

令和元年5月22日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K00852

研究課題名(和文) 新たな非肥満非アルコール性脂肪肝モデル動物の開発と脂肪肝改善法確立

研究課題名(英文) New development of animal model of non-obese nonalcoholic steatohepatitis and its corrective establishment

研究代表者

橋本 剛 (Hashimoto, Takeshi)

香川大学・医学部・助教

研究者番号：80380153

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ステロイド受容体遮断薬として知られるミフェプリストンは、近年、抗がん剤としての効果も有することが明らかとなり臨床応用されている。しかしながら、ミフェプリストン長期投与による糖代謝に及ぼす影響は不明な点が多い。ミフェプリストンを混和した普通食をマウスに与えると、空腹時血糖の上昇、肝臓や脂肪組織の湿重量の増大が観察された。さらに、肝臓は風船様変性ととも脂肪肝を発症していることが明らかとなった。分子生物学的手法を用いて確認すると、ミフェプリストンを食べさせたマウスの肝臓は、脂質代謝に影響を及ぼす遺伝子やたんぱく質を増大させていることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満が危険因子の一つである非アルコール性脂肪性肝炎(NASH: Nonalcoholic steatohepatitis)の患者数は、肥満の程度が比較的軽い日本において増加している。この発症メカニズムを解明するための最適な非肥満非アルコール性脂肪肝モデル動物の開発を行った。

従来、非肥満NASHモデル動物には、高コレステロール食事誘発性モデルの報告はあるが、通常食を使用したモデル動物の報告はない。本研究において、通常食と小分子化合物を用いた新しい非肥満非アルコール性脂肪肝モデル動物を確立することができ、非肥満者におけるNASHの病態解明、新規治療標的の探索および薬効評価に有用であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Mifepristone, a putative steroid receptor antagonist, clinically serves as an anti-cancer agent. However, the metabolic effects of long-term treatment with mifepristone remain largely unclear. This study aimed to determine whether mifepristone influences glucose metabolism and hepatic steatosis in healthy mice fed with regular diet (RD). The 12-week administration of mifepristone as a mixture with RD markedly increased a percentage of liver wet weight, the level of fasting blood glucose, the amount of food consumption and a percentage of body fat, in a dose-dependent manner ranging from 0.1 to 30 mg/kg/day. Bodipy 493/503 staining of liver specimens revealed the development of hepatic steatosis. Moreover, it increased in the expression of both gene and protein which have a regulation on glucose metabolism in a liver of the mifepristone fed mouse. These results suggest that long term administration of mifepristone leads to the development of non-obese non-alcoholic fatty liver disease.

研究分野：生理学

キーワード：非アルコール性脂肪性肝炎(NASH) 脂肪肝 肥満症 ミフェプリストン グルココルチコイド 肝星状細胞 肝非実質細胞

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

我が国の非アルコール性脂肪性肝臓病の罹患率は、諸外国と同様に成人の10~30%の割合で存在すると推定されている。非アルコール性脂肪性肝臓病は40歳以下で、加齢とともに急速に増加するが、自覚症状がほとんどないため気づきにくい。また、脂肪性肝臓の一部は酸化ストレスが加わることで非アルコール性脂肪性肝臓炎(NASH: Nonalcoholic steatohepatitis)を発症し、肝細胞が線維化して肝硬変や肝がんへと長い年月をかけて進行するため、NASHの予防は、近年非常に注目された病態である。NASHはメタボリック症候群の肝臓における表現型の一つではあるが、脂肪の程度が比較的軽い体質においてもNASH発症率が増加傾向にある。

現在、NASHモデル動物には、体重増加を呈するレプチン遺伝子変異モデルや高脂肪食負荷モデルと体重減少を呈するメチオニン・コリン不含食モデルの大きく2つに大別される。一方、非肥満NASHモデル動物として高コレステロール食誘発性モデルの報告はあるが、普通食を使用したモデル動物の報告は無い。さらに、薬性脂肪性肝臓の原因として、ホルモン剤、ステロイド剤などが挙げられるが、いずれも脂肪を呈する。そこで、普通食と小分子化合物を用いた新しい非肥満非アルコール性脂肪性肝臓モデル動物の確立は、非肥満者におけるNASHの病態解明、新規治療薬の探索および薬性評価に有用であると考えられる。

