

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08560

研究課題名（和文）DNA損傷応答不活性化による新たな心不全治療戦略の分子基盤解明

研究課題名（英文）Elucidation of novel molecular mechanisms of the treatment strategy for heart failure by inactivating the DNA damage response

研究代表者

宮田 敬士（Miyata, Keishi）

熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・客員教授

研究者番号：50398228

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）：近年、心不全発症により障害を受けた心筋細胞は断片化DNAの蓄積だけでなくDNA損傷応答（DDR）活性化を認めており、DDRに誘導される炎症性サイトカインによって心不全の病態悪化促進が明らかとなっている。しかし、心不全病態発症、進展において心筋細胞のDDR活性化を制御する詳細な分子機構は十分に解明されていない。本研究ではDDR関連遺伝子改変マウスを用いた心不全病態モデルマウスの検討で、心筋細胞のHint1発現を減少させることによって心不全病態形成におけるDDR活性化を抑制し、心保護作用を明らかにした。またDDRが原因とされるアドリアマイシンの心毒性の抑制にもHint1発現減少の有効性を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、依然として予後不良の疾患である心不全に対してDDR活性化抑制という新たな観点からの予防や新規治療法開発に繋がる可能性が期待される。さらに、近年、高齢化によって循環器疾患とがんを合併する患者が多く認められ、化学療法の進歩によりがんの治療率は格段に向上しているが、それに伴って薬剤による心毒性という副作用が問題となっている。本研究の成果はDDR活性化が原因とされるアドリアマイシンの心毒性の軽減にも繋がる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Recently, cardiomyocytes that have developed heart failure show not only accumulation of fragmented DNA but also DNA damage response (DDR) activation is observed, and inflammatory cytokines induced by DDR exacerbate the development of heart failure. Although it has been clarified that DDR activation of cardiomyocytes plays an important role in the development of heart failure pathology, the detailed molecular mechanism that regulates DDR activation in cardiomyocytes is not fully elucidated. In this study, the analysis of heart failure model mice using DDR-related gene-modified mice revealed that reducing the expression of Hint1 in cardiomyocytes suppresses DDR activation in the development of heart failure and has a cardioprotective effect. Furthermore, reducing Hint1 expression was found to suppress the cardiotoxicity of adriamycin caused by DDR.

研究分野：心不全

キーワード：心不全 DNA損傷応答

## 1. 研究開始当初の背景

生活習慣の多様化により高血圧の増加を背景に心不全患者数は年々増加傾向にある。医学技術の目覚ましい進捗にも関わらず、心不全の予後は未だ不良であり、超高齢化社会時代を迎えた本邦では健康長寿社会実現のために心不全の有効な予防・治療法開発が重要な意義を持つ。重症化した心不全は心臓移植以外に根本的な治療がないのが現状である。そのためには心不全病態の発症・進展機構の分子基盤解明が急務である。

心不全の病態生理学的機序を考える上で重要な事実は哺乳類の心臓内の心筋細胞のほとんどは最終分化した成熟細胞であり、心機能の低下した心不全のように心筋に損傷を受けた場合、心筋細胞の再生、自己修復ができない点である。実際、拡張型心筋症の末期心不全の心筋細胞には断片化 DNA が認められ、アポトーシスによる心筋細胞の消失・脱落による心筋細胞数の減少が拡張型心筋症患者の心不全の悪化に関わっている可能性が報告されている (Narula J *et al.*, *N Engl J Med.* 1996)。心筋細胞の断片化 DNA は、ラット、マウスの上行大動脈狭窄による圧負荷心不全モデル (TAC) においても確認されている。近年、Higo T らは心不全の心筋細胞において DNA 損傷だけでなく DNA 損傷応答 (DNA damage response; DDR) 活性化も見出し、心不全を発症した心筋細胞において一本鎖 DNA 切断が蓄積しており、修復されず蓄積した一本鎖 DNA 切断が DDR を活性化し、さらに NF- $\kappa$ B シグナルを介して炎症性サイトカインの活性化を認めた。さらに DDR を制御する Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) 遺伝子の欠損マウスを用いて TAC モデルを作製、検討したところ、ATM 欠損により持続的に DDR を遮断することで心不全悪化の抑制を認めた。このことから心不全病態発症および進展において DNA 損傷による一本鎖 DNA 切断の蓄積と ATM を介した DDR 活性化が重要な役割を果たしていると報告した (Higo T *et al.*, *Nat Commun.* 2017)。この報告より心不全病態において DDR 活性化を抑制することが心不全の新しい治療法として繋がる可能性が考えられた。興味深いことに、ヒト心不全の心筋細胞を電子顕微鏡レベルで観察するとアポトーシスでもネクローシスでもない断片化 DNA 陽性心筋細胞が認められ (Kanoh M *et al.*, *Circulation.* 1999)、さらに断片化 DNA 陽性心筋細胞は予後の良好な肥大型および拡張型心筋症に同頻度の存在が報告された (Koda M *et al.*, *J Pathol.* 2003)。このことから心筋細胞の DDR 活性を抑制することによって、心不全病態発症、悪化を抑制・阻止できる可能性が示唆されるが、心不全病態形成において DDR 活性化を制御する詳細な分子機構は十分に解明されていないのが現状である。

