

令和 3 年 4 月 16 日現在

機関番号：35303

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K19943

研究課題名(和文)低酸素環境を起点とした多階層の胎内履歴情報に基づく心筋再生への新たな試み

研究課題名(英文)A novel approach to myocardial regeneration based on hypoxia-dependent, multi-hierarchical intrauterine environment.

研究代表者

橋本 謙 (Hashimoto, Ken)

川崎医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80341080

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,700,000円

研究成果の概要(和文)：心筋細胞は低酸素下の胎生期にのみ分裂再生能を有し、出生時肺呼吸開始による酸素増加が分裂を停める。本研究では、低酸素胎内の代謝/栄養環境に着目し、アクチン等の特定の筋蛋白にのみ存在する3-メチルヒスチジンという特殊なアミノ酸が心筋分裂に関与することを明らかにした。今後はその作用機序を明らかにし、心筋再生に繋げていく。次に、胎内環境維持に必須の胎盤の役割を検討する為、成熟胎盤を欠くこと以外は我々有胎盤類に最も近い有袋類オポッサムを用い、成体期では心筋の構造・機能が有胎盤類と類似していることを明らかにした。今後は周産期の酸素環境と心筋分裂再生能の関連を検討し、胎盤獲得の進化的意義を明らかにする。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心筋梗塞や心不全に対する根治療法は存在しない。これは出生後の肺呼吸開始による酸素の増加が引き金となって心筋細胞の分裂が停止するからである。一方、魚類や両生類の中には一生を通じて心筋分裂再生能を維持する種が存在する。本研究ではこれらの動物種間の比較から、アクチン等の特定の筋蛋白にのみ存在する3-メチルヒスチジンという特殊なアミノ酸が心筋分裂に関与する可能性を見出した。この知見を将来の心筋再生療法の開発に繋げたい。心筋分裂が活発な胎生期の特殊環境は胎盤により維持されている。本研究では成熟胎盤を欠くこと以外は我々有胎盤類に最も近い有袋類との比較を行うことで、進化的観点から胎盤の存在意義を考察した。

研究成果の概要(英文)：Fetal cardiomyocytes (CMs) actively proliferate under hypoxic intrauterine condition, but they stop dividing soon after birth due to an elevated oxygen tension by the onset of breathing. In this study, we focused on intrauterine metabolic/nutritional environments, and identified 3-methylhistidine playing a role in CM proliferation and regeneration. This uncommon amino acid is contained in a handful of muscle-specific proteins such as actin. Elucidating the molecular action of this amino acid will contribute to attain successful heart regeneration. The placenta is essential for the maintenance of the intrauterine environment. We used marsupial gray short-tailed opossum, which is most closely related to eutherians except that it lacks mature placenta. Our analysis revealed that adult opossums lost CM proliferative capacity as in eutherians. Examining the oxygen dynamics and CM proliferation around birth in opossums will contribute to clarify the evolutionary significance of the placenta.

研究分野：心臓分子生理学

キーワード：心筋細胞 分裂・再生 酸素環境 栄養環境 3-メチルヒスチジン 有袋類 胎盤

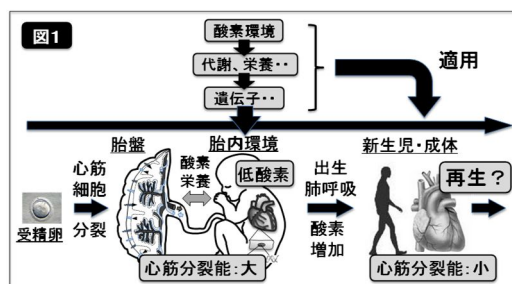
科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

