

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293183

研究課題名(和文)臓器間連携と恒常性を司る、新しい生体内情報制御システムの解明と応用展開

研究課題名(英文)Clarification and application of a novel in vivo system which regulates interacting and homeostasis of organs

研究代表者

新藤 隆行 (SHINDO, Takayuki)

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：90345215

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：生体内生理活性因子は、生体の恒常性維持のための情報伝達因子として、細胞・臓器間の連携において中心的役割を果たしている。アドレノメデュリン(AM)は血管拡張性作用を有するペプチドとして発見されたが、それ以外にも多彩な生理作用が明らかとなってきた。我々はAMおよびその受容体活性調節タンパクであるRAMP2のノックアウトマウスが共に胎生致死であり、血管内皮の構造異常を示すことを報告した。血管のAM-RAMP2系の機能を明らかにするため、血管内皮特異的RAMP2ノックアウトマウスを作成した。我々はAM-RAMP2系が、胎生期から成体期に至るまで、血管の統合性と臓器恒常性制御の鍵であることを見出した。

研究成果の概要(英文)：Bioactive humoral molecules play central roles in the regulation of homeostasis as the method for communication by cells and organs. Adrenomedullin (AM), originally identified as a vasodilating peptide, is now recognized to be a pleiotropic molecule involved in both circulatory homeostasis and the pathogenesis of cardiovascular diseases. We reported that knockout mice deficient in AM or receptor activity-modifying protein 2 (RAMP2), an AM-receptor accessory protein, show vascular endothelial cell deformities that are embryonically lethal. To clarify the pathophysiological functions of the vascular AM-RAMP2 system directly, we generated vascular endothelial cell-specific RAMP2 knockout mice. Using these mice, we found that the AM-RAMP2 system is a key determinant of vascular integrity and organ homeostasis from prenatal stages through adulthood.

研究分野：循環病態学

キーワード：分子血管病

1. 研究開始当初の背景

生活習慣病とそれに伴って発症する慢性臓器障害は、生体内恒常性維持のための調節システムの異常と、その修復過程の破綻状態ととらえられる。生体内生理活性因子は、この恒常性維持において中心的な役割を果たしている。生活習慣病と慢性臓器障害の病態把握と新規治療戦略のためには、生理活性因子による恒常性維持のメカニズムの包括的な解析を進め、病態の本質を個体レベルで解明することが不可欠である。

ナトリウム利尿ペプチド、エンドセリン、アドレノメデュリン、グレリンなどの生体内生理活性ペプチドは我が国で発見され、その後の研究も我が国が世界をリードしてきた。アドレノメデュリン(AM)は、血管をはじめ全身で広く産生される血管拡張作用を有するペプチドとして発見された。我々は、AM やその関連因子の遺伝子改変マウスなどの検討から、これまで血管拡張因子とされてきたAM が、単なる循環調節ホルモンではなく、エネルギー代謝などを制御し、各細胞や臓器の恒常性そのものに必須の因子であることを見出した(Circulation. 2000, 2001, 2004 etc)。

我々は、AM の様な生理活性因子の機能の多様性を生み出しているメカニズムを解明するため、受容体側に着目した。AM は、カルシトニン、CGRP、インターメディン、アミリンなどと共に、スーパーファミリーを形成する。これらの一連の因子は、Gタンパク共役型受容体(GPCR)、CLR (calcitonin receptor-like receptor)を共通の受容体として共用している。CLR には、複数存在する受容体活性調節タンパク、RAMP (receptor activity-modifying protein)サブアイソフォームのうち、いずれか1つが結合する。我々は、AM-/-が致死となる胎生中期の血管内皮細胞において、RAMPの中でも、特にRAMP2の発現が亢進していることに着目し、RAMP2 単独のノックアウトマウス(RAMP2-/-)を樹立した。その結果、AM-/-の血管の発達不全・破綻が再現された(J Clin Invest. 2008)。これは、AM による血管の制御機能が RAMP 2 によって規定されていることをはじめ証明したものである。

