

令和 3 年 6 月 2 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02805

研究課題名(和文) グルカゴン関連蛋白と毛細血管機能にフォーカスした糖尿病性心筋症の病態に関する研究

研究課題名(英文) Role of glucagon in diabetic cardiomyopathy and angiogenesis

研究代表者

室原 豊明 (MUROHARA, TOYOAKI)

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号：90299503

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病性細小血管傷害による心機能の低下に対して、インクレチンやグルカゴンなどのホルモンと毛細血管機能、血管新生機能に着目して研究を行った。

(1)我々はグルカゴン・GLP-1欠損マウスを用いて、生理的な体内濃度のグルカゴンは心不全に対し保護的に働くものの、高用量グルカゴンは心臓に対し障害的に働くことを発表した(Nishimura et al. 論文投稿中)。
(2)アディポカイン・マイオカイン研究 我々のグループは、2018年にはマイオカインの1つであるマイオネクチンを同定し論文発表を行った。心筋虚血再灌流モデルにおいて、マイオネクチンは心筋保護効果を示すことを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年高齢化を背景に心不全や2型糖尿病患者が増加している。糖尿病に心不全が合併すると予後が極めて悪くなることが知られている。糖尿病患者の中には、冠動脈病変が無くとも、心機能が低下している例があり「糖尿病性心筋症」と呼ばれているが、その機序は未だ不明な点が多い。我々は生理的な体内濃度のグルカゴンは心不全に対し保護的に働くこと、高用量グルカゴンは心臓に対し障害的に働くことを初めて示した。現在インクレチン関連製剤が広く用いられており、我々の研究成果は臨床所見の理解に役立つ。また我々は、マイオカインの発見により、運動が心臓機能に良い影響を与えることの機序の一端を初めて解明することができた。

研究成果の概要(英文)：We studied the role of glucagon and GLP-1 in the regulation of myocardial angiogenesis and diabetic cardiomyopathy.

(1) Using glucagon and GLP-1 knockout mice, we demonstrated that physiological concentration of glucagon can protect against heart failure, while pharmacological high dose of glucagon is harmful to cardiac function (Nishimura et al. manuscript in revise).

(2) Our group discovered a new myokine called myonectin that is released from the skeletal muscles during exercise. And we showed that myonectin is protective against myocardial ischemia/reperfusion-mediated heart failure. So myonectin can link the mechanism why regular exercise is healthy for cardiovascular disease.

研究分野：循環器内科

キーワード：糖尿病 心不全 インクレチン GLP-1 マイオカイン アディポカイン 血管新生 毛細血管

1 研究開始当初の背景

糖尿病患者は日本でも激増しており医学的・社会的問題となっている。糖尿病患者では心筋梗塞に代表される心血管病の合併がみられ、発症すると患者の予後やQOLを大きく損なう。糖尿病合併心血管病の基本病態は血管障害であり、それらは大きく大血管障害と毛細血管障害に分けられる。大血管障害については診断・治療の進歩により治療方法が進んでいるが、毛細血管障害については、予後や患者のQOLに悪影響をもたらすものの、未だに明確な病態が明らかにされておらず治療法も確立されていない。循環器領域の糖尿病性毛細血管障害には、最近心不全や組織虚血後の代償性血管再生障害なども含まれる事が提唱されている。本研究では糖尿病に伴う代謝異常自体と、糖尿病性毛細(細小)血管傷害による心機能の低下に対して、特にインクレチンやグルカゴンなどのホルモンと、毛細血管機能・血管新生機能などに着目して、その病態解明と新しい治療法の開発を目指す。さらに上記と、血管新生因子・血管新生抑制因子、アディポカイン・マイオカインとの関連性についても広く検討する。

2 研究の目的

現在40歳以上の男性の2人に1人、女性の5人に1人がメタボリック・シンドローム関連疾患とされている。日本では、このような生活習慣病対策の強化が図られている。栄養過多・運動不足などの生活習慣は、糖尿病・肥満・高血圧・脂質代謝異常などの動脈硬化性疾患の危険因子を引き起こし、その結果虚血性心疾患(狭心症・心筋梗塞)や脳卒中という国民3大死因の主たる原因となる。

