

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03449

研究課題名(和文)ナルディライジンによる多面的恒常性維持機構の解明

研究課題名(英文) Investigation of the mechanisms by which Multifaceted Homeostasis is maintained by Nardilysin

研究代表者

西 英一郎 (Nishi, Eiichiro)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：30362528

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：体内の環境が一定の範囲に保たれる性質を恒常性といいます。体温は外気温によらず一定に保たれますし、病原菌が感染しても免疫力で排除して元に戻そうとします。ナルディライジン(NRDC)はプロテアーゼの1種で、様々な恒常性の維持に深く関わっています。本研究では、肝臓のNRDCが体温維持などのエネルギー代謝に、リンパ球のNRDCが免疫機構の維持に大切な働きをすることを明らかにしました。食事をするとき体がポカポカ暖かくなる現象にNRDCが関わっているかも知れません。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究およびこれまでの研究は、異なる臓器や細胞に発現するNRDCが、様々な恒常性維持に重要であることを示しました。本研究で示したエネルギー代謝におけるNRDCの役割は、肥満や糖尿病の理解や治療に役立つ可能性があります。また免疫におけるNRDCの役割は、免疫力が自身を攻撃してしまうことで生じるアレルギーやリウマチなどの病気の理解や治療に役立つ可能性があります。いわゆる難病とよばれる治療法の乏しい病気には、自己免疫が原因になっているものが多いので、本研究の発展が新たな治療法開発につながることを期待されます。

研究成果の概要(英文)：Homeostasis is the tendency for the body's internal environment to remain within a certain range. Body temperature is maintained at a constant level regardless of the outside temperature, and even when pathogens infect the body, the immune system attempts to eliminate them and restore homeostasis. Nardilysin (NRDC) is a protease that is deeply involved in the maintenance of various homeostasis. In this study, we found that NRDC in the liver play an important role in energy metabolism, such as the maintenance of body temperature, while NRDC in lymphocytes play an important role in the maintenance of the immune mechanism. NRDC may be involved in the phenomenon in which the body becomes warm after eating.

研究分野：病態医化学 薬理学 内科学

キーワード：恒常性 エネルギー代謝 抗体産生 ペプチダーゼ ナルディライジン

## 1. 研究開始当初の背景

恒常性とは生体の内部環境、例えば体温、血圧や血糖値などを一定の状態（セットポイント）に保つ働きであり、フィードバック機構によって厳密に維持されている。恒常性が破綻してセットポイントからずれた状態が疾患であり、そのずれを戻すことが疾患の治療と考えられるが、様々なセットポイント設定の分子機構は明らかになっていない。

我々が作製したナルディライジン (NRDC) 欠損マウスは、低体温、低インスリン血症、徐脈、低血圧などを呈したが、冬眠を模したような表現型ではなく、運動量、酸素消費量は上昇しており、さらに周産期を乗り越えた個体では寿命の短縮は認めなかったことから、野生型マウスとは異なるセットポイントで恒常性、健康を維持しているマウスと考えられた。本研究の核心をなす学問的問い①は、NRDC がいかなる分子機能を介して多面的恒常性維持を担っているのか、であり、さらに NRDC 欠損マウスが複数の炎症性疾患やがんのモデルで顕著な疾患抵抗性を呈したことから、問い②は、セットポイントのずれを戻すのではなく、セットポイント自体をずらすことが治療に応用できないか、である。

