

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：34606

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K08609

研究課題名(和文) がん化学療法における心筋ミトコンドリアとオートファジーの制御による心不全治療開発

研究課題名(英文) Novel therapeutic strategy against heart failure associated with cancer chemotherapy via the regulation of cardiac mitochondrial metabolism

研究代表者

金井 恵理 (Iwai-Kanai, Eri)

天理医療大学・医療学部・教授

研究者番号：20372584

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：がん抑制遺伝子p53を中心としたミトコンドリア代謝に関わるがんと心臓の間のクロストークを軸に、D-グルタミン酸、PPAR- α に関わる脂肪酸代謝、Bdh1に関わるケトン体代謝、などについて、さまざまな遺伝子改変動物を作製して心不全の進展のメカニズムを解明した。p53-TIGAR経路を抑制すると酸化ストレスを軽減しオートファジーやミトコンドリアの質を維持して負荷のもとでも心不全の進展を抑えることを示し、臨床でp53経路に治療介入しうる候補として乳清に含まれるorotic acidの効果を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医学研究の進歩によりがんは必ずしも不治の病ではなくなり、また社会の高齢化による心疾患の増加のため、がんと心疾患を合併する患者の増加が問題になっており、この数年の間に腫瘍循環器学という新しい学際分野も生まれてきた。本研究でがんと心臓の間の分子生物学的メカニズムの解明を進めたことは、この新しい学際分野にとって学術的意義がある。同時に、本研究で報告した治療介入に関する新しい知見は迅速な臨床展開につながり、社会的にも意義深いと考える。

研究成果の概要(英文)：We aimed to investigate the mechanisms underlying the progression of heart failure associated with cancer. For this purpose, we generated several genetically engineered mouse models and found that several metabolisms and their related molecules (TP53, D-glutamate, peroxisome proliferator-activated receptor- α , and D- α -hydroxybutyrate dehydrogenase 1) could be a potential therapeutic target of heart failure. The inhibition of the p53-TIGAR (TP53-Induced Glycolysis and Apoptosis Regulator) pathway reduced the oxidative stress and preserved the heart function in heart failure mice model. We also demonstrated that the p53 pathway was inhibited by bovine milk orotic acid, suggesting that this agent could be a novel promising drug for heart failure.

研究分野：心不全エネルギー代謝研究 腫瘍循環器学

キーワード：がん抑制遺伝子p53 心筋ミトコンドリア 心不全 酸化ストレス 遺伝子改変動物

1. 研究開始当初の背景

医学研究の進歩により、がんは必ずしも不治の病ではなくなってきた。しかしながら、がん化学療法における心毒性は抗がん剤の容量規制因子となり、依然患者の予後に大きな影響を及ぼす。一方、我々は以前より、心不全におけるがん抑制遺伝子 p53 とその下流に位置する TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator (TIGAR) について研究を進め、がんと心臓の間に分子細胞学的クロストークがあることを報告してきた。この経路はがん化学療法による心不全においても key となり、特に心筋ミトコンドリアの質とオートファジーの制御は重要な役割を果たす。

2. 研究の目的

まず、これまでの研究成果をもとに、心不全の進展におけるがん抑制遺伝子 p53 を中心とした心筋代謝について薬理的に解析を進め、がん化学療法における心筋障害を阻止しうる新しいターゲットを見つける。また、基礎研究の成果を将来のがん患者臨床につなげるべく、心筋障害の早期から惹起すると報告される酸化ストレスをヒトで早期に検知する方法を検討し、さらにヒト臨床で p53 経路に介入しうる実用的な方法を探る。

3. 研究の方法

- (1) 心不全の進展において心筋代謝の基質は 脂肪酸化から糖代謝へ移行する。この点に着目し、がん抑制遺伝子 p53 を中心に代謝に関する様々な遺伝子改変動物を作製し、解析を進めた。
- (2) 酸化ストレスの指標として thioredoxin に着目し、ヒト検体を使ってより早期に心毒性を検知する方法を検討した。当初がん患者を対象とした観察型研究を計画したが、世界的なコロナ感染症拡大に伴い、対象を健康成人のボランティアに切り替えて研究を進めた。
- (3) 生薬や既存の薬物などヒトですでに安全性が確保されているものの中から p53 に介入しうるものを検討し、動物で治療介入試験を実施した。

4. 研究成果

(1) **心不全で有意に減少する D-グルタミン酸に関する酵素 9030617003Rik (003) を発見した。**
マウスの圧負荷心不全モデルを作製しミトコンドリアの proteome assay を実施、心不全モデルで有意に減少する未知の蛋白 9030617003Rik (003) を発見した。National Center for Biotechnology Information の protein database により、この蛋白がアミノ酸の L-体と D-体を相互変化させる酵素ラセマーゼである D-グルタミン酸シクラーゼであることがわかった。003 knockout mice を作製すると心筋に D-グルタミン酸が蓄積し、従来哺乳類には存在しないと言われた D-グルタミン酸に関する酵素が哺乳類にも存在することを示した。Sci Rep. 2017;7:43911.

