

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H04825

研究課題名（和文）ミトコンドリアが制御する心組織恒常性維持機構解明と心疾患治療への応用

研究課題名（英文）Elucidation of cardiac tissue homeostatic mechanism controlled by mitochondria and development of novel therapeutic strategies for heart disease

研究代表者

尾池 雄一（Oike, Yuichi）

熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・教授

研究者番号：90312321

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 32,500,000円

研究成果の概要（和文）：心臓組織の応答・修復機構とその変容による心疾患発症の分子機構は十分に解明されていない。本研究により、心筋細胞のミトコンドリアの量・質の変容が、心臓組織の応答変容による病的な心筋細胞肥大と心線維化を促進し、心疾患発症に繋がることが示唆された。さらに、加齢や圧負荷によって心筋細胞における新規long non-coding RNA Carenの発現量が低下することで、その心保護作用が減弱し、心筋細胞におけるミトコンドリア生合成低下やDNA損傷応答活性化が促進され、心不全の発症・進展に繋がることが解明した。また、心筋細胞へのCaren発現補充が、心不全の新規治療戦略として有用であることも示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢社会を迎えた本邦では、今後、心不全患者のさらなる増加が予想されており、その対策が重要な課題となっている。本研究により、心筋ミトコンドリアの量・質が心臓組織の応答・修復機構と密接に関連しており、その変容が心不全発症に繋がること、心筋ミトコンドリアの量の制御に対する介入が、心不全の治療戦略として有用であることが示唆された。本研究成果は、十分に解明されていなかった心臓組織の応答・修復機構とその変容による心疾患発症の分子機構の解明といった学術的意義のみならず、心不全の克服による持続的な健康長寿社会の実現の観点から、その成果は新規心不全治療法の開発に向けた基盤研究として重要な意義を持つものである。

研究成果の概要（英文）：The molecular mechanisms underlying heart failure development caused by the alternations of cardiac adaptive remodeling are not fully elucidated. In this study, we showed that alternations in control of cardiac mitochondrial quantity and quality cause pathologic cardiomyocyte hypertrophy and cardiac fibrosis and subsequent development of heart failure. Furthermore, we found that aging and pressure overload decrease the expression of a novel long non-coding RNA Caren in cardiomyocytes. Decreased Caren expression accelerates decline in mitochondrial biogenesis and activation of DNA damage responses in cardiomyocytes and leads to development and progression of heart failure, suggesting that Caren exhibits the cardioprotective effects. In addition, we demonstrated that adeno-associated virus (AAV)-mediated gene delivery of Caren to cardiomyocytes could be a novel therapeutic strategy for heart failure.

研究分野：代謝・循環病態学、分子遺伝学

キーワード：ミトコンドリア 心組織恒常性

## 1. 研究開始当初の背景

組織・臓器では、内的・外的ストレスに応答して細胞内のシグナルや代謝が変化し、様々な細胞間相互作用に起因する組織応答・修復が生じることで、恒常性が維持されている。一方、この恒常性が変容・破綻すると多彩な疾患の発症に繋がる。骨格筋や肝臓などの組織・臓器の修復では、損傷部位の実質細胞の分裂・増殖、及び幹細胞システム活性化に伴う実質細胞の供給、さらに実質-間質細胞間相互作用に起因する線維化が促進され、損傷部位が修復される。心臓においても心筋幹細胞が存在し、組織修復に寄与するという知見が多数報告されていたが、その多くは再現性が得られず、現在、心臓では幹細胞システムに基づく組織修復機構は存在しないということが共通認識である。心臓以外の組織では、幹細胞システムに依存した組織修復が生じることに加え、その動き（機能）を低下させることで応答・修復を行うことが可能である。しかし、心臓は生命維持に必須の臓器であるため、動き続けながら迅速に修復する必要があり、動き続ける故に大量のATPを必要とする心筋細胞は、ミトコンドリア機能に強く依存する。また心筋細胞は分裂・増殖できないため、内的・外的ストレスに対して肥大化で応答 (adaptive remodeling) し、その後、心筋-間質細胞間もしくは間質-間質細胞間の相互作用に起因する線維化 (maladaptive remodeling) が生じる。しかし、心線維化が進行すると心機能が低下し、心疾患発症に繋がる。心臓組織の応答・修復機構は、他の組織にはない特殊性を有しているが、その詳細な機序は十分に解明されていない。