また、高齢化と生活習慣の欧米化によって循環器疾患とがんを合併する患者が多く認められるようになった。近年、化学療法の進歩によりがんの治療率は格段に向上しているが、それに伴って薬剤による副作用が問題となっており、生命予後や QOL を左右する大きな要因となっている。腫瘍循環器学の化学療法の副作用に関しては、アドリアマイシンの DDR を介した心筋障害の進展による心毒性が大きな問題となっている。しかし、その分子病態は不明な点が多く、心毒性の発症メカニズムの基礎的検討が必要である。

このように、心不全病態形成において DDR 不活性化による抗心不全作用のメカニズムは十分に解明されておらず、DDR 不活性を介した心不全病態進展の遅延あるいは阻止に関する新たな治療戦略の開発が急がれる。

## 2. 研究の目的

準備研究にて同定された心不全病態形成に関与する DDR 制御関連遺伝子を軸に、遺伝子改変マウスを用いて DDR 不活性化による心不全病態発症および進展の抑制のメカニズムを明らかにする。さらに DDR 活性化による心筋障害が原因とされる抗がん剤アドリアマイシン (一般名: ドキソルピシン) の重大な副作用である心毒性の抑制効果についても検討を行う。これらを明らかにすることで DDR 不活性化を介した心不全病態進展の遅延あるいは阻止に関する新たな治療戦略の開発に繋がる研究基盤の可能性を見出す。

## 3. 研究の方法

本研究の準備研究においてマウス横行大動脈縮窄圧負荷心不全 (Transverse aortic constriction; TAC) モデルを用いた発現解析により下記の 3 種類の DDR 制御関連遺伝子を同定した。

(1) Hint1 (Histidine triad nucleotide-binding protein 1)

遺伝子トラップ法より心臓に豊富に発現を認める lncRNA *Caren* を同定し、*Caren* 関連遺伝子改変マウスを用いた TAC 術後の心機能解析から心不全病態形成に関して *Caren* は心保護作用をもつことを見出した。さらに、*Caren* 関連遺伝子改変マウスの心組織を用いたプロテオーム解析より変動を認める複数の遺伝子を同定した。その中で最も変動を認める Hint1 は、以前の報告より DDR の ATM 制御に関与すること、また Hint1 発現減少により放射線照射誘導性 DNA 障害による DDR 活性化の抑制が明らかになっている (Li H *et al.*, *J. Cell Biol.* 2008, Wei X *et al.*, *Oncol Lett.* 2018)。また、全身性に *Caren* を強制発現させた CAG-*Caren* Tg マウス及び心筋特異的に *Caren* を強制発現させた  $\alpha$ MHC-*Caren* Tg マウスを用いた TAC モデルの検討において、どちらの Tg マウスにおいても対照群 (同腹仔の野生型) に比べ、抗心不全作用を認めるとともに Hint1 タンパク発現の明らかな減少を認めた。一方、*Caren* KO マウスを用いた TAC モデルの検討では、野生

