549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-019-1787-7.	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 Jin H, Fujita T, Jin M, Kurotani R, Hidaka Y, Cai W, Suita K, Prajapati R, Liang C, Ohnuki Y, Mototani Y, Umemura M, Yokoyama U, Sato M, Okumura S, Ishikawa Y.	4. 巻 69
2. 論文標題 Correction to: Epac activation inhibits IL-6-induced cardiac myocyte dysfunction.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Physiol Sci.	6. 最初と最後の頁 557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-019-00661-0.	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 Kato Y, Yokoyama U, Fujita T, Umemura M, Kubota T, Ishikawa Y.	4. 巻 69
2. 論文標題 Epac1 deficiency inhibits basic fibroblast growth factor-mediated vascular smooth muscle cell migration.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Physiol Sci.	6. 最初と最後の頁 175-184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-018-0631-7.	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 Kemmotsu T, Yokoyama U, Saito J, Ito S, Uozumi A, Nishimaki S, Iwasaki S, Seki K, Ito S, Ishikawa Y.	4. 巻 83
2. 論文標題 Antenatal Administration of Betamethasone Contributes to Intimal Thickening of the Rat Ductus Arteriosus.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circ J.	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) 10.1253/circj.CJ-18-1033.	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 Narikawa M, Umemura M, Tanaka R, Hikichi M, Nagasako A, Fujita T, Yokoyama U, Ishigami T, Kimura K, Tamura K, Ishikawa Y.	4. 巻 14
2. 論文標題 Doxorubicin induces trans-differentiation and MMP1 expression in cardiac fibroblasts via cell death-independent pathways.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0221940.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0221940.	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 Prajapati R, Fujita T, Suita K, Nakamura T, Cai W, Hidaka Y, Umemura M, Yokoyama U, Knollmann BC, Okumura S, Ishikawa Y.	4. 巻 83
2. 論文標題 Usefulness of Exchanged Protein Directly Activated by cAMP (Epac)1-Inhibiting Therapy for Prevention of Atrial and Ventricular Arrhythmias in Mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circ J.	6. 最初と最後の頁 295-303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-0743.	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 Umemura M, Islam MR, Fukumura H, Sato I, Kawabata Y, Matsuo K, Nakakaji R, Nagasako A, Ohtake M, Takayuki F, Yokoyama U, Nakayama T, Eguchi H, Ishikawa Y.	4. 巻 110
2. 論文標題 Simultaneous hyperthermia-chemotherapy effect by arterial injection of Fe(Salen) for femur tumor.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 356-365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13851.	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 Yasuda S, Goda M, Shibuya T, Uchida K, Suzuki S, Noishiki Y, Yokoyama U, Ishikawa Y, Masuda M.	4. 巻 43
2. 論文標題 An appropriately sized soft polyester external stent prevents enlargement and neointimal hyperplasia of a saphenous vein graft in a canine model.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Artif Organs.	6. 最初と最後の頁 577-583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aor.13399.	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 Osawa K, Umemura M, Nakakaji R, Tanaka R, Islam RM, Nagasako A, Fujita T, Yokoyama U, Koizumi T, Mitsudo K, Ishikawa Y.	4. 巻 111
2. 論文標題 Prostaglandin E2 receptor EP4 regulates cell migration through Orai1.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 160-174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14247.	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 Tanaka R, Umemura M, Narikawa M, Hikichi M, Osaw K, Fujita T, Yokoyama U, Ishigami T, Tamura K, Ishikawa Y.	4. 巻 7
2. 論文標題 Reactive fibrosis precedes doxorubicin-induced heart failure through sterile inflammation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ESC Heart Fail.	6. 最初と最後の頁 588-603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.12616.	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 Akimoto T, Umemura M, Nagasako A, Ohtake M, Fujita T, Yokoyama U, Eguchi H, Yamamoto T, Ishikawa Y.	4. 巻 109
2. 論文標題 Alternating magnetic field (AMF) enhances cytotoxicity of compound c.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 3483-3493
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13781.	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 Jin H, Fujita T, Jin M, Kurotani R, Hidaka Y, Cai W, Suita K, Prajapati R, Liang C, Ohnuki Y, Mototani Y, Umemura M, Yokoyama U, Sato M, Okumura S, Ishikawa Y.	4. 巻 68
2. 論文標題 Epac activation inhibits IL-6-induced cardiac myocyte dysfunction.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Physiol Sci.	6. 最初と最後の頁 77-87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-016-0509-5.	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 Kato Y, Yokoyama U, Fujita T, Umemura M, Kubota T, and Ishikawa Y.	4. 巻 69