NRDC は M16 ファミリーに属するペプチダーゼである。研究を始めたきっかけは、留学中に神経細胞やがん細胞の表面に、増殖因子 HB-EGF への結合活性を有する EGF 受容体以外のタンパク質が存在することを見出したことにある。同分子を精製同定したところ、「受容体分子」という予想に反して一次構造上、膜貫通ドメインもシグナルペプチドも有さない NRDC であることがわかった (EMBO.J.2001)。当時 NRDC については、dibasic サイトを切断するペプチダーゼであること以外何もわかっていなかったが、HB-EGF が膜タンパク質前駆体として生成され、細胞外ドメイン切断 (シェディング) で活性化されることから、NRDC の HB-EGF シェディングにおける役割を検討した。その結果 NRDC は自身のペプチダーゼ活性とは無関係に、ADAM プロテアーゼの活性増強を介して HB-EGF シェディングを増強することがわかった (JBC 2006)。また TNF- $\alpha$ 、ニューレギュリンなど、HB-EGF 以外の ADAM プロテアーゼ基質膜タンパク質のシェディングを増強することも明らかになった (Nat Neurosci 2009 など)。その後欠損マウス表現型解析を通して、核内では NRDC が種々のパートナーと協調し転写コレギュレーターとして働いていることを示した。興味深いことに、核内機能の少なくとも一部は自身のペプチダーゼ活性に依存した (Nat Commun 2014, Diabetes 2016)。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、各論としては NRDC が関与する 1) エネルギー代謝と代謝性疾患、2) 抗体産生と自己免疫疾患において、NRDC がいかなる分子機能を介して恒常性維持に寄与しているかを明らかにすることである。また各論に共通するテーマとして、NRDC のペプチダーゼ活性の役割に着目して研究を進める。そのために酵素活性欠損変異体 NRDC ノックイン (E>A-KI) マウスの作製を行う。一方 NRDC 欠損マウス作製以来、マウス表現型発現の分子機構を追求することに集中してきたが、本研究では Degradomics 手法を用い、NRDC ペプチダーゼの基質タンパク質の網羅的同定に挑戦する。

NRDC は局在に依存して異なる機能を発揮する多機能ペプチダーゼであり、その欠損マウスは他に例のない多彩な表現型を呈する。本研究の独自性は、幅広い生命現象や疾患を対象にし、NRDC の分子機能と個体における役割を有機的に結びつけようとする試みにある。さらに欠損マウスが代謝性疾患、炎症性疾患、がん抵抗性を有していたことから、NRDC を標的とする治療法開発を視野に入れて進める。特に、肝細胞特異的 NRDC 欠損マウスが呈したエネルギー消費亢進 (熱放散亢進による二次的な熱産生亢進が原因) の表現型が、siRNA を搭載した脂質ナノ粒子静脈注射による肝特異的遺伝子ノックダウン法で再現できるかどうかを検討し、本剤の II 型糖尿病や非アルコール性脂肪性肝疾患モデルにおける有効性を検証する。

## 3. 研究の方法

目的 1) エネルギー代謝と代謝性疾患における NRDC の役割 :

<背景> NRDC 全身欠損マウス (*Nrhc*<sup>-/-</sup>) では低体温 (常温で 1.5°C 低い)、寒冷不耐性を呈したにもかかわらず、褐色脂肪組織 (BAT) における熱産生は亢進していた (Nat Commun 2014)。NRDC は全身に広く発現しているため、複数の臓器特異的欠損マウスを作製して検討したところ、肝細胞特異的欠損マウス (Liver-KO) において *Nrhc*<sup>-/-</sup> と同じく BAT 熱産生の亢進を認めた。この結果は、肝臓に発現している NRDC が臓器連関を介して BAT 熱産生を制御していることを示した。

<研究計画・方法> ① 迷走神経遮断 : Liver-KO における BAT 熱産生亢進における神経系の関与を明らかにするために、迷走神経肝臓枝の離断を行い、対照マウスと Liver-KO 間の酸素消費量、BAT 組織像、熱産生遺伝子発現量を検討する。② 外気温の影響の検討 : 熱放散の影響を除外できる温度中性域 (30°C) 環境で①と同様の実験を行い、室温 (23°C : マウスにとっての寒冷環境) あるいはより低温環境でのエネルギー代謝表現型と比較する。③ 摂食、栄養状態が肝 NRDC に及ぼす影響の検討 : 絶食、再摂食、高脂肪食負荷などが肝 NRDC の mRNA、タンパク質レベルに