(2) **Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-alpha (PPAR-) を介して脂肪酸代謝を改善すると心不全における心機能を維持することができた。**

心不全で 脂肪酸化から糖代謝への移行を司る Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-alpha (PPAR-) の発現が心不全で低下することに着目し、tetracycline-inducible PPAR- double transgenic mice を作製した。Tet-Off システムを使って心不全の早期に PPAR- を惹起すると、脂肪酸代謝が改善され、心機能を維持できた。このことから、PPAR を介した脂肪酸代謝の改善が心不全治療戦略のターゲットとなる可能性を示した。Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2017;312(2):H305-H313.

(3) **ケトン体代謝を制御する酸化還元酵素 D- -hydroxybutyrate dehydrogenase 1 (Bdh1) を惹起すると酸化ストレスによる心筋ダメージが抑えられ心不全の進展が阻止できた。**

DNA microarray と proteomics 法によって、マウス心不全でケトン体代謝を制御する酸化還元酵素 D- -hydroxybutyrate dehydrogenase 1 (Bdh1) の発現が亢進することを示した。heart-specific Bdh1-overexpressing transgenic mice を作製し、8-OHdG などを用いた免疫組織化学や Flow cytometry、enzyme assay などの検討により、Bdh1 を過剰発現させると酸化ストレス reactive oxygen species (ROS) による DNA ダメージと蛋白のカルボニル化を抑え、ROS による心筋アポトーシスを抑えて心不全の進展を阻止することがわかった。Circ Heart Fail. 2017;10(12):e004417.

(4) **TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator (TIGAR) を抑えると酸化ストレスが**

抑えられ心筋代謝が維持できた。

がん抑制遺伝子 p53 の下流に位置する TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator (TIGAR) を抑える ノックアウトマウス (TIGAR knockout mice、tamoxifen(TAM)-inducible cardiac-specific TIGAR knockout mice) を作製した。TIGAR を抑えると大動脈結紮による心不全負荷においても、酸化ストレス ROS を軽減し(図1)正常な心筋糖代謝と心機能を維持した(図2)。Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2019;316(6):H1366-H1377.

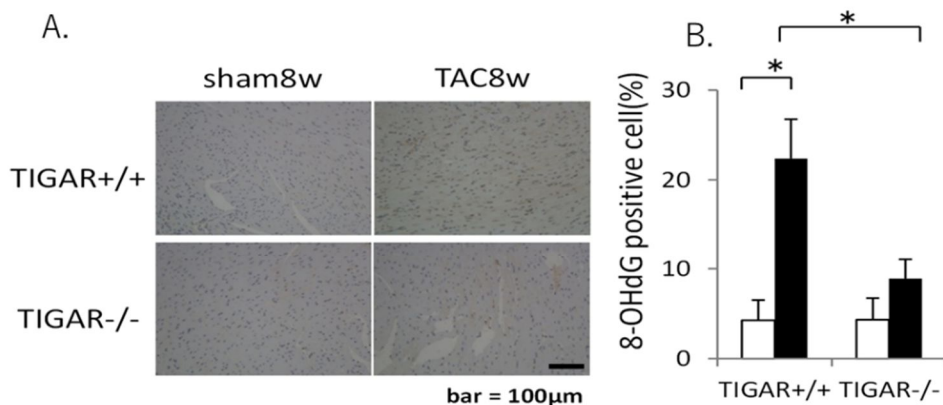


図1. TIGAR knockout mice(TIGAR-/-)では大動脈結紮による圧負荷 (TAC)においても有意にROSによるDNA damageを軽減した。A. 心筋の8-OHdG 免疫染色。B. 8-OHdG陽性細胞率。sham, sham surgery. 8W, surgery後8週。* P<0.01.