### 2. 研究の目的

NASHは、脂肪を危険因子の一つとして発症することが疫学調査から明らかとされている。しかしながら、脂肪の程度が比較的軽い体質においてNASH患者数は増加しており、NASH発症の分子機構をさらに理解するための最適な非肥満非アルコール性脂肪性肝臓モデル動物の開発が必要である。申請者は予備実験で、普通食で飼育したマウスにグルココルチコイド受容体拮抗薬として知られるミフェプリストンを与えると非肥満性NASH様病変を早期に惹起するとの結果を得た。この独自の知見を元に、本研究では新たな非肥満非アルコール性脂肪性肝臓モデル動物の開発と、脂肪性肝臓の発症メカニズムの解明およびその改善法を明らかにすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

ミフェプリストン混入普通食誘発性非肥満非アルコール性脂肪性肝臓モデル動物の開発

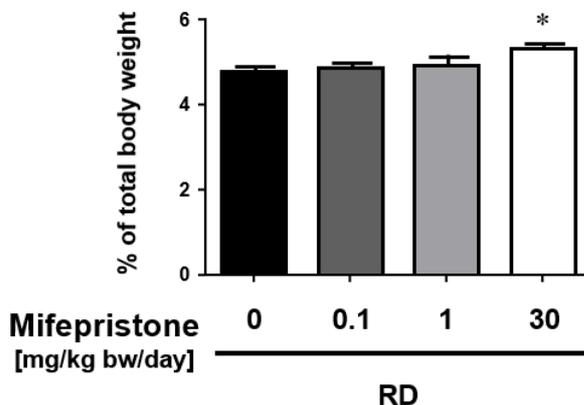
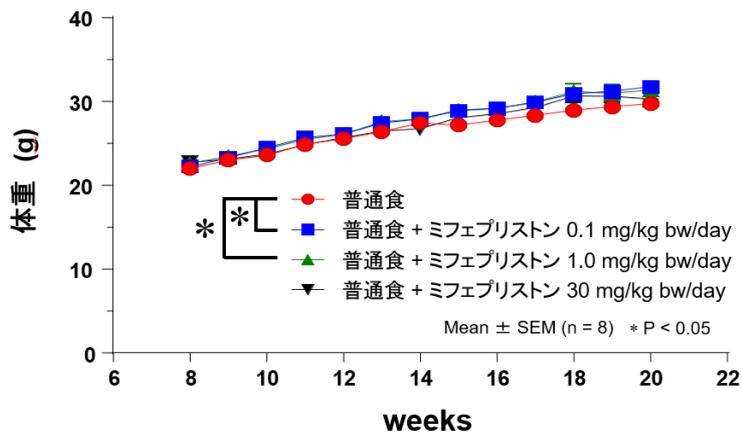
ミフェプリストンの投与濃度および飼育期間による脂肪蓄積能への影響について、免疫組織化学および脂肪染色にて検討する。

ミフェプリストンによる脂肪蓄積能の解明

肝実質細胞であるHepG2細胞および肝非実質細胞である肝星状細胞を用いて、PPAR $\gamma$ を介したMGAT1を含む脂質代謝に影響を及ぼす遺伝子の発現解析を行う。