心筋梗塞や心不全に対する根治療法は存在しない。これは、我々哺乳類の心筋細胞が胎生期には活発に分裂するが、出生後は分裂を停止しており、心傷害に対する再生能がないからである。この課題に対する現在の主流戦略は、ES/iPS 細胞等の未分化細胞を出発点として体外で分化心筋細胞を創出するものであるが、その成果は心筋では限定的であり、臨床応用には至っていない。この主な原因は、iPS 由来心筋細胞の成熟度不足にある。心筋細胞は胎生期から成体期への成熟過程で大きさ・内部構造や収縮力が激変する。例えば、迅速な Ca^{2+} 流入に必須の膜陥入構造である T 管は胎生期には存在せず、出生 2~3 週で形成されるが、単離培養すると数日で消失してしまう。また、胎生期の心筋ミトコンドリアは出生時のエネルギー代謝変化に伴って大部分が分解・除去され、新規合成の成熟型ミトコンドリアに置換される。このような長年にわたる細胞としての“履歴” (ヒトで 10~20 年) を短期間の iPS 心筋作成過程 (1~2 ヶ月) で獲得させるのは困難である。実際、標準法によって作られた iPS 由来の心筋細胞は胎児型であり、T 管は形成されず、ミトコンドリアの置換も起こらない。自律的な拍動や心筋様の遺伝子発現パターンのみでは真に成熟した心筋細胞とは言えないのである。

2. 研究の目的

そこで本研究では、発想を転換した革新的・挑戦的な戦略を提唱する。具体的には、正常な履歴を蓄積した成体心筋細胞に分裂が活発な胎生期の履歴情報 (胎内履歴) を導入することで一時的に分裂能を付与する、即ち、内在性細胞を用いた履歴ベースの心筋再生を目指す (図 1)。しかし、この戦略の鍵を握る胎内環境は胎盤を介した母体との双方向性の情報伝達により最適化される複雑な環境であり、遺伝子のみならず、代謝や栄養、外部環境等の広範な因子によって規定される。その制御機構は不明であり、比較的解析が容易な遺伝子レベルの検討に留まっている。我々は遺伝子追及のみの戦略に限界を感じ、それらを統合制御する上流の履歴情報が重要と考えた。その結果、成体でも心筋再生が可能な両生類との進化的な比較解析から、心筋分裂には低酸素環境が必須であり、哺乳類では出生時の肺呼吸開始による酸素の増加が遺伝子調節系を介して心筋分裂を停めることを突き止めた。即ち、胎内環境は外部酸素環境を起点として下流の遺伝子調節系に至る階層的の制御系を構成すると言える (図 1)。以上を踏まえ、本研究では遺伝子・分子のみに限定せず、個体・環境・進化を網羅した多角的な方法論を用い、階層的な胎内制御系の実態を明らかにし、成体心筋において可能な限りこれを再現することで、ES/iPS 細胞に依存しない、内在成熟心筋の再生能力に則った心筋再生の実現を目指す。



3. 研究の方法

(1) 心筋分裂再生に関与する代謝・栄養環境 (アミノ酸、脂肪酸) の同定
 出生時の酸素上昇に関連して心筋で起こる最大の変化はエネルギー代謝変化 (低酸素: 嫌氣的解糖 高酸素: 酸化的リン酸化) であるので、本研究では低酸素下の胎内において心筋分裂を制御する重要な階層として代謝・栄養環境、特にアミノ酸、脂肪酸に着目した。哺乳類の出生前後、また、心筋再生能の異なる種々の動物種間で大きく変動する分子群を同定する為、以下の動物サンプルについて血液中のアミノ酸 (39 種) 脂肪酸 (24 種) 濃度を網羅的に計測した。 については血液だけでなくホモジナイズした心筋試料についても同様の解析を行った。

哺乳類 (ラット) の出生前後の様々な時期 (胎児~新生児~成体期)
 心筋再生能の異なる種々の動物種 (両生類【アホロートル】: 強い再生能あり、爬虫類【カメ】: 恐らく弱い再生能あり、鳥類【ウズラ】: 恐らく再生能を喪失、哺乳類【ラット】: 再生能を喪失) ※全て成体期