型に比べ、心不全のさらなる悪化を認め、Hint1 タンパク発現の明らかな上昇を認めた。以上の結果より心不全病態形成に関して Hint1 の発現減少により心保護作用を示すことが見出された。以上をふまえ、Hint1 に関する研究方法としては、心筋特異的 Hint1 過剰発現マウスの作製 ( $\alpha$ MHC-Hint1 Tg)およびラット心筋細胞 H9c2 細胞にレンチウイルスを用いて HINT1 強制発現細胞を作製し、XF24 extracellular flux analyzer (Seahorse Bioscience) によるミトコンドリア機能解析を行った。また、マウスパイオリソース European Mouse Mutant Archive (EMMA) より C57BL/6N 背景の遺伝子改変の凍結精子 (*Hint1<sup>im1b(EUCOMM)Wisi</sup>*; EM05220) を購入し、Hint1 遺伝子改変マウスの作製、導入を行った。Hint1 遺伝子欠損マウス (Hint1 KO) の樹立に関しては、EMMA より購入した凍結精子及び Cre/lox-mediated recombination システムを利用し、C57BL/6N の卵に Cre mRNA を導入し作製を行った。また、Hint1 conditional KO マウス (Hint1 cKO) の樹立に関しては、凍結精子と Flp/Frt-mediated recombination システムを利用し、C57BL/6N の卵に Flp mRNA を導入し作製を行った。そして Hint1 cKO を  $\alpha$ MHC-Cre Tg と交配し、心筋特異的 Hint1 欠損マウス ( $\alpha$ MHC-Cre; Hint1 cKO) を作製、樹立を行った。Hint1 KO マウスと  $\alpha$ MHC-Cre; Hint1 cKO を用いて TAC モデルを作製し、小動物用超音波測定装置 Vevo2100 (FujiFilm VisualSonics) による心機能解析、心臓組織解析、mRNA、タンパク発現解析、心臓からミトコンドリアを抽出し、ミトコンドリア機能解析を行った。また、 $\alpha$ MHC-Cre; Hint1 cKO を用いてドキシソルピシン投与し (25mg/kg, 腹腔内投与)、心筋症モデルマウスを作製後、心機能解析を行った。また、ヒト心筋における発現解析を行うため、当大学医学部細胞病理学分野に保管されているヒト剖検で死因が慢性心不全、非慢性心不全の検体症例の心臓組織をそれぞれ 10-15 症例準備し、免疫染色解析およびパラフィン切片からの抽出した RNA による qRT-PCR 解析を行った。

(2) Hmgb2 (High-mobility group protein B2)

非ヒストン核タンパクである Hmgb2 は近年 DDR の ATM-p53-p21 経路の関与が報告されている (Kim HK *et al.*, *Mol Cells* 2018)。準備研究として TAC 術後の心臓において Hmgb2 の発現上昇を認め、さらに Hmgb2 KO マウスを用いた TAC モデル解析ではホモマウス (*Hmgb2<sup>-/-</sup>*) は野生型に比べ肺水腫を伴う著明な心機能低下と p53 活性化の上昇を認めた。このことより Hmgb2 は心不全病態形成において DDR の抑制を介した心保護作用の可能性が示唆された。以上をふまえ、Hmgb2 に関する研究方法としては、心筋特異的 Hmgb2 マウスの作製 ( $\alpha$ MHC-Hmgb2 Tg) を行った。また、ドキシソルピシン投与による心筋症モデルマウスを作製し、心機能を検討した。

(3) Trp53cor1 (Tumor protein p53 pathway corepressor 1, lincRNA-p21)

p53 の転写標的分子、長鎖遺伝子間 non-coding RNA である Trp53cor1 は TAC 術後左室腔側の心筋組織限局的に高発現を認め、*Trp53cor1* KO マウスを用いた TAC 解析 (術後 6 週齢) では野生型に比べ肺水腫を伴う著明な心機能低下を見出した。Trp53cor1 の解析は *in vitro* の研究がほとんどであり、生体における心不全病態形成の研究はなく、近年 Trp53cor1 は DDR により発現誘導され、DNA 障害との関与が報告されている (Huarte M *et al.*, *Cell* 2010, Dimitrova N *et al.*, *Mol Cell* 2014)。このことより *Trp53cor1* は心不全病態形成において DDR の抑制を介した心保護作用の可能性が示唆された。以上をふまえ、Trp53cor1 に関する研究方法としては、全身性 *Trp53cor1* 欠損マウス (*Trp53cor1* KO) を用いて TAC 作製を行い、心機能解析、心臓組織解析、mRNA、タンパク発現解析を行った。