ミトコンドリア機能は、ストレスに対して数・質・形態を適切に変化させるミトコンドリア恒常性 (mitochondrial homeostasis/マイトスタシス) 機構により制御される。マイトスタシス制御には、(1) 量の制御 (ミトコンドリア生合成、マイトファジーによる分解) と (2) 質の制御 (融合/分裂、クリステ形成、マイトファジー、ミトコンドリア膜脂質制御、オルガネラ間相互作用) が存在する。心臓組織では、このようなマイトスタシス制御による心筋細胞のエネルギー代謝とこれに基づく間質細胞との細胞間相互作用の制御を介した応答・修復 (adaptive remodeling) が組織の恒常性維持に重要であり、マイトスタシス制御の変容・破綻が心臓組織の応答変容による病的な心筋細胞肥大と心線維化 (maladaptive remodeling) を促進し、心疾患発症に繋がると考えられるが、その詳細な分子機構については十分に解明されていない。

我々は、これまでに、組織修復因子として同定したアンジオポエチン様因子2 (ANGPTL2) が、生理的役割として様々なストレスに起因する組織の損傷を修復し、組織恒常性維持に寄与することを解明した。また、心臓組織の応答・修復における ANGPTL2 の機能を検討し、心不全患者の心筋細胞において ANGPTL2 発現が上昇していること、圧負荷ストレスや加齢による心筋細胞での ANGPTL2 過剰産生が、ミトコンドリア代謝機能の減弱による心筋細胞肥大と心線維化を引き起こし、心不全の発症を促進すること、ANGPTL2 産生阻害がミトコンドリア代謝機能低下を抑制し、心保護効果をもたらすことを解明した (参考文献 1)。以上より、ミトコンドリア代謝制御が、心臓組織の応答・修復に強く関連することが示唆され、マイトスタシス制御への介入による心筋細胞のエネルギー代謝の正常化が、心臓組織の応答・修復に重要であると考えられた。

## 2. 研究の目的

正常なマイトスタシス制御下の心筋細胞-間質細胞間相互作用では、心臓組織の適正な応答・修復 (adaptive remodeling) により恒常性が維持されるが、マイトスタシス制御不全により病的に肥大化した心筋細胞や細胞死を起こした心筋細胞に由来する代謝産物や分泌因子が、心筋細胞-間質細胞間相互作用を変容させることで、心臓組織の応答・修復を破綻させ (maladaptive remodeling)、心疾患発症を促進することが想定される。さらに、マイトスタシス制御への介入による心筋細胞のエネルギー代謝の正常化により、心筋細胞の質や肥大化の改善と代謝産物/分泌因子の変化が生じ、細胞間相互作用を改善させることで、心臓組織の修復 (reverse remodeling) を可能にすると考えられる。本研究では、未だ十分に解明が進んでいない心臓組織の応答・修復機構とその変容による心疾患発症の分子機構を心筋細胞のマイトスタシス制御とその変容・破綻の観点から解明し、その制御戦略の創出による応用開発を目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 圧負荷及び運動負荷マウスモデルを用いた心臓組織の応答・修復機構の解析

野生型マウスを用いて、大動脈縮窄 (TAC) による圧負荷マウスモデル、及び小動物用トレッドミルでの強制走行による運動負荷マウスモデルを作製した。各モデルマウスの心臓組織を用い、組織学的解析や電子顕微鏡解析を実施した。また、心臓組織を用いた心不全や心線維化マーカー、マイトスタシス関連遺伝子の発現解析、ミトコンドリア DNA (mtDNA) の定量解析を行った。さらに、心臓組織より単離した心筋ミトコンドリアを用い、細胞外フラックスアナライザーによる呼吸機能解析を行った。

### (2) 圧負荷誘導性心不全マウスモデルを用いたマイトスタシス変容と心不全発症の機構解明

野生型マウス及びマイトスタシス制御や心臓組織の応答・修復に関連する因子の遺伝子改変マウス (Caren KO、Caren Tg、及び Hint1 ヘテロ KO マウス) を用いて TAC による圧負荷心不全

マウスモデルを作製した。小動物用エコーを用い、作製したモデルマウスの心機能解析を行った。さらに、上記項目と同様に、心臓組織を用い、組織学的解析や電子顕微鏡解析を行うとともに、心不全や心線維化マーカー、マイトスタシス関連遺伝子の発現解析、mtDNA の定量解析、単離心筋ミトコンドリアを用いた呼吸機能解析を行った。また、ウエスタンブロッティング解析により、DNA 損傷応答経路の活性化や関連するタンパク質の発現解析を行った。マイトスタシス制御や心臓組織の応答・修復に関連することを見出した Caren の標的分子を同定するため、Caren KO 及び Caren Tg マウスの心臓組織を用いてプロテオーム解析を行った。標的分子として同定した Hint1 タンパク質の発現制御メカニズムを検討するため、*in vitro* 転写・翻訳システムを用い、Caren による Hint1 の翻訳制御を検討した。

