

令和 4 年 6 月 25 日現在

機関番号：11401

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2021

課題番号：20K21566

研究課題名（和文）収斂進化の概念を活用したACE2蛋白製剤による新しい循環器疾患治療薬の開発研究

研究課題名（英文）Development of a bacteria-derived ACE2-like enzyme as a therapeutics for treating cardiovascular diseases

研究代表者

久場 敬司（Kuba, Keiji）

秋田大学・医学系研究科・教授

研究者番号：10451915

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：微生物において収斂進化の概念に基づきACE2様酵素B38-CAPを見出したことから、大量生産にコストと時間のかかるACE2蛋白の代替えとなることが考えられた。そこで、迅速に大量調製可能なB38-CAPの治療応用を目的として研究を行った。具体的には、急性循環呼吸不全ならびにCOVID-19の動物モデルにおけるACE2様酵素B38-CAPの病態改善効果を検討した。その結果、B38-CAPが敗血症や誤嚥性肺炎による急性循環呼吸不全ならびにCOVID-19肺炎の重症化を阻止することが分かった。よって、ACE2様酵素を用いた急性循環不全、呼吸不全に対する実践的な治療技術の基盤を構築できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果により、ACE2様酵素B38-CAPを用いた心不全、ARDS/急性呼吸不全、敗血症やCOVID-19に対する治療への応用が期待できる。とりわけACE2酵素が大腸菌タンパク質生産系で調製し蛋白調製の効率化を図れることに加えて、他の蛋白製剤についてもジェネリック蛋白製剤の概念を応用することが期待される。

研究成果の概要（英文）：The discovery of the ACE2-like enzyme B38-CAP based on the concept of convergent evolution in microorganisms suggests that it can be an alternative to the recombinant ACE2 protein, which is costly and time-consuming for mass production. We thus conducted research for the therapeutic application of B38-CAP, which can be prepared in large quantities very quickly. Specifically, we investigated the therapeutic effects of ACE2-like enzyme B38-CAP in an animal model of acute cardiovascular respiratory failure and COVID-19. The results showed that B38-CAP prevented acute cardiovascular respiratory failure due to sepsis and aspiration pneumonia, as well as the aggravation of COVID-19 pneumonia. Therefore, we were able to establish the basis of practical treatment techniques for acute cardiovascular respiratory failure by using ACE2-like enzymes.

研究分野：薬理学

キーワード：ACE2 B38-CAP ARDS 心不全 SARS-CoV-2 COVID-19 敗血症 急性肺傷害

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

レニン-アンジオテンシン系 (RAS 系)は、アンジオテンシン変換酵素 (ACE)を介してアンジオテンシン (Ang II)を産生することにより血圧上昇や水分バランスを制御する一方で、高血圧や心不全などの増悪因子である。RAS 系を阻害する降圧剤として ACE 阻害剤やアンジオテンシン受容体拮抗薬が臨床で使われているが、Ang II を直接分解する薬物は未だ存在しない。アンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2)は 2000 年に発見された最初の ACE 相同遺伝子であり、Ang II をアンジオテンシン 1-7 (Ang 1-7)に分解する。ACE2 が高血圧や心不全などの循環器疾患あるいは急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)などの呼吸器疾患の病態を改善させる作用を持つことから、ACE2 組換え蛋白は既存の降圧剤に耐性を示す難治性疾患に対する治療薬として期待されている。ACE2 は、Ang II を Ang 1-7 に分解して RAS 系を負に調節するが、Ang II レベルを低下させると同時に、産生された Ang 1-7 が Mas 受容体を介して心血管保護的な作用をもたらす。私達の以前の研究から、ACE2 が SARS ウイルス感染や敗血症などで引き起こされる急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)/急性肺傷害に対して、RAS 系を負に調節することにより、肺保護的に作用し、呼吸不全を改善することが分かっていた (Nature 2005; Nat Med 2005)。また、私達は心不全病態において心血管作動ペプチド Apelin の下流で ACE2-Ang 1-7 経路が心機能改善作用をもたらすことも明らかにしていた (Circ Res 2007; J Clin Invest 2013; Cardiovasc Res 2017)。これらの知見に基づき、欧米においてヒト ACE2 組み換え蛋白による ARDS 治療の臨床試験が進められてきた。しかしながら、ACE2 蛋白には糖鎖付加が不可欠であるため、哺乳類細胞の蛋白質発現系で生産する必要があり、コストと時間がかかることが創薬開発や医療経済の点で問題となっていた。もし ACE2 蛋白を大腸菌の蛋白質発現系で生産することができれば、ACE2 の ARDS 治療応用を実現できることが期待される。