このような危険因子の中で重要なものの1つが2型糖尿病である。糖尿病合併症としての心血管病の本質的病態は血管障害であるが、これらには大血管障害と毛細血管障害がある。前者は虚血性心疾患・脳梗塞・閉塞性動脈硬化症などを来す。後者は、主に毛細血管障害を来すものであり、網膜症・神経症・腎症が有名である。大血管障害については、カテーテル治療の進歩により予後は改善しているが、一方細小血管障害については、循環器領域について新たな展開がある。すなわち冠動脈狭窄が無いにも関わらず心機能が低下するいわゆる「糖尿病性心筋症」の機序の一つとして、毛細血管障害との関連性が指摘されている。心臓内の毛細血管機能障害や血管新生障害に基づく拡張機能低下型心不全(HFpEF)や心機能低下(HFrEF)である。同様に閉塞性動脈疾患(PAD)における毛細血管新生傷害も認められる。しかしながら、これらの「心筋内・骨格筋内毛細血管障害」は、病態が把握しにくい事、診断が困難であることから、病態の解明が遅れており、かつ基礎的研究成果が不足している。本研究課題では、特に心機能障害と糖尿病性毛細血管傷害さらには糖尿病性心筋細胞障害にも着目し、その病態解明と将来の新しい治療法の開発を基礎的研究で目指す。

糖尿病では心血管病の合併が多く、その場合の予後は極めて悪くなる。その対策は喫緊の課題であるが、これまではほとんどの研究が大血管障害(心筋梗塞や脳卒中)にばかり焦点が当たってきた。本研究では糖尿病に伴い、明らかな冠動脈疾患や特発性心筋症が無いにも関わらず、心機能が低下している病態、いわゆる「糖尿病性心筋症」の病理病態を、心筋内毛細血管新生や直接的な心筋障害と、グルカゴン関連ペプチド、血管新生因子・血管新生抑制因子、アディポカイン・マイオカインなどの関連で、主に代謝性因子による関与を中心に検討する。本研究により、糖尿病によって引き起こされる原因不明の心筋収縮障害や毛細血管障害による心機

能障害のさらなる病態解明が進みうる。近年、糖尿病に関連するホルモンである、インクレチン、インスリン、グルカゴンなどが直接的に、または内蔵脂肪・皮下脂肪組織を介して間接的に心血管組織に影響を与えている事が、我々のグループを含めたいくつかの研究チームにより解明されて来た。また、これらのホルモンは直接心筋にも作用し得る事が我々の研究でも明らかにされている。これまで特にグルカゴンの心血管系への作用は、ほとんど解明されて来ていない。近年「グルカゴンルネッサンス」という言葉が生まれ、この領域の研究は非常にホットである。我々はグルカゴンノックアウトマウスを含む多彩な動物モデルを既に手に入れており、これらに加えて各種阻害剤、さらに生化学的・分子生物学的手法を用いて、上記の解明に挑む。

3 研究の方法

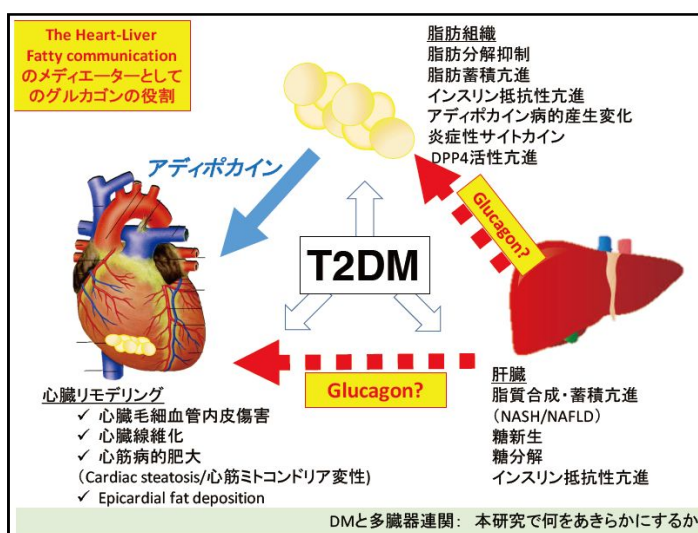
本研究では、「糖尿病に伴う直接的な心筋障害、さらに毛細血管障害の分子メカニズムを基礎研究により明らかにする」。「その成果を種々の心血管病モデル動物に応用し、心血管保護効果の有無を検討する。」ことを主な目的とし、下記の大きく分けて2つの重点項目を相互に関連させながら研究を推進した。

