

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02809

研究課題名(和文)革新的心不全治療法創出を目指した基盤研究

研究課題名(英文)Basic research for the development of innovative therapeutic approaches against heart failure

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) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、これまでの我々の研究により明らかとなっていたANGPTL2抑制による心筋細胞のミトコンドリアエネルギー代謝促進の分子機構として、ANGPTL2抑制が心筋細胞におけるミトコンドリア呼吸鎖複合体IIを増加させ、呼吸機能を増進するとともに活性酸素種の産生を減少させることを明らかにした。さらに、新規同定したlncRNAであるCarenが、心筋細胞におけるミトコンドリア生合成の促進およびDNA損傷応答活性化の抑制により心保護作用をもたらすことを解明した。また、心不全病態では心筋細胞のCarenが減少すること、心筋細胞へのCaren発現補充が新規治療戦略として有効であることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果として、心筋細胞におけるミトコンドリアエネルギー代謝機能の改善が、心不全の新たな治療戦略として有効であることを明らかにするなど、新規治療法開発につながる重要な基盤研究となった。さらに、本研究の成果は、心筋細胞におけるミトコンドリアエネルギー代謝機能制御機構として、ANGPTL2抑制による呼吸鎖複合体IIの活性促進や新規lncRNAであるCarenによるミトコンドリア生合成促進などの作用機序の解明といった学術的意義も有する。

研究成果の概要(英文)：In this study, we showed a molecular mechanism underlying the enhancement of mitochondrial energy metabolism in cardiomyocytes by ANGPTL2 suppression. Suppressing ANGPTL2 expression in cardiomyocytes enhances mitochondrial respiratory function by increasing the respiratory chain complex II and decreases the production of reactive oxygen species. Moreover, we identified a novel lncRNA Caren and demonstrated that Caren functions in cardioprotection by enhancing mitochondrial biogenesis and inhibiting the activation of DNA damage response in cardiomyocytes. We also found that the expression level of Caren decreases in cardiomyocytes of failing heart and showed that re-expression of Caren in cardiomyocytes could be a novel therapeutic strategy against heart failure.

研究分野：代謝・循環病態学、分子遺伝学

キーワード：心不全 ミトコンドリア エネルギー代謝

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心不全は、高血圧症や虚血性心疾患、心筋症などの様々な原因により生じた心機能低下による末梢循環不全状態である。医学・医療技術の目覚ましい進歩にもかかわらず、心不全治療の多くは対症療法であり、重症心不全は人工補助心臓や移植の他に治療法がないのが現状である。重度の心不全患者においてはその5年生存率が約50~60%と低く、依然として非常に予後不良である。さらに、心不全患者数は今後も世界規模で増加することが予想され、超高齢社会を迎えた本邦においては特に高齢者の心不全患者数の増加が問題となっている。また、心不全は医療経済への負担の観点からも健康長寿社会実現の大きな阻害要因となる。それ故、現在の対症療法的な治療に加え、効果的な心不全の発症メカニズムに立脚した根本治療の新規開発が重要な課題となっている。

心筋細胞における細胞内カルシウム濃度変化は、重要なセカンドメッセンジャーとして心筋の収縮と弛緩を制御している。心筋細胞におけるカルシウム濃度制御機構は、主に筋小胞体からのリアノジン受容体を介したカルシウムの放出とSERCA2aを介した取り込みにより行われる。しかし、様々な原因によって心筋細胞における細胞内カルシウム濃度制御機構の機能不全が生じると、十分な収縮・弛緩ができなくなることに加え、カルシウム依存性の細胞内シグナル伝達分子の活性が変化し、心不全病態の発症につながる。代表的カルシウム依存性シグナル伝達分子である calcineurin は、転写因子 NFAT を活性化させ、その標的遺伝子の発現誘導を介して病的肥大を引き起こす。また、通常、成体の心筋ではミトコンドリアにおける脂肪酸酸化を主体としたエネルギー代謝を行っているが、病的な心筋においては解糖を主体としたエネルギー代謝にシフトし、ミトコンドリアエネルギー代謝が低下するなど心筋における代謝変容と心不全病態発症との関連が以前より注目されている。