与える影響を検討する。④ 抗NRDC siRNA 製剤を用いた検討： siRNA を搭載した脂質ナノ粒子を用い肝臓特異的NRDC ノックダウンを試み、Liver-KO のエネルギー代謝表現型が再現されるかどうかを検討する。⑤ 肝臓NRDC から迷走神経伝達に至る機構：肝臓NRDC が神経系を介して情報伝達するしくみについて、遺伝子・代謝物網羅的解析、免疫電子顕微鏡などを用い解明する。不活性型NRDC-KI マウスを用いて酵素活性依存性も検証する。

目的2) 抗体産生と自己免疫疾患におけるNRDC の役割：

<背景>我々は2種類のマウス関節リウマチ(RA)モデル(Collagen antibody induced arthritis (CAIA) モデル：自己抗体起因、SKG マウス：自己反応性T細胞起因)においてNRDC 全身欠損およびマクロファージ特異的欠損が関節炎発症を抑制すること、変形性膝関節症(OA)患者と比較して、RA患者関節液中NRDC濃度が上昇していることを明らかにした(RMD Open 2017 および未発表データ)。

<研究計画・方法> ① リンパ球に発現するNRDCの獲得免疫、自己免疫疾患における役割を明らかにするため、T細胞、およびB細胞特異的NRDC欠損マウス(T-KO, B-KO)の作製を行う。② T-KO, B-KOにおける抗体産生能の検討：NP-CGG(chicken gamma globulin)を免疫して、1, 2, 3週後にIgM, IgG1, IgG2b, IgG3濃度を測定。親和性成熟の程度も検討する。予備データではB-KOにおける抗体産生の低下が示唆された。③ B細胞NRDC欠損による抗体産生能低下機序の解明：フローサイトメトリーによるB細胞分化系列の検討、二次リンパ器官における胚中心形成などの検討。ナイーブB細胞を分離し、LPSあるいはLPS+IL-4にて刺激し、形質細胞への分化効率などを評価する。また胚中心B細胞へのin vitro分化系を用い、野生型、NRDC欠損B細胞を比較する。④ 自己免疫疾患モデルにおける検証：RAおよび全身性エリテマトーデス(SLE)など他の自己免疫疾患モデルを用いて、NRDCの病態における役割を明らかにする。⑤不活性型NRDC-KIマウスの解析

目的3) NRDCのペプチダーゼ活性の生体における役割：

<背景>NRDCはM16ファミリーに属するメタロエンドペプチダーゼで、Dibasicサイトを認識してアルギニンのN末を切断する。KesslerらはNRDCが抗原プロセッシング酵素である可能性を報告し(Nat Immunol 2011)、我々はNRDCが酵素活性依存性に巨核球からの血小板切断に寄与していることを示した(Cell 2018)が、NRDCのin vivoにおける基質タンパク質とその意義は明らかではない。NRDCは活性中心の1アミノ酸置換(HXXEH→HXXAH:NRDC E>A)にて酵素活性を失う。

<研究計画・方法> ①不活性型ペプチダーゼノックインマウス(E>A KIマウス)の作製：ジーンターゲット法による作製。② DegradomicsによるNRDC基質タンパク質の同定：野生型とNRDC欠損マウスから採取し不死化したMEF細胞からタンパク質を抽出し、研究協力者kleifeld(Technion-Israel Institute of Technology)が開発したTAILS法、C-TAILS法を用いて、内因性タンパク質のN末およびC末断端を網羅的に同定する。

#### 4. 研究成果

目的1) エネルギー代謝と代謝性疾患におけるNRDCの役割：

Liver-KOにおけるBAT熱産生亢進における神経系の関与を明らかにするために、迷走神経肝臓枝の離断を行い、対照マウスとLiver-KO間の酸素消費量、BAT組織像、熱産生遺伝子発現量を検討したところ、両者に有意な差はなくなった。この結果は、肝細胞に発現するNRDCが、迷走神経肝臓枝を介してBAT熱産生を制御していることを示唆した。熱放散の影響を除外できる温度中性域(30℃)環境で実験を行ったところ、やはり対照マウスとLiver-KOの差は消失した。この結果は、室温(23℃:マウスにとっての寒冷環境)ではLiver-KOにおいて熱放散が亢進しており、それを補うためにBAT熱産生が亢進していることが示唆された。一方肝NRDC発現は絶食にて上昇、再摂食にて低下、高脂肪食の負荷によっても低下したことから、肝NRDC発現は摂食によって制御され、神経系を介して熱放散・BAT熱産生を調節している可能性が示唆された。