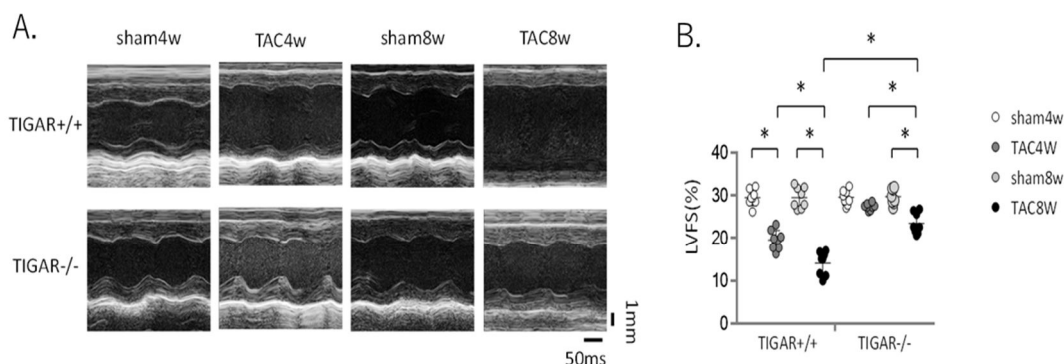


図2. TIGAR knockout mice(TIGAR-/-)では大動脈結紮による圧負荷 (TAC)においても有意に心不全の進展を阻止した。A. M-mode 心エコー図。B. 左室内径短縮率(LVFS)。sham, sham surgery. 4W, surgery後4週。8W, surgery後8週。* P<0.01.

(5) thioredoxin を用いてヒト酸化ストレス評価方法を検討した。

酸化ストレスに反応して惹起するレドックス蛋白 thioredoxin に着目し、Smoking の習慣のある健康成人の唾液や血液、尿を用いて non-smoking の健康成人と比較した。慢性期の酸化ストレスの指標としては血液 thioredoxin が、急性期の指標としては尿 thioredoxin が最も高い可能性を示した。J Clin Biochem Nutr. 2020;67(3):228-231.

(6) TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator (TIGAR) は血管平滑筋細胞のオートファジーと酸化ストレスを抑えて肺高血圧を改善した。

TIGAR knockout mice を使って TIGAR を抑制すると、低酸素による右室拡大を伴う肺高血圧はさらに増悪し、オートファジーもさらに惹起した。この肺高血圧は chloroquine によってオートファジーを抑制すると改善した(図3)。また、Human Pulmonary artery smooth muscle cells (PASMCs) でも、TIGAR を knock down すると低酸素によるオートファジーは惹起され ROS のレベルが上昇した。Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2020;319(5):H1087-H1096.

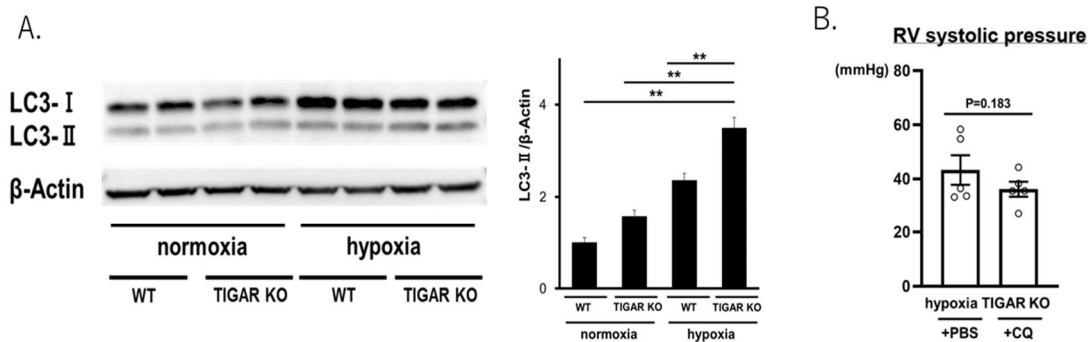


図3. TIGAR KO miceでは低酸素負荷によるオートファジーの惹起をさらに増強し、肺高血圧を増悪した。A. LC3 に対する抗体を用いたwestern blot analysis. B. 右室圧. CQ, Chloroquine. **P < 0.01

(7) オロト酸は p53 を抑制して糖尿病モデルマウスの 細胞を保護した。

近年抗がん剤の開発で注目されるピリミジン代謝の中間体オロト酸 (orotic acid) がありふれた乳清に含まれることに着目し、p53 への効果を糖尿病モデルで検討した。db/db mice を用いて糖尿病モデルを作製しオロト酸を投与したところ、有意に p53 を抑制することができ、糖代謝を改善した(図4)。免疫組織学的検討より、オロト酸の投与は膵細胞のアポトーシスを抑制し膵機能を保護した(図5)。以上から、p53 経路に関してオロト酸は治療介入の候補となりうることを示した。Biochem Biophys Res Commun. 2022;585:191-195.