我々は、これまでにアンジオポエチン様タンパク質2 (ANGPTL2) が、その生理的機能として組織リモデリングを誘導することで様々な内的・外的ストレスによる組織の損傷を修復し、組織の恒常性維持に関わることを明らかにした。しかし、持続的なストレスを受けた細胞からANGPTL2の産生・分泌が増加し、過剰応答となった結果、慢性炎症、不可逆的な組織リモデリングが生じ、生活習慣病やがんの発症・進展が促進されることも明らかにした。最近、我々は、加齢や高血圧などの圧負荷により calcineurin-NFAT 経路を介して心筋細胞におけるANGPTL2発現が誘導され、その結果、心筋細胞におけるAkt-SERCA2a経路を介した細胞内カルシウム濃度調節機能および心筋ミトコンドリアエネルギー代謝の減弱による心機能低下が惹起され、心不全発症・進展につながることで、逆に心筋でのANGPTL2産生及び分泌抑制が心保護作用を示すことを示した。さらに、免疫原性が低く心筋感染指向性を持つアデノ随伴ウイルス (AAV6) を用い、shRNAによりANGPTL2産生および分泌を抑制する遺伝子治療法を開発し、経静脈的に組換えAAV6ベクターを投与した圧負荷心不全モデルマウスの心機能低下を有意に抑制することに成功した。また、運動により誘導される生理的肥大が心保護作用を示すことは知られていたが、最近そのメカニズムの一つとして、microRNAであるmiR221/222が重要であることが報告された。我々は、ANGPTL2がmiR221/222の標的であり、miR-221/222によるANGPTL2発現抑制の結果もたらされるAkt-SERCA2a経路とミトコンドリアエネルギー代謝の活性化が、運動により誘導される心保護作用の一つの分子機構であることを見出した。さらに、ANGPTL2ノックダウンによりヒトiPS細胞由来心筋細胞においてもAkt-SERCA2a経路やミトコンドリアエネルギー代謝経路が活性化されることから、心筋におけるANGPTL2産生・分泌抑制戦略が、ヒト心不全病態発症・進展への新規治療法として有用であることを見出した。

2. 研究の目的

従来の心不全に対する根本治療を目指した治療戦略では、心筋細胞のカルシウム濃度調節機能増強による心機能維持を目的としている。一方、我々はこれまでの研究成果よりカルシウム濃度調節機能とミトコンドリアエネルギー代謝機能の両方を増進し、効果的に心機能を維持することが期待できる分子機構を見出しており、その制御は心機能低下メカニズムそのものに立脚した根本治療としての新規心不全治療戦略として期待される。本研究は、特に、心筋細胞におけるミトコンドリアエネルギー代謝制御に着目し、その制御機構や生理および病態生理における意義を明らかにすることで、心不全に対する革新的治療法開発に向けた基盤研究を実施することを目的としたものである。

3. 研究の方法

(1) ANGPTL2シグナルを介したミトコンドリアエネルギー代謝制御機構の解明

ANGPTL2シグナル抑制によるミトコンドリアエネルギー代謝促進メカニズムを検討するため、心筋特異的 *Angpt12* 欠損マウスの心臓組織もしくは単離心筋ミトコンドリアを用い、ミトコンドリア呼吸鎖複合体のウエスタンブロッティング解析を行った。また、心筋特異的 *Angpt12* KOマウスの心筋、ANGPTL2をsiRNAによりノックダウンした初代新生児ラット心筋細胞やヒトiPS細胞由来心筋細胞を用い、succinate dehydrogenase (SDH) 活性を指標としたSDH染色を行い、呼吸鎖複合体II活性を評価した。ミトコンドリア呼吸機能を評価するため、ANGPTL2をノックダウンした初代新生児ラット心筋細胞を用い、細胞外フラックス解析を行った。また、コントロールおよび心筋特異的 *Angpt12* KOマウスの心臓組織よりミトコンドリアを単離し、mitochondrial permeability transition pore (mPTP) 形成を評価した。さらに、ANGPTL2をノックダウンした