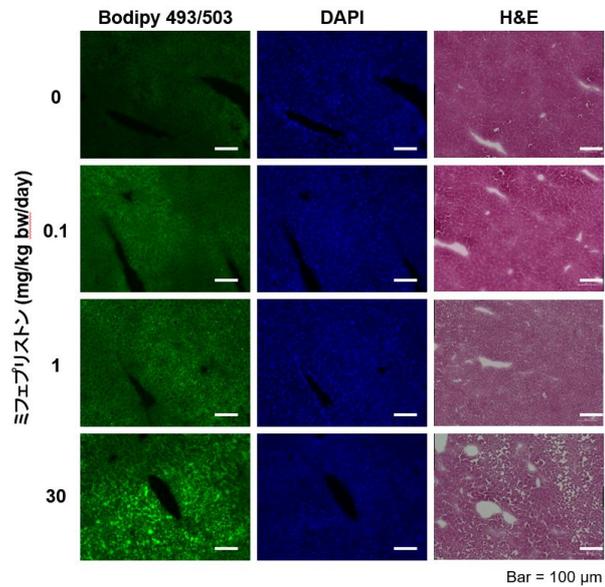
### 4. 研究成果

(1) ミフェプリストンを混入した普通食を12週間マウスに摂取させると、普通食単独群に比べて体重の増加が認められた(上図)。さらに、マウスの全体重に占める肝臓の湿重量比が増大した(下図)。



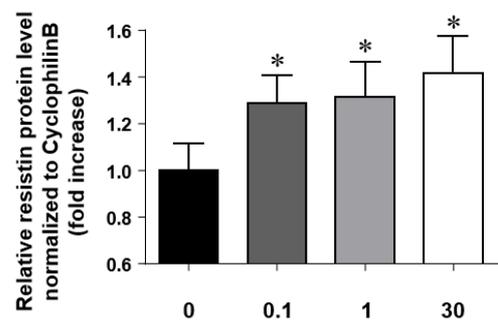
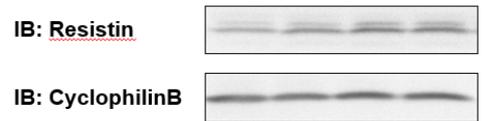
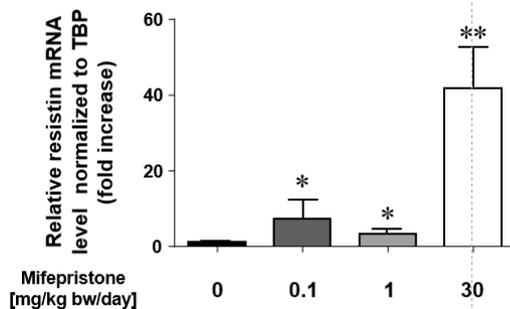
RD

(2) ミフェプリストン混餌普通食を摂取したマウスの肝臓切片の脂肪滴を Bodipy493/503、核を DAPI にて染色した。さらに、形態学的な観察をするために H&E 染色を行った。ミフェプリストン混餌普通食を食べさせると、用量依存的に Bodipy 陽性像が増加し、肝細胞内への脂肪滴の蓄積が認められた。形態学的には、肝臓が脂肪肝様変性を呈していた。

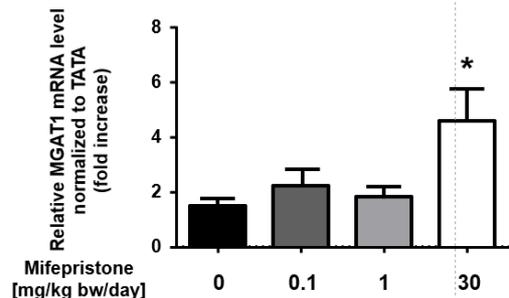


Bar = 100  $\mu$ m

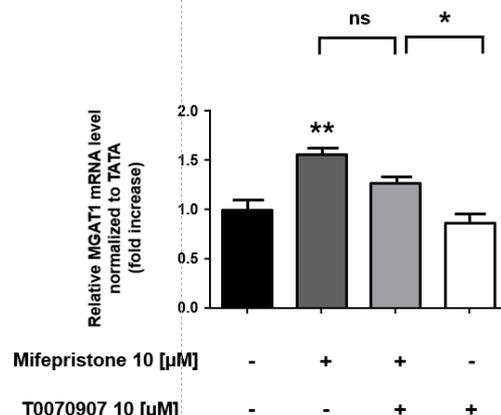
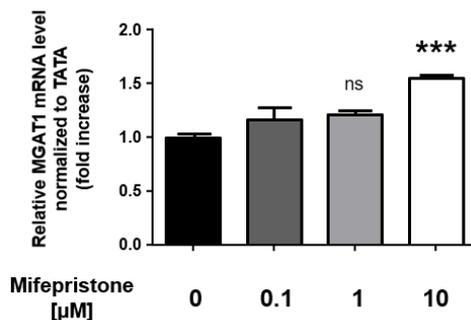
(3) レジスチン (Resistin) は脂肪細胞から分泌されるホルモンの一種であるが、肝臓特異的過剰発現によりインスリン抵抗性が惹起されることが分かっている。インスリン抵抗性や非アルコール性脂肪肝との関連が深いレジスチンの遺伝子とタンパク質の発現レベルをリアルタイム PCR およびウェスタンブロット法にて検討した。その結果、ミフェプリストン混餌普通食を摂取したマウス肝臓において、レジスチン遺伝子 (左図) およびタンパク質 (右図) が用量依存的に有意に増加していた。



