

令和 6 年 4 月 22 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07851

研究課題名（和文）抗がん剤による心筋および骨格筋障害に対するミトコンドリアを介した新規治療法の開発

研究課題名（英文）Novel mitochondria-mediated therapy for anticancer drug-induced cardiac and skeletal muscle damage

研究代表者

赤崎 雄一（Akasaki, Yuichi）

鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・講師

研究者番号：00631920

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）：癌治療は、決して予後の悪いものだけでなく、心合併症は、致命傷になることもある。一方、身体機能の低下は、日常生活や予後にも大きな影響を与える。抗癌剤は、心機能障害と骨格筋障害は、相互に影響していることが示唆され、治療法を確立することが期待される。C2C12細胞、H9c2細胞についても分化・増殖については、抑制されており、ミトコンドリアはC2C12細胞、H9c2細胞において、分裂したミトコンドリアの増加を認めており、fissionに傾いていることが確認された。オルタナティブオートファジーの低下がドキシソルビシンによる心筋障害および骨格筋障害に関与することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗癌剤による心機能障害と骨格筋障害は、相互に影響していることが示唆され、治療法を確立することは、癌患者の予後改善につながることを期待されます。ドキシソルビシンによる心筋障害および骨格筋障害の分子機序に関する機序として、オートファジーの低下が影響することが示唆された。

研究成果の概要（英文）：Although cancer treatment is no longer limited to poor prognosis, partly due to the advent of molecular-targeted drugs, anticancer drugs can cause various organ complications.

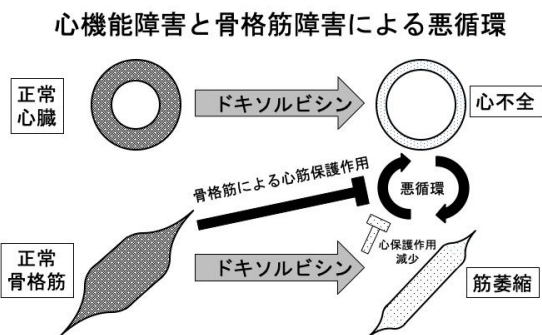
Cardiovascular disease is an important factor affecting the long-term prognosis of cancer patients. Secondly, the decline in physical function has a significant impact on daily life and prognosis, and skeletal muscle loss is an important cause. It is suggested that cardiac dysfunction and skeletal muscle damage caused by anticancer drugs interact, and establishing a therapy is expected to improve the prognosis of cancer patients. The research plan was based on the assumption that the reduction of alternative autophagy is involved in the molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiac and skeletal muscle dysfunction.

研究分野：内科

キーワード：ミトコンドリア ミトコンドリア機能 サルコペニア 老化 酸化ストレス アンジオテンシン

1. 研究開始当初の背景

心筋障害、骨格筋障害の成因について 抗癌剤や分子標的薬の進歩に伴い、**癌による生命予後は改善した。しかし、抗癌剤の使用に伴い心筋障害が増加し、生命予後を増悪することがある。**同様に、**抗癌剤による骨格筋障害は、日常生活や心不全予後にも影響する。心機能障害と骨格筋障害は相互に作用しており、これらの筋障害が悪循環を起している可能性がある。(図1)**