初代新生児ラット心筋細胞よりミトコンドリア DNA を抽出し、リアルタイム PCR 解析によりミトコンドリア DNA 量を定量した。ミトコンドリア膜電位および活性酸素レベル測定では、ミトコンドリア膜電位依存性の蛍光色素である TMRE または MitoSOX Red を用いて ANGPTL2 をノックダウンした初代新生児ラット心筋細胞を染色し、蛍光顕微鏡を用いて同色素由来の蛍光強度を定量した。

(2) 心筋細胞のミトコンドリアエネルギー代謝制御に関わる lncRNA の同定とその機能解明

全身で *Caren* を KO したマウスおよび全身もしくは心筋細胞特異的 *Caren* Tg マウスを用い、大動脈縮窄 (TAC) による圧負荷心不全マウスモデルを作製し、心機能解析、組織学的解析、心臓組織の遺伝子発現解析およびウエスタンブロッティング解析、プロテオーム解析を行った。さらに、*Caren* の標的遺伝子として同定した Hint1 (histidine triad nucleotide-binding protein 1) KO マウスについても同様の解析を行った。*Caren* と心筋細胞のミトコンドリアエネルギー代謝制御との関連を検討するため、全身で *Caren* を KO もしくは高発現する Tg マウスの心臓組織よりミトコンドリアを単離し、細胞外フラックス解析、BN-PAGE 解析、呼吸鎖複合体活性測定を行った。また、Hint1 によるミトコンドリアエネルギー代謝制御の可能性を検討するため、Hint1 を高発現するラット心筋細胞株 (H9c2) を樹立し、ミトコンドリア膜電位依存性の蛍光色素である TMRM を用いた膜電位測定、細胞外フラックス解析を行った。さらに、*Caren* による Hint1 翻訳制御メカニズムを検討するため、*in vitro* 翻訳アッセイを行った。また、*Caren* と Hint1 mRNA との相互作用を検討するため、ピオチン化した *Caren* を用いた RNA プルダウンアッセイ、および Hint1 に対するピオチン化 DNA プローブを用いた RNA antisense purification (RAP) アッセイを行った。

4. 研究成果

(1) ANGPTL2 シグナルを介したミトコンドリアエネルギー代謝制御機構の解明

ANGPTL2 シグナル抑制によるミトコンドリアエネルギー代謝促進メカニズムを検討するため、心筋特異的 *Angpt12* 欠損マウスの心臓組織もしくは単離心筋ミトコンドリアを用いてウエスタンブロッティング解析によりミトコンドリア呼吸鎖複合体 I~V のそれぞれの構成因子 1 種類について発現量を検討した。その結果、心臓組織サンプルでは、野生型マウスと心筋特異的 *Angpt12* 欠損マウス間で各呼吸鎖複合体の構成因子の発現量に差を認めなかった。一方、単離心筋ミトコンドリアサンプルでは、心筋特異的 *Angpt12* 欠損マウスにおいて、呼吸鎖複合体 II の構成因子である SDH-B が増加していることを見出した。以上より、心筋細胞における ANGPTL2 シグナル抑制は、呼吸鎖複合体 II のアセンブリーを促進している可能性が考えられた。

そこで、心筋特異的 *Angpt12* KO マウスの心筋、ANGPTL2 をノックダウンした初代新生児ラット心筋細胞やヒト iPS 細胞由来心筋細胞における呼吸鎖複合体 II 活性を評価した。その結果、心筋特異的 *Angpt12* KO マウスの心筋や ANGPTL2 をノックアウトした心筋細胞では、コントロールに比べ呼吸鎖複合体 II の活性が増加していることが明らかとなった。呼吸鎖複合体 II の増加は、ミトコンドリアの予備呼吸能亢進、電子伝達系において産生される活性酸素種の減少や細胞死抑制につながることで報告されている。そこで、ANGPTL2 をノックダウンした初代新生児ラット心筋細胞を用い、細胞外フラックス解析を行った。コントロールに比べ、ANGPTL2 をノックダウンした心筋細胞では、基礎呼吸量、最大呼吸量および予備呼吸能が亢進していることが明らかとなった。さらに、MitoSOX Red を用い活性酸素種レベルを評価したところ、ANGPTL2 をノックダウンした心筋細胞では、活性酸素種レベルが有意に低下していた。また、ミトコンドリア機能不全によるアポトーシス誘導メカニズムの一つである mPTP 形成と ANGPTL2 との関連を検討した。コントロールおよび心筋特異的 *Angpt12* KO マウスの心臓組織よりミトコンドリアを単離し、mPTP 形成を評価したところ、両マウス間で mPTP 形成に差は認められなかった。