### (3) 心臓組織の応答・修復の変容に対するマイトスタシス制御介入の効果検証

Caren がミトコンドリア生合成を促進すること、その発現が圧負荷や心不全発症により低下することから、心筋細胞への Caren 発現補充が、マイトスタシス制御への介入戦略になると考えられた。そこで、野生型マウスを用いて作製した圧負荷誘導性心不全モデルマウスに、心筋への感染の指向性を有するアデノ随伴ウイルス (AAV6) を用い、Caren もしくはコントロールとして GFP を発現させる遺伝子治療を行なった。AAV6 を投与後、経時的に小動物用エコーにより心機能の評価を行った。また、心臓組織を用い、組織学的解析、心不全や心線維化マーカー、マイトスタシス関連遺伝子の発現解析、DNA 損傷応答経路関連因子のウエスタンブロッティング解析を実施した。

## 4. 研究成果

マウスにおいて、TAC による圧負荷や運動負荷を与え、心臓組織の応答・修復の差異について検討を行った。その結果、いずれの場合も心筋細胞の肥大化が認められたが、圧負荷による心筋細胞肥大は、心線維化を伴い心機能低下 (心不全) や心不全マーカー遺伝子の発現上昇に繋がるのに対し、運動負荷による心筋細胞肥大では、心線維化は認めず心機能低下には至らないことを確認した。次に、マイトスタシス制御と各負荷に対する心臓組織の応答・修復の差異との関連を検討するため、各負荷を与えた心臓組織の電子顕微鏡解析を行った。運動負荷により肥大した心筋細胞では、ミトコンドリアの形態に影響は認められなかったが、圧負荷により肥大した心筋細胞では、クリステの密度が低下するなど、ミトコンドリアの構造異常が認められることを見出した。さらに、運動負荷を行ったマウスでは、コントロールマウスに比べ、心臓組織におけるミトコンドリア生合成に寄与する PGC-1 $\alpha$  の発現上昇及び mtDNA の増加が認められ、ミトコンドリア生合成が亢進していることが示唆された。また、心筋ミトコンドリアの呼吸機能を解析したところ、運動負荷を行ったマウスでは、呼吸機能が亢進することが明らかとなった。逆に、圧負荷を行ったマウスでは、コントロールマウスに比べ、ミトコンドリア生合成及び呼吸機能の低下が認められた。以上より、心筋細胞のミトコンドリアの量・質の変容が、心臓組織の応答変容による病的な心筋細胞肥大と心線維化を促進し、心疾患発症に繋がることが示唆された。

我々は、心臓に豊富に発現する新規 long non-coding RNA (lncRNA) Caren の発現量が、心不全発症につながる加齢や高血圧などの圧負荷によるストレスによって減少することを明らかにした (参考文献 2)。マイトスタシスの変容が誘導される圧負荷時における Caren 発現低下の意義を検討するため、全身で Caren を KO した (Caren KO) マウスまたは全身で高発現する Tg (Caren Tg) マウスを用い、圧負荷誘導性心不全マウスモデルを作製し、検討を行った。その結果、KO マウスでは、野生型マウスに比べ、心機能低下、病的な心筋細胞肥大、心線維化の増悪が認められた。さらに、KO マウスでは、野生型マウスに比べ、心筋ミトコンドリアの呼吸機能が低下していることが明らかとなった。一方、Caren Tg マウスでは、野生型マウスに比べ、心機能低下、病的な心筋細胞肥大、心線維化が抑制され、心不全発症に対して抵抗性を示すことが明らかとなった。また、Tg マウスの心臓組織では、ミトコンドリア生合成因子 TFAM の発現が亢進し、mtDNA 量が増加していたことから、Caren がミトコンドリア生合成を促進することが明らかとなった (参考文献 2)。

Caren の作用機序として、ミトコンドリア生合成促進以外の機能を検討するため、Caren KO マウスと Tg マウスの心臓組織を用いたプロテオーム解析を行った。その結果、DNA 損傷応答の鍵因子である ATM の活性化に関わることが報告されている Hint1 の発現が、KO マウスで増加していることを見出した。心筋細胞における DNA 損傷応答活性化は、心機能低下に繋がる慢性炎症を誘導することが報告されている。実際、圧負荷誘導性心不全マウスモデルでは、心臓組織において ATM が活性化しており、Caren Tg マウスでは、ATM 活性化が抑制され、Caren KO マウスでは亢進していた。また、Hint1 ヘテロ KO マウスを用いて圧負荷誘導性心不全マウスモデルを作製すると、野生型マウスに比べ、心機能低下、病的な心筋細胞肥大、心線維化が抑制され、ATM 活性化も抑制された。さらに、我々は、Caren による Hint1 の発現制御機構として、Caren が Hint1 mRNA と相互作用することで、その翻訳を阻害していることも明らかにした (参考文献 2)。