(2) 3-メチルヒスチジンによる心筋分裂制御機構の探索
 上記(1)の解析で得られた幾つかの候補分子の中で 3-メチルヒスチジン (以下、3MH) という特殊なアミノ酸に着目し、詳細な解析を行った。3MH はアクチン、ミオシン等の特定の筋蛋白にのみ存在し、その中の特定のヒスチジン残基がメチル化酵素 SETD3 によりメチオニンをドナーとしてメチル化されることにより生じ、蛋白分解後には再利用されずに尿中へ排泄される。このことから臨床検査等で筋蛋白の分解の指標として用いられてきたが、詳細な生理機能や体内分布は殆ど不明である。

3MH が心筋細胞の分裂に及ぼす影響を評価する為、胎生後期のマウス単離心筋細胞に対して 3MH を種々の濃度で添加し、細胞分裂マーカー (Ki67, pH3) の発現率を免疫染色にて評価し

た。Ki67 は休止期 (G0 期) 以外の細胞周期が ON である細胞で発現し、pH3 (リン酸化ヒストン H3) は有糸分裂期 (M 期) にある細胞でのみ発現する。

3MH を検出する抗体は市販されていない為、米国 Stanford 大学のグループより 3MH 特異抗体を入手し、種々の動物種 (両生類: アホロートル[甲状腺ホルモン処理による変態前・変態後]、イペリアトゲイモリ、鳥類: ニワトリ胚、哺乳類[有袋類]: オポッサム、哺乳類[有胎盤類]: マウス、ラット) の心臓組織、及び培養細胞 (HEK293T、マウス初代胎児心筋細胞) を用いて免疫染色を行い、細胞分裂におけるアクチン構造の変化と 3MH 動態について検討した。上記の免疫染色において、分裂中の細胞でのみ 3MH の強いシグナルが検出されたことから、間期の細胞ではアクチン構造が安定しており、抗体がアクチン分子内の 3MH にアクセスできないが、分裂時はアクチン等の細胞骨格構造が一時的に解体・再構成されて 3MH が遊離する為、抗体がアクセスできるようになるのではないかと仮説を着想した。これを検証する為、培養細胞 (HEK293T) に分裂刺激を与えた場合、また、サイトカラシン D によりアクチンを強制的に脱重合させた場合に培養上清中の 3MH 濃度が増加するか否かを評価した。

(3) アミノ酸輸送体 SNAT4 KO マウスの解析

上記(2)の仮説のように、心筋細胞分裂中のアクチン構造の一過性解体・再構成により遊離した 3MH が細胞膜のアミノ酸輸送体を介して細胞外や血中に放出されるのであれば、血中 3MH 濃度は心筋分裂再生能に対する指標となり得る。3MH に対するアミノ酸輸送体は同定されていないが、本研究ではシステム A のアミノ酸輸送体である SNAT4 (Slc38a4) に着目した。最近報告された SNAT4 欠損マウスにおいて最も大きく輸送が障害されたアミノ酸は 3MH の合成起点となるヒスチジンであったことから、SNAT4 が 3MH 輸送にも関わっている可能性があると考えた。本研究では SNAT4 KO マウスを理研から入手し、胎盤における母体から胎児へのアミノ酸輸送動態、胎児心筋におけるアミノ酸輸送動態、胎児心臓の発生、心筋分裂能、3MH 動態などを総合的に評価するべく解析に着手した。