次に、心筋細胞での ANGPTL2 シグナル抑制による呼吸鎖複合体 II の増加とミトコンドリア合成やミトコンドリア膜電位との関連を検討した。初代新生児ラット心筋細胞において ANGPTL2 をノックダウンし、ミトコンドリア DNA 量を定量したところ、コントロール細胞と比べてミトコンドリア DNA 量に差は認められなかった。さらに、ミトコンドリア膜電位依存性の蛍光色素である TMRE を用いて細胞を染色し、ミトコンドリア膜電位を検討したが、コントロール細胞と ANGPTL2 をノックダウンした細胞間で差は認められなかった。

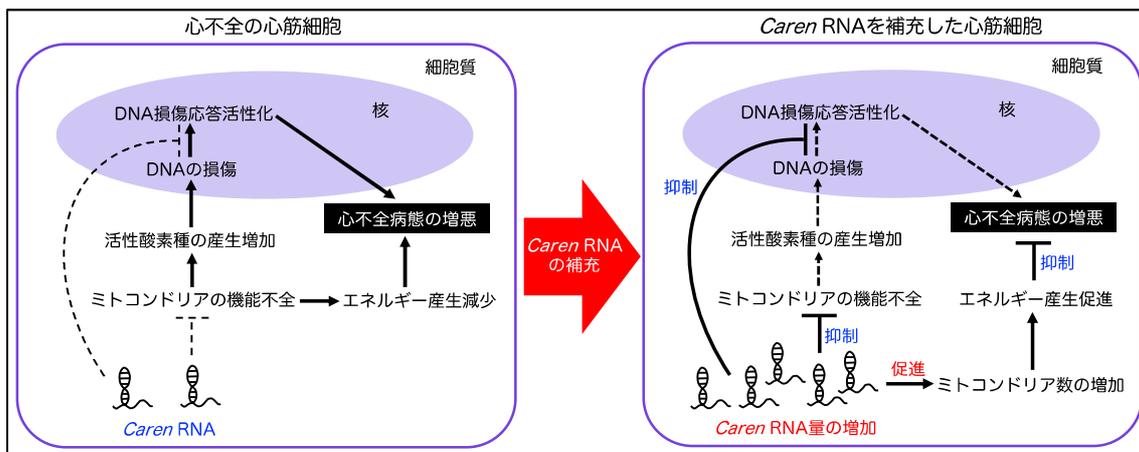
以上より、ANGPTL2 シグナル抑制によって呼吸鎖複合体 II が増加することで、心筋細胞のミトコンドリア呼吸機能の増強および活性酸素種産生の減少がもたらされ、結果として心機能の維持につながることを示唆された。今後、ANGPTL2 シグナルによる呼吸鎖複合体 II のアセンブリー制御機構を解明することが、ANGPTL2 シグナルを介した心筋細胞のミトコンドリアエネルギー代謝制御機構を解明するうえで重要である。

(2) 心筋細胞のミトコンドリアエネルギー代謝制御に関わる lncRNA の同定とその機能解明

これまでの研究成果より、ノンコーディング RNA である miR221/222 が、心筋細胞における ANGPTL2 発現を抑制することでミトコンドリアエネルギー代謝活性化がもたらされ、心保護効果につながることを明らかにした。ノンコーディング RNA は、様々な細胞機能の制御に関わっており、なかでも心臓における lncRNA (long non-coding RNA) の機能が近年注目されている。我々は、ANGPTL2 シグナルを介したミトコンドリアエネルギー代謝制御機構解明研究過程において、我々が同定し、心筋細胞に豊富に発現することを明らかにした新規 lncRNA が、miR221/222-

