

令和 4 年 6 月 19 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07477

研究課題名(和文)体系的複数同時ゲノム編集法を応用したRAMP1、2、3の機能分化と相互作用の解明

研究課題名(英文)Analyses of functional differentiation and interaction of RAMP1,2 and 3 applying the maternal Cas9-based multiple genome editing

研究代表者

桜井 敬之(SAKURAI, TAKAYUKI)

信州大学・学術研究院医学系・准教授

研究者番号：80317825

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、RAMPサブアイソフォームに変異を併せ持つマウスを申請者の開発の技術で作製し、そのマウスのDSS炎症腸疾患モデル、大腸オルガノイドや、マクロファージ細胞の解析により、マウスの大腸炎は主にRAMP1、3が関与することを明らかとし、RAMP1欠損マウスでは大腸炎が増す一方で、RAMP3欠損マウスではその耐性が増すことを見出した。この基盤として、炎症刺激を受けた大腸上皮はRAMP1/RAMP3シグナルが同時かつ相乗的に働く一方で、マクロファージ細胞ではRAMP1とRAMP3発現の連環性と、RAMP1/RAMP3シグナルが同時かつ相反的に炎症刺激に应答する機能分化の存在を示唆する結果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アドレノメデュリン(AM)は、臓器保護作用、抗炎症作用、抗酸化作用など多彩な生理機能を有し、日本発の治療薬、診断薬への応用が期待されている。最近、ステロイド治療抵抗性の潰瘍性大腸炎患者へのAMの臨床治験や、敗血症の循環障害対象の抗AM抗体、アドレシズマブの臨床応用が進展している。一方、この多生理機能を制御するRAMPサブアイソフォームの病態生理学的意義や作用機序など多くは不明である。本研究は、RAMPサブアイソフォームの機能分化と相互作用の存在を明らかとした。臨床応用の基盤のAM作用機序の理解を深め、かつAMを含むリガンドの代替りの新規治療標的としてRAMPの可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to analyze the functional differentiation of RAMPs by analyzing DSS-induced colitis models, colorectal organoids, and macrophage cells using mice with mutations in RAMP subisoforms produced by our systematic multiple simultaneous genome editing methods. We found that RAMP1 and 3 are mainly involved in colitis in mice, and colitis increases in RAMP1-deficient mice, while RAMP3-deficient mice increased their resistance. Furthermore, we showed that RAMP1/RAMP3 signals respond to inflammatory signals simultaneously and synergistically in the inflammatory-stimulated colorectal epithelium, while RAMP1/RAMP3 signals respond to inflammatory signals simultaneously and inversely in macrophage cells.

研究分野：発生日学

キーワード：アドレノメデュリン RAMP 受容体活性調節タンパク質 炎症性腸疾患 大腸オルガノイド ゲノム編集 多遺伝子同時改変 複数同時ゲノム編集

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、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

アドレノメデュリン(AM)は、1993年に北村、寒川により血管拡張作用を有する生理活性ペプチドとして単離された。申請者らは、自作のAMノックアウトマウスなどの解析から、AMが単なる循環調節因子に留まらず、血管新生、血管構造の成熟と安定化にも必須であることを発見した。これまでにAMは臓器保護作用、抗炎症作用、抗酸化作用など多彩な生理機能を有することが、国内外の研究者によって、3,000本以上の論文として報告された。現在AMはステロイド治療抵抗性の潰瘍性大腸炎患者などへの臨床治験が進められ、その病態を改善、治癒させる結果も報告されている。

AMの臨床応用が期待される反面、AMの様な生理活性ペプチドは血中半減期が短く、慢性疾患への応用には制限がある。このため申請者らは、AMの受容体側に着目した検討を行ってきた。AMの受容体は、Gタンパク共役型受容体(GPCR)であるCRLR(Calcitonin receptor-like receptor)であるが、CRLRには、一回膜貫通型タンパクである受容体活性調節タンパクRAMP(Receptor activity-modifying protein)が1対1で結合し、受容体の機能を制御していると考えられている。RAMPには1、2、3のサブアイソフォームが存在するが、各々の相同性は30%と低い。AMはCRLRとRAMP1よりCRLRとRAMP2又はRAMP3の複合体により親和性が高い。申請者をはじめ多くの研究者は、これまで各々のRAMPサブアイソフォームについて、その一つだけを対象とした研究を進めてきた。RAMPサブアイソフォームが、各々単独、あるいは相互作用によってこれらの生理作用を生み出しているのかは不明のままであった。

