

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：30117

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H04758

研究課題名(和文)ミトコンドリア複合体II会合を標的とした骨格筋異常に対する新規治療法の確立

研究課題名(英文) Mitochondrial complex II assembly in skeletal muscle abnormalities: novel therapeutic target

研究代表者

高田 真吾 (Takada, Shingo)

北翔大学・生涯スポーツ学部・講師

研究者番号：60722329

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)：ミトコンドリアの酸化的リン酸化によるATP産生の低下は心筋梗塞後の心不全などの心血管疾患の病因に関与する。心不全におけるミトコンドリア機能障害はミトコンドリア複合体Iの役割に焦点を当てて研究されてきた。我々の研究はミトコンドリア機能障害プロセスとして、ミトコンドリア複合体IIの会合が関与することを示した。これらのメカニズムの理解が深まると、骨格筋異常におけるミトコンドリア複合体の会合を標的とする新しい予防法や治療法の開発に効果的である可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

疾患における骨格筋異常の克服を目指し、心不全を中心とした心疾患における運動療法の代替となる“予防”や“治療”法の可能性を示唆し、今後の臨床応用が期待される。我々は今、単に薬物や医療介入に依存するのではなく、心不全の骨格筋異常を予防および治療するための、より「自然な」方法を開発するフェーズにある。人体の基本的な設計と分子メカニズム、特に身体運動と骨格筋および心筋の完全性と機能的可塑性との密接な関連性を証明するための更なる分析が必要である。今後の心不全治療に関して、エビデンスのみならずサイエンスに基づく安全かつ効果的な運動、栄養、薬物療法を推奨・開発することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Mitochondrial oxidative phosphorylation underlies sustained ATP production, which has been implicated in the pathogenesis of cardiovascular disease such as heart failure (HF) after myocardial infarction (Circulation 2018; Cell Commun Signal 2019; Eur J Pharmacol 2020; Front Cardiovasc Med 2020; Circ Heart Fail 2021; Commun Biol 2021; Cardiovasc Res 2021). Mitochondrial complex I have been intensively investigated for their roles in inducing impaired mitochondrial respiration in HF. In this study, we showed the latest data on the pathobiology of complex assembly in mediating mitochondrial dysfunction processes, focusing on the central role of mitochondrial complex II (Cell Commun Signal 2019; Biochem Biophys Rep 2020). An improved understanding of these mechanisms might facilitate the development of novel therapeutic agents or diets targeting mitochondrial complex assembly, which could be effective in the prevention and treatment of skeletal muscle abnormalities in HF.

研究分野：健康医科学

キーワード：骨格筋 マイオカイン 心不全 運動能力 ミトコンドリア 加齢・老化 筋萎縮 酸化ストレス

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

心不全患者での運動耐容能の低下は独立した強力な予後規定因子であり、我々はその主要因が骨格筋ミトコンドリア障害であることをあきらかにしてきた<sup>1,2</sup>。しかしながら、ミトコンドリア機能の障害部位や制御機構は不明なままであった。ミトコンドリア複合体 II (complex II) は、電子伝達系の一部であり、酸化リン酸化により ATP を産生するが、ミトコンドリア DNA にコードされていないこと、内膜のプロトンの濃度勾配に関与しないこと、超複合体に含まれていないことから重要視されてこなかったため、研究が全く進展していない。Complex II はコハク酸脱水素酵素 (SDH) の A, B, C, D で構成されており、近年、これらの遺伝子変異は家族性傍神経節腫、褐色細胞腫、消化管間質性腫瘍および腎細胞癌に密接に関与することが報告された (Biochim Biophys Acta 2011; BMC Cancer 2010; Proc Natl Acad Sci USA 2011)。一方で、これらのタンパクや遺伝子に変異がなくとも、complex II の会合因子 (SDHAF) の欠損は乳児性のミトコンドリア病 (Nat Genet 2009)、神経内分泌傍神経節腫を呈することが報告された (Science 2009) (図 2)。しかしながら、上記のような特徴から complex II を標的とした研究はほとんど進展しておらず、また、治療法も皆無である。

## 2. 研究の目的

心不全における骨格筋ミトコンドリア機能障害は complex II 由来であることが考えられ、その原因としては構成タンパク SDHA, B, C, D の会合が重要な役割を担う可能性が示唆されている。本研究の目的は、心不全に起因する complex II の会合不全における形態・機能的制御の破綻が、ミトコンドリア呼吸能低下を介して骨格筋異常 (ミトコンドリア機能障害、筋萎縮) の発症・進展に関与するという仮説を検証し、その新規治療法を開発・確立するものである。