ANGPTL2 経路と同様に心筋細胞のミトコンドリアエネルギー代謝に関連していることを見出した。我々は、同新規 lncRNA を *Caren* (cardiomyocyte-enriched noncoding transcript) と命名した。心筋細胞における *Caren* の発現量は、加齢や高血圧などの圧負荷ストレスへの暴露により減少したことから、全身で *Caren* を KO したマウスおよび全身もしくは心筋細胞特異的 *Caren* Tg マウスを用いて圧負荷心不全マウスモデルを作製し、心不全の発症・進展における *Caren* の機能を検討した。その結果、野生型マウスに比べ、*Caren* KO マウスでは、心機能低下、心線維化の増悪が認められ、心不全病態の進行が促進されていた。逆に、全身および心筋細胞特異的 *Caren* Tg マウスでは、心不全病態の進行が抑制されたことから、*Caren* が心保護作用を有することが明らかとなった。

Caren による心保護作用のメカニズムを検討したところ、*Caren* がミトコンドリア合成を促進する TFAM (mitochondrial transcription factor A) の発現を増加させることでミトコンドリア合成を促進し、活性酸素種の産生を増やすことなく心筋細胞におけるエネルギー産生を増強させることを明らかにした。さらに、*Caren* の標的遺伝子として Hint1 を同定し、*Caren* が Hint1 mRNA に結合することで、その翻訳を阻害することが明らかとなった。Hint1 は、DNA 損傷応答経路活性化の鍵となる ATM (ataxia telangiectasia mutated) の活性化を促進することが報告されている。さらに、近年、心筋細胞における DNA 損傷応答経路活性化が、心不全の発症・進展に寄与することが注目されている。そこで、*Caren* と DNA 損傷応答活性化との関連を検討したところ、*Caren* は Hint1 の翻訳を阻害することで ATM を介した DNA 損傷応答活性化を抑制することで心不全の発症抑制に寄与することが明らかとなった。また、我々は、Hint1 タンパク質の増加に伴い心筋細胞のミトコンドリア機能不全がもたらされることを見出し、*Caren* は Hint1 の翻訳阻害によりミトコンドリア機能不全を抑制することが明らかとなった。以上より、加齢や圧負荷ストレス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* による心保護作用が减弱し、心筋細胞におけるミトコンドリアエネルギー代謝機能低下や DNA 損傷応答活性化が促進され、心不全の発症・進展につながることを明らかとなった(下図)。そこで、心不全病態の進行に対する心筋細胞での *Caren* の発現補充の治療効果を検討した。野生型マウスを用いて作製した圧負荷心不全マウスモデルに AAV6 を用いて *Caren* 発現を補充したところ、心筋細胞におけるミトコンドリア数増加および DNA 損傷応答活性化の抑制が認められ、心機能低下が抑制されるなど心不全病態の進行を抑制されることを確認した。以上より、心筋細胞での *Caren* の発現補充が、心不全に対する新規治療戦略となる可能性が示唆された(下図)。