ところで、収斂進化とは、異なる生物種において独立の進化過程を経て同一の機能や表現型を獲得するという概念である。分子の収斂進化では、ヒトのキモトリプシンと細菌のナントウキナーゼという異なる種の蛋白質が、共通してセリンプロテアーゼの機能を獲得したことがよく知られている。ACE2 は微生物では保存されていないが、私達は微生物由来カルボキシペプチダーゼとヒト ACE2 の立体構造の *in silico* での比較解析から、Bacillus 属細菌由来の BS-CAP が ACE2 とよく似た立体構造をもつことを見出した。興味深いことに、活性中心のアミノ酸配置は ACE2 と BS-CAP で完全に一致していた。そこで、この BS-CAP ならびにその相同遺伝子 BA-CAP、B38-CAP について大腸菌の発現系で組換え蛋白を調製したところ、いずれも試験管内で Ang II を Ang 1-7 に変換したことから ACE2 活性を持つことが分かった。とりわけ B38-CAP の ACE2 活性は高く、Cl⁻イオン濃度依存性を示したことから、B38-CAP が生体内でも ACE2 活性を示すことが考えられた。本研究提案を申請後に研究が進み、本研究開始時には B38-CAP が実際にマウスの生体内で Ang II を分解することが分かり、さらに B38-CAP が降圧作用や心不全改善作用を示すことを明らかにすることができた (Nature Communications 2020)。また、本研究開始時には SARS-CoV-2 感染のパンデミックが勃発し、SARS-CoV-2 感染により ARDS が引き起こされることならびに ACE2 が SARS-CoV-2 の受容体であることが分かった。したがって、COVID-19 の ARDS に対する B38-CAP の治療効果を検討することが急務の課題となった。

2. 研究の目的

急性循環呼吸不全ならびに COVID-19 の動物モデルにおける ACE2 様酵素 B38-CAP の病態改善効果を明らかにすることにより、収斂進化の ACE2 蛋白製剤による循環器・呼吸器疾患の治療法を開発することを研究目的とする。

3. 研究の方法

(1) マウスの ARDS/急性肺傷害モデル

盲腸結紮穿刺 (CLP) の敗血症性腹膜炎モデルならびに塩酸吸引誘発 ARDS モデルにおける急性肺傷害に対する B38-CAP の治療効果を検討した。CLP モデルでは、麻酔下にマウスを開腹し盲腸を先端より 3/4 の位置で結紮し、18G 針を貫通させ、便を 0.5mm 露出させて盲腸を元に戻し閉腹した。手術後連日 B38-CAP (1 mg/kg) を腹腔内投与し生存率を解析した。また、急性肺傷害を評価するために CLP 手術後 6 時間、18 時間後に B38-CAP を投与し 24 時間後に肺組織を採取し、肺重量、W/D ratio、病理切片、サイトカイン mRNA 発現などの解析を行った。塩酸吸引誘発 ARDS モデルでは、麻酔下のマウスの頸部皮膚を切開し気管を露出させた上で 0.1N

HCl を気管内に注入し急性肺傷害を誘導した。CLP と同様に塩酸吸引後 6 時間、18 時間後に B38-CAP を投与し 24 時間後に肺組織を採取し、肺重量、W/D ratio、病理切片、サイトカイン mRNA 発現などの解析を行った。

(2) SARS-CoV-2 の Spike 蛋白による急性肺傷害悪化モデル

SARS-CoV-2 の Spike 蛋白について、組換え蛋白をヒト 293 細胞で発現させ、蛋白精製を行い調製した。麻酔下のハムスターにマウスと同様に 0.1N HCl を麻酔下に気管内注入し急性肺傷害を誘導し、同時に Spike 組換え蛋白を腹腔内に投与したところ、肺水腫、炎症細胞浸潤・出血が亢進し、サイトカインが上昇し、顕著な急性肺傷害の増悪を認めた。この時、肺組織における ACE2 蛋白の発現が減少し、血漿中のアンジオテンシン II 濃度が上昇したことから、Spike 蛋白がハムスター肺の ACE2 蛋白と結合し発現低下を誘導したことが確認された。