以上より、Caren が心保護作用を有しており、加齢や圧負荷によって心筋細胞におけるCarenの発現量が低下することで、Carenによるミトコンドリア生合成促進やHint1翻訳阻害によるDNA損傷応答活性化抑制といった心保護作用が減弱し、心筋細胞におけるマイトスタシスの変容とこれに伴う心臓組織の応答変容が、心不全の発症・進展に繋がることが明らかとなった(図1、参考文献2)。

心不全においては、心臓組織におけるCaren発現低下とこれに伴うミトコンドリア生合成低下が認められたことから、マイトスタシス制御への介入戦略として、心筋細胞でのCaren発現補充によるエネルギー代謝の正常化が有効ではないかと考えられた。そこで、圧負荷誘導性心不全マウスモデルにおいて、AAV6を用い心筋細胞でのCarenの発現補充を行った。その結果、コントロールのAAV6を投与したマウスに比べ、心機能低下、病的な心筋細胞肥大、心線維化が抑制され、TFAMの発現上昇、DNA損傷応答活性化の抑制も認められた。以上より、マイトスタシス制御への介入戦略として、ミトコンドリア生合成の促進が有用であり、変容した心臓組織の応答・修復機構を改善することが可能であると考えられた(参考文献2)。

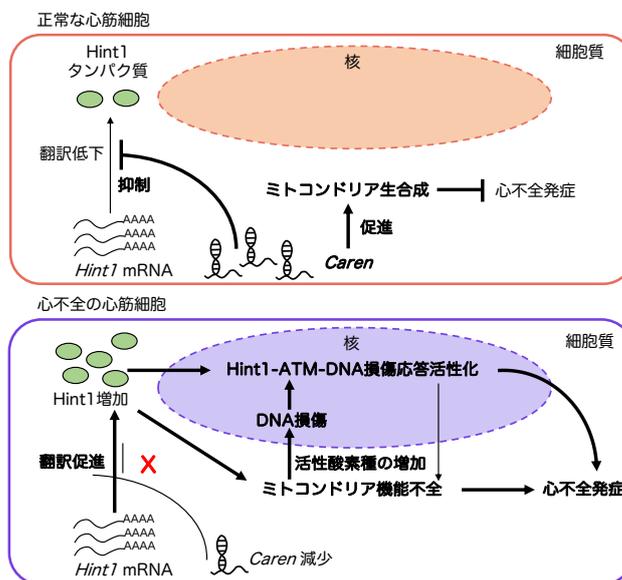


図1 Carenを介したマイトスタシス制御とその変容による心不全発症機構

への介入戦略として、心筋細胞でのCaren発現補充によるエネルギー代謝の正常化が有効ではないかと考えられた。そこで、圧負荷誘導性心不全マウスモデルにおいて、AAV6を用い心筋細胞でのCarenの発現補充を行った。その結果、コントロールのAAV6を投与したマウスに比べ、心機能低下、病的な心筋細胞肥大、心線維化が抑制され、TFAMの発現上昇、DNA損傷応答活性化の抑制も認められた。以上より、マイトスタシス制御への介入戦略として、ミトコンドリア生合成の促進が有用であり、変容した心臓組織の応答・修復機構を改善することが可能であると考えられた(参考文献2)。

<参考文献>

1. Tian Z, Miyata K, Kadomatsu T, Horiguchi H, Fukushima H, Tohyama S, Ujihara Y, Okumura T, Yamaguchi S, Zhao J, Endo M, Morinaga J, Sato M, Sugizaki T, Zhu S, Terada K, Sakaguchi H, Komohara Y, Takeya M, Takeda N, Araki K, Manabe I, Fukuda K, Otsu K, Wada J, Murohara T, Mohri S, Yamashita JK, Sano M, Oike Y. ANGPTL2 activity in cardiac pathologies accelerates heart failure by perturbing cardiac function and energy metabolism. *Nat Commun* 7:13016, 2016.
2. Sato M, Kadomatsu T, Miyata K, Warren J, Tian Z, Zhu S, Horiguchi H, Makaju A, Bakhtina A, Morinaga J, Sugizaki T, Hirashima K, Yoshinobu K, Imasaka M, Araki M, Komohara Y, Wakayama T, Nakagawa S, Franklin S, Node K, Araki K, Oike Y. The lncRNA *Caren* antagonizes heart failure by inactivating DNA damage response and activating mitochondrial biogenesis. *Nat Commun* 12: 2529, 2021.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 22件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 18件）