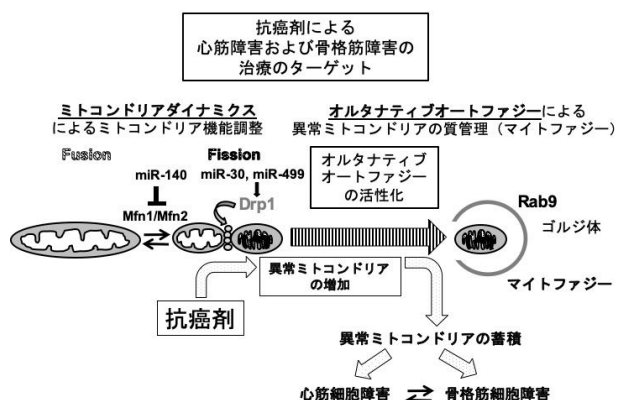


ドキソルビシンなどのアントラサイクリン系薬の抗腫瘍作用機序としては、DNA鎖へのインターカレーションやII型トポイソメラーゼ阻害などが指摘されているが、増殖期にない心筋細胞毒性は示さない。しかし、アントラサイクリン系により心毒性が生じることは事実であり、その**心筋障害の成因として、①フリーラジカルによる心筋細胞障害②II型トポイソメラーゼβを介した心毒性③オートファジーの調整異常**などが考えられている。骨格筋障害については、同様の機序や、**④筋蛋白の合成(m-TOR/Aktなど)系と分解(オートファジーやユビキチン・プロテアソームなど)系のバランス障害、筋細胞・筋衛生細胞の分化増殖障害、ミトコンドリア障害、**などがあり、これまで様々な介入方法の探索研究がなされてきているが、**有効な治療法の確立としては不十分である。**

オルタナティブオートファジー / マイトファジーについて(図2) オートファジーは、古くなった細胞質成分や細胞内小器官を、リソソームを分解の場として除去する細胞内機構である。オートファジーには autophagy-related (ATG) 蛋白である Atg5/Atg7/LC3 依存性に形成される「**コンベンショナルオートファジー**」と、Atg5/Atg7/LC3 非依存性かつ Rab9/Ulk1 依存性にオートファジーが形成される「**オルタナティブオートファジー**」の存在が明らかにされた(Nature 2009;461:654-659.)。ミトコンドリアはオートファジーにより除去されることで質的管理を受けており、**異常ミトコンドリアを選択的に除去するオートファジーを“マイトファジー”**と呼ぶ(Science. 2011;333(6046):1109-12.)

最近、オルタナティブオートファジーがマイトファジーの主体をなすことが報告された(Autophagy 2015; 11:332--343)

我々はオルタナティブオートファジーが血管におけるマイトファジーに寄与し動脈硬化や血管老化に保護的に働くことを報告してきた(J Atheroscler Thromb. 2019 May 18. doi: 10.5551/jat.47993.Sasaki Y, Ikeda Y, Akasaki Y, Ohishi Mら.)。しかし**抗癌剤による心筋障害および骨格筋障害における役割は不明である。**



2. 研究の目的

オルタナティブオートファジーの低下がドキソルビシンによる心筋障害および骨格筋障害の分子機序に関与することを明らかにし、治療方法確立を目指す。

(2)-2: 学術的独自性と創造性

これまでに①抗癌剤による心筋障害および骨格筋障害の成因におけるオルタナティブオートファジーの関与や、オルタナティブオートファジーがマイトファジーの主体であるかについての研究はないため、本研究によって、抗癌剤による心機能障害および骨格筋障害の治療分子ターゲットが明らかとなり、有効な治療法の確立が得られることは社会的意義が高い。

3. 研究の方法

(3)-1. 基礎実験: 心筋障害および骨格筋障害とマイトファジーとの関係を明らかにするために、以下(I)および(II)の実験を進める。

(I) in vitro 実験: H9c2 ラット心筋芽細胞およびマウス骨格筋由来筋芽細胞株 C2C12 細胞を用いて以下(I)-1~4の実験を行う。(I)-1. H9c2細胞およびC2C12細胞に、ドキソルビシンを投与し、H9c2細胞およびC2C12細胞の分化・増殖を評価する。同時に電子顕微鏡によりオートファジーおよびマイトファジー形成に及ぼす影響を評価。ATP産生能やComplex assay等でミトコンドリア機能を評価。さらにLC3、p62、Ulk1、Beclin1、Rab9、Lamp2等のImmunoblotや免