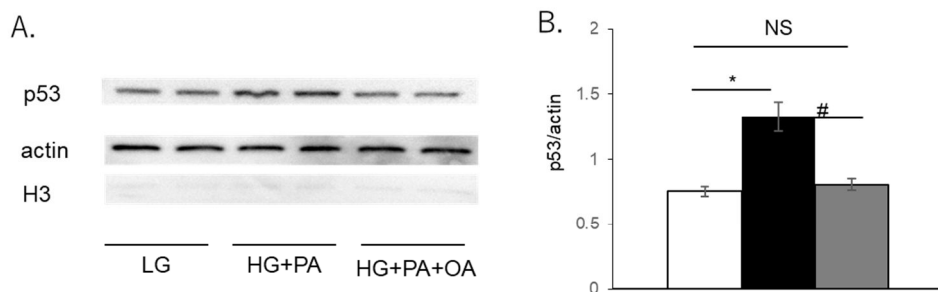


図4. オロト酸は膵β細胞 (MIN6 cells) において有意にp53を抑えた。p53に対する抗体を用いたWestern blotting. LG, low glucose diet. HG, high glucose. PA, palmitate. OA, orotic acid. *p < 0.05 vs LG. #p < 0.05 vs HG+PA. NS, not significant.

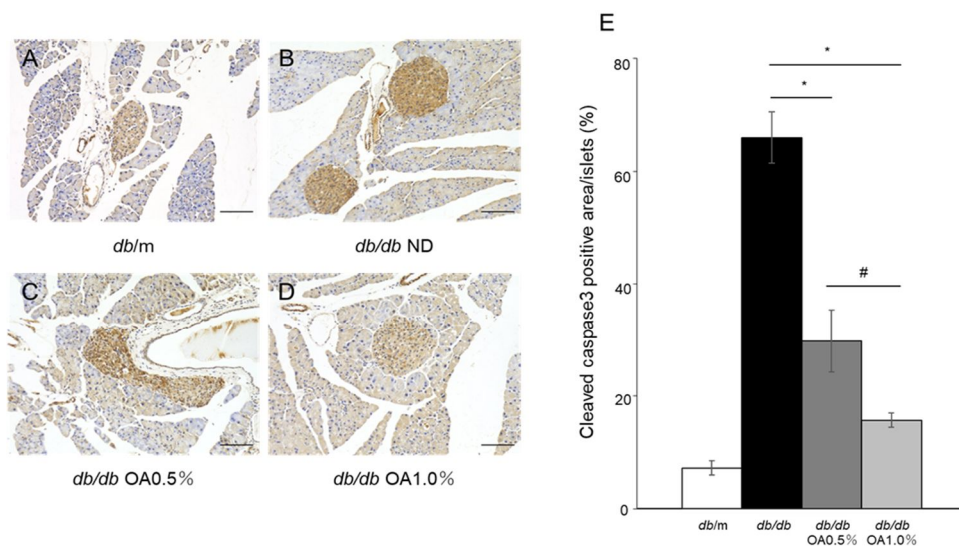


図5. オロト酸は膵β細胞を保護した。A-D.オロト酸による組織学的変化. Cleaved caspase 3に対する抗体を用いた免疫染色. E. cleaved caspase 3 陽性率. ND, normal diet. OA, orotic acid.*p < 0.05 vs db/db treated normal diet. #p < 0.05.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Urata R, Ikeda K, Yamazaki E, Ueno D, Katayama A, Shin-Ya M, Ohgitani E, Mazda O, Matoba S	4. 巻 12(1)
2. 論文標題 Senescent endothelial cells are predisposed to SARS-CoV-2 infection and subsequent endothelial dysfunction.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 11855
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-15976-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 -
1. 著者名 Fushimura Y, Hoshino A, Furukawa S, Nakagawa T, Hino T, Taminishi S, Minami Y, Urata R, Iwai-Kanai E, Matoba S.	4. 巻 585
2. 論文標題 Orotic acid protects pancreatic cell by p53 inactivation in diabetic mouse model.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 191-195
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2021.10.060.	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 Honda S, Ikeda K, Urata R, Yamazaki E, Emoto N, Matoba S.	4. 巻 11(1)
2. 論文標題 Cellular senescence promotes endothelial activation through epigenetic alteration, and consequently accelerates atherosclerosis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 14608
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-94097-5.	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 金井恵理 坂本二郎	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 がんと心臓病とCardio-Oncology/Onco-Cardiology 腫瘍循環器学のはじまりと理解	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 天理医療大学紀要	6. 最初と最後の頁 4-13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.24667/thcu.10.1_4	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 Kondo A, Kondo H, Nakagawa Y, Kameyama H, Ito H, Shimomura D, Yamanishi H, Hatanaka N, Yamamoto Y, Iwai-Kanai E, Matsuo S.	4. 巻 524
2. 論文標題 Measuring serum prothrombin in patients treated with warfarin or direct oral anticoagulants.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Chim Acta.	6. 最初と最後の頁 223-230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2021.09.023.	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 Soyama T, Masutani H, Lumi Hirata C, Iwai-Kanai E, Inamoto T.	4. 巻 67(3)
2. 論文標題 Thioredoxin as a novel sensitive marker of biological stress response in smoking.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Biochem Nutr.	6. 最初と最後の頁 228-231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbn.19-108.	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 Yamanaka R, Hoshino A, Fukai K, Urata R, Minami Y, Honda S, Fushimura Y, Hato D, Iwai-Kanai E, Matoba S.	4. 巻 319(5)