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 4件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Sato M, Kadomatsu T, Miyata K, Warren SJ, 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 Osumi H, Horiguchi H, Kadomatsu T, Tashiro K, Morinaga J, Takahashi T, Ikeda K, Ito T, Suzuki M, Endo M, Oike Y.	4. 巻 111
2. 論文標題 Tumor cell-derived ANGPTL2 establishes a preference for glycolytic metabolism in lung cancer cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 1241-1253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14337	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, Kurahashi R, Hara C, Miyata K, Baba M, Osumi H, Terada K, Araki K, Takai T, Kamba T, Linehan WM, Moroishi T & Oike Y.	4. 巻 33
2. 論文標題 Dual functions of angiopoietin-like protein 2 signaling in tumor progression and anti-tumor immunity.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes Dev	6. 最初と最後の頁 1641-1656
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/gad.329417.	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 Zhu S, Tian Z, Torigoe D, Zhao J, Xie P, Sugizaki T, Sato M, Horiguchi H, Terada K, Kadomatsu T, Miyata K, Oike Y.	4. 巻 14
2. 論文標題 Aging- and obesity-related peri-muscular adipose tissue accelerates muscle atrophy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0221366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0221366.	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 Morinaga J, Kakuma T, Fukami H, Hayata M, Uchimura K, Mizumoto T, Kakizoe Y, Miyoshi T, Shiraishi N, Adachi M, Izumi Y, Kuwabara T, Okadome Y, Sato M, Horiguchi H, Sugizaki T, Kadomatsu T, Miyata K, Tajiri S, Tajiri T, Tomita K, Kitamura K, Oike Y & Mukoyama M.	4. 巻 -
2. 論文標題 Circulating Angiopoietin-like protein 2 levels and mortality risk in patients receiving maintenance hemodialysis: a prospective cohort study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nephrol Dial Transplant	6. 最初と最後の頁 pii:gfz236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfz236.	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 Baba M, Furuya M, Motoshima T, Lang M, Funasaki S, Ma W, Sun HW, Hasumi H, Huang Y, Kato I, Kadomatsu T, Satou Y, Morris N, Karim BO, Ileva L, Kalen JD, Wilan Krisna LA, Hasumi Y, Sugiyama A, Kurahashi R, Nishimoto K, Oyama M, Nagashima Y, Kuroda N, Araki K, Eto M, Yao M, Kamba T, Suda T, Oike Y, et al.	4. 巻 17
2. 論文標題 TFE3 XP11.2 Translocation Renal Cell Carcinoma Mouse Model Reveals Novel Therapeutic Targets and Identifies GPNMB as a Diagnostic Marker for Human Disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Cancer Res	6. 最初と最後の頁 1613-1626
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1541-7786.MCR-18-1235.	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 Kurahashi R, Kadomatsu T, Baba M, Hara C, Itoh H, Miyata K, Endo M, Morinaga J, Terada K, Araki K, Eto M, Schmidt LS, Kamba T, Linehan WM, Oike Y.	4. 巻 110
2. 論文標題 MicroRNA-204-5p:A novel candidate urinary biomarker of Xp11.2 translocation renal cell carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 1897-1908
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14026.	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 Kadomatsu T, Oike Y	4. 巻 165
2. 論文標題 Roles of angiotensin-like proteins in regulation of stem cell activity.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Biochem	6. 最初と最後の頁 309-315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvz005	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 Satou G, Maji D, Isamoto T, Oike Y, Endo M	4. 巻 28
2. 論文標題 UV-B-activated B16 melanoma cells or HaCaT keratinocytes accelerate signaling pathways associated with melanogenesis via ANGPTL 2 induction, an activity antagonized by Chrysanthemum extract.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Exp Dermatol	6. 最初と最後の頁 152-160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/exd.13862	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 Sato M, Miyata K, Tian Z, Kadomatsu T, Ujihara Y, Morinaga J, Horiguchi H, Endo M, Zhao J, Zhu S, Sugizaki T, Igata K, Muramatsu M, Minami T, Ito T, Bianchi ME, Mohri S, Araki K, Node K, Oike Y.	4. 巻 34
2. 論文標題 Loss of endogenous HMGB2 promotes cardiac dysfunction and pressure overload-induced heart failure in mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circ J	6. 最初と最後の頁 335-340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-0925	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 Ishii T, Furuya F, Takahashi K, Shikata M, Takamura T, Kobayashi H, Miyazaki A, Morinaga J, Terada K, Oike Y, Kanda E, Kitamura K	4. 巻 104
2. 論文標題 Angiotensin-like protein 2 promotes the progression of diabetic kidney disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Clin Endocrinol Metab	6. 最初と最後の頁 172-180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/jc.2017-02705	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21件（うち招待講演 15件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Sato Michio, Keishi Miyata, 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85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 尾池 雄一
2. 発表標題 アンジオポエチン様因子による生体恒常性維持とその変容
3. 学会等名 第28回日本血管生物医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuichi Oike
2. 発表標題 Current topics of angiotensin-like (Angptl) research
3. 学会等名 第4回日本循環器学会基礎研究フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Michio Sato, Keishi Miyata, Tsuyoshi Kadomatsu, Yuichi Oike
2. 発表標題 Identification of a novel cardiomyocyte-enriched long noncoding RNA counteracting against heart failure development
3. 学会等名 第4回日本循環器学会基礎研究フォーラム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤迪夫、森永 潤、向山政志、尾池雄一
2. 発表標題 血液透析患者における血中ANGPTL2値と死亡リスクの関連
3. 学会等名 第20回日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾池雄一
2. 発表標題 心不全の分子病態解明による遺伝子治療開発研究
3. 学会等名 第24回日本心不全学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tsuyoshi Kadomatsu, Haruki Horiguchi, Yuichi Oike
2. 発表標題 Intercellular communication via angiotensin-like protein 2 signaling in the regulation of anti-tumor immunity
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾池 雄一
2. 発表標題 健康長寿に向けた脂質異常症治療におけるゲノム診療の役割
3. 学会等名 第2回日本抗加齢医学会 九州地方会 学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020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 The 4th Annual International Hawaii Cardiovascular Symposium (2020IHCVS) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuichi Oike
2. 発表標題 Identification of a novel cytoplasmic long noncoding RNA protecting against heart failure
3. 学会等名 2020 Keystone Symposia Conference (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾池 雄一
2. 発表標題 小児期から考える健康長寿に向けた脂質異常症治療戦略と展望
3. 学会等名 第33回日本小児脂質研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Michio Sato, Keishi Miyata, Tsuyoshi Kadomatsu, Koichi Node, Yuichi Oike
2. 発表標題 The long noncoding RNA Caren protects against heart failure in mice
3. 学会等名 第3回日本循環器学会基礎研究フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuichi Oike
2. 発表標題 A Novel lncRNA Protects from Pressure Overload Induced Heart Failure in Mice
3. 学会等名 Basic Cardiovascular Sciences 2019 Scientific Sessions (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾池 雄一
2. 発表標題 心不全の薬物療法の現状と新たな治療法の可能性
3. 学会等名 第25回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 (JSGCT2019) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾池 雄一
2. 発表標題 心血管疾患と代謝・生活習慣病におけるANGPTL2の役割
3. 学会等名 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤 迪夫、田 哲、宮田 敬士、野出 孝一、尾池 雄一
2. 発表標題 Loss of HMGB2 Exacerbate Pressure Overload-induced Heart Failure in Mice
3. 学会等名 第83回日本循環器学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾池雄一
2. 発表標題 加齢関連疾患促進タンパク質ANGPTL2を抑制する機能性素材の探索の試み
3. 学会等名 脳心血管抗加齢研究会2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾池雄一
2. 発表標題 加齢関連疾患の分子解明を目指したモデル動物研究の実践
3. 学会等名 第54回高血圧関連疾患モデル学会 学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾池雄一
2. 発表標題 動脈硬化性疾患とアンジオポエチン様因子
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾池雄一
2. 発表標題 Identification of candidate genes for gene therapy against heart failure
3. 学会等名 第24回日本遺伝子細胞治療学会 (JSGCT2018) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾池雄一
2. 発表標題 心不全の分子基盤解明と治療戦略
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 門松 毅、尾池雄一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 685-689
3. 書名 循環器内科	