抗NRDC siRNA ナノ粒子を用いた解析では、二週間(隔日)の静脈投与により、肝臓特異的なNRDC ノックダウンが得られた。またこのノックダウンにより、酸素消費量上昇、BAT熱産生遺伝子発現量上昇が認められ、Liver-KOの表現型が再現された。

目的2) 抗体産生と自己免疫疾患におけるNRDCの役割：

NP-CGGを免疫し、1, 2, 3週後にIgM, IgG1, IgG2b, IgG3濃度を測定したところ、B-KOマウスで抗体産生能が有意に低下していることが明らかになった。またT-KOマウスでは、抗体産生能に有意な低下はなかったものの、抗体親和性の低下があることが示唆された。以上の結果は、B細胞T細胞に発現するNRDCが、それぞれ獲得免疫に重要な役割を有することを示唆した。次にNP-CGG免疫後に脾臓の組織を検討し、B-KO, T-KOマウスいずれにおいても、胚中心形成が障害されていることが示唆された。その結果を支持するデータとして、フローサイトメトリーによる検討にて、B-KOマウス脾臓における胚中心B細胞数の減少、T-KOマウスにおける濾胞性ヘルパーT細胞の減少が認められた。これらの結果を受け、引き続きNRDCによる獲得免疫維持機構の解析を行っている。自己免疫疾患モデルについても、RAモデル(SKGマウスとNrdc flox/floxマウス

スを交配し、さらに MB-1, CD4-Cre マウスを交配して、B 細胞あるいは T 細胞特異的 NRDC 欠損 SKG マウスを作製中)、SLE モデル (Pristane 腹腔注射モデル、イミキミド塗布モデルの解析中)、自己免疫肝炎モデル ( $\alpha$ -Galactosylceramide あるいは Concanavalin A 投与モデルの解析中) などを用い、精力的に検討を行っている。

目的 3) NRDC のペプチダーゼ活性の生体における役割 :