## 3. 研究の方法

### (1) ATP 産生における骨格筋ミトコンドリア complex II の貢献度

マウス骨格筋における単離ミトコンドリアを用いて、complex I 由来および complex II 由来酸化リン酸化能 (OXPHOS) を比較する。また、complex II 由来の OXPHOS と complex II assembly レベルの関連を検討する。(oxygraph-2k, MS/MS, BN-PAGE、ウエスタンブロット)

### (2) 心不全における骨格筋ミトコンドリア complex II の機能制御の機序解明

心不全マウスの骨格筋における単離ミトコンドリアを用いて、complex II 複合体タンパクや SDHAF を定量化し、どこに障害があるかを検証する。(電子顕微鏡、oxygraph-2k, BN-PAGE、ウエスタンブロット)。

### (3) 心不全における心筋ミトコンドリア complex II の機能制御の機序解明

心不全マウスの心筋における単離ミトコンドリアを用いて、complex II 複合体タンパクや SDHAF、カルジオリピンレベルを定量化し、どこに障害があるかを検証する。(電子顕微鏡、oxygraph-2k, BN-PAGE、ウエスタンブロット、RT-PCR)。また、心不全患者における栄養摂取データベースを用いて、各種リン脂質の摂取量と心不全の重症度との関連を検討する。さらに、心不全マウスへカルジオリピンの主構成要素であるリノール酸を摂取させることで、心筋ミトコンドリアのカルジオリピン、機能および複合体の会合レベルが改善するかどうかを検討する。

## 4. 研究成果

まず、マウス骨格筋におけるミトコンドリア complex II 機能と複合体の会合レベルは密接に関連することを示した<sup>3</sup>。次に、心不全マウスの運動能力の低下に伴い、骨格筋ミトコンドリア complex II 機能の低下および複合体の会合不全が生じた<sup>2-13</sup>。その一方で、ミトコンドリア SDHA, B, C, D のタンパク発現および活性は偽手術群と心不全群の間で、有意な変化はなかった。したがって、心不全モデルマウスの骨格筋 complex II 由来ミトコンドリア OXPHOS の障害は SDHAF や複合体の構造を維持するためのリン脂質の低下である可能性が考えられる。心不全マウスの心筋ミトコンドリアの複体会合不全には、ミトコンドリア特異的なリン脂質であるカルジオリピン量の低下が関与した<sup>4</sup>。心不全患者における脂質摂取量の中で、カルジオリピン合成の主要素であるリノール酸の摂取のみ心不全の重症度に関連して減少した。心不全マウスにおけるリノール酸の投与により、カルジオリピン量、ミトコンドリア機能および複体会合が改善するこ

とを明らかにした<sup>4</sup>。したがって、骨格筋ミトコンドリア複合体の会合不全は、リノール酸の摂取やSDHAFへの介入で治療できる可能性が考えられる。

これらのメカニズムの理解が深まると、疾患における骨格筋異常の克服を目指し、心不全を中心とした心疾患における運動療法の代替となる“予防”や“治療”法の可能性を示唆し、今後の臨床応用が期待される<sup>5-13</sup>。我々は今、単に薬物や医療介入に依存するのではなく、心不全の骨格筋異常を予防および治療するための、より「自然な」方法を開発するフェーズにある。人体の基本的な設計と分子メカニズム、特に身体運動と骨格筋および心筋の完全性と機能的可塑性との密接な関連性を証明するための更なる分析が必要である。

#### 【引用文献】

- 1 Kinugawa, S., Takada, S., Matsushima, S., Okita, K. & Tsutsui, H. Skeletal Muscle Abnormalities in Heart Failure. *Int Heart J* **56**, 475-484, doi:10.1536/ihj.15-108 (2015).
- 2 Takada, S., Sabe, H. & Kinugawa, S. Abnormalities of Skeletal Muscle, Adipocyte Tissue, and Lipid Metabolism in Heart Failure: Practical Therapeutic Targets. *Front Cardiovasc Med* **7**, 79, doi:10.3389/fcvm.2020.00079 (2020).
- 3 Maekawa, S. *et al.* Mitochondrial respiration of complex II is not lower than that of complex I in mouse skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* **21**, 100717, doi:10.1016/j.bbrep.2019.100717 (2020).
- 4 Maekawa, S. *et al.* Linoleic acid improves assembly of the CII subunit and CIII2/CIV complex of the mitochondrial oxidative phosphorylation system in heart failure. *Cell Commun Signal* **17**, 128, doi:10.1186/s12964-019-0445-0 (2019).
- 5 Kakutani, N. *et al.* Angiotensin-converting-enzyme inhibitor prevents skeletal muscle fibrosis in myocardial infarction mice. *Skelet Muscle* **10**, 11, doi:10.1186/s13395-020-00230-9 (2020).
- 6 Matsumoto, J. *et al.* Brain-Derived Neurotrophic Factor Improves Impaired Fatty Acid Oxidation Via the Activation of Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase- $\alpha$  - Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$  Coactivator-1 $\alpha$  Signaling in Skeletal Muscle of Mice With Heart Failure. *Circ Heart Fail* **14**, e005890, doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.005890 (2021).
- 7 Matsumoto, J. *et al.* Brain-Derived Neurotrophic Factor Improves Limited Exercise Capacity in Mice With Heart Failure. *Circulation* **138**, 2064-2066, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035212 (2018).
- 8 Nakano, I. *et al.* Enhanced Echo Intensity of Skeletal Muscle Is Associated With Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure. *J. Card. Fail.* **26**, 685-693, doi:10.1016/j.cardfail.2019.09.001 (2020).
- 9 Nakano, I. *et al.* Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels Are Associated with Skeletal Muscle Function but Not with Muscle Mass in Patients with Heart Failure. *Int Heart J* **61**, 96-102, doi:10.1536/ihj.19-400 (2020).
- 10 Nambu, H. *et al.* Empagliflozin restores lowered exercise endurance capacity via the activation of skeletal muscle fatty acid oxidation in a murine model of heart failure. *Eur. J. Pharmacol.* **866**, 172810, doi:10.1016/j.ejphar.2019.172810 (2020).
- 11 Nambu, H. *et al.* Inhibition of xanthine oxidase in the acute phase of myocardial infarction prevents skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance.