1. 著者名 Horiguchi H, Kadomatsu T, Yamashita T, Yumoto S, Horino T, Sato M, Terada K, Miyata K, Ichigozaki Y, Kimura T, Fukushima S, Moroishi T, Oike Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 Tumor stroma-derived ANGPTL2 potentiates immune checkpoint inhibitor efficacy.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancer Gene Ther	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/s41417-024-00757-9	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 Kadomatsu T, Hara T, Kurahashi R, Horiguchi H, Morinaga J, Miyata K, Kurano S, Kanemaru H, Fukushima S, Araki K, Baba M, Linehan M W, Kamba T, Oike Y.	4. 巻 17
2. 論文標題 ANGPTL2-mediated epigenetic repression of MHC-I in tumor cells accelerates tumor immune evasion.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Mol Oncol	6. 最初と最後の頁 2637-2658
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/1878-0261.13490	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 Morinaga J, Kadomatsu T, Oike Y et al.	4. 巻 43
2. 論文標題 Plasma ANGPTL8 levels and risk for secondary cardiovascular events in Japanese patients with stable coronary artery disease receiving statin therapy.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Arterioscler Thromb Vasc Biol	6. 最初と最後の頁 1549-1559
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/ATVBAHA.122.318880	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, Nakagami H, Hayashi H, Okadome Y, Matsunaga E, Kadomatsu T, Horiguchi H, Sato M, Sugizaki T, Miyata K, Torigoe D, Mukoyama M, Morishita R, Oike Y.	4. 巻 8
2. 論文標題 Efficacy and safety in mice of repeated, lifelong administration of an ANGPTL3 vaccine.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 npj Vaccines	6. 最初と最後の頁 168
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41541-023-00770-3	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 Horiguchi H, Kadomatsu T, Yamashita T, Yumoto S, Terada K, Sato M, Morinaga J, Miyata K, Oike Y.	4. 巻 6
2. 論文標題 ANGPTL2 promotes immune checkpoint inhibitor-related murine autoimmune myocarditis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Commun Biol	6. 最初と最後の頁 965
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-023-05338-4	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 Murakami Y, Wei F Y, Kawamura Y, Horiguchi H, Kadomatsu T, Miyata K, Miura K, Oike Y, Ando Y, Ueda M, Tomizawa K, Chujo T.	4. 巻 6
2. 論文標題 NSUN3-mediated mitochondrial tRNA 5-formylcytidine modification is essential for embryonic development and respiratory complexes in mice.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Commun Biol	6. 最初と最後の頁 307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-023-04680-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 Takami D, Abe S, Shimba A, Asahi T, Cui G, Tani-Ichi S, Hara T, Miyata K, Ikutani M, Takatsu K, Oike Y, Ikuta K.	4. 巻 35
2. 論文標題 Lung group 2 innate lymphoid cells differentially depend on local IL-7 for their distribution, activation, and maintenance in innate and adaptive immunity-mediated airway inflammation.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Int Immunol	6. 最初と最後の頁 513-530
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxad029	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 Terada K, Endo M, Kiyonari H, Takeda H, Oike Y.	4. 巻 239
2. 論文標題 Loss of Dj2 accompanies pH deviation in lysosomes and lysosome-related organelles.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 J Cell Physiol	6. 最初と最後の頁 e31174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcp.31174	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 Namba N, Kuwahara T, Kondo Y, Fukusaki K, Miyata K, Oike Y, Irie T, Ishitsuka Y.	4. 巻 686
2. 論文標題 Fasudil inhibits the expression of C/EBP homologous protein to protect against liver injury in acetaminophen-overdosed mice.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 149166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2023.149166	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 Okadome Y, Morinaga J, Yamanouchi Y, Matsunaga E, Fukami H, Kadomatsu T, Horiguchi H, Sato M, Sugizaki T, Hayata M, Sakaguchi T, Hirayama R, Ishimura T, Kuwabara T, Usuku K, Yamamoto T, Mukoyama M, Suzuki R, Fukui T, and Oike Y	4. 巻 27
2. 論文標題 Increased numbers of pre-operative circulating monocytes predict risk of developing cardiac surgery-associated acute kidney injury in conditions requiring cardio pulmonary bypass.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol	6. 最初と最後の頁 329-339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-022-02313-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 Horiguchi H, Kadomatsu T, Yumoto S, Masuda T, Miyata K, Yamamura S, Sato M, Morinaga J, Ohtsuki S, Baba H, Moroishi T, and Oike Y	4. 巻 41
2. 論文標題 Tumor cell-derived ANGPTL2 promotes -catenin-driven intestinal tumorigenesis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 4028-4041
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-022-02405-8	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 Zhao W, Morinaga J, Ukawa S, Endo M, Yamada H, Kawamura T, Wakai K, Tsushita K, Ando M, Suzuki K, Oike Y, and Tamakoshi A	4. 巻 77
2. 論文標題 Plasma angiopoietin-like protein 2 levels and mortality risk among younger-old Japanese people: a population-based case-cohort study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Gerontol A Biol Sci Med Sci	6. 最初と最後の頁 1150-1158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/gerona/glac017	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 G, Oike Y, and Ikuta K et al.	4. 巻 7
2. 論文標題 A Circulating Subset of iNKT Cells Mediates Antitumor and Antiviral Immunity.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Immunol	6. 最初と最後の頁 eabj8760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciimmunol.abj8760	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 Yoshizawa T, Sato Y, Sobuz U.S, Mizumoto T, Tsuyama T, Karim Md.F, Miyata K, Tasaki M, Yamazaki M, Kaiba Y, Araki N, Araki E, Kajimura S, Oike Y, Braun T, Bober E, Auwerx J, and Yamagata K.	4. 巻 13
2. 論文標題 SIRT7 suppresses energy expenditure and thermogenesis by regulating brown adipose tissue functions in mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 7439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-35219-z	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 Mizumoto T, Yoshizawa T, Sato Y, Ito T, Tsuyama T, Satoh A, Araki S, Tsujita K, Tamura M, Oike Y, and Yamagata K.	4. 巻 11
2. 論文標題 SIRT7 deficiency extends lifespan in male mice with an increase of fibroblast growth factor 21.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 3609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11223609	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 Funasaki S, Mehanna S, Wenjuan Ma, Nishizawa H, Kamikubo Y, Sugiyama H, Ikeda S, Motoshima T, Hasumi H, Linehan M W, Schmidt S L, Ricketts C, Suda T, Oike Y, Kamba T, and Baba M	4. 巻 113
2. 論文標題 Targeting chemoresistance in Xp11.2 translocation renal cell carcinoma using a novel polyamide-chlorambucil conjugate.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 2352-2367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15364	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 Sato M, Kadomatsu T, Miyata K, Warren J, Tian Z, Zhu S, Horiguchi H, Makaju A, Bakhtina A, Morinaga J, Sugizaki T, Hirashima K, Yoshinobu K, Imasaka M, Araki M, Komohara Y, Wakayama T, Nakagawa S, Franklin S, Node K, Araki K, Oike Y	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 Nat Commun	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 該当する