(4) 有袋類オポッサムを用いた解析

心筋分裂を最大化する低酸素の特殊な胎内環境を実現・維持しているのは胎盤である。哺乳類の中で有袋類は成熟胎盤を欠くこと以外は系統的に我々有胎盤類に最も近い種であり、胎盤獲得の進化的意義を考察するのに最適である。有袋類は有胎盤類より遥かに未熟な状態で出生し、出生後は長期間にわたり母親の育児嚢の中で発育する。有胎盤類では、胎生期に 25mmHg であった動脈血酸素分圧が出生時の肺呼吸開始により 100mmHg まで急激に上昇し、これに応じて速やかに心筋分裂が停止する。一方、有袋類では出生後暫くは皮膚呼吸が主体 (肺は未成熟) との報告もあり、未熟な状態で出生する有袋類では心筋分裂を維持する為に出生後暫くは低酸素環境を維持している可能性がある。また、成体においても有胎盤類とは異なった体内酸素環境を維持している可能性がある。本研究では、南米由来の有袋類であるハイロジネズミオポッサム (以下、オポッサム; 図 2) を導入し、有胎盤類と比較することにより、胎盤の獲得が酸素-心筋再生制御に及ぼした影響を進化的観点から考察した。



成体期オポッサムの心臓・心筋細胞の構造をマクロ~ミクロの種々のレベル (組織 HE 染色、単離心筋細胞、電子顕微鏡) で解析し、有胎盤類マウスと比較した。

成体期オポッサムの心臓・循環器系の機能を心エコー、テレメトリー解析 (心電図、心拍、血圧、体温) 運動負荷試験 (トレッドミル) により評価し、有胎盤類マウスと比較した。

成体期オポッサムの心筋分裂能を分裂マーカー-Ki67 の免疫染色にて評価した。

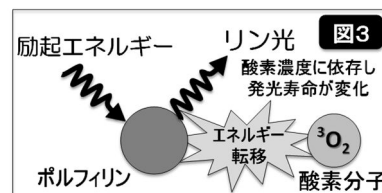
我々がマウスで同定した心筋細胞の分裂促進因子 Novex3 について、成体期オポッサムでの発現を免疫染色にて解析した。

オポッサムの体内酸素環境を明らかにする為、以下の 2 つの高難度の酸素計測系の確立に挑戦した。いずれも採血が不要で生体内の生理的酸素濃度を直接且つ連続的に計測可能である

【(a):毛細血管レベル、(b):動脈血レベル】

(a) ポルフィリン計測系 (毛細血管レベル)

血液中に投与されたポルフィリンは酸素濃度に依存して発光寿命が変化するため、Nd:YAG レーザーの励起によるリン光の減衰を計測することで、麻酔下動物の毛細血管内の酸素分圧を直接計測することが出来る (図 3)。本実験系を用い、オポッサムだけでなく、ラット、アホロートル、アフリカツメガエル等の種々の動物の酸素動態計測も併せて行った。



(b) ニードル型酸素センサー計測系 (動脈血レベル)

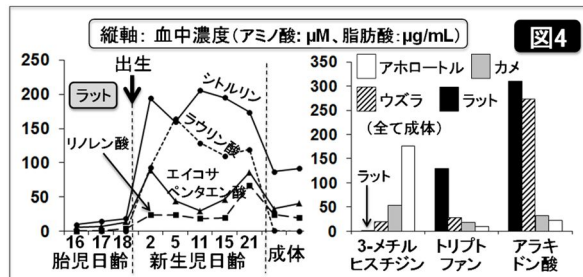
麻酔下のオポッサムの腹部を切開し、腹部大動脈と大静脈を繋ぐ短絡流路 (シャント) を形成した。流路途中にニードル型酸素センサーを挿入できる穿刺部位を作ること、採血せずに生理的な動脈血酸素濃度を連続的に計測できる系を立ち上げた。