次に我々は、血管内皮細胞特異的 RAMP2 ノックアウトマウス (E-RAMP2-/-)を樹立した (Circulation 2013)。E-RAMP2-/-マウスは、全身型の RAMP2-/-マウスと比較して、胎生後期まで発生が進むものの、最終的には全身の著明な浮腫を来し、周産期には殆どの個体が死亡する。一方で、遺伝子欠損率が低い一部のマウスは成体まで生き残るが、重度の血管炎を自然発症した。この結果から、AM-RAMP2 システムは、血管の発生段階だけでなく、成体の血管恒常性維持にも必須であることが初めて明らかとなった。

しかしながら、最も興味深いのは、病変が

血管だけに限定されず、各臓器の実質細胞や間質細胞にもおよび、心肥大・腎不全・肝不全などの臓器障害が自然発症することであった(Circulation. 2013)。

RAMP2 は、全身の多くの細胞に存在する。最近我々は、各細胞・臓器特異的ノックアウトマウスの検討から、RAMP2 が、各細胞・臓器のエネルギー代謝や小胞体ストレスなどを直接制御していることを見出した。例えば、心筋細胞特異的 RAMP2 ノックアウトマウス(C-RAMP2-/-)では、心不全の自然発症を認める。我々は、AM-RAMP2 系が、心筋細胞においては PKA-CREB シグナルの活性化とミトコンドリア制御因子 PGC-1 の発現を制御することで、ミトコンドリアの Biogenesis と ATP 産生を直接制御していることを見出した(Hypertension. 2013)。

一方で、RAMP2 とは異なり、その他の RAMP サブアイソフォームのノックアウトマウスでは、発生の異常は認めず、RAMP サブアイソフォーム間に明確な機能分化が予想される。すなわち、AM の様な生理活性ペプチドにおいては、リガンド、受容体の関係は1対1ではなく、同じ因子を情報伝達因子として使いながらも、受け手側の細胞の情報処理によって、伝えられた情報は異なるアウトプットを生みだし、極めて巧妙に、細胞、臓器の恒常性や相互連携を制御していると考えられる。

2. 研究の目的

我々は、生体内の恒常性と、細胞・臓器間の相互連携を司る、新しい「生理活性因子の情報制御システム」=「RAMP システム」を同定した。本研究では RAMP システムによる生体内の情報制御システムの応答不全や破綻から生じる病態を解明し、生活習慣病と慢性臓器障害に対する新しい医療基盤とすることを目標とした。

3. 研究の方法

血管内皮細胞特異的 RAMP2 ノックアウトマウスの作成

RAMP2 flox マウスと、血管内皮細胞特異的に Cre リコンビナーゼを発現する vascular endothelial(VE)-cadherin Cre トランスジェニックマウスを交配し、Cre-lox P システムにより、血管内皮細胞特異的 RAMP2 ノックアウトマウス (E-RAMP2-/-) を作製した。E-RAMP2-/-は、得られる成体が少ないため、成体期の解析に限界があった。このため、次に、RAMP2 flox マウスと VE-cadherin MerCreMer トランスジェニックマウスを交配し、薬剤誘導性によりオンデマンドに内皮細胞の RAMP2 を欠損させることができる drug induced-E-RAMP2-/- (DI-E-RAMP2-/-) を作成した。

血管内膜傷害モデルの作成

野生型マウスおよび RAMP2+/-の大腿動脈に

対してワイヤーを挿入することで血管内膜傷害モデルを作成し、RAMP2 の発現低下による新生内膜形成におよぼす影響を検討した。次に DI-E-RAMP2^{-/-}を用いて、血管内皮細胞の AM-RAMP2 系の役割を検討した。さらに骨髄由来細胞の関与を検討するため、骨髄移植 (BMT) を行なった後ワイヤー傷害モデルを作成し、新生内膜形成に与える影響を検討した。さらに内皮前駆細胞 (EPC) の増殖および遊走に対する AM-RAMP2 系の意義を検討した。