1. 著者名 Horiguchi H, Kadomatsu T, Miyata K, Terada K, Sato M, Torigoe D, Morinaga J, Toshiro Moroishi, Oike Y	4. 巻 40
2. 論文標題 Stroma-derived ANGPTL2 establishes an anti-tumor microenvironment during intestinal tumorigenesis.	5. 発行年 2021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 Fukami H, Morinaga J, Nakagami H, Hayashi H, Okadome Y, Matsunaga E, Kadomatsu T, Horiguchi H, Sato M, Sugizaki T, Kuwabara T, Miyata K, Mukoyama M, Morishita R, Oike Y	4. 巻 2
2. 論文標題 Vaccine targeting ANGPTL3 ameliorates dyslipidemia and associated diseases in mouse models of obese dyslipidemia and familial hypercholesterolemia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Rep Med	6. 最初と最後の頁 100446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xcrm.2021.100446	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 Okadome Y, Morinaga J, Fukami H, Hori K, Ito T, Sato M, Miyata K, Kuwabara T, Mukoyama M, Suzuki R, Tsunoda R, Oike Y	4. 巻 3
2. 論文標題 Hyperglycemia and Thrombocytopenia: combinatorial risks of increased mortality in patients with acute myocardial infarction undergoing venous-arterial extracorporeal membrane oxygenation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circ Rep	6. 最初と最後の頁 707-715
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-21-0043	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 Jang Y, Heo J Y, Lee M J, Zhu J, Seo C, Go D H, Yoon S K, Date Y, Oike Y, Sohn J-W, Shong M, Kweon G R.	4. 巻 22
2. 論文標題 Angiopoietin-Like Growth Factor Involved in Leptin Signaling in the Hypothalamus.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 980-987
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22073443	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 Tanaka C, Kurose S, Morinaga J, Takao N, Miyauchi T, Tsutsumi H, Shiojima I, Oike Y, Kimura Y.	4. 巻 62
2. 論文標題 Serum angiopoietin-like protein 2 and NT-pro BNP levels and their associated factors in patients with chronic heart failure participating in a phase III cardiac rehabilitation program.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int Heart J	6. 最初と最後の頁 980-987
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.21-106	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 Takeshita Y, Motohara T, Kadomatsu T, Doi T, Obayashi K, Oike Y, Katabuchi H, Endo M.	4. 巻 561
2. 論文標題 Angiopoietin-like protein 2 decreases peritoneal metastasis of ovarian cancer cells by suppressing anoikis resistance.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Bioph Res Commun	6. 最初と最後の頁 26-32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.05.008	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39件 (うち招待講演 22件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 尾池 雄一
2. 発表標題 心血管疾患の分子基盤解明
3. 学会等名 第11回 NCVC Seminar Series (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 尾池 雄一
2. 発表標題 Exosome による再生医療・抗加齢医療の可能性 ~マウスでの検証~
3. 学会等名 第1回再生医療抗加齢学会学術セミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 尾池 雄一
2. 発表標題 人生100年時代のエイジングサイエンス ~心血管老化と疾患~
3. 学会等名 第8回日本心血管協会（JCVA）学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 尾池 雄一
2. 発表標題 人生100年時代のアンチエイジングサイエンス
3. 学会等名 第23回日本抗加齢医学会総会学（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐藤迪夫、門松 毅、宮田敬士、野出孝一、尾池 雄一
2. 発表標題 心臓保護作用を示すLong non-coding RNAのヒトホモログ同定と新規心不全治療法開発への挑戦
3. 学会等名 第23回日本抗加齢医学会総会学
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐藤迪夫、門松 毅、宮田敬士、野出孝一、尾池 雄一
2. 発表標題 long non-coding RNAを用いた心臓老化および加齢性心機能低下の克服と健康寿命延伸への挑戦
3. 学会等名 第65回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐藤迪夫、門松 毅、宮田敬士、野出孝一、尾池 雄一
2. 発表標題 lncRNAを用いたミトコンドリア制御による心臓老化への挑戦
3. 学会等名 第33回日本老年医学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 深水大天、森永潤、乗原孝成、向山政志、尾池 雄一
2. 発表標題 慢性血液透析患者において血中ANGPTL2濃度は動脈硬化関連マーカーとなる
3. 学会等名 第68回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐藤迪夫、門松 毅、宮田敬士、野出孝一、尾池 雄一
2. 発表標題 ミトコンドリア機能制御による心不全・心臓老化への挑戦
3. 学会等名 第134回日本循環器学会九州地方会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 尾池雄一、深水大天、森永 潤、中神啓徳
2. 発表標題 ANGPTL3を標的としたワクチン治療薬開発
3. 学会等名 第55回日本動脈硬化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 尾池雄一
2. 発表標題 皮膚老化における老化細胞の役割
3. 学会等名 第41回日本美容皮膚科学会総会・学術大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 尾池雄一
2. 発表標題 人生 100年時代のエイジングサイエンス
3. 学会等名 第11回わかもと先進眼科医療研究会（WACAMOTO）（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 尾池雄一