(3) SARS-CoV-2 感染による急性肺傷害モデル

麻酔下のハムスターの頸部皮膚を切開し気管を露出させた上で SARS-CoV-2 (2×10^3 TCID₅₀/body) を気管内に注入した。感染後、1 日 1 回 B38-CAP (1 mg/kg) を腹腔内投与した。感染後 4 日目に肺組織を採取して、ウイルス量の評価ならびに急性肺傷害の評価を行った。

(4) B38-CAP 組換え蛋白の毒性ならびに抗原性の検討

B38-CAP の臨床応用に向けて、マウスに慢性投与後の副作用、毒性について血清中の肝機能マーカー (AST, ALT) や腎機能マーカー (BUN, Cr) を測定した。また、B38-CAP 投与後のマウスの血清中の B38-CAP に対する抗体価を ELISA 法で測定した。

(5) B38-CAP 吸入療法による ARDS 治療の検討

マウスで塩酸吸引による急性肺傷害を誘導後、6 時間、18 時間後にエアロゾル発生器 (BUXCO 社) を用いて粒子径 4 ~ 6 μm の B38-CAP (2 mg/kg) を含むエアロゾルをマウスに吸入させた。

4. 研究成果

1) 各種の急性肺傷害モデルにおける B38-CAP の治療効果の検討

急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) における急性循環不全、呼吸不全に対する ACE2 様酵素 B38-CAP の効果を検討するために、マウスの盲腸結紮穿孔 (CLP) による敗血症性腹膜炎モデルならびに塩酸吸引による ARDS モデルで B38-CAP の治療効果を検討した。CLP により敗血症を誘導したマウスでは全身性の炎症に伴い ARDS を発症し、5 日以内にマウスは全例死亡したが、B38-CAP の投与は有意に生存率を改善した。CLP 後 48 時間の時点で解析を行ったところ、B38-CAP 投与群では、肺水腫や肺病理での炎症所見が顕著に改善していた (図 1)。また、塩酸吸引による ARDS モデルでも、B38-CAP 投与群では、肺水腫、肺の炎症ならびに炎症性サイトカインの産生が顕著に抑制され、呼吸機能の低下も有意に改善された。この時、内因性 ACE2 の発現を調べたところ、ARDS 肺では ACE2 蛋白の発現量が有意に減少していた。血漿中の Ang II を測定したところ、B38-CAP は ARDS による Ang II 濃度の上昇を顕著に低下させていたことから、B38-CAP の ACE2 活性が血管保護や血管透過性抑制により治療効果を発揮したと考えられた。

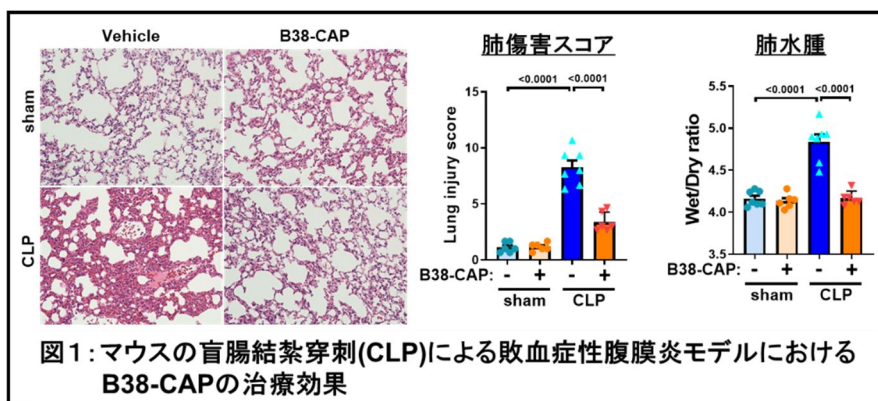


図 1: マウスの盲腸結紮穿孔 (CLP) による敗血症性腹膜炎モデルにおける B38-CAP の治療効果

2) SARS-CoV-2 の Spike 蛋白による急性肺傷害増悪に対する B38-CAP の治療効果の検討

COVID-19 肺炎重症化モデルとして、塩酸吸引と SARS-CoV-2 の Spike 蛋白による ARDS モデルの検討も進め、Spike 蛋白により ACE2 蛋白の発現が抑制されることを見出した。さらに、B38-CAP 組換え蛋白の毒性ならびに抗原性を検討したところ、血液中の肝機能や腎機能のマーカーに異常を認めず、マウス血清中の B38-CAP に対する抗体も検出できなかったことから、異種蛋白による毒性や免疫原性は低いと考えられた。