疫組織化学染色を施行し、コンベンショナルオートファジー (Con. Autoph.) とオルタナティブオートファジー (Alt. Autoph.) を評価する。 (I)-2. 上記、ドキシソルピシンを添加した H9c2 細胞および C2C12 細胞にアデノウイルス Ad-Rab9 を用いて Rab9 発現を誘導し、H9c2 細胞および C2C12 細胞の分化・増殖やミトコンドリア機能、オートファジーおよびマイトファジー形成が改善するかのレスキュー実験を行う。さらに Con. Autoph. と Alt. Autoph. どちらの発現に影響を及ぼすかについて評価を行う。

(II) in vivo 実験: 正常マウス C57BL6 (WT) さらに心筋特異的 Rab9 KO マウス (Rab9-flox/flox X MHC-Cre) および骨格筋特異的 Rab9 KO マウス (Rab9-flox/flox X Mck-Cre) を用いて、以下 (II)-1~6 の実験を行う。 (II)-1. 生理学的変化の検討; WT マウス (12 週齢) に対して、ドキシソルピシン投与を行う。投与 2 週間後において非投与群と比較検討する。1-a: 心機能評価 心エコー ミラーカテテルを用いた心機能評価, 1-b: 骨格筋機能評価 筋力 (コンピューター制御筋力測定装置) (II)-2. 形態学的変化の検討; 心臓左心室、下肢筋肉 (ヒラメ筋: type I 型線維; 遅筋、腓腹筋: type IIb 型線維; 速筋) の重量および腓腹筋は骨格筋 type I (BA-F8), type IIa (SC-71), type IIb (BF-F3) のモノクローナル抗体で蛍光染色を行う。蛍光染色後は蛍光顕微鏡下で写真を撮影し、筋繊維の面積を Metamorph イメージングにて計測評価し形態学的変化を評価する。電子顕微鏡で心筋および骨格筋におけるオートファジーやマイトファジーの評価。 (II)-3. 生化学的変化の検討; Immunoblot や免疫組織化学染色による Con. Autoph. および Alt. Autoph. の発現、ミトコンドリア機能について評価する。 (II)-4. 心筋特異的 Rab9 KO マウスおよび骨格筋特異的 Rab9 KO マウスを用いて、(II)-1~3 を評価し、心筋障害への治療が骨格筋に及ぼす影響、骨格筋障害への治療が心筋に及ぼす影響を明らかにする。 以上の基礎研究により、ドキシソルピシンの心筋障害および骨格筋障害の要因にオルタナティブオートファジー・マイトファジーが関与することを明らかにし、治療ターゲットを明確化する。

(3)-2. 臨床研究: 我々は、鹿児島大学病院での抗癌剤使用を行う患者に対して腫瘍循環器外来にて診療にあたり、化学療法前および後の心エコーによる心機能評価を行なっている。今後、これらの患者を対象としたレジストリーを構築予定である。この集団を対象に、筋力、歩行速度計測による心機能および骨格筋機能評価を施行。 血球中の Rab9 発現を計測。 血清中 miR-30・140・499 を測定。 マイトファジーによる異常ミトコンドリア排除の過程では、異常ミトコンドリアを small GTPase である Drp1 の活性化を介して分離する (Fission) ことが必要である。miR-30・140・499 はこの Fission に関与する miRNA であり、これらの測定によりマイトファジーを間接的に推測することが期待される。これら臨床研究は 3 年間前向きに継続する。以上の臨床研究により、抗癌剤の心機能障害および骨格筋障害の要因にオルタナティブオートファジー・マイトファジーが関与することを明らかにする。

4. 研究成果

: (I) in vitro: H9c2 ラット心筋芽細胞およびマウス骨格筋由来筋芽細胞株 C2C12 細胞を用いて以下の実験を行った。C2C12 細胞、H9c2 細胞についても分化・増殖については、抑制されていることが観察された。ミトコンドリアは C2C12 細胞、H9c2 細胞において、分裂したミトコンドリアの増加を認めており、fission に傾いていることが確認された。(II) in vivo: 正常マウス C57BL6 (WT) を用いて、ドキシソルピシン心筋障害モデルにおいては、投与 4 週間後において左室拡大を認め、左室駆出力の低下を認めた。