## 2. 研究の目的

先行研究から、申請者は炎症腸疾患モデルの解析において、RAMP1の欠損が病態を悪化させる一方で、RAMP3欠損は、逆に病態を改善することを見出している。そして、炎症系細胞(マクロファージなど)では、RAMP1、3の発現を認めるものの、RAMP2の発現は認めない。腸上皮細胞ではRAMPsが同時発現していることを観察した。そこで本研究では、複数同時ゲノム編集という申請者が独自開発した技術により各RAMPに変異を併せ持つマウス群を体系的に作製する。同マウスによる炎症腸疾患モデルの解析をすることで、RAMPsが果たす病態生理学的意義を解明する。および同マウス由来の腸オルガノイド、マクロファージ細胞の刺激応答性を解析することで、細胞内でのRAMPサブアイソフォームの機能分化と相互作用の解析を実施する。これらによりAMの臨床応用への知識基盤の構築に貢献する。

## 3. 研究の方法

1)体系的複数同時RAMPゲノム編集マウス群樹立: CRISPR/Cas9ゲノム編集法を応用した申請者独自の「母性Cas9」による複数同時遺伝子改変法(Sakurai and Shindo, STAR protocols 2021)により、RAMP遺伝子改変マウス群を作製した。母性Cas9含有受精卵はsCATマウスから体外受精で調整した。その受精卵に対し、エレクトロポレーション法によりRAMP1(100ng/ul)、RAMP2(25ng/ul)、RAMP3(100ng/ul)標的のガイドRNAを同時に導入した。ガイドRNAを導入された受精卵は偽妊娠マウスの卵管に移植し、ゲノム編集された仔マウスを得た。

2)炎症腸疾患モデルの作製と解析: 8-10週齢の各RAMP遺伝子改変マウスを用いてDSS(Dextran sulfate sodium)誘発大腸炎モデルを作製した。大腸炎はマウスに3%DSS飲料水を1週間与えて誘発させた。この間、RAMPs変異が炎症能(体重減少、腸管長の短縮、大腸の組織学的観察)に及ぼす影響について検討した。

3)腸オルガノイドの作製と刺激応答性の解析: 各RAMP遺伝子改変マウスの大腸からオルガノイドを作製した。3-4継代後のそのオルガノイドにリポポリサッカライド(LPS)、AM、CGRPを投与して、その刺激応答をオルガノイド形態や遺伝子発現解析(AM-RAMP関係因子、炎症性マーカー遺伝子など)を実施しRAMPs変異が及ぼす影響を検討した。

4)マクロファージの培養と刺激応答性の解析: マクロファージは各RAMP遺伝子改変マウスの腹腔に4%チオグリコレートを注射し、4日後、その腹腔から調製した。そのマクロファージにLPS、AM、CGRPを投与して、その刺激応答をAM-RAMP関係因子や炎症性マーカー遺伝子のqPCRで評価し、RAMPs変異が及ぼす影響を検討した。

## 4. 研究成果

複数同時ゲノム編集という申請者が独自開発した技術により各RAMPsに変異を併せ持つマウス群を体系的に作製することに成功した。大腸炎に注目して、これらマウス個体、およびこれらマウスから由来する大腸オルガノイドやマクロファージにおけるRAMPs変異が及ぼす役割を解析することで、RAMPサブアイソフォームの機能分化を見出し、その相互作用の理解を進めることができた。

「母性Cas9」による複数同時遺伝子改変法で産出されたマウスは、期待通り各RAMPsに変異を持つ個体が殆どであった。RAMP2欠損の場合は予想通り胎生致死となった。これらマウス群の作成過程で、マクロファージではRAMP2mRNA発現は認められないこと、大腸上皮細胞ではRAMP2mRNA