3) SARS-CoV-2 感染による急性肺傷害に対する B38-CAP の治療効果の検討

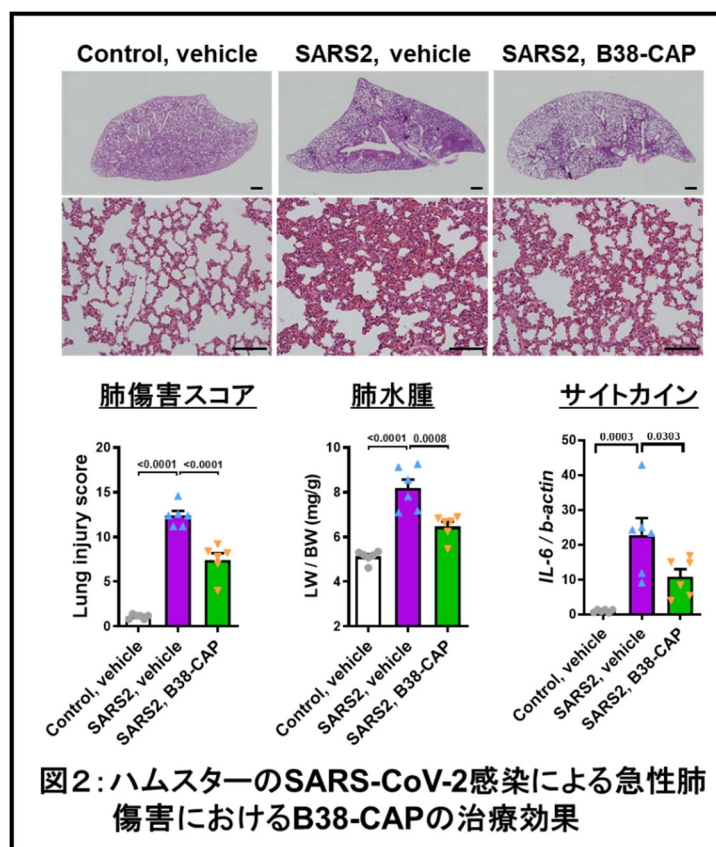
ACE2 様酵素 B38-CAP の治療応用の実践を目指すために、ハムスターの SARS-CoV-2 感染

による呼吸循環不全に対する効果を検討した。**SARS-CoV-2** 感染により急性肺傷害をきたし、サイトカイン発現上昇、炎症の悪化、肺循環不全による肺水腫が見られたが、これに対し **B38-CAP** 投与により **COVID-19** の急性肺傷害、循環不全を顕著に改善した (図 2) (**Nature Communications 2021**)。

4) **B38-CAP** の **ARDS** 治療応用に向けた吸入療法の検討

B38-CAP の全身投与による毒性や抗原性認められず、異種蛋白であることによる毒性や免疫原性は低いと考えられたが、実際のヒトへの全身投与では予想外の副作用が生じる可能性が考えられる。そこで、**B38-CAP** を全身投与ではなく呼吸器系の局所への吸入投与による呼吸不全の改善効果を検討した。塩酸吸引による誤嚥性肺炎を模倣した **ARDS** モデルで **B38-CAP** のエアロゾル吸入の治療効果を検討した。塩酸吸引による **ARDS** モデルにおいて、**B38-CAP** 吸入投与群のマウスでは、肺水腫、肺の炎症ならびに炎症性サイトカインの産生が顕著に抑制された (論文投稿準備中)。さらにハムスターの **SARS-CoV-2** 感染の **ARDS** モデルでも **B38-CAP** 吸入投与は病態改善効果を示した。