## 4. 研究成果

(1) Hint1

C57BL/6N 系統マウスを用いて心不全病態形成における Hint1 の発現解析を行ったところ、心臓における Hint1 のタンパク発現は TAC 術後 2, 4, 8 週にかけて明らかな増加を段階的に認め、Hint1 が心不全病態に関与していること見出した。心不全病態形成における Hint1 の発現増加の意義を調べるために、心筋細胞において Hint1 の発現増加による心機能への影響の検討を行った。まず、C57BL/6N 系統の心筋特異的 Hint1 過剰発現マウス ( $\alpha$ MHC-Hint1 Tg) マウスの作製を 2 度行ったが、個体の樹立はできなかった。次にラット心筋細胞株 H9c2 に Hint1 を強制発現させた細胞株を作製し、ミトコンドリア機能解析を行ったところ、強制発現群は対照群に比べ、ミトコンドリア機能低下を認め、心筋細胞での Hint1 の発現増加は心機能を低下させる可能性が示唆された。逆に、Hint1 の発現低下による心機能への影響を検討するため、C57BL/6N 系統の Hint1 KO マウス作製した。Hint1 KO のホモマウス (*Hint1<sup>-/-</sup>*) は、出生後、明らかな異常を認めなかったが、離乳後、同腹仔の野生型 (*Hint1<sup>+/+</sup>*)、ヘテロ (*Hint1<sup>+/-</sup>*) に比べ明らかな体重減少を認めた。129 系統の Hint1 KO マウスのホモは野生型に比べ明らかな体重減少の報告があり (Su T *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003)、同様の結果だった。当初 10-12 週齢のホモと野生型に TAC モデル解析を行う予定だったが、ホモは大動脈のサイズが小さいため、横行大動脈の縮窄に関して野生型と同程度の縮窄の作製が不可と判断し、体重比較で野生型と差異を認めないヘテロ (*Hint1<sup>+/-</sup>*) を用いて検討を行った。TAC 術後のヘテロの心機能は、同腹仔の野生型に比べ、心機能低下の明らかな抑制を認めた。また、ヘテロは体重当たりの心重量、肺重量の増加抑制、心肥厚の抑制、心筋細胞肥大の抑制、心臓マーカーの発現抑制を認め、心臓における Hint1 減少は抗心不全作用を示した (*Nat Commun*. 2021)。さらにヘテロは、野生型に比べ ATM リン酸化の明らかな減少を認めており、DDR 活性の抑制も示唆された。さらに心筋細胞特異的に Hint1 を欠損させるために心筋特異的 Hint1 KO ( $\alpha$ MHC-Cre; Hint1 cKO) マウスを作製し、 $\alpha$ MHC-Cre; Hint1<sup>EF/EF</sup> と Hint1<sup>EF/EF</sup> を用いて TAC モデルを作製し、解析を行った。TAC 術後の  $\alpha$ MHC-Cre; Hint1<sup>EF/EF</sup>

の心機能は、対照群である同腹仔の *Hint1<sup>F/F</sup>* に比べ、明らかな心機能低下の抑制を認めた。以上から心不全病態形成において、心筋細胞の *Hint1* の発現上昇を抑制することで心保護作用を示すことが示唆された。さらに、心筋細胞における *Hint1* の欠損による DDR 誘導性の心筋障害の抑制について検討を行った。*αMHC-Cre; Hint1 cKO* マウスを用いてドキシソルピシン投与による心筋症モデルマウス (Shinmauchi T *et al.*, *JCI Insight*, 2017) を作製し、ドキシソルピシン投与後 5 日目に心機能解析を行ったところ、*αMHC-Cre; Hint1<sup>F/F</sup>* の心機能は *Hint1<sup>F/F</sup>* と比べ、心機能低下の明らかな抑制を認めた。以上より、心不全病態形成における *Hint1* の発現制御は DDR 活性化を抑制し、心不全病態の進展抑制だけでなく、ドキシソルピシンの心毒性による心機能低下を抑制する可能性が示唆された。また、慢性心不全、非慢性心不全の剖検症例の心組織を用いて免疫染色による HINT1 タンパク発現とパラフィン切片からの抽出した RNA を用いて心不全マーカーである BNP の発現について解析を行った。BNP の高い症例では心筋組織の HINT1 タンパク発現が高く、BNP の低い症例については HINT1 タンパク発現を低く認めた。このことより、マウス TAC 術後の心臓における *Hint1* の発現上昇と同じように、ヒト心不全において心機能低下 (BNP 上昇) の症例で HINT1 の高発現を見出した。今回のマウスとヒトの研究結果より、心不全病態発症、進展において *Hint1* 発現を低下させることにより DDR 活性化抑制という新たな観点からの新規治療法開発の可能性が期待される。さらに DDR が原因とされるアドリアマイシンの副作用である心毒性の軽減にも期待されると考える。