- Cardiovasc. Res.*, doi:10.1093/cvr/cvaa127 (2020).
- 12 Tsuda, M. *et al.* Protein acetylation in skeletal muscle mitochondria is involved in impaired fatty acid oxidation and exercise intolerance in heart failure. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **9**, 844-859, doi:10.1002/jcsm.12322 (2018).
  - 13 Yokota, T. *et al.* Systemic oxidative stress is associated with lower aerobic capacity and impaired skeletal muscle energy metabolism in heart failure patients. *Sci Rep* **11**, 2272, doi:10.1038/s41598-021-81736-0 (2021).

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 9件 / うちオープンアクセス 19件）

1. 著者名 Okita Koichi, Takada Shingo, Morita Noriteru, Takahashi Masashige, Hirabayashi Kagami, Yokota Takashi, Kinugawa Shintaro	4. 巻 44
2. 論文標題 Resistance training with interval blood flow restriction effectively enhances intramuscular metabolic stress with less ischemic duration and discomfort	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism	6. 最初と最後の頁 759 ~ 764
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1139/apnm-2018-0321	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 Nakajima Takayuki, Yokota Takashi, Shingu Yasushige, Yamada Akira, Iba Yutaka, Ujihira Kosuke, Wakasa Satoru, Ooka Tomonori, Takada Shingo, Shirakawa Ryosuke, Katayama Takashi, Furihata Takaaki, Fukushima Arata, Matsuoka Ryosuke, Nishihara Hiroshi, Dela Flemming, Nakanishi Katsuhiko, Matsui Yoshiro, Kinugawa Shintaro	4. 巻 9
2. 論文標題 Impaired mitochondrial oxidative phosphorylation capacity in epicardial adipose tissue is associated with decreased concentration of adiponectin and severity of coronary atherosclerosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-40419-7	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 -