2. 論文標題 Epac1 deficiency inhibits basic fibroblast growth factor-mediated vascular smooth muscle cell migration.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Physiol Sci.	6. 最初と最後の頁 175-184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-018-0631-7.	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 Mamun A, Yokoyama U, Saito J, Ito S, Hiromi T, Umemura M, Fujita T, Yasuda S, Minami T, Goda M, Uchida K, Suzuki S, Masuda M, Ishikawa Y.	4. 巻 6
2. 論文標題 A selective antagonist of prostaglandin E receptor subtype 4 attenuates abdominal aortic aneurysm.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physiol Rep.	6. 最初と最後の頁 e13878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.13878.	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 Nakakaji R, Umemura M, Mitsudo K, Kim JH, Hoshino Y, Sato I, Masuda T, Yamamoto M, Kioi M, Koizumi T, Fujita T, Yokoyama U, Iida M, Sato M, Sato H, Murofushi S, Shibata S, Aoki I, Eguchi H, Tohnai I, Ishikawa Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 Novel treatment for oral cancer using intrinsically magnetized paclitaxel.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget.	6. 最初と最後の頁 15591-1605
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.24570.	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 Narikawa M, Umemura M, Tanaka R, Fujita T, Yokoyama U, Ishigami T, Kimura K, Tamura K, Ishikawa Y.	4. 巻 8
2. 論文標題 Acute hyperthermia inhibits TGF- $\beta$ 1-induced cardiac fibroblast activation via uppression of Akt Signaling.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 6277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-24749-6.	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 Saito J, Yokoyama U, Nicho N, Zheng YW, Ichikawa Y, Ito S, Umemura M, Fujita T, Ito S, Taniguchi H, Asou T, Masuda M, Ishikawa Y.	4. 巻 13
2. 論文標題 Tissue-type plasminogen activator contributes to remodeling of the rat ductus arteriosus.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0190871
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0190871.	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 Suita K, Fujita T, Cai W, Hidaka Y, Jin H, Prajapati R, Umemura M, Yokoyama U, Sato M, Knollmann BC, Okumura S, Ishikawa Y.	4. 巻 470
2. 論文標題 Vidarabine, an anti-herpesvirus agent, prevents catecholamine-induced arrhythmias without adverse effect on heart function in mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pflug Arch Eur J Phy.	6. 最初と最後の頁 923-935
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-018-2121-4.	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 Tanaka R, Umemura M, Narikawa M, Fujita T, Yokoyama U, Ishigami T, Kimura K, Tamura K, Ishikawa Y.	4. 巻 6
2. 論文標題 Hydrostatic pressure suppressed fibrotic change via Akt/GSK-3 signaling in human cardiac fibroblasts.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physiol Rep.	6. 最初と最後の頁 e13687
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.13687.	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 Yasuda S, Goda M, Shibuya T, Uchida K, Suzuki S, Noishiki Y, Yokoyama U, Ishikawa Y, Masuda M.	4. 巻 -
2. 論文標題 An appropriately sized soft polyester external stent prevents enlargement and neointimal hyperplasia of a saphenous vein graft in a canine model.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Artif Organs.	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) 10.1111/aor.13399.	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 U, Arakawa N, Ishiwata R, Yasuda S, Minami T, Goda M, Uchida K, Suzuki S, Matsumoto M, Koizumi N, Taguri M, Hirano H, Yoshimura K, Ogino H, Masuda M, Ishikawa Y.	4. 巻 315
2. 論文標題 Proteomic analysis of aortic smooth muscle cell secretions reveals an association of myosin heavy chain 11 with abdominal	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Physiol Heart Circ Physiol.	6. 最初と最後の頁 H1012-1018
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpheart.00329.2018.	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 Kemotsu T, Yokoyama U, Saito J, Ito S2, Uozumi A, Nishimaki S, Iwasaki S, Seki K, Ito S1, Ishikawa Y.	4. 巻 83
2. 論文標題 Antenatal Administration of Betamethasone Contributes to Intimal Thickening of the Rat Ductus Arteriosus.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circ J.	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) 10.1253/circj.CJ-18-103.	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 Prajapati R, Fujita T, Suita K, Nakamura T, Cai W, Hidaka Y, Umemura M, Yokoyama U, Knollmann BC, Okumura S, Ishikawa Y.	4. 巻 83
2. 論文標題 Usefulness of Exchanged Protein Directly Activated by cAMP (Epac)1-	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circ J.	6. 最初と最後の頁 295-303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-0740.	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 Umemura M, Islam MR, Fukumura H, Sato I, Kawabata Y, Matsuo K, Nakakaji R, Nagasako A, Ohtake M, Takayuki F, Yokoyama U, Nakayama T, Eguchi H, Ishikawa Y.	4. 巻 110
2. 論文標題 Simultaneous hyperthermia-chemotherapy effect by arterial injection of Fe(Salen) for femur tumor.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 356-365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13851.	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 -