4. 研究成果

(1) 心筋分裂再生に関与する代謝・栄養環境 (アミノ酸、脂肪酸) の同定

哺乳類（ラット）の出生前後のアミノ酸、脂肪酸

アミノ酸（39種）については、検出不可の10種を除く29種のうち13種では出生時の変動は認められなかった。残り16種のうち、大部分（11種）は出生時に減少、3種（シトルリン、シスチン、オルニチン）では増加した。特に、シトルリンは出生時に20倍まで著増し、成体期に再び減少していた。残りの2種（ヒスチジン、 α アミノ酪酸）では出生前後に増加と減少を含む複合的な変動がみられた。脂肪酸（24種）については、変動しなかった8種を除く16種の全てで出生時に増加した後、成体期で減少するという共通の変動パターンが認められた。特にラウリン酸とリノレン酸では出生時に最大300倍の甚大な増加が認められた。追加で解析した乳酸とピルビン酸は出生時に減少した後、成体期にかけて回復するという変動がみられた。総合的にみると、出生時においてアミノ酸は減少、脂肪酸は増加する傾向であった。また、ホモジナイズした心筋組織においても概ね血液と同様の傾向が認められた。本解析において出生時に大きく変動した分子は心筋分裂再生に関与することが考えられ、今後の再生戦略の標的候補分子となり得る。代表的な結果を図4に示す。



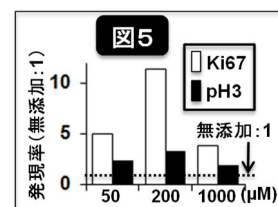
心筋再生能の異なる動物種のアミノ酸、脂肪酸

心筋再生能の異なる4つの動物種（両生類【アホロートル】：強い再生能あり、爬虫類【カメ】：恐らく弱い再生能あり、鳥類【ウズラ】：恐らく再生能を喪失、哺乳類【ラット】：再生能を喪失）の成体期血液について同様の計測を行い、心筋再生能と強く相関する分子として2つのアミノ酸（3-メチルヒスチジン[3MH]、トリプトファン）と1つの脂肪酸（アラキドン酸）を同定した（図4）。特に、3MHはラットでは全く検出されず、心筋再生能が強くなるウズラ、カメ、アホロートルの順に血中濃度が高くなっており、ラットにおいても心筋分裂能が残る胎生期にはアホロートルの1/12程度の極低濃度の3MHが検出された。

(2) 3-メチルヒスチジン(3MH)による心筋分裂制御機構の探索

上記(1)の解析から3MHに着目し、以下の検討を行った。

3MHをマウス胎児単離心筋細胞に種々の濃度で添加したところ、分裂マーカーの発現率が大きく増加した（図5；Ki67:最大10倍程度、pH3:最大3倍程度）。このことは、何らかの機序で3MHが心筋分裂に関わっていることを示している。



3MH特異抗体を用いた免疫染色を行ったところ、興味深いことに分裂中の細胞でのみ強いシグナルが検出された。このことから、間期の細胞ではアクチン構造が安定しており、抗体がアクチン分子内の3MHにアクセス出来ないが、分裂時はアクチン等の細胞骨格構造が一時的に解体・再構成される為、抗体がアクセス出来るようになるのではないかと仮説を着想した。その際に遊離した3MHが細胞膜のアミノ酸輸送体を介して細胞外に排出されると考えれば、先述のように心筋再生能が強くなり、分裂が盛んな動物種で血中濃度が高いことを説明できる。

上記の仮説を検証する為、培養細胞（HEK293T）に分裂刺激を与えた場合、また、強制的にアクチンを脱重合させた場合の上清3MH濃度を計測したが、明確な増加は認められなかった。その理由として、今回使用したのは心筋細胞ではなく培養環境下で盛んに分裂し、取り扱いが容易なHEK293T細胞であり、細胞内のアクチン骨格量や付随する3MH量が元々少ない可能性が考えられる。マウス等の哺乳類の初代心筋細胞は胎生期由来であっても僅かしか分裂せず、数日しか培養出来ないが、今後はマウス由来心筋細胞、更に、培養系でも増殖が盛んなゼブラフィッシュの単離心筋細胞を用いて再試行する。

以上より、3MHが心筋分裂に関与することは明らかとなったが、現時点でその作用機序は仮説の域を出ない。今後は、3MHの作用機序を分子レベルで詳細に明らかにし、有効な心筋再生戦略の構築を目指したい。