癌転移モデルの作成

DI-E-RAMP2^{-/-}を用いて、B16F10 メラノーマ細胞の皮下移植実験を行なった。続いて、B16BL6 メラノーマ細胞を用いて、原発巣から遠隔臓器への転移モデルの検討を行った。

RAMP3 ノックアウトマウスの作成

RAMP2 同様に、CLR に結合して AM に親和性の高い受容体として機能させるとされる RAMP3 については、その病態生理学的意義はほとんど解明されていない。本研究では RAMP2 flox マウスと全身性に Cre リコンビナーゼを発現する CAG-Cre トランスジェニックマウスを交配することで、RAMP3 ノックアウトマウス (RAMP3^{-/-}) を作成し、これを用いることで、RAMP3 の脈管系における意義について検討を行った。

4. 研究成果

血管内皮細胞特異的 RAMP2 ノックアウトマウスの表現型の解析

E-RAMP2^{-/-}のほとんどは出生前後に致死であり、血管内皮細胞の構造異常と全身性の浮腫を認めた。一方で、血管の RAMP2 発現が 2 割程度残存する一部の E-RAMP2^{-/-}では、成体が得られた。成体の E-RAMP2^{-/-}では、血管壁の形態異常に加え、主要臓器の血管周囲の著明な炎症細胞浸潤を認めた。さらに加齢に伴い、酸化ストレスの亢進と臓器内線維化の進展を認め、肝硬変様の所見や、水腎症、糸球体硬化症などの自然発症を認めた。一方、E-AM^{-/-}は成体が得られた。E-RAMP2^{-/-}同様、成体の E-AM^{-/-}は、血管周囲の炎症細胞浸潤や糸球体硬化症の自然発症を認めた。

E-RAMP2^{-/-}では得られる成体数が限られるため、次に成体になってから RAMP2 欠損を可能とする DI-E-RAMP2^{-/-}を用いた解析を行った。RAMP2 欠損誘導後早期から、血管透過性亢進に伴う全身性浮腫の発症が認められた。このときの血管内皮細胞は、細胞骨格を担うアクチンが重合不全を起こしており、cortical actin ring の形態異常が認められた。アクチン重合を制御する Rho ファミリーの活性を検討したところ、DI-E-RAMP2^{-/-}の血管内皮細胞では、Rac1 の活性が低下しており、RhoA の活性が亢進していた。一方、血管内皮細胞に AM を添加すると、cortical actin ring は増強し、その作用は Rac1 阻害剤によ

り抑制された。

DI-E-RAMP2^{-/-}では、虚血時の血管新生や、血管傷害に対する応答性の異常が確認された。そこで、下肢虚血処置を行った DI-E-RAMP2^{-/-}の大腿部にマウス RAMP2 を遺伝子導入し、RAMP2 による治療実験を行った。RAMP2 を導入した DI-E-RAMP2^{-/-}では、虚血時の血管新生が促進されており、間質の浮腫が軽減されていた。

以上の結果から、AM-RAMP2 系が、発生における血管新生だけでなく、成体の血管恒常性維持にも必須であることが示された。

AM-RAMP2 系による血管保護効果の検討

ワイヤー傷害後の新生内膜形成は、野生型マウスに比較して、RAMP2^{+/-}において有意に亢進していた。血管内膜と中膜の面積比も RAMP2^{+/-}において有意に高値であった。CD31 と α -SMA の二重免疫染色の結果では、RAMP2^{+/-}では傷害後の血管の平滑筋細胞増殖が亢進していたが、再内皮化は抑制されることが確認された。RAMP2^{+/-}では傷害部位の外膜および新生内膜におけるマクロファージ浸潤が亢進しており、炎症性サイトカインの発現亢進、NADPH oxidase の発現亢進と酸化ストレスレベルの増強を認めた。