2. 発表標題 Onco-Cardiologyから紐解く心臓irAEの分子基盤解明
3. 学会等名 第27回日本心不全学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 尾池雄一
2. 発表標題 Maintenance of Cardiac Mitochondrial Homeostasis Prolongs Healthy Life Expectancy by Alleviating Cardiac Dysfunction and Exercise Intolerance in Aging Mice
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 門松 毅、原 千瑛、尾池 雄一
2. 発表標題 ANGPTL2によるエピゲノム制御を介したがん免疫逃避機構
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 尾池雄一
2. 発表標題 健康長寿延伸に向けた老化研究の現状と展望
3. 学会等名 日本抗加齢医学会「第4回アンチエイジングセミナー in 鹿児島」（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 尾池雄一
2. 発表標題 基礎医学・疫学研究から健康寿命延伸に挑む
3. 学会等名 国立長寿医療研究センター・熊本大学健康長寿代謝制御研究センター連携シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 尾池雄一
2. 発表標題 健康寿命延伸を目指す老化研究
3. 学会等名 東海大学・熊本大学連携シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 深水 大天、森永 潤、中神 啓徳、森下 竜一、柴原 孝成、尾池 雄一、向山 政志
2. 発表標題 臨床研究に基づく治療候補選定及びangiopoietin様蛋白3（ANGPTL3）を標的とした脂質異常症ワクチンの開発
3. 学会等名 第119回日本内科学会総会・講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 深水 大天、森永 潤、中神 啓徳、森下 竜一、柴原 孝成、尾池 雄一、向山 政志
2. 発表標題 アンジオポエチン様因子3（ANGPTL3）を標的とした脂質異常症および関連疾患治療ワクチンの開発
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤 迪夫、門松 毅、宮田 敬士、野出 孝一、尾池 雄一
2. 発表標題 エネルギー代謝とDNA損傷応答機構をターゲットとした心不全治療法の開発
3. 学会等名 第22回日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤 迪夫、門松 毅、宮田 敬士、野出 孝一、尾池 雄一
2. 発表標題 「DNA損傷応答」と「ミトコンドリア機能」に着目した加齢性心機能低下改善および健康寿命延伸への挑戦
3. 学会等名 第22回日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 尾池 雄一
2. 発表標題 ミトコンドリア機能維持を基盤とした心不全治療戦略
3. 学会等名 第28回日本遺伝子細胞治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 深水 大天、森永 潤、中神 啓徳、栗原 孝成、向山 政志、尾池 雄一
2. 発表標題 脂質異常症を起点とする動脈硬化関連疾患へのワクチン治療薬開発
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 尾池 雄一
2. 発表標題 ミトコンドリア代謝の観点から心不全治療戦略を考える
3. 学会等名 第51回日本心脈管作動物質学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森永 潤、深水 大天、中神 啓徳、森下 竜一、尾池 雄一、向山 政志
2. 発表標題 アンジオポエチン様因子3 (ANGPTL3)を標的とした新規脂質異常症治療ワクチンの開発
3. 学会等名 第26回日本心血管内分泌代謝学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sato Michio, Tsuyoshi Kadomatsu, Keishi Miyata, Koichi Node, Yuichi Oike
2. 発表標題 The long non-coding RNA Caren Improves Cardiac Dysfunction In Aged Mice
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 Jun Morinaga, Hiroataka Fukami, Yusuke Okadome, Eiji Matsunaga, Takashige Kuwabara, Yuichi Oike, Masashi Mukoyama
2. 発表標題 Relationship between circulating angiotensin-like protein 2 levels and arterial stiffness in patients receiving maintenance hemodialysis
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 Yuichi Oike
2. 発表標題 Roles of ANGPTL2 in physiology and pathophysiology
3. 学会等名 22nd International Vascular Biology Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡留 由祐、森永 潤、深水 大天、堀 耕太、伊藤 彰彦、佐藤 迪夫、向山 政志、鈴木 龍介、角田 隆輔、尾池 雄一
2. 発表標題 VA-ECMO使用下急性心筋梗塞患者における予後予測モデルの検討
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuichi Oike
2. 発表標題 ANGPTL2: a causal player in accelerating heart disease development in the aging
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuichi Oike
2. 発表標題 Mitochondria and DNA damage: therapeutic targets against heart failure
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuichi Oike
2. 発表標題 The lncRNA Caren protects against heart failure by inactivating the ATM-DNA damage response pathway and activating mitochondrial biogenesis
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 尾池 雄一
2. 発表標題 加齢・生活習慣病の観点から血管病態を考える -健康寿命延伸に向けて-
3. 学会等名 第57回高血圧関連疾患モデル学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 尾池 雄一
2. 発表標題 老化メカニズムと加齢関連疾患の分子基盤解明
3. 学会等名 第42回日本基礎老化学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡留由祐、森永 潤、深水大天、山口裕右、濱口 真和、堀 耕太、伊藤彰彦、鈴木龍介、角田隆輔、尾池雄一
2. 発表標題 急性心筋梗塞によりV-A ECMOを使用した患者の予後予測Scoreの性能評価について
3. 学会等名 第46回日本体外循環技術医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 尾池 雄一
2. 発表標題 老化メカニズムと加齢関連疾患の分子基盤
3. 学会等名 第120回日本皮膚科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡留由祐、森永 潤、深水大天、山口裕右、堀 耕太、伊藤彰彦、鈴木龍介、角田隆輔、尾池雄一
2. 発表標題 SAVE scoreの性能評価について
3. 学会等名 第31回日本臨床工学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 尾池 雄一
2. 発表標題 心不全防くRNAの発見 -次世代RNA医薬・ミトコンドリア医療への扉-
3. 学会等名 日本抗加齢医学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 門松 毅、尾池雄一	4. 発行年 2023年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 6
3. 書名 実験医学増刊 ミトコンドリア 疾患治療の新時代 ミトコンドリア機能恒常性維持の変容と加齢関連疾患	