心筋・骨格筋におけるドキシソルピシンによる心筋障害において、ミトコンドリアの変化を観察し、ミトコンドリアの機能障害および質管理に関与するオートファジーの関与が示唆された。ドキシソルピシンによる酸化ストレスの増加は、ミトコンドリア機能障害を惹起すると考えられた。酸化ストレスの抑制および心筋・骨格筋におけるミトコンドリア機能を保持することが、ドキシソルピシンによる心筋・骨格筋を保護すると考えられることから、腫瘍患者の予後改善のために、さらなる機序の解明が必要と考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14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 Kubozono T, Akasaki Y, Kawasoe S, Ojima S, Kawabata T, Makizako H, Kuwahata S, Takenaka T, Maeda M, Fujiwara S, Miyagawa K, Ikeda Y, Ohishi M.	4. 巻 45
2. 論文標題 The relationship between day-to-day variability in home blood pressure measurement and multiple organ function.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertens Res	6. 最初と最後の頁 474-482
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-021-00818-8.	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 Kawabata T, Kubozono T, Ojima S, Kawasoe S, Akasaki Y, Salim AA, Ikeda Y, Miyata M, Takenaka T, Ohishi M.	4. 巻 45
2. 論文標題 Insufficient blood pressure control is independently associated with increased arterial stiffness.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertens Res	6. 最初と最後の頁 1861-1868
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-022-01039-3.	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 Kanouchi H, Yamashita M, Kaimoto K, Kuwabara A, Kawakami Y, Takenaka S, Koriyama C, Kuwahata S, Takenaka T, Akasaki Y, Kubozono T, Miyata M, Ohishi M.	4. 巻 8
2. 論文標題 Association of blood pressure and dietary intake of Sunomono, Japanese vinegared side dishes, in community-dwelling Japanese: A cross-sectional study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e09505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2022.e09505.	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 Yamamoto K, Akasaka H, Yasunobe Y, Shimizu A, Nomono K, Nagai K, Umegaki H, Akasaki Y, Kojima T, Kozaki K, Kuzuya M, Ohishi M, Akishita M, Takami Y, Rakugi H, Xherry Study Group.	4. 巻 45
2. 論文標題 Clinical characteristics of older adults with hypertension and unrecognized cognitive impairment.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertens Res	6. 最初と最後の頁 612-619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-022-00861-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 Kusunose K, Yoshida H, Tanaka A, Teragawa H, Akasaki Y, Fukumoto Y, Eguchi K, Kamiya H, Kario K, Yamada H, Sata M, Node K; PRIZE Study Investigators.	4. 巻 45
2. 論文標題 Effect of febuxostat on left ventricular diastolic function in patients with asymptomatic hyperuricemia: a sub analysis of the PRIZE Study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertens Res	6. 最初と最後の頁 106-115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-021-00752-9.	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 Uchikado Y, Ikeda Y, Sasaki Y, Iwabayashi M, Akasaki Y, Ohishi M.	4. 巻 8
2. 論文標題 Association of Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 With Angiotensin II Type 1 Receptor Impacts Mitochondrial Quality Control, Offering Promise for the Treatment of Vascular Senescence.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Cardiovasc Med.	6. 最初と最後の頁 788655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcvm.2021.788655.	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 Kusunose K, Yoshida H, Tanaka A, Teragawa H, Akasaki Y, Fukumoto Y, Eguchi K, Kamiya H, Kario K, Yamada H, Sata M, Node K; PRIZE Study Investigators.	4. 巻 45
2. 論文標題 Effect of febuxostat on left ventricular diastolic function in patients with asymptomatic hyperuricemia: a sub analysis of the PRIZE Study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertens Res.	6. 最初と最後の頁 106-115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-021-00752-9.	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 Sasaki Y, Ikeda Y, Uchikado Y, Akasaki Y, Sadoshima J, Ohishi M.	4. 巻 10
2. 論文標題 Estrogen Plays a Crucial Role in Rab9-Dependent Mitochondrial Autophagy, Delaying Arterial Senescence.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Am Heart Assoc.	6. 最初と最後の頁 e019310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.120.019310.	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 Ohishi M, Kubozono T, Higuchi K, Akasaki Y.	4. 巻 44
2. 論文標題 Hypertension, cardiovascular disease, and nocturia: a systematic review of the pathophysiological mechanisms.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertens Res.	6. 最初と最後の頁 733-739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-021-00634-0.	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 Kubozono T, Akasaki Y, Kawasoe S, Ojima S, Kawabata T, Makizako H, Kuwahata S, Takenaka T, Maeda M, Ohno M, Kijimuta M, Fujiwara S, Miyagawa K, Ohishi M.	4. 巻 44
2. 論文標題 The relationship between home blood pressure measurement and room temperature in a Japanese general population.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertens Res.	6. 最初と最後の頁 454-463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-020-00564-3.	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 Ikeda Y, Sasaki T, Kuwahata S, Imamura M, Tanoue K, Komaki S, Hashiguchi M, Kuroda A, Akasaki Y, Ohishi M.	4. 巻 42
2. 論文標題 Management instructions for elderly patients with hypertension.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Exp Hypert	6. 最初と最後の頁 295-301
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 Sasaki Y, Ikeda Y, Miyauchi T, Uchikado Y, Akasaki Y, Ohishi M.	4. 巻 27
2. 論文標題 Estrogen-SIRT1 axis plays a pivotal role in protecting arteries against menopause-induced senescence and atherosclerosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Atheroscler Throm	6. 最初と最後の頁 47-59
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 Yamada Y, Enokida H, Harada H, Saito S, Miyauchi T, Nagatomi S, Minami M, Mitsuke A, Ishihara T, Nishimura H, Tatarano S, Goto N, Akasaki Y, Nakagawa M.	4. 巻 59
2. 論文標題 Successful kidney transplantation alone with severe left ventricular systolic dysfunction of ejection fraction 14%: a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transplant Proc	6. 最初と最後の頁 1919-1923
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 Kubozono T, Akasaki Y, Kawasoe S, Ojima S, Kawabata T, Makizako H, Kuwahata S, Takenaka T, Maeda M, Ohno M, Kijimuta M, Fujiwara S, Miyagawa K, Ohishi M.	4. 巻 44
2. 論文標題 The relationship between home blood pressure measurement and room temperature in a Japanese general population.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertens Res	6. 最初と最後の頁 454-463
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 -