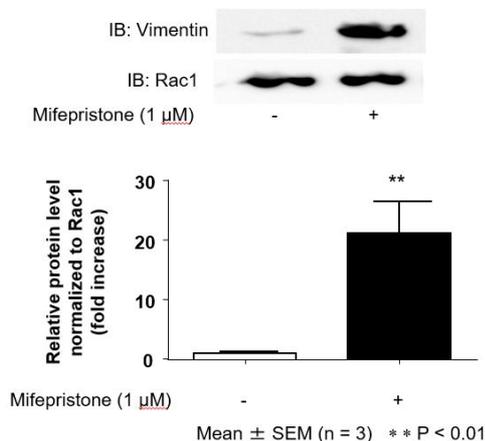
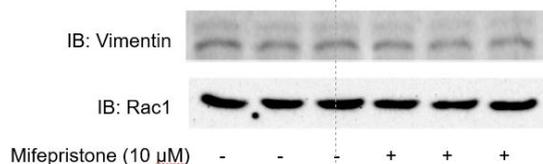
(4) 脂質代謝に影響を及ぼす MGAT (Monoacylglycerol Acyltransferase)-1 は、加齢とともに肝臓において遺伝子発現が増加し、脂肪肝形成に重要な役割を果たしている。肝臓の MGAT-1 遺伝子は、型糖尿病の発症により増加することや、糖尿病モデルマウスの肝臓特異的に MGAT-1 遺伝子をノックダウンさせると脂肪肝が改善するとの報告がある。そこで、ミフェプリストン混餌普通食を摂取したマウス肝臓の MGAT-1 遺伝子発現を確認したところ、有意に増加していた。



(5) 肝臓を構成するどの細胞が MGAT-1 遺伝子の発現を亢進させているのかを確認するため、肝実質細胞として代表的な HepG2 培養細胞を用いて実験をした。HepG2 細胞にミフェプリストン刺激すると MGAT-1 遺伝子の発現が有意に増加した (左図)。さらに、ミフェプリストンは PPAR $\gamma$  受容体の作動活性を有することから、PPAR $\gamma$  阻害剤である T0070907 との競合実験を行った。その結果、ミフェプリストンによる MGAT-1 遺伝子の発現亢進には影響を及ぼさなかった (右図)。



(6) ミフェプリストンがマウスの肝臓内のどの細胞に脂質滴を貯留させ得るかを確認するため、肝実質細胞である HepG2 培養細胞と肝非実質細胞である肝星状細胞を用いて検討した。その結果、HepG2 細胞にミフェプリストン刺激を行うと、細胞内の脂質滴を保持する機能を有する中間径フィラメントであるビメンチンたんぱく質の発現は影響を及ぼさなかった(左図)。一方、肝星状細胞においては、低用量のミフェプリストン刺激によりビメンチンたんぱく質の発現が有意に増加することを明らかにした(右図)。