〔学会発表〕 計22件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 8件）

1. 発表者名 Takahashi, L., Ishigami, T., Tomiyama, H., Chikamori, T., Ishikawa, Y., & Yokoyama, U.
2. 発表標題 Increased plasma level of myosin heavy chain 11 is associated with atherosclerosis.
3. 学会等名 International Conference Center (Kyoto, Japan) (2020.7.30 (Session: 2020.7.30-31)). the Asian Pacific Society of Cardiology Congress 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ishikawa Y.
2. 発表標題 Heart Failure and More; From the Bed to the Benchtop,
3. 学会等名 24th Iranian and 3rd International Congress of Physiology. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishikawa Y, Yokoyama U
2. 発表標題 A new biomarker for abdominal aortic aneurysm.
3. 学会等名 The 97th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. (誌上開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yokoyama U, Tomoyuki K, Junichi S, Takanori Y, Takashi N, Yoshinobu S, Kentaro K, Etsuko M, Ishikawa Y.
2. 発表標題 Development of human arterial graft with mechanically functional extracellular matrices.
3. 学会等名 The 97th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. (誌上開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yokoyama U, Hiromi T, Ishikawa Y.
2. 発表標題 Prostaglandin E receptor EP4-mediated regulation of vascular elasticity,
3. 学会等名 The 50th NIPS International Symposium. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Saito J, Yokoyama U, Ishikawa Y,
2. 発表標題 Role of endothelial cells in the ductus arteriosus remodeling.
3. 学会等名 The 64th Japan Society for Neonatal Health and Development. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiromi T, Yokoyama U, Takeuchi I, Ishikawa Y.
2. 発表標題 EP4 signaling in smooth muscle cells causes abdominal aortic aneurysm by attraction of immune infiltrates.
3. 学会等名 American Heart Association and Scientific Session 2019. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣見太郎, 横山詩子, 竹内一郎, 石川義弘,
2. 発表標題 プロスタグランジンE受容体EP4シグナルはLysyl oxidaseの発現を抑制し大動脈瘤の進行に関与する.
3. 学会等名 第47回日本救急医学会総会・学術集会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤智子, 横山詩子, 中川路太, 齋藤純一, 二町尚樹, 益田宗孝, 麻生俊英, 石川義弘,
2. 発表標題 内皮細胞が誘導する一方向性平滑筋細胞遊走が動脈管内膜肥厚を形成する.
3. 学会等名 第55回日本小児循環器学会総会・学術集会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤智子、横山詩子、石川義弘
2. 発表標題 動脈管平滑筋細胞間由来Fibulin-1は内皮由来Versicanと共役して動脈管内膜肥厚形成を促進する.
3. 学会等名 第51回日本結合組織学会学術大会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Saito J, Yokoyama U, Nicho N, Zheng YW, Ito S, Ito S, Taniguchi H, Asou T, Masuda M, Ishikawa Y.
2. 発表標題 Tissue-type plasminogen activator promotes intimal thickening formation of the ductus arteriosus .
3. 学会等名 Weinstein 2018 Cardiovascular Development and Regeneration Conference . ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kemotsu T, Yokoyama U, Azuma S, Saito J, Ito S, Uozumi A, Nishimaki S, Iwasaki S, Seki K, Ito S, Ishikawa Y.
2. 発表標題 Antenatal administration of betamethasone promotes closure of the preterm ductus arteriosus via intimal thickening formation .
3. 学会等名 Weinstein 2018 Cardiovascular Development and Regeneration Conference. ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ito S, Yokoyama U, Saito J, Masuda M, Asou T, Ishikawa Y.
2. 発表標題 Prostaglandin E-EP4 signaling-mediated fibulin-1 integrates extracellular matrices to promote smooth muscle cell migration of the ductus arteriosus.
3. 学会等名 Weinstein 2018 Cardiovascular Development and Regeneration Conference. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Saito J, Yokoyama U, Takayama T, Horade M, Ito H, Sugo Y, Kurasawa K, Ogawa M, Miyagi E, Kaneko M, Ishikawa Y.
2. 発表標題 Mechanoresponse to periodic hydrostatic pressure enables fabrication of human arterial graft.
3. 学会等名 American Society for Matrix Biology Biennial Meeting 2018. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横山詩子, 伊藤智子, 石川義弘.
2. 発表標題 胎盤由来プロスタグランジンEはFibulin-1を介した動脈管リモデリングを促進する.
3. 学会等名 第50回日本結合組織学会学術大会.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Prajapati R, Fujita T, Suita K, Nakamura T, Cai W, Hidaka Y, Okumura S, Ishikawa Y.
2. 発表標題 The role of Epac1 in the development of ventricular arrhythmia in mice.
3. 学会等名 第28回日本病態生理学会大会.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中 遼, 梅村将就, 成川雅俊, 石川義弘.
2. 発表標題 線維芽細胞と組織内圧からみた心臓障害修復過程の病態生理.
3. 学会等名 第28回日本病態生理学会大会.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中川路太一, 横山詩子, 伊藤智子, 石川義弘.
2. 発表標題 Fibulin-1の動脈管内膜肥厚形成における役割.
3. 学会等名 第28回日本病態生理学会大会.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈿持孝博, 横山詩子, 齋藤純一, 伊藤智子, 魚住 梓, 岩崎志穂, 西巻 滋, 関 和男, 伊藤秀一, 石川義弘.
2. 発表標題 母体ラットへのベタメタゾン投与が動脈管内膜肥厚に与える作用の検討.
3. 学会等名 第63回日本新生児成育医学科医・学術集会.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 廣見太郎, 横山詩子, AI M, 竹内一郎, 石川義弘.
2. 発表標題 プロスタグランディンE受容体EP4シグナルは腹部大動脈瘤の増悪に関与する.
3. 学会等名 CCM輸液・栄養研究会.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横山詩子, 廣見太郎, 石川義弘.
2. 発表標題 プロスタグランディンE-EP4シグナルによる大動脈瘤進行の分子機序.
3. 学会等名 心血管膜輸送研究会2018.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋藤純一, 横山詩子, 高山俊男, 洞出光洋, 伊藤弘明, 須郷慶信, 倉澤健太郎, 宮城悦子, 金子 真, 石川義弘.
2. 発表標題 周期的加圧培養による移植可能な血管グラフトの作製.
3. 学会等名 第17回日本心臓血管発生研究会.
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 John E. Hall (著), 石川義弘 (翻訳), 岡村康司 (翻訳), 尾仲達史 (翻訳), 河野憲二 (翻訳)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 エルゼビア・ジャパン社	5. 総ページ数 1100
3. 書名 カイトン生理学 原著第13版	