発現は微弱であることを見出したことから RAMP1/RAMP3 変異マウスの解析に重点を置いた。RAMP1/RAMP3 変異マウスは、その塩基配列の欠損・置換状態から RAMP1/RAMP3 タンパク質の欠損（有効な RAMPs 抗体は存在しないためウエスタン解析は不可）が推定できたが、万全を期するために、各 RAMP mRNA を発現しないことを qPCR で確認できた変異マウスを選別した。これらから RAMP1 欠損、RAMP3 欠損、RAMP1/RAMP3 欠損、両野生型の 4 系統を樹立した。これらマウス系統は病理生理学的な異常を認められなかった。まず、この RAMP1/RAMP3 変異マウスの 4 系統を用いて DSS 誘導大腸炎モデルにて RAMP1 および RAMP3 変異が大腸炎に及ぼす影響を検討した。その結果、体重減少、腸管長の短縮、大腸組織の炎症状態から評価したところ、大腸炎は RAMP1 欠損、両野生型、RAMP1/RAMP3 両欠損、RAMP3 欠損マウスの順で重篤となった。RAMP3 を欠損するマウスは DSS 誘導大腸炎の耐性を増ことがわかった。そこで、この 4 種の系統の各々から大腸オルガノイドを樹立して、RAMPs 変異が及ぼす大腸上皮細胞の LPS 刺激応答性をそのオルガノイド形態や遺伝子発現解析 (AM-RAMP 関係因子、炎症性マーカー遺伝子など) で検討した。RAMP1/RAMP3 変異差に関して、大腸オルガノイドの形態的な違いは認めなかった。野生型大腸オルガノイドで AM、CRLR、RAMP1、RAMP2、RAMP3 の発現が認められたが、なかでも RAMP1 は強い発現を認めた一方、RAMP2 は弱発現であった。これら大腸オルガノイドに LPS 刺激を与えたところ、CRLR、RAMP1、RAMP3 の発現亢進を認めたが、AM、RAMP2 は変化を認めなかった。LPS 刺激に対する炎症マーカーの I11b、Mif、TNF $\alpha$ 、Cxcl2 の発現を検討したところ、I11b は、その発現を認めなかった。その他は 4 種類の大腸オルガノイドで等しく発現の亢進を認めた。炎症メディエーターの iNOS 発現は、RAMP1 欠損で高亢進を認めた。LPS 刺激に対するこれらの炎症関連遺伝子の発現は AM を加えると 4 種全てにおいて減少する傾向を認めたが有意差はなかった。CGRP の添加は 4 種全てで変化は認めなかった。さらに炎症細胞から大腸炎に及ぼす影響を検討するため RAMP1/RAMP3 変異マウス 4 系統からマクロファージを調整して、RAMPs 変異が及ぼすマクロファージの LPS 刺激応答性を AM-RAMP 関係因子や炎症関連遺伝子の発現解析で検討した。野生型マクロファージでは AM、CRLR、RAMP1、RAMP3 の発現が認められたが、RAMP2 は弱発現 (or 発現無し) であった。LPS 刺激はこれら ADM、CRLR、RAMP3 の発現を亢進させたが、RAMP1 発現は減少した。野生型以外の 3 種の RAMP1/RAMP3 変異マクロファージの LPS 刺激応答に関しては、RAMP1 欠損マクロファージで ADM および RAMP3 の顕著な発現上昇が認められた。また ADM+LPS 刺激条件の場合、RAMP3 欠損マクロファージでのみ AM、CRLR、RAMP1 の発現亢進が観察された。LPS 刺激の 4 種の RAMP1/RAMP3 変異マクロファージでは、iNOS、I11b、Cxcl2 の発現亢進は、RAMP1 欠損、両野生型、RAMP1/RAMP3 両欠損、RAMP3 欠損順と大腸炎の重篤度と同じ順であった。TNF $\alpha$  の発現亢進は野生型および RAMP1/RAMP3 変異マクロファージ間で差は認められなかった。これら炎症関連遺伝子発現の LPS 刺激の亢進は ADM あるいは CGRP の添加で、4 種全てのマクロファージにおいて減少する傾向を認めたが有意差はなかった。これら一連の結果から、マウスの DSS 誘導大腸炎には主に RAMP1、3 が関与することを見出した。そして、RAMP1 を欠損するマウスでは DSS 誘導大腸炎が重篤化する一方で、RAMP3 を欠損するマウスではその耐性が増した。これら基盤として、大腸上皮では RAMP1/RAMP3 シグナルが炎症刺激に同時性かつ相乗的に働く一方で、マクロファージ細胞では RAMP1 介在シグナルは炎症刺激に抑制に、RAMP3 介在シグナルは亢進に寄与していると示唆された。特にマクロファージ細胞での RAMP1 と RAMP3 発現は連環性があり、RAMP1/RAMP3 シグナルが同時性かつ相反的に炎症刺激に寄与し DSS 誘導大腸炎に関与していると考えられた。この RAMP1/RAMP3 シグナルが同時性かつ相反的に炎症刺激に寄与する分子基盤の研究は引き続き継続する。