〔学会発表〕 計37件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 13件)

1. 発表者名 Kubozono T, Akasaki Y, Kawasoe S, Ojima S, Kawabata T, Anwar Ahmed Salim, Ikeda Y, Ohishi M.
2. 発表標題 Association between defecation status and blood pressure variability.
3. 学会等名 The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shibata K, Tokushige A, Nitta M, Akasaki Y, Higuchi K, Ikeda Y, Ohishi M.
2. 発表標題 Hypertension due to Lenvatinib induction.
3. 学会等名 The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	Sakoda T, Akasaki Y, Kawasoe S, Kubozono T, Sasaki Y, Ikeda Y, Ohishi M, Miyahara H, Tokushige K.
2. 発表標題	Factors for new-onset isolated diastolic hypertension and progression to systolic hypertension in Japan.
3. 学会等名	The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Sakoda T, Akasaki Y, Kawasoe S, Kubozono T, Sasaki Y, Ikeda Y, Ohishi M, Miyahara H, Tokushige K.
2. 発表標題	Differences in risk factors for developing hypertension when hypertension reference values are changed.
3. 学会等名	The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Uebo S, Ikeda Y, Uchikado Y, Akasaki Y, Ohishi M.
2. 発表標題	Angiotensin II type I receptor signal regulates mitochondrial dynamics, causing muscular mitochondrial dysfunction and sarcopenia under metabolic stress.
3. 学会等名	The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Uchikado Y, Ikeda Y, Uebo S, Sasaki Y, Akasaki Y, Ohishi M.
2. 発表標題	Angiotensin II type1 receptor inhibition improves vascular senescence through improvement of mitochondrial quality control via CRAF/MEK/ERK pathway.
3. 学会等名	The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 赤崎雄一、大石 充
2. 発表標題 シンポジウム10 フレイル・ロコモ克服に向けた高血圧制圧
3. 学会等名 第45回 日本高血圧学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 上坊翔太, 池田義之, 佐々木雄一, 内門義博, 赤崎雄一, 大石 充.
2. 発表標題 マイトファジーは閉経に伴う血管老化やサルコペニア進展に対する包括的治療ターゲットとなる.
3. 学会等名 第71回 日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 迫田 隆, 赤崎雄一, 内門義博, 佐々木雄一, 川添 晋, 徳重明央, 窪園琢郎, 池田義之, 宮原広典, 徳重浩一, 大石 充.
2. 発表標題 慢性腎臓病発症に関わるトリグリセリド-グルコース(TyG)インデックスの性差・年代差
3. 学会等名 第71回 日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 上坊翔太, 池田義之, 内門義博, 佐々木雄一, 赤崎雄一, 大石 充.
2. 発表標題 Rab9 依存性オルタナティブオートファジーは閉経後女性サルコペニア発症を予防するための治療ターゲットとなる.
3. 学会等名 第59回 日本循環器病予防学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 迫田 隆, 赤崎雄一, 佐々木雄一, 川添 晋, 徳重明央, 窪園琢郎, 池田義之, 宮原広典, 徳重浩一, 大石 充.
2. 発表標題 上腕-足首脈波伝播速度とトリグリセリド-グルコースインデックスとの関連
3. 学会等名 第65回 日本老年医学会学術集会 (2023年6月16日~6月18日)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 迫田 隆, 赤崎雄一, 内門義博, 佐々木雄一, 川添 晋, 徳重明央, 窪園琢郎, 池田義之, 宮原広典, 徳重浩一, 大石 充.
2. 発表標題 トリグリセリド-グルコース(TyG)インデックスと、将来の慢性腎臓病発症との関連
3. 学会等名 第59回 日本循環器病予防学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 内門義博, 池田義之, 佐々木雄一, 赤崎雄一, 大石 充.
2. 発表標題 ARBIはミトコンドリアダイナミクスのバランスを取ることで脂質異常症による血管老化を抑制する.
3. 学会等名 第64回 日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内門義博, 池田義之, 佐々木雄一, 赤崎雄一, 大石 充.
2. 発表標題 LOX-1-AT1R受容体連関/ミトコンドリアダイナミクス/マイトファジーは動脈硬化治療の重要な治療ターゲットである.
3. 学会等名 第54回 日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柴田啓佑, 徳重明央, 新田美奈, 赤崎雄一, 樋口公嗣, 池田義之, 大石 充.