## 5. 主な発表論文等

### 【雑誌論文】(計5件)

- (1) Liu W, Hashimoto T, Yamashita T, \*Hirano K., Coagulation factor XI induces Ca<sup>2+</sup> response and accelerates cell migration in vascular smooth muscle cells via proteinase-activated receptor 1., *Am J Physiol Cell Physiol*. 2018 Dec 19. doi: 10.1152/ajpcell.00426.2018.
- (2) Hasan AU, Ohmori K, Hashimoto T, Kamitori K, Yamaguchi F, Rahman A, Tokuda M, Kobori H., PPAR $\gamma$  activation mitigates glucocorticoid receptor-induced excessive lipolysis in adipocytes via homeostatic crosstalk., *J Cell Biochem*. 119(6):4627-4635., 2018
- (3) Hasan AU, \*Ohmori K, Hashimoto T, Kamitori K, Yamaguchi F, Noma T, Igarashi J, Tsuboi K, Tokuda M, Nishiyama A, Kohno M, GPR120 in adipocytes has differential roles in the production of pro-inflammatory adipocytokines., *Biochem Biophys Res Commun*. 486(1):76-82., 2017
- (4) Hasan AU, \*Ohmori K, Hashimoto T, Kamitori K, Yamaguchi F, Konishi K, Noma T, Igarashi J, Yamashita T, Hirano K, Tokuda M, Minamino T, Nishiyama A, Kohno M, Increase in tumor suppressor Arf compensates gene dysregulation in in vitro aged adipocytes., *Biogerontology*, 18(1):55-68., 2017
- (5) Zhang X, Liu D., Hayashida Y., Okazoe H., Hashimoto T, Ueda N., Sugimoto M., \*Kakehi Y., G protein-coupled receptor 87 (GPR87) promotes cell proliferation and tumorigenesis in human bladder cancer cells., *Int J Mol Sci*, 16(10):24319-24331., 2015

### 【学会発表】(計33件)

#### 【国内学会】

- (1) Takeshi Hashimoto, Katsuya Hirano (2019) Mifepristone, a steroid hormone receptor antagonist, upregulates vimentin expression in human hepatic stellate cells. 第96回日本生理学会大会(神戸), 平成31年3月28日(木)~31日(日) 神戸国際会議場及び神戸国際展示場
- (2) Tetsuo Yamashita, Takeshi Hashimoto, Junsuke Igarashi, Hiroaki Kosaka, Katsuya Hirano (2019) N-terminal region of apoptosis-inducing factor stabilizes formation of charge transfer complex. 第96回日本生理学会大会(神戸), 平成31年3月28日(木)~31日(日) 神戸国際会議場及び神戸国際展示場
- (3) Katsuya Hirano, Wenhua Liu, Takeshi Hashimoto, Tetsuo Yamashita (2019) Proteinase-activated receptor 1 (PAR1)-mediated cellular effects of coagulation factor XI in vascular smooth muscle cells. 第92回日本薬理学会年会(大阪), 平成31年3月14日(木)~16日(土) 大阪国際会議場
- (4) 平野翔也, 劉文華, 橋本剛, 山下哲生 (2019) 血管平滑筋細胞において凝固第XI因子はトロンビン受容体PAR1を活性化し、細胞内Ca<sup>2+</sup>シグナルを発生させ、細胞遊走を促進する. 第48回日本心臓血管腫瘍学会 年会(富山), 平成31年2月7日(木)~8日(金) 富山国際会議場
- (5) 劉文華, 橋本剛, 山下哲生, 平野翔也 (2018) 血液凝固第XI因子の血管機能的因子としての新たな機能の発見. 第70回日本生理学会中国四国地方会. The 70<sup>th</sup> Annual Meeting of the PSJ Chugoku-Shikoku Division, P32, 平成30年10月27日(土)~28日(日)
- (6) 橋本剛, 平野翔也 (2018) ミフェプリストンは肝星状細胞においてビメンチンたんぱく質の発現を増加させる. 第39回日本肥満学会. Journal of Japan Society for the Study of Obesity, 24, P220, 神戸国際会議場・神戸ポートピアホテル
- (7) 橋本剛, 平野翔也 (2018) ミフェプリストンが引き起こす非肥満非アルコール性脂肪性肝炎におけるビメンチンの発現亢進には肝星状細胞が関与する. 第70回日本生理学会中国四国地方会. The 70<sup>th</sup> Annual Meeting of the PSJ Chugoku-Shikoku Division, P24, 平成30年10月27日(土)~28日(日)