(3) アミノ酸輸送体 SNAT4 KO マウスの解析

3MHに対するアミノ酸輸送体は同定されていないが、本研究ではシステムAのアミノ酸輸送体であるSNAT4（Slc38a4）に着目し、SNAT4 KOマウスを理研から入手した。現在、ジェノタイプピング等の繁殖維持系を確立した段階であり、鋭意解析を進めていく。2019年の報告によると、本マウスでは、母体から胎児へのアミノ酸輸送が障害され、胎盤細胞の分裂増殖阻害により胎児発育不全が起こる。この時、最も大きく輸送が障害されたアミノ酸は3MHの合成起点となるヒスチジンであった。このことはヒスチジン/3MH系が細胞分裂に必要なことを示唆している。我々の仮説では、一度遊離した3MHは再利用されない為、細胞分裂が起こるたびにヒスチジン、メチオニン、及びメチル化酵素SETD3による3MHの補充が必要であると考えられ、細胞分裂におけるヒスチジンの必要性について一致した見解となる。実際、予備検討では培養ラット心筋

細胞にヒスチジン、メチオニンを単体添加すると分裂能が亢進した。今後はこれらの解析を進め、ヒスチジン、メチオニン、及びメチル化酵素 SETD3 による 3MH の合成・補充、細胞分裂による遊離、アミノ酸輸送体 SNAT4 による輸送といった 3MH の生理機能や体内動態を明らかにし、得られた知見を将来の心筋再生戦略の構築に活かしていきたい。

(4) 有袋類オポッサムを用いた解析

胎内環境の形成・維持に必須の胎盤の意義を進化化学的観点から考察する為、成熟胎盤を持たない有袋類オポッサムを用いて以下の検討を行った。

成体期オポッサムの心臓・心筋細胞の構造はマクロ～ミクロの種々のレベル（組織 HE 染色、単離心筋細胞、電子顕微鏡）で有胎盤類マウスと大きな違いはなく、類似していた（図 6）。

成体期オポッサムの心臓・循環器系の機能を評価した結果、心臓の収縮弛緩動態、心電図、血圧については有胎盤類マウスと大きな違いはなく、類似していた。

一方、心拍は 350 / 分程度でマウス（500～600 / 分）より低く、体温も約 34°C でマウスより低い傾向であった。心拍は一般的に身体サイズと逆相関の関係にあることからマウスよりサイズの大きいオポッサムで低心拍となることは想定通りであった。体温については 32°C 程度との文献報告があり、定性的には一致していた。

成体期オポッサムでは有胎盤類マウスと同様に心筋分裂能が失われていた。

我々が同定した心筋細胞の分裂促進因子 *Novex3* については、成体期オポッサムでは有胎盤類マウスと同様の発現パターンを示した。

生体酸素計測系の確立状況について以下に示す。

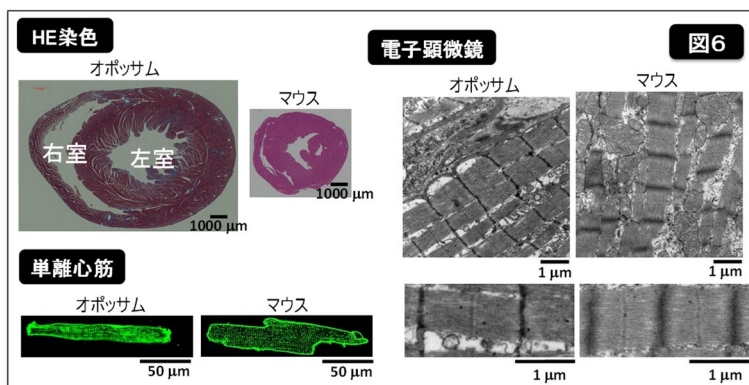
(a) ポルフィリン計測系（毛細血管レベル）

顕微鏡光学系、測定制御プログラム等の確立を終え、オポッサムに加えてラット、アホロートル、アフリカツメガエル等で種々の組織の毛細血管レベルの酸素濃度の計測が可能であることを確認した。現在、顕微鏡ステージの電動化と XY 領域自動スキャン機能等のアップグレードを行っており、今後はデータ取得効率の大幅な向上が期待できる。