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Shindo Takayuki, Tanaka Megumu, Kamiyoshi Akiko, Ichikawa-Shindo Yuka, Kawate Hisaka, Sakurai Takayuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Receptor Activity Modifying Protein RAMP Sub-Isoforms and Their Functional Differentiation, Which Regulates Functional Diversity of Adrenomedullin	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biology	6. 最初と最後の頁 788 ~ 788
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biology11050788	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 Negishi Keita, Aizawa Kenichi, Shindo Takayuki, Suzuki Toru, Sakurai Takayuki, Saito Yuichiro, Miyakawa Takuya, Tanokura Masaru, Kataoka Yosky, Maeda Mitsuyo, Tomida Shota, Morita Hiroyuki, Takeda Norifumi, Komuro Issei, Kario Kazuomi, Nagai Ryoza, Imai Yasushi	4. 巻 12
2. 論文標題 An Myh11 single lysine deletion causes aortic dissection by reducing aortic structural integrity and contractility	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8844
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-12418-8	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 Cui Nanqi, Sakurai Takayuki, Kamiyoshi Akiko, Ichikawa-Shindo Yuka, Kawate Hisaka, Tanaka Megumu, Tanaka Masaaki, Wei Yangxuan, Kakihara Shinji, Zhao Yunlu, Aruga Kohsuke, Kawagishi Hiroyuki, Nakada Tsutomu, Yamada Mitsuhiro, Shindo Takayuki	4. 巻 162
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 bqab001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endocr/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 Yangxuan, Tanaka Megumu, Sakurai Takayuki, Kamiyoshi Akiko, Ichikawa-Shindo Yuka, Kawate Hisaka, Cui Nanqi, Kakihara Shinji, Zhao Yunlu, Aruga Kohsuke, Sanjo Hideki, Shindo Takayuki	4. 巻 162
2. 論文標題 Adrenomedullin Ameliorates Pulmonary Fibrosis by Regulating TGF- $\beta$ -Smads Signaling and Myofibroblast Differentiation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 bqab090
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endocr/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 -