2. 論文標題 TIGAR reduces smooth muscle cell autophagy to prevent pulmonary hypertension.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am J Physiol Heart Circ Physiol.	6. 最初と最後の頁 H1087-1096
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpheart.00314.	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 Kondo A, Kondo H, Nakagawa Y, Ito H, Shimomura D, Hatanaka N, Yamamoto Y, Nakatani M, Iwai-Kanai E, Matsuo S.	4. 巻 5(6)
2. 論文標題 Influence of Warfarin Therapy on Prothrombin Production and Its Posttranslational Modifications.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Appl Lab Med.	6. 最初と最後の頁 1216-1227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jalm/jfaa069.	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 Okawa Y, Hoshino A, Ariyoshi M, Kaimoto S, Tateishi S, Ono K, Uchihashi M, Iwai-Kanai E, Matoba S.	4. 巻 316(6)
2. 論文標題 Ablation of cardiac TIGAR preserves myocardial energetics and cardiac function in the pressure overload heart failure model.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Physiol Heart Circ Physiol.	6. 最初と最後の頁 H1366-H1377
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpheart.00395.	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 Uchihashi M, Hoshino A, Okawa Y, Ariyoshi M, Iwai-Kanai E, Matoba S.	4. 巻 10(12)
2. 論文標題 Cardiac specific Bdh1 overexpression ameliorates oxidative stress and cardiac remodeling in pressure overload induced heart failure	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Circ Heart Fail	6. 最初と最後の頁 e004417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.	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 Ariyoshi Makoto, Katane Masumi, Hamase Kenji, Miyoshi Yurika, Nakane Maiko, Hoshino Atsushi, Okawa Yoshifumi, Mita Yuichiro, Kaimoto Satoshi, Uchihashi Motoki, Iwai-Kanai Eri, Matoba Satoaki	4. 巻 7
2. 論文標題 D-Glutamate is metabolized in the heart mitochondria	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 43911 ~ 43911
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep43911	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 Kaimoto Satoshi, Hoshino Atsushi, Ariyoshi Makoto, Okawa Yoshifumi, Tateishi Shuhei, Ono Kazunori, Uchihashi Motoki, Fukai Kuniyoshi, Iwai-Kanai Eri, Matoba Satoaki	4. 巻 312
2. 論文標題 Activation of PPAR- in the early stage of heart failure maintained myocardial function and energetics in pressure-overload heart failure	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology	6. 最初と最後の頁 H305 ~ H313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpheart.00553.2016	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14件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 10件）