次に DI-E-RAMP2^{-/-}を用いて、ワイヤー傷害を加え、新生内膜形成を検討した。DI-E-RAMP2^{-/-}の血管では、sham 群、ワイヤー傷害群共に AM が代償性に発現亢進していた。DI-E-RAMP2^{-/-}では、新生内膜形成が亢進しており、平滑筋細胞増殖が亢進していたが、再内皮化は抑制されていた。病変部の炎症および酸化ストレスレベルも同様に亢進していた。

次に、RAMP2^{+/-}と野生型マウス、または DI-E-RAMP2^{-/-}とコントロールマウスから採取した骨髄細胞を、放射線照射したレシピエントマウスに移植し、血管傷害を加えて新生内膜形成を検討した。その結果 RAMP2^{+/-}あるいは DI-E-RAMP2^{-/-}の骨髄を移植したレシピエントマウスでは、新生内膜の形成が各々のコントロールと比較して亢進しており、平滑筋細胞の増殖亢進と、再内皮化の抑制が認められた。以上の結果から、骨髄由来細胞における RAMP2 発現低下が、RAMP2^{+/-}および DI-E-RAMP2^{-/-}における新生内膜形成亢進に重要な役割を持つことが示された。

最後に *in vitro* の系において、内皮前駆細胞 (EPC) における AM-RAMP2 系の役割を検討した。まず DI-E-RAMP2^{-/-}およびコントロールマウスの骨髄から EPC を初代培養した。EPC 初代培養 28 日後、DI-E-RAMP2^{-/-}ではコントロールと比較して、DiI-Ac-LDL および BS-1 lectin の 2 重陽性を示す EPC の数が低下していた。次に末梢血由来のヒト EPC (hEPC) では、AM、RAMP2 および CLR の発現が確認された。WST 細胞増殖アッセイにおいて、AM は濃度依存性に hEPC 増殖を亢進した。さらに AM 投与によって、hEPC によるマトリゲ

ル内での管腔形成は有意に亢進した。これらの結果から、EPC の増殖および遊走が、AM-RAMP2 系によって制御されていることが示された。

以上の結果から、AM-RAMP2 系は血管の恒常性を制御し、血管傷害時の新生内膜形成を抑制して動脈硬化の進展を抑制していることが明らかとなった。

AM-RAMP2 系による血管の恒常性制御と癌転移抑制効果の検討

DI-E-RAMP2-/-を用いて、B16F10 メラノーマ細胞の皮下移植実験を行なうと、コントロールマウスと比較して、腫瘍内血管新生は減弱し、腫瘍増殖は抑制された。その一方で、B16BL6 メラノーマ細胞を用いて、原発巣から遠隔臓器への転移モデルの検討を行ったところ、DI-E-RAMP2-/-では肺への転移率が亢進するという結果となった。

DI-E-RAMP2-/-において腫瘍転移が亢進するメカニズムを解明するため、RAMP2 欠損誘導後に転移予定先臓器である肺に生じる変化を時系列的に観察した。その結果、腫瘍の転移前の早期の段階で、血管壁におけるマクロファージの接着や浸潤、TNF- α 、IL-6 などの炎症性サイトカインの発現亢進が認められた。炎症は RAMP2 欠損誘導後も持続し、腫瘍の転移がはじまる直前の段階では、腫瘍細胞を転移巣へ誘導するとされる S100A8/A9 とその下流因子である SAA3 の発現亢進が確認された。

次に、原発巣の腫瘍内血管について検討を進めた。DI-E-RAMP2-/-では、腫瘍内血管の CD31 (血管内皮細胞マーカー)陽性細胞が減少し、対照的に SMA (間葉系細胞マーカー)陽性細胞が増加していた。このことから、DI-E-RAMP2-/-の腫瘍内血管では、内皮間葉系転換 (EndMT) が生じていると推測した。これを検証するため、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) に対し TGF- β を添加し、EndMT の誘導実験を行なった。その結果、HUVEC に対し予め AM を投与しておくことで、EndMT 様変化が抑制され、内皮細胞の接着因子である VE-カドヘリンの発現と細胞膜直下のアクチン重合が亢進し、細胞間接着が強固になることが確認された。次に、DI-E-RAMP2-/-の肺血管内皮細胞の初代培養を行い、TGF- β 添加による EndMT 誘導実験を行なった。その結果、DI-E-RAMP2-/-の内皮細胞では、間葉系マーカーである FSP-1 陽性細胞が、野生型マウスと比較して有意に増加する一方、VE-カドヘリンの発現が低下していることが確認された。