(1) 糖尿病性毛細血管障害や心筋障害に対する、インクレチン、インスリン、グルカゴンなどの役割

膵臓由来血糖調節ホルモンであるグルカゴン関連ペプチド (glucagon, GLP-1, GIP, Oxytomodulin) には、血糖非依存的に心筋細胞や血管内皮細胞に直接的効果がある事が研究代表者を含めたグループより報告があるが、それらの機序に関しては未だ不明な点も多い (図1)。近年PADモデルに対する幹細胞移植において、グルカゴン関連ペプチドを強発現させることにより、血管新生効果を増強させることが報告されており、グルカゴン関連ペプチドの機能異常または濃度減少が、糖尿病性毛細血管障害の原因となる可能性が高いことを示唆している(ATVB. 2013;33:1872)。さらに近年の大規模臨床試験でもGLP-1 受容体アゴニストが糖尿病患者の心血管イベントを有意に低下させることが明らかにされ、そのメカニズムについて注目が集まっている。ところがこれまで、インスリンに比較しグルカゴンの研究は遅れている。我々はグルカゴン・GLP-1ダブル欠損マウスを入手し研究準備を整えて研究を実行した。本研究においては、特に本マウスを用い、糖尿病性心機能障害や毛細血管障害に対するグルカゴン関連ペプチドの役割を検討した。

(2) アディポカイン・マイオカインの役割

我々のグループはこれまでに新規アディポカイン・マイオカインを複数同定しており (Kataoka et al *JACC* 2014; Ogura Y. et al. *Circulation* 2012など)、これらが虚血部血管新生作用を有していることもまた報告した。グルカゴン関連ペプチドは脂肪組織にも作用し、これらアディポカインの代謝や細胞分化などを制御することから、アディポサイトカインの産生制御を介して間接的に血管新生制御・心機能調節に寄与する可能性が示唆される。またアディポカインは、ケモカイン、グル



カゴン関連ペプチドとは異なる機序で、独自に血管新生を増強する可能性も示唆されているため、上記糖尿病モデルにおいても、アディポカイン・マイオカインの定性・定量を行い、更にはグルカゴン関連ペプチドに加えアディポカイン・マイオカインのトリプルコンビネーションの治療が有効が否かを新たに検討した。

4 研究成果

(1) グルカゴン・GLP-1 と心機能に関する研究

グルカゴン関連ペプチド (glucagon, GLP-1, GIPなど) は、従来血糖コントロールに関与する内分泌系の作用が主であることが認識されていたが、心筋細胞や血管内皮細胞にも受容体があり、直接的効果があると考えられている。近年、グルカゴン関連ペプチドにより、血管新生効果を増強できることが報告されており、グルカゴン関連ペプチドと糖尿病性毛細血管障害の関連性が注目されている。大規模臨床試験でもGLP-1受容体作動薬が心血管イベントを有意に低下させることが海外の臨床試験で示され、その機序について注目が集まっている。我々はグルカゴン・GLP-1ダブル欠損マウスを新規に入手し研究を行った。糖尿病性心機能障害や毛細血管障害に対するグルカゴン関連ペプチドの役割について研究継続中である。その成果の一部を記載する。