また、DDR により活性化される ATM-53-p21 経路について、ラット H9c2 とマウス P19CL6 の心筋培養細胞株を用いて検討を行った。それぞれの細胞株で *Hint1* siRNA と control siRNA、*Hint1* 強制発現ベクターとコントロールベクターを用いて p53、p21 の発現解析を行ったが、マウス個体の心臓で示した *Hint1* と DDR 活性化関連の結果とは異なる結果となった。今後、培養条件等の検討を行い、*in vivo* と *in vitro* の結果の再評価が必要である。

## (2) Hmgb2

Hmgb2 と DDR 制御の関連を検討するため、*Hmgb2* KO マウスを用いてドキシソルピシン心筋症モデルを作製し検討した。ホモマウス (*Hmgb2<sup>-/-</sup>*) は同腹仔の野生型と比べ、左室収縮率、拡張末期左室径について明らかな差を認めなかった。このことからドキシソルピシン誘導性の DDR 活性化による心筋障害において Hmgb2 は関与していない可能性が示唆された。

アミノ酸配列で Hmgb2 と 80% 以上の構造的相同性を持つ同じファミリーの Hmgb1 は DDR 制御に関連しており (Takashi T *et al.*, *JACC Basic transl Sci*, 2019)、さらに様々な病態モデルにおいて Hmgb1 と Hmgb2 は相補的に細胞内局在の変動が報告されている。Hmgb2 だけでなく Hmgb1 の核内、核外への複雑な局在変化によって DDR が制御されている可能性も考えられる。今後、Hmgb1 と Hmgb2 の細胞内の局在の観点から Hmgb2 と DDR 制御のさらなる検討が必要である。

## (3) Trp53cor1

C57BL/6N を用いて心不全病態形成における *Trp53cor1* の発現解析を行ったところ、心組織の *Trp53cor1* mRNA 発現は TAC 術後 6 週に sham 群に比べ、明らかな発現増加を認めた。心不全病態における *Trp53cor1* の発現増加の意義を調べるために、全身 *Trp53cor1* 欠損マウス (*Trp53cor1* KO) を用いて TAC モデル作製を行った。準備研究にて、TAC 術後 6 週においてホモマウスは同腹仔の野生型に比べ、肺水腫を伴う著明な心機能低下を見出していた。その後、TAC モデル作製、解析を 2 度試みたが、ホモと野生型の心機能低下について差異を認めず、再現性が得られなかった。最近、Xie Z らのマウス心筋細胞 HL-1 を用いた *in vitro* の研究 (Xie Z *et al.*, *Mol Med Rep*, 2018) では、*Trp53cor1* の発現抑制によってドキシソルピシン添加による Wnt/β-catenin を介した cardiac senescence の抑制が報告された。本研究期間中、*in vivo* の結果より心不全病態における *Trp53cor1* 発現上昇の意義については明らかにならなかった。*Trp53cor1* は多彩な分子機構を有する lncRNA であることから、今後 *Trp53cor1* は lncRNA の観点から解析検討が必要と考えられる。