- (8) 劉文華, 橋本剛, 山下哲生, 平野勝也 (2018) 血管平滑筋細胞において凝固第 XI 因子が引き起こす細胞遊走・増殖促進作用, 第 60 回日本平筋学会総会, 平成 30 年 8 月 16 日 (木) ~ 18 日 (土), 東京慈恵会医科大学 1 号館 講堂
- (9) Wenhua Liu, Takeshi Hashimoto, Tetsuo Yamashita, Katsuya Hirano, (2018) A role of coagulation factor XI as a regulator of vascular smooth muscle migration. 第 91 回日本薬理学会年会 (京都), 平成 30 年 7 月 1 日 (日) ~ 6 日 (金), 国立京都国際会館
- (10) 平野勝也, 劉文華, 橋本剛, 山下哲生 (2018) 凝固第 XI 因子の血管平滑筋作用, 第 3 回日本肺高血圧・肺循環学会, 平成 30 年 6 月 22 日 (金) ~ 23 日 (土), 千里ライフサイエンスセンター
- (11) Wenhua Liu, Takeshi Hashimoto, Tetsuo Yamashita, Katsuya Hirano (2018) Coagulation factor XI induced Ca<sup>2+</sup> response and cell migration in vascular smooth muscle cells, 第 95 回日本生理学会大会, The Journal of Physiological Sciences, 68, S81, 平成 30 年 3 月 28 日 (水) ~ 30 日 (金)
- (12) 平野勝也, 劉文華, 橋本剛, 山下哲生 (2018) 血液凝固第 XI 因子は電位依存性 Ca<sup>2+</sup> チャンネルを介して血管平滑筋細胞に Ca<sup>2+</sup> シグナルを発生させる, 第 47 回日本心臓血管腫瘍学会 年会 (長崎), 平成 30 年 2 月 9 日 (金) ~ 10 日 (土), 長崎大学坂本キャンパス (良順会館)
- (13) 平野勝也, 劉文華, 橋本剛, 山下哲生 (2017) 凝固第 XI 因子の血管平滑筋作用, 第 27 回日本循環薬理学会, 平成 29 年 12 月 1 日 (金), ウィンクあいち
- (14) 劉文華, 橋本剛, 山下哲生, 平野勝也 (2017) 血液凝固第 XI 因子が引き起こす血管平滑筋細胞の Ca<sup>2+</sup> シグナルの発生メカニズムの解明, 第 69 回日本生理学会中国四国地方会, The 69<sup>th</sup> Annual Meeting of the PSJ Chugoku-Shikoku Division, P29, 平成 29 年 10 月 28 日 (土) ~ 29 日 (日), 徳島大学病院 日亜メディカルホール
- (15) 山下哲生, 松本感, 橋本剛, 五十嵐亨介, 小坂専昭, 平野勝也 (2017) 嫌気条件と NAD(P)H は Apoptosis-inducing factor の大腸菌膜からの解離を抑制する, 第 69 回日本生理学会中国四国地方会, The 69<sup>th</sup> Annual Meeting of the PSJ Chugoku-Shikoku Division, P25, 平成 29 年 10 月 28 日 (土) ~ 29 日 (日), 徳島大学病院 日亜メディカルホール
- (16) 劉文華, 橋本剛, 山下哲生, 平野勝也 (2017) 血管平滑筋細胞において凝固第 XI 因子が引き起こすプロテイナーゼ糖化型受容体 1 を介した電位依存性カルシウムチャンネル依存性 Ca<sup>2+</sup> 流入作用, 第 60 回日本平筋学会総会, 平成 29 年 8 月 23 日 ~ 25 日, 福岡大学図書館・多目的ホール
- (17) Tetsuo Yamashita, Kan Matsumoto, Takeshi Hashimoto, Junsuke Igarashi, Hiroaki Kosaka, Katsuya Hirano (2017) NAD(P)H and low ionic strength suppresses dissociation of apoptosis-inducing factor from the E. coli membrane. 第 94 回日本生理学会大会, The Journal of Physiological Sciences, 67, S178, 平成 29 年 3 月 28 日 (火) ~ 30 日 (木), 浜松アクトシティ