1. 著者名 門松 毅、尾池雄一	4. 発行年 2022年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 3
3. 書名 実験医学別冊 論文図法を読む作法 細胞外フラックス解析	

1. 著者名 宮田敬士、尾池雄一	4. 発行年 2022年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 2
3. 書名 実験医学別冊 論文図法を読む作法 代謝ケージによるマウス代謝測定	

1. 著者名 門松 毅、尾池雄一	4. 発行年 2022年
2. 出版社 北隆館	5. 総ページ数 4
3. 書名 Precision Medicine アンチエイジング科学と未来医療 心不全とRNA創薬	

1. 著者名 1.門松 毅、尾池雄一	4. 発行年 2021年
2. 出版社 ライフ・サイエンス社	5. 総ページ数 4
3. 書名 Geriatric Medicine、 エネルギー代謝の変容・破綻と加齢疾患	

1. 著者名 1.門松 毅、尾池雄一	4. 発行年 2021年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 6
3. 書名 日本抗加齢医学会雑誌 アンチ・エイジング医学、 抗慢性炎症とミトコンドリア恒常性による健康長寿 戦略	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 治療剤	発明者 尾池 雄一、佐藤 迪夫、門松 毅、宮 田 敬士	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-086342	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

熊本大学大学院生命科学研究部 分子遺伝学講座  
<http://www.kumamoto-u-molgen.jp>

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