1. 著者名 Sakurai Takayuki, Shindo Takayuki	4. 巻 2
2. 論文標題 Production of single- and multiple-gene-modified mice via maternal SpCas9-based gene editing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 STAR Protocols	6. 最初と最後の頁 100509 ~ 100509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2021.100509	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.; Kakihara, 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, T.; 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 652-668
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 Dai Kun, Tanaka Megumu, Kamiyoshi Akiko, Sakurai Takayuki, Ichikawa-Shindo Yuka, Kawate Hisaka, Cui Nanqi, Wei Yangxuan, Tanaka Masaaki, Kakihara Shinji, Matsui Shuhei, Shindo Takayuki	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 2019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 Sakurai T, Kamiyoshi A, Kawate H, Watanabe S, Sato M, Shindo T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Production of genetically engineered mice with higher efficiency, lower mosaicism, and multiplexing capability using maternally expressed Cas9	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 1091
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-57996-7	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 Matsui Shuhei, Tanaka Megumu, Kamiyoshi Akiko, Sakurai Takayuki, Ichikawa-Shindo Yuka, Kawate Hisaka, Dai Kun, Cui Nanqi, Wei Yangxuan, Tanaka Masaaki, Kakahara Shinji, Nakamura Keisei, Yamauchi Akihiro, Ishida Kumiko, Tanaka Satoshi, Kawamata Mikito, Shindo Takayuki	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 The American Journal of Pathology	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 Nakamura S, Ishihara M, Ando N, Watanabe S, Sakurai T, Sato M	4. 巻 71
2. 論文標題 Transplacental delivery of genome editing components causes mutations in embryonic cardiomyocytes of mid-gestational murine fetuses.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 IUBMB Life.	6. 最初と最後の頁 835-844
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iub.2004	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 Takayuki, Kamiyoshi Akiko, Takei Norio, Watanabe Satoshi, Sato Masahiro, Shindo Takayuki	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 Scientific Reports	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 -