- (18) Wenhua Liu, Takeshi Hashimoto, Tetsuo Yamashita, Junsuke Igarashi, Katsuya Hirano (2017) Coagulation factor XIa induces Ca<sup>2+</sup> influx via L-type Ca<sup>2+</sup> channel in vascular smooth muscle cells. 第 94 回日本生理学会大会, The Journal of Physiological Sciences, 67, S176, 平成 29 年 3 月 28 日 (火) ~ 30 日 (木), 浜松アクトシティコンgresセンター
- (19) Takeshi Hashimoto, Junsuke Igarashi, Tetsuo Yamashita, Katsuya Hirano (2017) Mifepristone, a steroid receptor antagonist, induces hepatic steatosis in association with upregulation of resistin expression in liver. 第 94 回日本生理学会大会, The Journal of Physiological Sciences, 67, S133, 平成 29 年 3 月 28 日 (火) ~ 30 日 (木), 浜松アクトシティ
- (20) Junsuke Igarashi, Ryuji Okamoto, Takeshi Hashimoto, Tetsuo Yamashita, Yasuo Kubota, Ikuko Tsukamoto, Norikazu Sakakibara, Ryoji Konishi, Katsuya Hirano (2017) A novel angiogenic agent COA-Cl promotes VEGF secretion from mouse C2C12 skeletal myocytes via the activation of cAMP/PKA/CREB/PGC-1 $\alpha$  signaling axis. 第 94 回日本生理学会大会, The Journal of Physiological Sciences, 67, S88, 平成 29 年 3 月 28 日 (火) ~ 30 日 (木), 浜松アクトシティ
- (21) 平野勝也, 劉文華, 橋本剛, 山下哲生, 五十嵐亨介 (2016) 凝固第 XI 因子が引き起こす血管平滑筋細胞のカルシウムシグナル伝達, 第 46 回日本心臓血管腫瘍学会 年会 (沖縄), 平成 29 年 2 月 10 日 (金) ~ 11 日 (土), 琉球大学医学部 臨床講義棟
- (22) Wenhua Liu, Takeshi Hashimoto, Tetsuo Yamashita, Junsuke Igarashi, Katsuya Hirano (2016) Coagulation factor XIa induces Ca<sup>2+</sup> response in rat aorta smooth muscle cells via proteinase-activated receptor 1, 第 68 回日本生理学会中国四国地方会, The 68<sup>th</sup> Annual Meeting of the PSJ Chugoku-Shikoku Division, 平成 28 年 11 月 5 日 (土) ~ 6 日 (日), 岡山大学鹿田キャンパス Junko Fukutake Hall
- (23) 松本感, 山下哲生, 橋本剛, 五十嵐亨介, 小坂専昭, 平野勝也 (2016) Apoptosis-inducing factor と大腸菌膜との相互作用の解析, 第 68 回日本生理学会中国四国地方会, The 68<sup>th</sup> Annual Meeting of the PSJ Chugoku-Shikoku Division,