1. 著者名 尾池 雄一	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本体質医学会	5. 総ページ数 24-29
3. 書名 日本体質医学会雑誌	

1. 著者名 尾池 雄一	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 339-342
3. 書名 週間 医学のあゆみ 特集：動脈硬化UPDATE	

1. 著者名 尾池 雄一	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 28-32
3. 書名 別冊・医学のあゆみ 動脈硬化 UPDATE	

1. 著者名 尾池雄一	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 120
3. 書名 週間 医学のあゆみ 特集：動脈硬化UPDATE	

1. 著者名 門松 毅、尾池雄一	4. 発行年 2018年
2. 出版社 北隆館	5. 総ページ数 170
3. 書名 別冊 BIO Clinica 慢性炎症と疾患 心臓と血管の慢性炎症（生活習慣病）10	

〔産業財産権〕

〔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
研究協力者	寺田 和豊 (TERADA Kazutoyo)		
研究協力者	宮田 敬士 (MIYATA Keishi)		
研究協力者	門松 毅 (KADOMATSU Tsuyoshi)		
研究協力者	森永 潤 (MORINAGA Jun)		
研究協力者	堀口 晴紀 (HORIGUCHI Haruki)		
研究協力者	杉崎 太一 (SUGIZAKI Taichi)		

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

米国	NIH	University of Utah		
----	-----	--------------------	--	--