〔学会発表〕 計46件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 桜井敬之、神吉昭子、河手久香、渡部聡、佐藤正宏、新藤隆行
2. 発表標題 アドレノメデュリン - RAMP1、2、3ネットワーク機構の解明のための新規多遺伝子同時ゲノム編集法の開発
3. 学会等名 第50回日本心脈管作動物質学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神吉昭子、桜井敬之、新藤優佳、河手久香、田中愛、柿原伸次、Zhao Yunlu、松田順繁、有賀公亮、新藤隆行
2. 発表標題 アドレノメデュリン2の肝臓および代謝制御における病態生理学的意義
3. 学会等名 CVMW2021 第25回日本心血管内分泌代謝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 有賀公亮、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、田中愛、柿原伸次、松田順繁、新藤隆行
2. 発表標題 サルコペニア病態におけるアドレノメデュリン-RAMP系の病態生理学的意義
3. 学会等名 CVMW2021 第25回日本心血管内分泌代謝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中愛、桜井敬之、神吉昭子、市川優佳、河手久香、柿原伸次、Zhao Yunlu、松田順繁、有賀公亮、新藤隆行
2. 発表標題 AM-RAMP2系による高内皮細静脈の機能制御とリンパ行性転移抑制作用
3. 学会等名 CVMW2021 第25回日本心血管内分泌代謝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神吉昭子、桜井敬之、新藤優佳、河手久香、田中愛、崔南奇、田中正明、Wei Yangxuan、柿原伸次、Zhao Yunlu、笠原智貴、有賀公亮、新藤隆行
2. 発表標題 アドレノメデュリン2の肥満および脂肪肝における病態生理学的意義
3. 学会等名 50回日本心臓血管作動物質学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 有賀公亮、桜井敬之、神吉昭子、河手久香、新藤優佳、田中愛、田中正明、崔南奇、Wei Yangxuan、柿原伸次、Zhao Yunlu、笠原智貴、新藤隆行
2. 発表標題 アドレノメデュリン-RAMP系による骨格筋制御機構の解明
3. 学会等名 第50回日本心脈管作動物質学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Wei Yangxuan、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、田中愛、崔南奇、田中正明、柿原伸次、Zhao Yunlu、笠原智貴、有賀公亮、新藤隆行
2. 発表標題 アドレノメデュリン-RAMP2系は、TGF- $\beta$ -Smads系と筋線維芽細胞の分化を調節することにより、肺線維症を改善する
3. 学会等名 第50回日本心脈管作動物質学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 崔南奇、桜井敬之、神吉昭子、市川優佳、河手久香、田中愛、田中正明、Wei Yangxuan、柿原伸次、Zhao Yunlu、笠原智貴、有賀公亮、新藤隆行
2. 発表標題 心血管系ストレス応答に対するアドレノメデュリン-RAMP2系・RAMP3系の機能分化
3. 学会等名 第50回日本心脈管作動物質学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柿原伸次、田中正明、平林一貴、今井章、鳥山佑一、家里康弘、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、田中愛、崔南奇、Wei Yangxuan、Zhao Yunlu、有賀公亮、笠原智貴、村田敏規、新藤隆行
2. 発表標題 眼内血管新生病におけるアドレノメデュリン2の病態生理学的意義
3. 学会等名 第50回日本心脈管作動物質学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松井周平、田中愛、神吉昭子、桜井敬之、新藤優佳、河手久香、崔南奇、Wei Yangxuan、田中正明、柿原伸次、山内啓弘、笠原智貴、有賀公亮、Zhao Yunlu、新藤隆行
2. 発表標題 内因性カルシトニン遺伝子関連ペプチドの欠乏は、リンパ管形成とM2マクロファージ集積を抑制し、術後リンパ浮腫を悪化させる
3. 学会等名 第50回日本心脈管作動物質学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中愛、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、崔南奇、田中正明、Wei Yangxuan、柿原伸次、Zhao Yunlu、笠原智貴、有賀公亮、新藤隆行
2. 発表標題 AM-RAMP2系の血管恒常性制御による血行性、リンパ行性転移抑制機構の解明
3. 学会等名 第50回日本心脈管作動物質学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shinji Kakiyama, Masaaki Tanaka, Kazutaka Hirabayashi, Akira Imai, Yuichi Toriyama, Yasuhiro Iesato, Takayuki Sakurai, Akiko Kamiyoshi, Hisaka Kawate, Yuka Ichikawa-Shindo, Megumu Tanaka, Toshinori Murata, Takayuki Shindo
2. 発表標題 Pathophysiological roles of adrenomedullin-2 in mouse model of ocular neovascularization
3. 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 崔南奇、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、新藤隆行
2. 発表標題 心血管系ストレス応答における、アドレノメデュリン-RAMP2系・RAMP3系の機能分化
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柿原伸次、田中正明、平林一貴、今井章、鳥山佑一、家里康弘、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、田中愛、村田敏規、新藤隆行
2. 発表標題 加齢黄斑変性および未熟児網膜症におけるアドレノメデュリン2の病態生理学的意義
3. 学会等名 第125回日本眼科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神吉昭子、桜井敬之、新藤優佳、河手久香、田中愛、崔南奇、田中正明、Wei Yangxuan、柿原伸次、Zhao Yunlu、笠原智貴、有賀公亮、新藤隆行
2. 発表標題 肥満および脂肪肝におけるアドレノメデュリン2の病態生理学的意義
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tanaka M, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Cui N, Wei Y, Tanaka M, Kakihara 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, Kakihara 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, Kakihara 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