平成28年11月5日(土)~6日(日) 岡山大学鹿田キャンパス Junko Fukutake Hall

- (24) Takeshi Hashimoto, Junsuke Igarashi, Tetsuo Yamashita, Katsuya Hirano (2016) Mifepristone induces non-obese non-alcoholic fatty liver disease in association with upregulation of MGAT-1 expression, 日本薬理学会年会, Journal of Pharmacological Sciences, (横浜), 平成28年3月9日(水)~11日(金)
- (25) 荻田咲子, 五十嵐亨介, 岡本隆司, 山下哲生, 橋本剛, 窪田泰夫, 塚本有子, 小西良士, 平野翔也 (2015) 新規アデノシン類似化合物COA-Cl (コアクロレ) はヒト皮膚由来線維芽細胞においてサイトカイン TGFβ1 による結合組織成長因子 (CTGF) の発現誘導を抑制する, 第67回日本生理学会中国四国地方会, The 67<sup>th</sup> Annual Meeting of the PSJ Chugoku-Shikoku Division, 平成27年10月24日(土)~25日(日) 鳥取 米子コンベンションセンター小ホール
- (26) 岡本隆司, 五十嵐亨介, 橋本剛, 山下哲生, 荻田咲子, 窪田泰夫, 高田麻紀, 小西良士, 塚本有子, 平野翔也 (2015) 新規アデノシン類似化合物COA-Cl (コアクロレ) はcAMP/CREB/PGC-1αの経路を介して血管内皮成長因子(VEGF)の産生を促進する, 第67回日本生理学会中国四国地方会 The 67<sup>th</sup> Annual Meeting of the PSJ Chugoku-Shikoku Division, 平成27年10月24日(土)~25日(日) 鳥取 米子コンベンションセンター小ホール
- (27) Ryuji Okamoto, Junsuke Igarashi, Tetsuo Yamashita, Takeshi Hashimoto, Katsuya Hirano, Maki Takada, Ryoji Konishi, Ikuko Tsukamoto, Kazuyo Shoji, Yasuo Kubota, (2015) A novel angiogenic agent COA-Cl induced PGC-1α-mediated VEGF production in cultured human fibroblasts. 日本生理学会大会, The Journal of Physiological Sciences, 65, S168, 平成27年3月21日(土)~23日
- (28) Takeshi Hashimoto, Junsuke Igarashi, Ikuko Tsukamoto, Tetsuo Yamashita, Katsuya Hirano (2015) COA-Cl-induced adipogenesis is associated with an increased cell cycle progression and down-regulation of p27Kip1 in mouse pre-adipocyte 3T3-L1 cells. 日本生理学会大会, The Journal of Physiological Sciences, 65, S229, 平成27年3月21日(土)~23日

#### 〔国際学会〕

- (1) Wenhua Liu, Takeshi Hashimoto, Tetsuo Yamashita, Katsuya Hirano (2018) A Novel Function of Activated Coagulation Factor XI as a Regulator of Intracellular Ca<sup>2+</sup> Signal and Cell Migration in Vascular Smooth Muscle Cells. American Heart Association Scientific Sessions, 2018.11
- (2) Katsuya Hirano, Wenhua Liu, Takeshi Hashimoto, Tetsuo Yamashita (2018) Novel function of coagulation factor XI as a regulator of vascular smooth muscle, The 7<sup>th</sup> Joint Symposium between Chiang Mai University and Kagawa University, 2018.08
- (3) Wenhua Liu, Takeshi Hashimoto, Tetsuo Yamashita, Katsuya Hirano, (2018) A role of coagulation factor XI as a regulator of vascular smooth muscle migration. WCP2018-18<sup>th</sup> World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (Kyoto), 平成30年7月1日(日)~6日(金) 国立京都国際会館
- (4) Ryuji Okamoto, Junsuke Igarashi, Tetsuo Yamashita, Takeshi Hashimoto, Sakiko Karita, Kazuyo Shoji, Yasuo Kubota, Maki Takata, Fumio Yamaguchi, Masaaki Tokuda, Nonkazu Sakakibara, Ikuko Tsukamoto, Ryoji Konishi and Katsuya Hirano (2015) A Key Role of PGC-1α Co-transcription Factor, but not HIF1α Transcription Factor, in Production of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) by a Novel Angiogenic Agent COA-Cl in Cultured Human Fibroblasts. American Heart Association Scientific Sessions, 2015.11
- (5) Ryuji Okamoto, Junsuke Igarashi, Takeshi Hashimoto, Tetsuo Yamashita, Kazuyo Shoji, Yasuo Kubota, Norikazu Sakakibara, Ikuko Tsukamoto, Ryoji Konishi and Katsuya Hirano Activation of cAMP/CREB/PGC-1α pathway plays a key role for a novel adenosine-like angiogenic agent COA-Cl to induce production of vascular endothelial growth factor (VEGF) in cultured human fibroblasts., American Heart Association Scientific Sessions, 2015.11

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名: 橋本 剛

ローマ字氏名: HASHIMOTO TAKESHI

所属研究機関名: 香川大学

部署名: 医学部

職名: 助教

研究者番号(8桁): 80380153