ジーンターゲティング法を用いて E>A KI マウスを作製したが、遺伝型背景が C57BL6 の場合、ホモ接合型は周産期に 100% 死亡することが判明したため、以前全身 KO マウスが ICR 系に戻し交配することで生存率が向上した経験があったことから、ICR 系への戻し交配 6 世代目の *Nrdc E>A KI/KI* マウスを検討したところ、一定数の生存成体が得られることを確認した。さらに E>A KI マウスが NRDC 全身欠損マウスと類似した表現型 (成長遅延、低体温、徐脈など) を呈することを確認し、酵素活性が生体においても重要な役割を果たすことを確認した。なお研究協力者 kleifeld (Technion-Israel Institute of Technology) との「Degradomics を用いた NRDC 基質タンパク質の同定」に関する共同研究については、コロナ禍のため共同研究先 (イスラエル) の施設が使用不能になり、その後の水害被害も重なって、研究が大幅に遅れることになったが、現在進行中である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Hiwasa Takaki, Wang Hao, Goto Ken-ichiro, 他19名, Ohno Mikiko, Nishi Eiichiro, 他45名, Iwadata Yasuo	4. 巻 19
2. 論文標題 Serum anti-D1D01, anti-CPSF2, and anti-FOXJ2 antibodies as predictive risk markers for acute ischemic stroke	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Medicine	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) 10.1186/s12916-021-02001-9	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 Nishimura Kimihiro, Fujita Yukihiro, Ida Shogo, Yanagimachi Tsuyoshi, Ohashi Natsuko, Nishi Kiyoto, Nishida Atsushi, Iwasaki Yasumasa, Morino Katsutarou, Ugi Satoshi, Nishi Eiichiro, Andoh Akira, Maegawa Hiroshi	4. 巻 59
2. 論文標題 Glycaemia and body weight are regulated by sodium-glucose cotransporter 1 (SGLT1) expression via O-GlcNAcylation in the intestine	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Metabolism	6. 最初と最後の頁 101458 ~ 101458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molmet.2022.101458	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 Saijo Sayaka, Ohno Mikiko, Iwasaki Hirotaka, Matsuda Shintaro, Nishi Kiyoto, Hiraoka Yoshinori, Ide Natsuki, Kimura Takeshi, Nishi Eiichiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Nardilysin in adipocytes regulates UCP1 expression and body temperature homeostasis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-022-07379-x	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 Ohno Mikiko, Nishi Kiyoto, Hiraoka Yoshinori, Niizuma Shinichiro, Matsuda Shintaro, Iwasaki Hirotaka, Kimura Takeshi, Nishi Eiichiro	4. 巻 34
2. 論文標題 Nardilysin controls cardiac sympathetic innervation patterning through regulation of p75 neurotrophin receptor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 11624 ~ 11640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202000604R	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 Li Shu-Yang, Yoshida Yoichi, 他6名, Ohno Mikiko, Nishi Eiichiro, 他16名, Iwadata Yasuo, Hiwasa Takaki	4. 巻 46
2. 論文標題 Association between serum anti-ASXL2 antibody levels and acute ischemic stroke, acute myocardial infarction, diabetes mellitus, chronic kidney disease and digestive organ cancer, and their possible association with atherosclerosis and hypertension	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 1274-1288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijmm.2020.4690	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 Yoshida Yoichi, Zhang Xiao-Meng, 他19名, Nishi Eiichiro, Ohno Mikiko, Takemoto Minoru, Yokote Koutaro, Kitamura Kenichiro, Iwadata Yasuo, Hiwasa Takaki	4. 巻 6
2. 論文標題 Elevated levels of autoantibodies against DNAJC2 in sera of patients with atherosclerotic diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e04661 ~ e04661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2020.e04661	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 Sumazaki Makoto, Shimada Hideaki, 他15名, Ohno Mikiko, Nishi Eiichiro, 他12名, Zhang Xiao Meng, Wang Hao, Goto Ken ichiro, Hiwasa Takaki	4. 巻 111
2. 論文標題 Serum anti LRPAP1 is a common biomarker for digestive organ cancers and atherosclerotic diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4453 ~ 4464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14652	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 Iwasaki Hirotaka, Ichihara Yoshinori, Morino Katsutarō, Lemecha Mengistu, Sugawara Lucia, Sawano Tatsuya, Miake Junichiro, Sakurai Hidetoshi, Nishi Eiichiro, Maegawa Hiroshi, Imamura Takeshi	4. 巻 11
2. 論文標題 MicroRNA-494-3p inhibits formation of fast oxidative muscle fibres by targeting E1A-binding protein p300 in human-induced pluripotent stem cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-80742-y	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 Yasuda Daisuke, Hiraoka Yoshinori, Ohno Mikiko, Nishi Kiyoto, Iwasaki Hiroataka, Kita Toru, Nishi Eiichiro, Kume Noriaki	4. 巻 44