1. 発表者名 神吉昭子、桜井敬之、新藤優佳、河手久香、田中愛、戴昆、崔南奇、田中正明、Wei Yangxuan、柿原伸次、新藤隆行
2. 発表標題 アドレノメデュリン2の高脂肪食負荷における病態生理学的意義
3. 学会等名 第41回日本肥満学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Adrenomedullin-RAMP2 system ameliorates subretinal fibrosis in age-related macular degeneration by suppressing epithelial-mesenchymal transition mediated via TGF- $\beta$ -ROCK1-CXCR4 pathway
2. 発表標題 Tanaka M, Kakihara S, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Tanaka M, Yamauchi A, Murata T, Shindo T
3. 学会等名 第24回日本心血管内分泌代謝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Wei Y, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Tanaka M, Cui N, Zhao Y, Aruga K, Shindo T
2. 発表標題 Adrenomedullin-RAMP2 system ameliorates pulmonary fibrosis by regulating TGF- $\beta$ -Smads pathway and differentiation of myofibroblasts
3. 学会等名 第24回日本心血管内分泌代謝学会
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, Zhao Y, 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24回日本心血管内分泌代謝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kamiyoshi A, Sakurai T, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Tanaka M, Cui N, Wei Y, Zhao Y, Aruga K, Shindo T
2. 発表標題 Intermedin/Adrenomedullin 2 deficiency causes obesity and liver dysfunction under high-fat diet
3. 学会等名 第24回日本心血管内分泌代謝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tanaka M, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Cui N, Wei Y, Zhao Y, Aruga K, Shindo T
2. 発表標題 Adrenomedullin-RAMP2 system regulates high endothelial venules in lymph nodes and suppresses lymphatic metastasis.
3. 学会等名 第28回日本血管生物医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中正明、柿原伸次、平林一貴、今井章、鳥山佑一、家里康弘、田中愛、河手久香、神吉昭子、新藤優佳、桜井敬之、村田敏規、新藤隆行
2. 発表標題 加齢黄斑変性における、ケモカイン受容体CXCR4の網膜線維下作用
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 戴昆, 田中愛, 神吉昭子, 桜井敬之, 新藤優佳, 河手久香, 崔南奇, 田中正明, Wei Yangxuan, 柿原伸次, 中村啓成, 新藤隆行
2. 発表標題 アドレノメデュリン-RAMP3系欠損は、癌関連線維芽細胞のポドブラニン発現を抑制し、臓器間転移を抑制する
3. 学会等名 第49回日本心脈管作動物質学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Wei Yangxuan, 桜井敬之, 神吉昭子, 新藤優佳, 河手久香, 田中愛, 戴昆, 崔南奇, 田中正明, 柿原伸次, 中村啓成, 新藤隆行
2. 発表標題 アドレノメデュリン-RAMP2系は、抗炎症作用および筋線維芽細胞分化抑制作用により、肺線維症を改善する
3. 学会等名 第49回日本心脈管作動物質学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 崔南奇, 神吉昭子, 桜井敬之, 新藤優佳, 河手久香, 田中愛, 戴昆, 田中正明, Wei Yangxuan, 柿原伸次, 中村啓成, 新藤隆行
2. 発表標題 アドレノメデュリン-RAMP2, 3系は、心血管系ストレスに対して、心臓の恒常性を制御する
3. 学会等名 第49回日本心脈管作動物質学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中正明, 柿原伸次, 平林一貴, 今井章, 鳥山佑一, 家里康弘, 田中愛, 河手久香, 神吉昭子, 新藤優佳, 桜井敬之, 村田敏規, 新藤隆行
2. 発表標題 加齢黄斑変性における、ケモカイン受容体CXCR4の網膜下線維化作用
3. 学会等名 第124回日本眼科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 神吉昭子, 桜井敬之, 新藤優佳, 河手久香, 田中愛, 戴昆, 崔南奇, Yangxuan Wei, 田中正明, 柿原伸次, 松井周平, 中村啓成, 新藤隆行
2. 発表標題 急性腎障害におけるアドレノメデュリン2の病態生理学的意義
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nanqi Cui, Takayuki Sakurai, Akiko Kamiyoshi, Yuka Shindo, Hisaka Kawate, Megumu Tanaka, Kun Dai, Yangxuan Wei, Masaaki Tanaka, Shinji Kakihara, Shuhei Matsui, Takayuki Shindo
2. 発表標題 Adrenomedullin-RAMP2 and RAMP3 systems regulate cardiac homeostasis against cardiovascular stresses
3. 学会等名 第84回日本循環器学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Dai K, Tanaka M, Sakurai T, Kamiyoshi A, Shindo Y, Kawate H, Cui N, Wei Y, Tanaka M, Kakihara S, Matsui S, Shindo T.