以上の結果から、血管内皮細胞の RAMP2 欠損により、転移予定先臓器の血管における慢性炎症が、癌細胞の「転移前土壌」となり、癌の遠隔臓器への転移を促進させること、原発巣の血管では、EndMT による血管構造の不安定化、透過性亢進が生じ、これにより腫瘍細胞の血管内浸潤が亢進することが明らかとなった。

かとなった。

RAMP3 ノックアウトマウスの表現型の解析
RAMP3-/-は胎生期の血管発生の異常は認められず、正常に出生し、成体が得られた。RAMP3-/-成体における腫瘍移植モデルでの腫瘍血管新生の検討では、腫瘍内血流、血管密度共に、野生型マウスと差違を認めなかった。腹部大動脈切片を用いた Aortic Ring モデルによる ex vivo での検討でも、RAMP3-/-は野生型と同程度の血管新生能を示した。さらに下肢虚血モデルを用いて虚血性血管新生を評価したところ、レーザードップラーによる血流回復、病理切片における血管密度、各種血管新生因子の発現のいずれも両群の間に差は認められなかった。

次に、リンパ管について解析を進めた。術後リンパ浮腫モデルでは、血管、リンパ管特異的 RAMP2-/-共に、浮腫の程度に変化を認めなかったが、RAMP3-/-のみで浮腫の増悪を認めた。RAMP3-/-では、新生リンパ管数、血管数に変化はないものの、リンパ管の異常拡張、間質浮腫の増悪、炎症細胞浸潤の亢進が認められた。AM の持続投与による浮腫の治療実験を行ったところ、野生型では浮腫の軽減が認められるのに対し、RAMP3-/-では浮腫の軽減は認められなかった。さらに、インドシアニングリーンを用いた耳介、尾部のリンパ管造影では、RAMP3-/-においてリンパ管ドレナージの不良が認められた。腸管リンパ管の乳糜輸送の検討では、RAMP3-/-において脂質の吸収遅延が認められた。腸間膜リンパ管のライブイメージングを行ったところ、RAMP3-/-では小腸リンパ管のリンパ流速が著明に低下していた。また、RAMP3-/-では、AM 投与によって血管の拡張反応は見られるが、リンパ管に反応が見られなかった。電子顕微鏡によるリンパ管内皮の観察では、RAMP3-/-において、リンパ管内皮の形成不全、ミトコンドリアの空泡変性、繫留フィラメントの形成不全が特徴的に観察された。胎児よりリンパ管内皮細胞を初代培養行なったところ、RAMP3-/-では、リンパ管関連因子の発現低下が認められ、Scratch assay において、RAMP3-/-リンパ管内皮細胞は野生型と比べ遊走能が低下していた。RAMP3-/-リンパ管内皮細胞の遊走能の低下は、AM 添加によっても改善は認められず、AM-RAMP3 系の破綻による結果であると考えられた。さらに RAMP3-/-リンパ管内皮細胞では、細胞生存シグナルである Akt の活性化低下が認められた。

以上の結果から、AM-RAMP2 系が発生段階の血管新生、成体での血管恒常性を制御しているのに対し、AM-RAMP3 系は成体でのリンパ管機能を制御している事が明らかとなった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 15 件)

Liu T, Kamiyoshi A, Sakurai T, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Yang L, Tanaka M, Xian X, Imai A, Zhai L, Hirabayashi K, Dai K, Tanimura K, Liu T, Cui N, Igarashi K, Yamauchi A, Shindo T. Endogenous calcitonin gene-related peptide regulates lipid metabolism and energy homeostasis in male mice. *Endocrinology* 158: 1-13, 2017. 査読有