2. 発表標題 レンパチニブ導入時の高血圧症についての検討.
3. 学会等名 第5回 日本腫瘍循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 迫田 隆, 赤崎雄一, 徳重明央, 内門義博, 上坊翔太, 佐々木雄一, 川添 晋, 窪園琢郎, 池田義之, 宮原広典, 徳重浩一, 大石 充.
2. 発表標題 トリグリセリド-グルコースインデックスは動脈硬化発症の予測因子となりうる.
3. 学会等名 第70回 日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Akasaki Y, Kubozono T, Higuchi K, Ohishi M.
2. 発表標題 Relationships between anti hypertensive drugs and nocturia: a systematic review.
3. 学会等名 Joint Meeting of the European Society of Hypertension and International Society of Hypertension (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akasaki Y, Kubozono T, Sakoda T, Ikeda Y, Ohishi M.
2. 発表標題 The effect of health class on blood pressure status in Tarumizu city, Kagoshima prefecture obtained from home blood pressure measurement.
3. 学会等名 Joint Meeting of the European Society of Hypertension and International Society of Hypertension (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sakoda T, Akasaki Y, Kubozono T, Ikeda Y, Ohishi M.
2. 発表標題 Factor analysis of untreated hypertension from Tarumizu study.
3. 学会等名 Joint Meeting of the European Society of Hypertension and International Society of Hypertension (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Uchikado Y, Ikeda Y, Sasaki Y, Akasaki Y, Ohishi M.
2. 発表標題 Receptor association of lectin-like oxidized low-density lipoprotein scavenger receptor-1 with angiotensin II type 1 receptor followed by mitochondrial quality control is an innovative therapeutic concept for targeting vascular senescence induced by oxidized low-density lipoprotein.
3. 学会等名 The 19th International Symposium on Atherosclerosis (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kubozono T, Akasaki Y, Kawasoe S, Ojima S, Kawabata T, Ikeda Y, Ohishi M.
2. 発表標題 The relationship between day-to-day variability in home blood pressure and multiple organ function.
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 Kubozono T, Akasaki Y, Kawasoe S, Ojima S, Kawabata T, Yamaguchi S, Kuwahata S, Takenaka T, Ohishi M.
2. 発表標題 Day-to-day variability in home blood pressure has an independent association with NT-pro BNP not but with high-sensitivity troponin T.
3. 学会等名 第 85 回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kubozono T, Akasaki Y, Kawasoe S, Ojima S, Kawabata T, Yamaguchi S, Kuwahata S, Takenaka T, Ohishi M.
2. 発表標題 Day-to-day variability in home blood pressure is independently associated with liver stiffness and chronic kidney disease.
3. 学会等名 第 85 回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sasaki Y, Ikeda Y, Uchikado Y, Akasaki A, Ohishi M.
2. 発表標題 Estrogen induces Atg7-independent and Rab9-dependent mitophagy which dose not require mitochondrial fission and protects artery from senescence and atherosclerosis.
3. 学会等名 第 85 回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kawabata T, Kubozono T, Kawasoe S, Ojima S, Yamaguchi S, Akasaki Y, Kuwahata S, Takenaka T, Ohishi M.
2. 発表標題 Post-breakfast tooth brushing is independently associated with decreased risk of occurrence hypertension.