2. 発表標題 Blockade of the adrenomedullin-RAMP3 system suppresses metastasis through modification of cancer-associated fibroblasts
3. 学会等名 第84回日本循環器学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 戴昆、田中愛、神吉昭子、桜井敬之、新藤優佳、河手久香、崔南奇、田中正明、Wei Yangxuan、柿原伸次、新藤隆行
2. 発表標題 アドレノメデュリン-RAMP3系の抑制は、癌関連線維芽細胞（CAF）におけるポドプラニンの発現を抑制し、臓器間転移を抑制する
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 眼内血管新生病におけるアドレノメデュリン RAMP2系の病態生理学的意義
2. 発表標題 柿原伸次、田中正明、平林一貴、今井章、鳥山佑一、家里康弘、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、田中愛、村田敏規、新藤隆行
3. 学会等名 第124回日本眼科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 アドレノメデュリン-RAMP3系の欠損は、癌関連線維芽細胞におけるポドプラニン発現の抑制により臓器間転移を抑制する
2. 発表標題 戴昆、田中愛、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、崔南奇、Wei Yangxuan、松井周平、中村啓成、柿原伸次、山内啓弘、新藤隆行
3. 学会等名 第78回日本癌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中正明、平林一貴、鳥山佑一、今井章、家里康弘、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、田中愛、山内啓弘、村田敏規、新藤隆行
2. 発表標題 AM-RAMP2系はTGF- $\beta$ -CXCR4系を抑制し、網膜線維化を抑制する
3. 学会等名 第73回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神吉昭子、桜井敬之、新藤優佳、河手久香、田中愛、戴昆、崔南奇、Wei Yangxuan、田中正明、柿原伸次、松井周平、中村啓成、新藤隆行
2. 発表標題 閉経後代謝障害におけるRAMP3の病態生理学的意義
3. 学会等名 第40回日本肥満学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 戴昆、田中愛、神吉昭子、桜井敬之、新藤優佳、河手久香、崔南奇、Wei Yangxuan、新藤隆行
2. 発表標題 アドレノメデュリン RAMP3系欠損は、癌関連線維芽細胞(CAF)の活性を抑制し、癌転移を抑制する Deficiency of the adrenomedullin-RAMP3 system suppresses cancer metastasis through modification of cancer-associated fibroblasts (CAF)
3. 学会等名 CVMW2019 第23回日本心血管内分泌代謝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中正明、柿原伸次、桜井敬之、神吉昭子、市川優佳、田中愛、河手久香、戴昆、村田敏規、新藤隆行
2. 発表標題 加齢黄斑変性におけるアドレノメデュリン-RAMP系の病態生理学的意義
3. 学会等名 CVMW2019 第23回日本心血管内分泌代謝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 アドレノメデュリン-RAMP2系は、筋線維芽細胞分化抑制により、肺線維症の病態を改善する
2. 発表標題 Wei Yangxuan、神吉昭子、桜井敬之、新藤優佳、河手久香、田中愛、戴昆、崔南奇、新藤隆行
3. 学会等名 CVMW2019 第23回日本心血管内分泌代謝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 崔南奇、神吉昭子、桜井敬之、新藤優佳、河手久香、田中愛、戴昆、Wei Yangxuan、松井周平、新藤隆行
2. 発表標題 アドレノメデュリン-RAMP2, 3系は、心血管系ストレスに対して、心臓恒常性を制御する
3. 学会等名 CVMW2019 第23回日本心血管内分泌代謝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神吉昭子、桜井敬之、新藤優佳、河手久香、田中愛、田中正明、柿原伸次、松井周平、中村啓成、新藤隆行
2. 発表標題 脂肪細胞のミトコンドリア機能制御におけるアドレノメデュリン-RAMP2系の病態生理学的意義
3. 学会等名 CVMW2019 第23回日本心血管内分泌代謝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中愛、戴昆、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、崔南奇、Wei Yangxuan、田中正明、柿原伸次、松井周平、新藤隆行
2. 発表標題 血管内皮細胞アドレノメデュリン-RAMP2系の、リンパ節転移における病態生理学的意義
3. 学会等名 CVMW2019 第27回日本血管生物医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桜井敬之、神吉昭子、田村勝、河手久香、渡部聡、佐藤正宏、新藤隆行
2. 発表標題 母性Cas9ゲノム編集法による多因子性疾患モデルマウス作製の試み
3. 学会等名 第4回日本ゲノム編集学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡部 聡、櫻井 敬之、中村 伸吾、平岩 秀樹、土居 考爾、安江 博、佐藤 正宏
2. 発表標題 ブタ脂肪前駆細胞PSPAにおいて細胞分化に伴い発現が変化する遺伝子の網羅的解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 戴昆、田中愛、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、平林一貴、崔南奇、Wei Yangxuan、田中正明、松井周平、中村啓成、新藤隆行
2. 発表標題 AM-RAMP3系の欠損は、癌関連線維芽細胞におけるポドプラニン発現の制御により臓器間転移を抑制する
3. 学会等名 第28日本がん転移学会
4. 発表年 2019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	武井 則雄  (TAKEI NORIO)  (50523461)	北海道大学・医学研究院・助教   (10101)	
研究分担者	新藤 隆行  (SHINDO TAKAYUKI)  (90345215)	信州大学・学術研究院医学系・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
---------	---------