以上の結果から、**ACE2** 様酵素を用いた急性循環不全、呼吸不全に対する実践的な治療技術の基盤を構築できた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Fujishima N, Kohmaru J, Koyota S, Kuba K, Saga T, Omokawa A, Moritoki Y, Ueki S, Ishida F, Nakao S, Matsuda A, Ohta A, Tohyama K, Yamasaki H, Usuki K, Nakashima Y, Sato S, Miyazaki Y, Nannya Y, Ogawa S, Sawada K, Mitani K, Hirokawa M	4. 巻 11
2. 論文標題 Clonal hematopoiesis in adult pure red cell aplasia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-81890-5	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 Nakashima Akiko, Takeya Mitsue, Kuba Keiji, Takano Makoto, Nakashima Noriyuki	4. 巻 21
2. 論文標題 Virus database annotations assist in tracing information on patients infected with emerging pathogens	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Informatics in Medicine Unlocked	6. 最初と最後の頁 100442 ~ 100442
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.imu.2020.100442	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 Ogawa Mamoru, Ishihara Tomoaki, Isobe Yosuke, Kato Taiga, Kuba Keiji, Imai Yumiko, Uchino Yuichi, Tsubota Kazuo, Arita Makoto	4. 巻 34
2. 論文標題 Eosinophils promote corneal wound healing via the 12/15 lipoxygenase pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 12492 ~ 12501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202000483R	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 Takahashi Akinori, Suzuki Toru, Soeda Shou, Takaoka Shohei, Kobori Shungo, Yamaguchi Tomokazu, Mohamed Haytham Mohamed Aly, Yanagiya Akiko, Abe Takaya, Shigeta Mayo, Furuta Yasuhide, Kuba Keiji, Yamamoto Tadashi	4. 巻 3
2. 論文標題 The CCR4-NOT complex maintains liver homeostasis through mRNA deadenylation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 e201900494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lsa.201900494	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 Nagaki Yushi, Motoyama Satoru, Yamaguchi Tomokazu, Hoshizaki Midori, Sato Yusuke, Sato Teruki, Koizumi Yukio, Wakita Akiyuki, Kawakita Yuta, Imai Kazuhiro, Nanjo Hiroshi, Watanabe Hiroyuki, Imai Yumiko, Minamiya Yoshihiro, Kuba Keiji	4. 巻 25
2. 論文標題 m6A demethylase ALKBH5 promotes proliferation of esophageal squamous cell carcinoma associated with poor prognosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 547 ~ 561
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12792	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 Minato T, Hoshizaki M, Yamaguchi T, Nirasawa S, Asaka MN, Kamada H, Yuen KM, Kawaoka Y, Yasutomi Y, Imai Y, Kuba K, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 ACE2-like carboxypeptidase B38-CAP protects from SARS-CoV-2-induced lung injury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 researchsquare.com/article/rs-124634/v1	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) 10.21203/rs.3.rs-124634/v1	査読の有無 無
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 湊隆文, 久場敬司	4. 巻 38
2. 論文標題 新規微生物由来酵素B38-CAPはACE2活性により高血圧と心不全を改善する	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 2371-2374
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 無
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 久場敬司, 葦澤悟	4. 巻 78
2. 論文標題 微生物由来の新規ACE2様酵素による循環器疾患症状の改善	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BIOSCIENCE & INDUSTRY	6. 最初と最後の頁 512-513
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 無
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 久場敬司	4. 巻 36
2. 論文標題 種を超えて保存されたACE2様酵素B38-CAPの循環器疾患への治療応用	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 228-230
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 無
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 Shiimori Masami, Ichida Yu, Nukiwa Ryota, Sakuma Toshie, Abe Haruka, Kajitani Rei, Fujino Yuji, Kikuchi Akira, Kawamura Takeshi, Kodama Tatsuhiko, Toyooka Shinichi, Shirahige Katsuhiko, Schotta Gunnar, Kuba Keiji, Itoh Takehiko, Imai Yumiko	4. 巻 24
2. 論文標題 Suv4-20h2 protects against influenza virus infection by suppression of chromatin loop formation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 102660 ~ 102660
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.102660	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 Kim Kwang Su, Iwanami Shoya, Oda Takafumi, Fujita Yasuhisa, Kuba Keiji, Miyazaki Taiga, Ejima Keisuke, Iwami Shingo	4. 巻 4
2. 論文標題 Incomplete antiviral treatment may induce longer durations of viral shedding during SARS-CoV-2 infection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 e202101049
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lisa.202101049	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 Asaka Masamitsu N., Utsumi Daichi, Kamada Haruhiko, Nagata Satoshi, Nakachi Yutaka, Yamaguchi Tomokazu, Kawaoka Yoshihiro, Kuba Keiji, Yasutomi Yasuhiro	4. 巻 6
2. 論文標題 Highly susceptible SARS-CoV-2 model in CAG promoter-driven hACE2-transgenic mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e152529
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.152529	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 Yamaguchi T, Hoshizaki M, Minato T, Nirasawa S, Asaka MN, Niiyama M, Imai M, Uda A, Chan JF, Takahashi S, An J, Saku A, Nukiwa R, Utsumi D, Kiso M, Yasuhara A, Poon VK, Chan CC, Fujino Y, Motoyama S, Nagata S, Penninger JM, Kamada H, Yuen KY, Kamitani W, Maeda K, Kawaoka Y, Yasutomi Y, Imai Y, Kuba K.	4. 巻 12
2. 論文標題 ACE2-like carboxypeptidase B38-CAP protects from SARS-CoV-2-induced lung injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 6791
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-27097-8	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 該当する