(b) ニードル型酸素センサー計測系（動脈血レベル）

ラットとオポッサムにおいて計測系の確立を完了しつつあるが、現時点では技術の習熟度が十分でなく、シャント形成時の出血や血栓形成等の問題が起こることがある。今後は手技に習熟し、鋭意解析を進めていきたい。

以上より、成体期オポッサムの心臓の構造・機能は有胎盤類マウスと概ね同じであることが明らかとなった。今後は生体酸素計測系を確立し、出生前後のオポッサム個体を用いて酸素環境変化と心筋分裂再生能の関連を詳細に検討することで有袋類特有の心筋分裂再生制御機構を明らかにし、胎盤の獲得が酸素-心筋再生制御に及ぼした影響を明らかにしたい。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hashimoto K, Kodama A, Sugino M, Yobimoto T, Honda T, Hanashima A, Ujihara Y, Mohri S.	4. 巻 8(1)
2. 論文標題 Nuclear connectin novex-3 promotes proliferation of hypoxic foetal cardiomyocytes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	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/s41598-018-30886-9.	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 Honda T, Ujihara Y, Hanashima A, Hashimoto K, Tanemoto K, and Mohri S.	4. 巻 44(1)
2. 論文標題 Turtle spongious ventricles exhibit more compliant diastolic property and possess larger elastic regions of connectin in comparison to rat compact left ventricles.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Kawasaki Medical Journal	6. 最初と最後の頁 1-17
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11482/KMJ-E44(1)1	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 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Ken Hashimoto
2. 発表標題 Analysis of hypoxic in utero environments that maintain cardiomyocyte proliferation and its implications for regeneration in adults
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Akira Hanashima
2. 発表標題 Evolution of the coronary circulation hearts by shortening the elastic regions of connectin
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Megumi Ito
2. 発表標題 Comparison of passive mechanical properties of rat, chicken, frog and turtle ventricles
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 花島 章
2. 発表標題 軟骨魚類心臓コネクチンの構造
3. 学会等名 日本動物学会 第90回 大阪大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 花島 章
2. 発表標題 Original evolution of the muscle elastic protein connectin in Chondrichthyes
3. 学会等名 日本進化学会 第21回 札幌大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 氏原 嘉洋
2. 発表標題 鳥類心臓の拡張機能の基礎的解析
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 花島 章
2. 発表標題 進化とともに高弾性化する脊椎動物心臓：パネ分子コネクチンの一次構造決定による心室機械特性の検討
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ken Hashimoto
2. 発表標題 Nuclear connectin novex-3 is essential for proliferation of hypoxic fetal cardiomyocytes.
3. 学会等名 9th FAOPS Congress (Federation of Asian and Oceanian Physiological Societies) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ken Hashimoto
2. 発表標題 Connectin novex-3 enhances cardiomyocyte proliferation in hypoxic fetal environment.
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ken Hashimoto
2. 発表標題 Multi-scale regulatory mechanism of cardiomyocyte proliferation/regeneration based on low oxygen environments.
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

川崎医科大学 生理学1教室 オリジナルホームページ https://physiology1kawasaki.wixsite.com/website-2 リサーチマップ：橋本 謙（代表者） https://researchmap.jp/read0071085 ORCID：橋本 謙（代表者） https://orcid.org/0000-0001-6194-9971

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	毛利 聡 (Mohri Satoshi) (00294413)	川崎医科大学・医学部・教授 (35303)	
研究分担者	氏原 嘉洋 (Ujihara Yoshihiro) (80610021)	名古屋工業大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授 (13903)	
研究分担者	花島 章 (Hanashima Akira) (70572981)	川崎医科大学・医学部・講師 (35303)	
研究分担者	塚田 孝祐 (Tsukada Kosuke) (00351883)	慶應義塾大学・理工学部(矢上)・教授 (32612)	

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	Stanford University, CA, USA			
英国	Kings College, London			