2. 論文標題 Deficiency of Nardilysin in the Liver Reduces Serum Cholesterol Levels	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 363 ~ 371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-00722	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16件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Ohno M, Shiomi H, Yano M, Aizawa T, Nakano Y, Yamagami S, Kato M, Ohya M, Chen P-M, Nagao K, Ando K, Kadota K, Yokomatsu T, Inada T, Kurokawa M, Morimoto T, Kimura T, Nishi E
2. 発表標題 Nardilysin is a Potential Biomarker for the Early Diagnosis of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome, A Multicenter Prospective Cohort Study, Nardi-ACS Study
3. 学会等名 American Heart Association 's annual Scientific Sessions 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大野 美紀子, 松浦 博, 牧山 武, 糀谷 泰彦, 西 清人, 岩崎 広高, 松田 真太郎, 木村 剛, 西 英一郎
2. 発表標題 多機能プロテアーゼによる心拍数制御機構
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平岡義範, 古市真唯, 鎌田真由子, 斉藤沙樹, 久米典昭, 吉種光, 深田吉孝, 池田正明, 西英一郎
2. 発表標題 ナルディライジンによる核内受容体ROR/REV-ERB活性調節機構
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 茶谷元晴, 茶谷元晴, 藤井貴之, 藤堂景史, 大野美紀子, 西清人, 平田多佳子, 安藤朗, 西英一郎
2. 発表標題 TおよびB細胞のナルディライジンによる抗体産生調節機構の解明
3. 学会等名 第26回日本病態プロテアーゼ学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西清人, 岩崎広高, 松田真太郎, 松田真太郎, 大野美紀子, 西英一郎
2. 発表標題 肝細胞のナルディライジンは褐色脂肪組織の熱産生を制御する
3. 学会等名 第53回日本動脈硬化学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ohno M, Matsuura H, Makiyama T, Nishi K, Iwasaki T, Matsuda S, Kita T, Kimura T, and Nishi E
2. 発表標題 Metalloprotease nardilysin controls heart rate through the transcriptional regulation of ion channels critical for sinus automaticity
3. 学会等名 第31回日本循環薬理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西 清人、西 英一郎、Rong Tian
2. 発表標題 分岐鎖アミノ酸代謝産物によるピルビン酸代謝制御機構の解明
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 松田真太郎、岩崎広高、西 清人、大野美紀子、西英一郎
2. 発表標題 脂肪細胞のNardilysinは細胞における酸素需要および低酸素誘導因子 (HIF1- ) シグナルを介してインスリン感受性を制御する
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平岡義範、古市真唯、村瀬満政、久米典昭、吉種光、深田吉孝、池田正明、西英一郎
2. 発表標題 ナルディライジンによる核内受容体ROR/REV-ERB活性調節機構の解明
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ohno M, Nishi K, Hiraoka Y, Niizuma S, Matsuda S, Iwasaki H, Kimura K, and Nishi E
2. 発表標題 Nardilysin controls cardiac sympathetic innervation patterning through regulation of p75 neurotrophin receptor
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ohno M, Matsuura H., Makiyama T., Nishi K., Iwasaki H., Matsuda S., Kita T., Kimura T., and Nishi E.
2. 発表標題 Metalloprotease nardilysin controls heart rate through the transcriptional regulation of ion channels critical for sinus automaticity
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松田真太郎、西清人、大野美紀子、西英一郎
2. 発表標題 Nardilysin in Adipocyte Regulates Adipose Tissue Inflammation and Insulin Sensitivity
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yasukawa D, Miyake T, Tani M, Nishi E
2. 発表標題 Nardilysin in resected tissue may predict a post-operative prognosis of pancreatic cancer
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大野美紀子、西 清人、平岡 義範、新妻 晋一郎、岩崎 広高、松田 真太郎、木村 剛、西 英一郎
2. 発表標題 ナルディライジンはp75NTRの調節を介して心臓交感神経分布パターンを調節する
3. 学会等名 第30回日本循環薬理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ohno M, Nishi K, Hiraoka Y, Niizuma S, Matsuda S, Iwasaki H, Kimura K, and Nishi E
2. 発表標題 Nardilysin controls cardiac sympathetic innervation patterning through regulation of p75 neurotrophin receptor.
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松田真太郎、岩崎広高、大野美紀子、西英一郎
2. 発表標題 脂肪細胞のNardi lysinは脂肪組織の酸素需要およびインスリン感受性を制御する
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 執筆者:101名、技術情報協会	4. 発行年 2021年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 598
3. 書名 創薬研究者・アカデミア研究者が知っておくべき最新の免疫学とその応用技術	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 特許	発明者 西 英一郎 他	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-129627	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

滋賀医科大学 薬理学講座 ホームページ <a href="http://www.shiga-med.ac.jp/pharm/index.html">http://www.shiga-med.ac.jp/pharm/index.html</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	大野 美紀子  (Ohno Mikiko)  (10583198)	滋賀医科大学・医学部・准教授   (14202)	
研究 分 担 者	岩崎 広高  (Iwasaki Hirotaka)  (40781589)	滋賀医科大学・医学部・助教   (14202)	

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		
イスラエル	Technion-Israel Institute of Technology		