## 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 5件）

1. 著者名 M Sato, T Kadomatsu, K Miyata, JS. Warren, Z Tian, S Zhu, H Horiguchi, Aman Makaju, Anna Bakhtina, Jun Morinaga, Taichi Sugizaki, Kaname Hirashima1, Kumiko Yoshinobu, Mai Imasaka, Masatake Araki, Yoshihiro Komohara, Tomohiko Wakayama, Shinichi Nakagawa, Sarah Franklin, Koichi Node, Kimi Araki, Yuichi Oike	4. 巻 12
2. 論文標題 The lncRNA Caren antagonizes heart failure by inactivating DNA damage response and activating mitochondrial biogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2529
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-021-22735-7	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 Fukami H, Morinaga J, Okadome Y, Nishiguchi Y, Iwata Y, Kanki T, Nakagawa T, Izumi Y, Kakizoe Y, Kuwabara T, Horiguchi H, Sato M, Kadomatsu T, Miyata K, Tajiri T, Oike Y, Mukoyama M.	4. 巻 315
2. 論文標題 Circulating angiopoietin-like protein 2 levels and arterial stiffness in patients receiving maintenance hemodialysis: A cross-sectional study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Atherosclerosis.	6. 最初と最後の頁 18-23
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.890.	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 S, Isagawa T, Eguchi M, Sato D, Tsukano H, Miyata K, Oike Y, Takeda N, Ikeda S, Kawano H, Maemura K.	4. 巻 8(11)
2. 論文標題 Febuxostat, a Xanthine Oxidase Inhibitor, Decreased Macrophage Matrix Metalloproteinase Expression in Hypoxia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedicines.	6. 最初と最後の頁 470
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/biomedicines8110470.	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 Horiguchi Haruki, Kadomatsu Tsuyoshi, Miyata Keishi, Terada Kazutoyo, Sato Michio, Torigoe Daisuke, Morinaga Jun, Moroishi Toshiro, Oike Yuichi	4. 巻 40
2. 論文標題 Stroma-derived ANGPTL2 establishes an anti-tumor microenvironment during intestinal tumorigenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 55 ~ 67
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41388-020-01505-7	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 Oniki K, Kawakami T, Nakashima A, Miyata K, Watanabe T, Fujikawa H, Nakashima R, Nasu A, Eto Y, Takahashi N, Nohara H, Suico MA, Kotani S, Obata Y, Sakamoto Y, Seguchi Y, Saruwatari J, Imafuku T, Watanabe H, Maruyama T, Kai H, Shuto T.	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Melinjo seed extract increases adiponectin multimerization in physiological and pathological conditions.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 4313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-61148-2.	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 Morinaga J, Kakuma T, Fukami H, Hayata M, Uchimura K, Mizumoto T, Kakizoe Y, Miyoshi T, Shiraishi N, Adachi M, Izumi Y, Kuwabara T, Okadome Y, Sato M, Horiguchi H, Sugizaki T, Kadomatsu T, Miyata K, Tajiri S, Tajiri T, Tomita K, Kitamura K, Oike Y, Mukoyama M.	4. 巻 35(5)
2. 論文標題 Circulating angiopoietin-like protein 2 levels and mortality risk in patients receiving maintenance hemodialysis: a prospective cohort study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nephrol Dial Transplant.	6. 最初と最後の頁 854-860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfz236.	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 Zhu Shunshun, Tian Zhe, Torigoe Daisuke, Zhao Jiabin, Xie Peiyu, Sugizaki Taichi, Sato Michio, Horiguchi Haruki, Terada Kazutoyo, Kadomatsu Tsuyoshi, Miyata Keishi, Oike Yuichi	4. 巻 14
2. 論文標題 Aging- and obesity-related peri-muscular adipose tissue accelerates muscle atrophy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0221366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0221366	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 Horiguchi Haruki, Kadomatsu Tsuyoshi, Kurahashi Ryoma, Hara Chiaki, Miyata Keishi, Baba Masaya, Osumi Hironobu, Terada Kazutoyo, Araki Kimi, Takai Toshiyuki, Kamba Tomomi, Linehan W. Marston, Moroishi Toshiro, Oike Yuichi	4. 巻 33
2. 論文標題 Dual functions of angiopoietin-like protein 2 signaling in tumor progression and anti-tumor immunity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes & Development	6. 最初と最後の頁 1641-1656
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/gad.329417.119	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 Morinaga J, Kakuma T, Fukami H, Hayata M, Uchimura K, Mizumoto T, Kakizoe Y, Miyoshi T, Shiraishi N, Adachi M, Izumi Y, Kuwabara T, Okadome Y, Sato M, Horiguchi H, Sugizaki T, Kadomatsu T, Miyata K, Tajiri S, Tajiri T, Tomita K, Kitamura K, Oike Y, Mukoyama M	4. 巻 35
2. 論文標題 Circulating angiopoietin-like protein 2 levels and mortality risk in patients receiving maintenance hemodialysis: a prospective cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nephrology Dialysis Transplantation	6. 最初と最後の頁 854-860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfz236	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 Oniki K, Kawakami T, Nakashima A, Miyata K, Watanabe T, Fujikawa H, Nakashima R, Nasu A, Eto Y, Takahashi N, Nohara H, Suico Mary A, Kotani S, Obata Y, Sakamoto Y, Seguchi Y, Saruwatari J, Imafuku T, Watanabe H, Maruyama T, Kai H, Shuto T	4. 巻 10
2. 論文標題 Melinjo seed extract increases adiponectin multimerization in physiological and pathological conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-61148-2	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 Kurahashi R, Kadomatsu T, Baba M, Hara C, Itoh H, Miyata K, Endo M, Morinaga J, Terada K, Araki K, Eto M, Schmidt LS, Kamba T, Linehan WM, Oike Y.	4. 巻 110
2. 論文標題 MicroRNA-204-5p: A Novel Candidate Urinary Biomarker of Xp11.2 Translocation Renal Cell Carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1897-1908
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14026	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0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

#### 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			
米国	ユタ大学			