内因性の生理的濃度のグルカゴンやインクレチンである GLP-1 の、心血管系に与える影響については未だによく解明されていない。我々はプレプログルカゴン欠損マウスを用いて実験を行った。プレプログルカゴン遺伝子からは、数種類のタンパクが形成される。プログルカゴンから複数の生理活性ペプチドが切り出され、33-61 がグルカゴンであり、アミノ末端側の後半部分からは、GLP-1 や GLP-2 も生成される。さらにグルカゴンとアミノ酸配列を共有する、1-69 のグリセンチン、33-69 のオキシントモジュリンが消化管から分泌される。よって、プレプログルカゴン欠損マウスは、グルカゴン・GLP-1 ダブル欠損マウスと言える。興味深いことに、プレプログルカゴン欠損マウスは、高血圧を呈し左心室の収縮機能低下を示した。またこの心不全状態に抗するかのよう、血中のノルアドレナリン濃度が上昇していた。この所見は、グルカゴンやアドレナリン 受容体遮断薬で改善されたが、GLP-1 では改善されなかった。プレプログルカゴン欠損マウスは、副腎の過形成を伴い、アドレナリン産生の主たる酵素である、phenylethanolamine N-methyltransferase (PNMT)の発現が亢進していた。またこの効果は、protein kinase A (PKA)シグナル依存性であった。これらの内容は、いまだ論文発表までには至っていないが、学会などではデータを発表しつつある (Nishimura, Bando, Murohara, et al. Glucagon acts as a guardian of the heart against catecholamine elevation. かつ 2019 年日本循環器学会総会にて発表した。現在論文投稿中・リバイス中である)。

(2) アディポカイン・マイオカインと心血管病モデルに関する研究

我々のグループはこれまでに新規アディポカイン・マイオカインを複数同定しており、これらが虚血部血管新生作用を有していることも報告している。我々は新規マイオカインの1つであるマイオネクチンを同定し、その生物学的特性に関して論文発表を行った (Otaka N. et al. Circ. Res. 2018;123:1326-1338)。マイオネクチンは、持続運動によって骨格筋で発現が増強され、血液中にも分泌される。マイオネクチンは内分泌ホルモンのように心臓にも作用し、心保護効果をもたらすものと考えられた。マイオネクチンは、心筋細胞およびマクロファージに

において、S1P (Sphingosine-1-phosphate) の分泌を促進し、オートクラインあるいはパラクライン的に、S1P レセプターに作用して、cAMP/Akt シグナル経路を活性化することで、心筋細胞において抗アポトーシス作用を、マクロファージにおいては抗炎症効果を発揮すると考えられた。マイオネクチンは、持続運動誘発性のマイオカインであり、S1P/cAMP/Akt 経路を介して心筋細胞のアポトーシスとマクロファージの炎症を抑制し、心筋虚血障害を抑制すると示唆された。

(3) 文献

Nishimura K, Bando Y, Kamihara T, Ozaki R, Yasheng R, Murohara T. Physiological Glucagon Acts as a Guardian of the Heart Against Catecholamine Surge Induced by Pressure-Overload. *Circulation*. 2018;138:A13281. Abstract of AHA 2018.

Otaka N, Shibata R, Ohashi K, Uemura Y, Kambara T, Enomoto T, Ogawa H, Ito M, Kawanishi H, Maruyama S, Joki Y, Fujikawa Y, Narita S, Unno K, Kawamoto Y, Murate T, Murohara T, Ouchi N. Myonectin Is an Exercise-Induced Myokine That Protects the Heart From Ischemia-Reperfusion Injury. *Circ Res*. 2018;123(12):1326-1338.

Piao L, Yu C, Xu W, Inoue A, Shibata R, Li X, Nan Y, Zhao G, Wang H, Meng X, Lei Y, Goto H, Ouchi N, Murohara T, Kuzuya M, Cheng XW. Adiponectin/AdipoR1 signal inactivation contributes to impaired angiogenesis in mice of advanced age. *Int. J. Cardiol*. 2018;267:150-155.