1. 著者名 Kuba Keiji, Yamaguchi Tomokazu, Penninger Josef M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) in the Pathogenesis of ARDS in COVID-19	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 732690
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.732690	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 久場敬司	4. 巻 53
2. 論文標題 COVID-19の発症機序	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 心臓.	6. 最初と最後の頁 665-670
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 無
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 久場敬司	4. 巻 278
2. 論文標題 種間で保存されたACE2様酵素B38-CAPによる高血圧・心不全の改善作用	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 978-979
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 無
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 久場敬司	4. 巻 11
2. 論文標題 SARS-CoV2とRAS/ACE2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Thrombosis Medicine	6. 最初と最後の頁 32-36
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 無
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11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 山口 智和, 鈴木 享, 佐藤 輝紀, 高橋 明格, 山本 雅, 今井 由美子, 久場 敬司
2. 発表標題 CCR4-NOT Deadenylase Complex Controls the Expression of Autophagy Genes and Prevents Atg7-Dependent Cell Death in the Heart
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 Tomokazu Yamaguchi, Takafumi Minato, Midori Hoshizaki, Masamitsu N Asaka, Satoru Nirasawa, Mayumi Niiyama, Masaki Imai, Saori Takahashi, Daichi Utsumi, Jianbo An, Satoshi Nagata, Haruhiko Kamada, Yoshihiro Kawaoka, Yasuhiro Yasutomi, Yumiko Imai, Keiji Kuba
2. 発表標題 Suppression of SARS-CoV-2-induced lung injury by ACE2-like carboxypeptidase B38-CAP in COVID-19 mouse model
3. 学会等名 第94回 日本薬理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 久場敬司
2. 発表標題 ACE2酵素活性によるCOVID-19急性肺傷害の治療
3. 学会等名 第5回理論免疫学ワークショップ
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 久場敬司
2. 発表標題 呼吸循環器疾患とRNA制御因子
3. 学会等名 Cardiology Research & Clinical seminar
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yushi Nagaki, Keiji Kuba
2. 発表標題 m6A demethylase ALKBH5 promotes proliferation of esophageal squamous cell carcinoma associated with poor prognosis.
3. 学会等名 第79回 日本癌学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 湊 隆文, 山口 智和, 佐藤 輝紀, 葦澤 悟, 今井 由美子, 高橋 砂織, 渡邊 博之, 久場 敬司
2. 発表標題 微生物由来のACE2様酵素B38-CAPはマウスにおける 心臓のリモデリングと機能不全を改善する
3. 学会等名 第71回 日本薬理学会北部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Teruki Sato, Takafumi Minato, Satoru Nirasawa, Tomokazu Yamaguchi, Hiroyuki Watanabe, Yumiko Imai, Saori Takahashi, Keiji Kuba
2. 発表標題 B38-CAP is a bacteria-derived carboxypeptidase which resembles SARS-CoV-2 receptor ACE2 enzyme activity and suppresses hypertension and cardiac dysfunction in mice
3. 学会等名 NIPS International meeting, HOLISTIC UNDERSTANDING OF CARDIOVASCULAR SYSTEM BY MECHANISTIC ANALYSIS OF PHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 久場敬司
2. 発表標題 循環器疾患におけるCCR4-NOT複合体によるRNA制御ネットワークの解析
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 久場敬司
2. 発表標題 SARS-CoV-2の感染・病態におけるウイルス 宿主間相互作用
3. 学会等名 第94回 日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 久場敬司
2. 発表標題 ACE2酵素B38-CAPの循環呼吸器疾患への治療応用
3. 学会等名 創薬薬理フォーラム第69回談話会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山口智和, 星崎みどり, 湊隆文, 菲澤悟, 浅賀正充, 新山真由美, 安健博, 永田諭志, 鎌田春彦, 神谷巨, 河岡義裕, 保富康宏, 今井由美子, 久場敬司
2. 発表標題 アンジオテンシン変換酵素2(ACE2) 酵素活性によるCOVID-19急性肺傷害の改善
3. 学会等名 第31回 日本循環薬理学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 原核微生物由来ポリペプチドを含有する肺損傷および障害を処置または予防するための医薬組成物	発明者 久場敬司、今井由美子	権利者 秋田大学
産業財産権の種類、番号 特許、270717	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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			
中国	The University of Hong Kong			