Xian X, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Tanaka M, Koyama T, Kawate H, Yang L, Liu T, Imai A, Zhai L, Hirabayashi K, Dai K, Tanimura K, Liu T, Cui N, Igarashi K, Yamauchi A, Shindo T. Vasoprotective activities of the adrenomedullin-RAMP2 system in endothelial cells. *Endocrinology* 158(4): 1-14, 2017. 査読有

Iesato Y, Yuda K, Chong K.T.Y, Xue T, Murata T, Shindo T, Yanagi Y. Adrenomedullin: potential therapeutic target for retinchoroidal disease. *Prog Retin Eye Res.* 52:112-29. 2016. 査読有

Yoshizawa T Takizawa S, Shimada S, Tokudome T, Shindo T, Matsumoto K. Effects of adrenomedullin on doxorubicin-induced cardiac damage in mice. *Biol Pharm Bull.* 39(5):737-46. 2016. 査読有

Tanaka M, Koyama T, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Liu T, Xian X, Imai A, Zhai L, Hirabayashi K, Owa S, Yamauchi A, Igarashi K, Taniguchi S, Shindo T. The endothelial adrenomedullin-RAMP2 system regulates vascular integrity and suppresses tumor metastasis. *Cardiovasc Res.* 111(4):398-409. 2016. 査読有

Ayuzawa N, Nagase M, Ueda K, Nishimoto M, Kawarazaki W, Marumo T, Aiba A, Sakurai T, Shindo T, Fujita T. Rac1-mediated activation of mineralocorticoid receptor in pressure overload-induced cardiac injury Hypertension. 67(1):99-106. 2016. 査読有

Tokudome T, Kishimoto I, Shindo T, Kawakami H, Koyama T, Otani K, Nishimura H, Miyazato M, Kohno M, Nakao K, Kangawa K. Importance of endogenous atrial and brain natriuretic peptides in murine embryonic

vascular and organ development *Endocrinology.* 157(1):358-67. 2016. 査読有

A non-inheritable maternal Cas9-based multiple-gene editing system in mice Sakurai T, Kamiyoshi A, Kawate H, Mori C, Watanabe S, Tanaka M, Uetake R, Sato M, Shindo T. *Sci Rep.* doi: 10.1038/srep20011. 2016. 査読有

Koyama T, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Shindo T. Adrenomedullin-RAMP2 system in vascular endothelial cells *J. Atheroscler. Thromb.* 22(7):647-653. 2015. 査読有

Toriyama Y, Iesato Y, Imai A, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Yamauchi A, Igarashi K, Tanaka M, Liu T, Xian X, Zhai L, Owa S, Murata T, Shindo T. Pathophysiological function of endogenous calcitonin gene-related peptide in ocular vascular diseases *Am J Pathol.* 185(6):1783-94. 2015. 査読有

Uetake R, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Iesato Y, Yoshizawa T, Koyama T, Yang L, Toriyama Y, Yamauchi A, Igarashi K, Tanaka M, Kuwabara T, Mori K, Yanagita M, Mukoyama M, Shindo T. Adrenomedullin-RAMP2 system suppresses ER stress-induced tubule cell death and is involved in kidney protection *PLoS One.* 9(2):e87667, 2014. 査読有

Sakurai T, Watanabe S, Kamiyoshi A, Sato M, Shindo T. A single blastocyst assay optimized for detecting CRISPR/Cas9 system-induced indel mutations in mice. *BMC Biotechnol.* 14(1):69. 2014. 査読有

Calcitonin gene-related peptide is involved in inflammatory pain but not in postoperative pain. Ishida K, Kawamata T, Tanaka S, Shindo T, Kawamata M. *Anesthesiology.* 121(5):1068-79. 2014. 査読有