3. 学会等名 第 85 回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kawabata T, Kubozono T, Kawasoe S, Ojima S, Yamaguchi S, Akasaki Y, Kuwahata S, Takenaka T, Ohishi M.
2. 発表標題 Insufficient blood pressure control even with antihypertensive drug is independently associated with high arterial stiffness.
3. 学会等名 第 85 回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Uchikado Y, Ikeda Y, Sasaki Y, Akasaki Y, Ohishi M.
2. 発表標題 Angiotensin II type1 receptor /Raf/MEK axis facilitates vascular senescence via dual modification of mitochondrial dynamics and mitophagy.
3. 学会等名 第 85 回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 迫田 隆, 赤崎雄一, 川添 晋, 佐々木雄一, 内門義博, 池田義之, 大石 充.
2. 発表標題 高血圧発症のリスク因子: JSH2019とACC/AHA2017基準値における比較
3. 学会等名 第43回 日本高血圧学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内門義博, 池田義之, 佐々木雄一, 赤崎雄一, 大石 充.
2. 発表標題 AT1R阻害はLOX-1/AT1R 受容体連関によるRaf/MEK/ERK系を介したミトコンドリア質管理によりox-LDL誘発の血管老化を改善する.
3. 学会等名 第43回 日本高血圧学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 赤崎雄一.
2. 発表標題 心血管疾患とサルコペニア・フレイル.
3. 学会等名 第8回 日本サルコペニア・フレイル学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akasaki Y, Kubozono T, Ikeda Y, Sasaki Y, Uchikado Y, Kuwahata S, Takenaka T, Ohishi M.
2. 発表標題 The Effect of health class on blood pressure status in Tarumizu City, Kagoshima Prefecture obtained from home blood pressure measurement
3. 学会等名 第83回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kubozono T, Akasaki Y, Kawasoe S, Ojima S, Kawabata T, Kuwahata S, Takenaka T, Ohishi M
2. 発表標題 The relationship between home blood pressure and temperature in the general population.
3. 学会等名 第83回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kubozono T, Akasaki Y, Kawasoe S, Ojima S, Kawabata T, Kuwahata S, Takenaka T, Ohishi M
2. 発表標題 Clinical Significance of the Urinary Sodium-to-Potassium Ratio for Home Blood Pressure.
3. 学会等名 第83回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Uchikado Y, Ikeda Y, Sasaki Y, Akasaki Y, Ohishi M.
2. 発表標題 Angiotensin II type1 receptor modulates vascular senescence and arteriosclerosis via induction of mitochondrial fission and suppression of mitophagy.
3. 学会等名 第83回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Uchikado Y, Ikeda Y, Sasaki Y, Akasaki Y, Ohishi M.
2. 発表標題 Angiotensin II type1 receptor-mediated mitochondrial fission and suppression of mitophagy are crucial role in vascular senescence and arteriosclerosis.
3. 学会等名 Basic Cardiovascular Sciences 2020 Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Uchikado Y, Ikeda Y, Sasaki Y, Akasaki Y, Ohishi M.
2. 発表標題 Inhibition of Angiotensin II Type 1 Receptor induces dual modification of mitochondrial dynamics and mitophagy via inactivation of RAS/Raf/MEK pathway and contributes vascular anti-senescence.
3. 学会等名 The American Heart Association 's Scientific Sessions 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 赤崎雄一、窪園琢郎、牧迫飛雄馬、桑波田 聡、竹中俊宏、堀之内 貢子、山口親志、大石 充
2. 発表標題 健康教室が血圧へ与えた影響：鹿児島県垂水市における取り組み
3. 学会等名 第56回日本循環器予防学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計10件