1. 発表者名 Yu Amano, Hiroyuki Akebo, Kazuma Yoshida, Eriko Kashihara, Shunsuke Tagawa, Jaegi Shim, Hirofumi Miyake, Kazuhiro Hatta, Eri Iwai-Kanai
2. 発表標題 Successful Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension using Immunosuppressive Therapy without Pulmonary Vasodilator in a Patient with Connective Tissue Disorder
3. 学会等名 The 87th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (JCS2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 多田真恵 藤村真輝 児嶋剛 八田和大 林野泰明 金井恵理
2. 発表標題 特定保健食品多用により潜在化した副甲状腺機能亢進症と微細腺腫摘出により軽快した高Ca血症の一例
3. 学会等名 第237回 日本内科学会近畿地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中井光 吉田和馬 村上廣一朗 明保洋之 三宅啓史 沈載紀 田川竣介 柏原英里子 小曳純平 上原京勲 新井善雄 八田和大 金井恵理
2. 発表標題 大動脈ステントグラフト感染に合併した大動脈食道瘻の一例
3. 学会等名 第134回日本循環器学会近畿地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Urata R, Hoshino A, Honda S, Fushimura Y, Hato D, Iwai-Kanai E, Matoba S.
2. 発表標題 Cellular senescence of endothelial cells impairs angiogenesis by altering energy metabolism through p53-TIGAR axis
3. 学会等名 The 85th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (JCS2021) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 S Honda , K Ikeda , A Hoshino , R Urata , S Yagi , N Emoto , E Iwai-Kanai , S Matoba
2. 発表標題 Endothelial cell senescence accelerates atherosclerosis by enhancing monocyte recruitment via hyper-reactivity to inflammatory stimuli
3. 学会等名 ECS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryota Urata, Koji Ikeda, Takashi Nakagawa, Atsushi Hoshino, Sakiko Honda, Nobuichiro Yagi, Noriaki Emoto, Eri Iwai-Kanai, Satoaki Matoba
2. 発表標題 Cellular senescence of endothelial cells impairs angiogenesis by altering energy metabolism through p53-tigar axis
3. 学会等名 ESC2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshifumi Okawa, Atsushi Hoshino, Tomoya Kitani, Ryoetsu Yamanaka, Daichi Hato, Sakiko Honda, Yohei Fushimura, Ryota Urata, Yoshito Minami, Shyo Hashimoto, Ayumi Matsuki, Shunta Taminishi, Toshiyuki Nishiji, Tomohiro Hino, Nobuichiro Yagi, Eri Iwai-Kanai, Satoaki Matoba
2. 発表標題 Cardiac TIGAR (TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator) Reduces Myocardial Energetics and Cardiac Function in the Pressure Overload Heart Failure Model.
3. 学会等名 BCVS Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大川善文、星野温、木谷友哉、山中亮悦、波東大地、本田早潔子、伏村洋平、浦田良太、南喜人、橋本翔、松木あゆみ、民西俊太、西地稔幸、日野智博、八木信一郎、上野大輔、佐野新、金井恵理、的場聖明
2. 発表標題 TIGAR (TP53-Induced Glycolysis and Apoptosis Regulator)は、主に解糖系代謝を低下させることで、心不全を増悪させる
3. 学会等名 第28回日本Cell Death学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sakiko Honda1), Koji Ikeda2), Atsushi Hoshino, Ryota Urata
2. 発表標題 Endothelial cell senescence is involved in the progression of atherosclerosis
3. 学会等名 The 83rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryota Urata , Koji Ikeda , Takashi Nakagawa , Atsushi Hoshino , Sakiko Honda Nobuichiro Yagi , Noriaki Emoto ,Eri Iwai-Kanai , Satoaki Matoba
2. 発表標題 Senescence impairs endothelial angiogenic functions by altering cellular energy metabolism through p53-TIGAR axis
3. 学会等名 The 83rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Cristiane L Hirata, Kanari Nishioka, sae Ashida, Yoichi Mizutani, Shinji Ito, Eri Iwai-Kanai, Takashi Inamoto, Hiroshi Masutan
2. 発表標題 Thioredoxin interacting protein forms high molecular weight ribonucleoprotein complexes in cancer cells
3. 学会等名 第27回日本Cell Death学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tateish S, Ariyoshi M, Hoshino a, Hato D, Yamanaka R, honda S, Iwai-Kanai E, Matoba S
2. 発表標題 D-glutamate cyclase which is the first identified enzyme responsible for mammalian d-glutamate metabolism decreases during the progression of heart failure
3. 学会等名 The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tateishi S, Ariyoshi M, Katane M, Miyoshi Y, Iwai-Kanai E, Matoba S
2. 発表標題 Novel mitochondrial protein D-glutamate cyclase decreases during the progression of heart failure
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 TIGAR improves hypoxia-induced pulmonary hypertension by suppressing autophagy and reactive oxygen species
2. 発表標題 Yamanaka R, Urata R, Minami Y, honda S, Iwai-Kanai E, Matoba S
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔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	的場 聖明 (Matoba Satoaki) (10305576)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (24303)	

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