Ogawa H, Ohashi K, Ito M, Shibata R, Kanemura N, Yuasa D, Kambara T, Matsuo K, Hayakawa S, Hiramatsu-Ito M, Otaka N, Kawanishi H, Yamaguchi S, Enomoto T, Abe T, Kaneko M, Takefuji M, Murohara T, Ouchi N. Adipolin/CTRP12 protects against pathological vascular remodelling through suppression of smooth muscle cell growth and macrophage inflammatory response. *Cardiovasc Res*. 2020;116(1):237-249.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Sakaguchi Teruhiro, Shimizu Yuuki, Bando Yasuko K., Ouchi Noriyuki, Murohara Toyoaki et al.	4. 巻 140
2. 論文標題 Protein Kinase N Promotes Stress-Induced Cardiac Dysfunction Through Phosphorylation of Myocardin-Related Transcription Factor A and Disruption of Its Interaction With Actin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 1737-1752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041019	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 Hara Akitoshi, Bando Yasuko K., Ouchi Noriyuki, Murohara Toyoaki et al.	4. 巻 125
2. 論文標題 Roles of the Mesenchymal Stromal/Stem Cell Marker Mefflin in Cardiac Tissue Repair and the Development of Diastolic Dysfunction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Research	6. 最初と最後の頁 414-430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCRESAHA.119.314806	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 Eguchi Shunsuke, Takefuji Mikito, Sakaguchi Teruhiro, Ishihama Sohta, Mori Yu, Tsuda Takuma, Takikawa Tomonobu, Yoshida Tatsuya, Ohashi Koji, Shimizu Yuuki, Hayashida Ryo, Kondo Kazuhisa, Bando Yasuko K., Ouchi Noriyuki, Murohara Toyoaki	4. 巻 294
2. 論文標題 Cardiomyocytes capture stem cell-derived, anti-apoptotic microRNA-214 via clathrin-mediated endocytosis in acute myocardial infarction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 11665-11674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.007537	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 Ogawa Hayato, Ohashi Koji, Ito Masanori, Shibata Rei, Kanemura Noriyoshi, Yuasa Daisuke, Kambara Takahiro, Matsuo Kazuhiro, Hayakawa Satoko, Hiramatsu-Ito Mizuho, Otaka Naoya, Kawanishi Hiroshi, Yamaguchi Shukuro, Enomoto Takashi, Abe Takaya, Kaneko Mari, Takefuji Mikito, Murohara Toyoaki, Ouchi Noriyuki	4. 巻 116
2. 論文標題 Adipolin/CTRP12 protects against pathological vascular remodelling through suppression of smooth muscle cell growth and macrophage inflammatory response	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cardiovascular Research	6. 最初と最後の頁 237-249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cvr/cvz074	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 Murohara Toyoaki	4. 巻 50
2. 論文標題 Therapeutic Angiogenesis with Somatic Stem Cell Transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Korean Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 12-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4070/kcj.2019.0288	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 Shibata Rei, Yamaguchi Shukuro, Murohara Toyoaki	4. 巻 84
2. 論文標題 Therapeutic Angiogenesis Using Bone Marrow Mononuclear Cell Transplantation A New Standard Treatment for Thromboangiitis Obliterans?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 549-550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-20-0137	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 Harada K, Kikuchi R, Ishii H, Shibata Y, Suzuki S, Tanaka A, Suzuki A, Hirayama K, Murohara T.	4. 巻 19
2. 論文標題 Association between the ratio of anti-angiogenic isoform of VEGF-A to total VEGF-A and adverse clinical outcomes in patients after acute myocardial infarction.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int. J. Cardiol. Heart Vasc.	6. 最初と最後の頁 3-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcha.2018.03.004	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 Shimizu Y, Polavarapu R, Eskla KL, Pantner Y, Nicholson CK, Ishii M, Brunnhoezl D, Mauria R, Husain A, Naqvi N, Murohara T, Calvert JW.	4. 巻 7
2. 論文標題 Impact of Lymphangiogenesis on Cardiac Remodeling After Ischemia and Reperfusion Injury.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Am. Heart Assoc.	6. 最初と最後の頁 e009565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.118.009565.	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 Ogawa H, Ohashi K, Ito M, Shibata R, Kanemura N, Yuasa D, Kambara T, Matsuo K, Hayakawa S, Hiramatsu-Ito M, Otaka N, Kawanishi H, Yamaguchi S, Enomoto T, Abe T, Kaneko M, Takefuji M, Murohara T, Ouchi N.	4. 巻 116
2. 論文標題 Adipolin/CTRP12 protects against pathological vascular remodeling through suppression of smooth muscle cell growth and macrophage inflammatory response.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cardiovasc Res.	6. 最初と最後の頁 237-249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cvr/cvz074.	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 Otaka N, Shibata R, Ohashi K, Uemura Y, Kambara T, Enomoto T, Ogawa H, Ito M, Kawanishi H, Maruyama S, Joki Y, Fujikawa Y, Narita S, Unno K, Kawamoto Y, Murate T, Murohara T, Ouchi N.	4. 巻 123
2. 論文標題 Myonectin Is an Exercise-Induced Myokine That Protects the Heart From Ischemia-Reperfusion Injury.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circ. Res.	6. 最初と最後の頁 1326-1338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCRESAHA.118.313777.	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 Kikuchi R, Stevens M, Harada K, Oltean S, Murohara T.	4. 巻 88
2. 論文標題 Anti-angiogenic isoform of vascular endothelial growth factor-A in cardiovascular and renal disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Adv. Clin. Chem.	6. 最初と最後の頁 1-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.acc.2018.10.001.	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