1. 著者名 赤崎雄一, 大石 充	4. 発行年 2023年
2. 出版社 厚生労働省	5. 総ページ数 3
3. 書名 重症高血圧 重篤副作用疾患別対応マニュアル	

1. 著者名 赤崎雄一, 大石 充	4. 発行年 2023年
2. 出版社 一般社団法人 日本動脈硬化学会	5. 総ページ数 3
3. 書名 10その他のリスク合併時の管理, 10-2高血圧, 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド2023年版	

1. 著者名 赤崎雄一, 大石 充.	4. 発行年 2022年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 7
3. 書名 循環器内科	

1. 著者名 赤崎雄一, 大石 充	4. 発行年 2022年
2. 出版社 ライフメディコム	5. 総ページ数 5
3. 書名 カレントセラピー	

1. 著者名 赤崎雄一, 大石 充.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 ライフメディコム	5. 総ページ数 5
3. 書名 月刊カレントセラピー	

1. 著者名 赤崎雄一, 大石 充	4. 発行年 2021年
2. 出版社 大道学館出版部	5. 総ページ数 6
3. 書名 臨牀と研究	

1. 著者名 赤崎雄一, 宮田昌明	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日本動脈硬化学会	5. 総ページ数 2
3. 書名 News and Scope 2021: QA2104.	

1. 著者名 赤崎雄一, 大石 充	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本臨牀社	5. 総ページ数 6
3. 書名 日本臨牀 増刊号 高血圧学 上	

1. 著者名 赤崎雄一, 大石 充	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本臨牀社	5. 総ページ数 5
3. 書名 別冊 日本臨牀 循環器症候群 (第3版)	

1. 著者名 赤崎雄一, 大石 充	4. 発行年 2020年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 6
3. 書名 診断と治療	

〔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	池田 義之 (IKEDA YOSHIYUKI) (00573023)	鹿児島大学・医歯学域医学系・准教授 (17701)	
研究分担者	窪園 琢郎 (KUBOZONO TAKURO) (00598013)	鹿児島大学・医歯学域医学系・講師 (17701)	
研究分担者	大石 充 (OHISHI MITSURU) (50335345)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授 (17701)	
研究分担者	徳重 明央 (TOKUSHIGE AKIO) (70780287)	琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授 (18001)	

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