〔出願〕 計5件

産業財産権の名称 電源装置及び磁界発生システム.	発明者 石川義弘梅村将就秋本大輔岸和人高井正巳長谷川基和赤石昌	権利者 公立大学法人横浜市立大学、株式会社リコー
産業財産権の種類、番号 特許、米国16/416,764	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 動脈硬化病変の検出方法、検出キット.	発明者 石川義弘・梅村将就・益田宗孝・鈴木伸一・小堀宏樹・大和人	権利者 公立大学法人横浜市立大学、東ソー株式会社
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-216719	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 電源装置及び磁界発生システム.	発明者 石川義弘, 梅村将就, 秋本大輔, 岸和人 他	権利者 公立大学法人横浜市立大学、株式会社リコー
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-99149	出願年 2018年	国内・外国の別 国内



産業財産権の名称 金属アセン錯体を含む薬剤送達システム.	発明者 石川義弘, 梅村将 就, 中鍛治里奈 他	権利者 公立大学法人横 浜市立大学, 慶 応大学, 株式会
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-233877	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 消化管被覆材及び移植用材料	発明者 石川義弘、横山詩 子、中村隆	権利者 公立大学法人横 浜市立大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-160797	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<a href="http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~seiri1/">http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~seiri1/</a> 横浜市立大学大学院医学研究科 循環制御医学 <a href="http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~seiri1/">http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~seiri1/</a>
---

#### 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	藤田 孝之  (FUJITA Takayuki)  (40468202)	横浜市立大学・医学部・講師   (22701)	
研究分担者	横山 詩子  (YOKOYAMA Utako)  (70404994)	東京医科大学・医学部・主任教授   (32645)	
研究分担者	梅村 将就  (MEMURA Masanari)  (50595353)	横浜市立大学・医学部・講師   (22701)	

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
研究分担者	齋藤 純一  (SAITO Junichi)  (30779301)	横浜市立大学・医学研究科・客員研究員    (22701)	

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