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Y Remina, Y Kureishi Bando, R Ozaki, T Kamihara, K Nishimura, T Murohara
2. 発表標題 Glucose-dependent insulinotropic peptide is essential for maintenance of cardiac lipid metabolism via FGF21-dependent pathway
3. 学会等名 欧州心臓病学会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shukuro Yamaguchi ,Rei Shibata ,Koji Ohashi ,Toyoaki Murohara, Noriyuki Ouchi
2. 発表標題 C1q/Tumor Necrosis Factor-Related Protein 9 Stimulates Revascularization in Response to Ischemia Through an Endothelial Nitric Oxide Synthase-Dependent Pathway
3. 学会等名 アメリカ心臓協会年次集会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Zhongyue Pu ,Yuuki Shimizu ,Kazuhito Tsuzuki ,Junya Suzuki, Toyoaki Murohara
2. 発表標題 Implantation of Adipose-Derived Regenerative Cells Promotes Coordinated Angiogenesis and Lymphangiogenesis in Reparative Hind Limb Ischemia Model
3. 学会等名 アメリカ心臓協会年次集会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuko K Bando ,Takahiro Kamihara ,Kazuyuki Nishimura ,Yasheng Retina, Toyoaki Murohara
2. 発表標題 Impaired Autophagic Off-rate is Responsible for Cardiac Aging via Oxidative Stress
3. 学会等名 アメリカ心臓協会年次集会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村和之、板東泰子、室原豊明 他
2. 発表標題 Glucagon acts as a guardian of the heart against catecholamine elevation.
3. 学会等名 第83回日本循環器学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuyuki Nishimura, Yasuko Bando, Takatoshi Kamihara, Remina Yasheng, Toyoaki Murohara
2. 発表標題 Glucagon acts as a guardian of the heart against catecholamine surge.
3. 学会等名 European Society of Cardiology, Congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toyoaki Murohara
2. 発表標題 Glucose metabolism in failing hearts.
3. 学会等名 International Society of Heart Research, Beijing World Congress XXIII (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Zhongyue Pu, Yuuki Shimizu, Toyoaki Murohara
2. 発表標題 Lymphangiogenesis contributes to the ischemia induced angiogenesis in HLI via clearance of inflammation.
3. 学会等名 第83回日本循環器学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口淑郎, 柴田玲, 大橋浩二, 室原豊明, 大内乗有
2. 発表標題 C1q/TNF-related protein 9 enhances ischemia-induced revascularization through an eNOS-dependent pathway
3. 学会等名 第83回日本循環器学会総会
4. 発表年 2019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	大内 乗有 (OUCHI NORIYUKI) (00595514)	名古屋大学・医学系研究科・特任教授 (13901)	
研究分担者	坂東 泰子(暮石泰子) (BANDO YASUKO) (60452190)	名古屋大学・医学部附属病院・講師 (13901)	
研究分担者	柴田 玲 (SHIBATA REI) (70343689)	名古屋大学・医学系研究科・特任教授 (13901)	
研究分担者	近藤 和久 (KONDO KAZUHISA) (90644659)	名古屋大学・医学系研究科・講師 (13901)	削除：2019年2月6日

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