Yamauchi A, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Igarashi K, Toriyama Y, Tanaka M, Liu T, Xian X, Imai A, Zhai L, Owa S, Arai T, Shindo T. Functional differentiation of RAMP2 and

RAMP3 in their regulation of vascular system
J Mol Cell Cardiol. 77 :73-85. 2014. 査読有

Igarashi K, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Yamauchi A, Toriyama Y, Tanaka M, Liu T, Xian X, Imai A, Zhai L, Owa S, Arai T, Shindo T. Pathophysiological roles of adrenomedullin-RAMP2 system in acute and chronic cerebral ischemia Peptides.62 21-31.2014. 査読有

〔学会発表〕(計9件)

2017年2月11日
第46回日本心臓血管作動物質学会 沖縄
アドレノメデュリン-RAMP2系は、EndMTと転移前土壌形成を抑制し、癌転移を抑制する
田中愛、小山晃英、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、劉甜、羨鮮、今井章、翟留玉、平林一貴、戴昆、谷村圭哉、劉騰、崔南奇、魏陽璇、山内啓弘、新藤隆行

2016年12月16日-17日
第33回国際心臓研究学会日本部会 (ISHR2016) 東京
Adrenomedullin-RAMP2 system inhibits the endothelial to mesenchymal transition (EndMT) and formation of pre-metastatic niche by maintaining vascular integrity
Tanaka M, Sakurai T, Kamiyoshi A, Shindo T.

2016年10月2日
第39回日本高血圧学会 仙台
ゲノム編集のテクニックを使った遺伝子改変モデル動物の作製
新藤隆行

2016年2月5日-6日
第45回日本心臓血管作動物質学会 徳島
アドレノメデュリンとその受容体調節システムによる血管、臓器恒常性制御
新藤隆行

2016年2月5日-6日
第45回日本心臓血管作動物質学会 徳島
アドレノメデュリンは、複数の受容体システム“AM1、AM2”を介し、血管・リンパ管の分化と脈管系恒常性を制御する
山内啓弘、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、田中愛、劉甜、羨鮮、今井章、Zhai Liuyu、平林一貴、大和慎治、戴昆、崔南奇、劉騰、五十嵐恭子、新藤隆行

2015年12月10日-12日
第19回日本心血管内分泌代謝学会 神戸

アドレノメデュリン-RAMP2系は、血管恒常性と内皮間葉系転換の制御により、癌転移を抑制する
田中愛、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、劉甜、羨鮮、Zhai Liuyu、大和慎治、新藤隆行

2015年12月10日-12日
第23回日本血管生物医学会 神戸
アドレノメデュリン受容体システムの分化による、血管・リンパ管の発生、機能制御
山内啓弘、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、五十嵐恭子、田中愛、劉甜、羨鮮、今井章、Zhai Liuyu、平林一貴、大和慎治、新藤隆行

2015年9月24日
The 10th World Congress for Microcirculation (WCMic 2015) 京都
Vascular adrenomedullin-RAMP2 system is essential for vascular integrity and organ homeostasis
Shindo T.

2015年6月14日
第57回日本老年医学会学術集会 横浜
メタボリックシンドロームおよび生活習慣病における AM-RAMP2 システムの病態生理学的意義の解明
新藤隆行

〔その他〕
ホームページ
<http://www7a.biglobe.ne.jp/~shindo/>

6. 研究組織

(1)研究代表者
新藤 隆行 (SHINDO, Takayuki)
信州大学・学術研究院医学系・教授
研究者番号：90345215

(2)研究分担者
桜井 敬之 (SAKURAI, Takayuki)
信州大学・学術研究院医学系・准教授
研究者番号：80317825

神吉 昭子 (KAMIYOSHI, Akiko)
信州大学・学術研究院医学系・助教
研究者番号：10397309

村田 敏規 (MURATA, Toshinori)
信州大学・学術研究院医学系・教授
研究者番号：50253406

谷口 俊一郎 (TANIGUCHI, Shun'ichiro)
信州大学・医学部・特任教授
研究者番号：60117166