1. 著者名 Katayama Takashi, Kinugawa Shintaro, Takada Shingo, Furihata Takaaki, Fukushima Arata, Yokota Takashi, Anzai Toshihisa, Hibino Mitsue, Harashima Hideyoshi, Yamada Yuma	4. 巻 49
2. 論文標題 A mitochondrial delivery system using liposome-based nanocarriers that target myoblast cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mitochondrion	6. 最初と最後の頁 66 ~ 72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mito.2019.07.005	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 Shirakawa Ryosuke, Yokota Takashi, Nakajima Takayuki, Takada Shingo, Yamane Miwako, Furihata Takaaki, Maekawa Satoshi, Nambu Hideo, Katayama Takashi, Fukushima Arata, Saito Akimichi, Ishimori Naoki, Dela Flemming, Kinugawa Shintaro, Anzai Toshihisa	4. 巻 9
2. 論文標題 Mitochondrial reactive oxygen species generation in blood cells is associated with disease severity and exercise intolerance in heart failure patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14709
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-51298-3	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 Maekawa Satoshi, Takada Shingo, Nambu Hideo, Furihata Takaaki, Kakutani Naoya, Setoyama Daiki, Ueyanagi Yasushi, Kang Dongchon, Sabe Hisataka, Kinugawa Shintaro	4. 巻 17
2. 論文標題 Linoleic acid improves assembly of the CII subunit and CIII2/CIV complex of the mitochondrial oxidative phosphorylation system in heart failure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Communication and Signaling	6. 最初と最後の頁 128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12964-019-0445-0	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 Mazaki Yuichi, Takada Shingo, Nio-Kobayashi Junko, Maekawa Satoshi, Higashi Tsunehito, Onodera Yasuhito, Sabe Hisataka	4. 巻 513
2. 論文標題 Mitofusin 2 is involved in chemotaxis of neutrophil-like differentiated HL-60 cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 708 ~ 713
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.04.037	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 Kamada Rui, Yokoshiki Hisashi, Mitsuyama Hirofumi, Watanabe Masaya, Mizukami Kazuya, Tenma Taro, Takahashi Masayuki, Takada Shingo, Anzai Toshihisa	4. 巻 844
2. 論文標題 Arrhythmogenic $\alpha$ -adrenergic signaling in cardiac hypertrophy: The role of small-conductance calcium-activated potassium channels via activation of CaMKII	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 110 ~ 117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2018.12.011	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 Ishikawa Koji, Fukushima Arata, Yokota Takashi, Takada Shingo, Furihata Takaaki, Kakutani Naoya, Yamanashi Katsuma, Obata Yoshikuni, Nakano Ippei, Abe Takahiro, Kinugawa Shintaro, Anzai Toshihisa	4. 巻 1
2. 論文標題 Clinical Impact and Associated Factors of Delayed Ambulation in Patients With Acute Heart Failure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Reports	6. 最初と最後の頁 179 ~ 186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-18-0022	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 Kadoguchi T, Takada S, Yokota T, Furihata T, Matsumoto J, Tsuda M, Mizushima W, Fukushima A, Okita K, Kinugawa S.	4. 巻 3194917
2. 論文標題 Deletion of NAD(P)H Oxidase 2 Prevents Angiotensin II-Induced Skeletal Muscle Atrophy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomed Res Int	6. 最初と最後の頁 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2018/3194917	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 Tsuda M, Fukushima A, Matsumoto J, Takada S, Kakutani N, Nambu H, Yamanashi K, Furihata T, Yokota T, Okita K, Kinugawa S, Anzai T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Protein acetylation in skeletal muscle mitochondria is involved in impaired fatty acid oxidation and exercise intolerance in heart failure.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Cachexia Sarcopenia Muscle	6. 最初と最後の頁 844-859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcsm.12322	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 Kakutani N, Fukushima A, Yokota T, Katayama T, Nambu H, Shirakawa R, Maekawa S, Abe T, Takada S, Furihata T, Ono K, Okita K, Kinugawa S, Anzai T.	4. 巻 82
2. 論文標題 Impact of High Respiratory Exchange Ratio During Submaximal Exercise on Adverse Clinical Outcome in Heart Failure.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circ J	6. 最初と最後の頁 2753-2760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-0103.	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 Matsumoto J, Takada S, Kinugawa S, Furihata T, Nambu H, Kakutani N, Tsuda M, Fukushima A, Yokota T, Tanaka S, Takahashi H, Watanabe M, Hatakeyama S, Matsumoto M, Nakayama KI, Otsuka Y, Sabe H, Tsutsui H, Anzai T.	4. 巻 138
2. 論文標題 Brain-Derived Neurotrophic Factor Improves Limited Exercise Capacity in Mice With Heart Failure.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 2064-2066
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035212	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 Okita K, Takada S, Morita N, Takahashi M, Hirabayashi K, Yokota T, Kinugawa S.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Resistance training with interval blood flow restriction effectively enhances intramuscular metabolic stress with less ischemic duration and discomfort.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Appl Physiol Nutr Metab	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1139/apnm-2018-0321	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 Nakajima T, Yokota T, Shingu Y, Yamada A, Iba Y, Ujihira K, Wakasa S, Ooka T, Takada S, Shirakawa R, Katayama T, Furihata T, Fukushima A, Matsuoka R, Nishihara H, Dela F, Nakanishi K, Matsui Y, Kinugawa S.	4. 巻 9
2. 論文標題 Impaired mitochondrial oxidative phosphorylation capacity in epicardial adipose tissue is associated with decreased concentration of adiponectin and severity of coronary atherosclerosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 3535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-40419-7.	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 Kamada R, Yokoshiki H, Mitsuyama H, Watanabe M, Mizukami K, Tenma T, Takahashi M, Takada S, Anzai T.	4. 巻 844
2. 論文標題 Arrhythmogenic $\alpha$ -adrenergic signaling in cardiac hypertrophy: The role of small-conductance calcium-activated potassium channels via activation of CaMKII.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Pharmacol	6. 最初と最後の頁 110-117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2018.12.011.	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 Tenma T, Mitsuyama H, Watanabe M, Kakutani N, Otsuka Y, Mizukami K, Kamada R, Takahashi M, Takada S, Sabe H, Tsutsui H, Yokoshiki H.	4. 巻 315
2. 論文標題 Small-conductance $Ca^{2+}$ -activated $K^{+}$ channel activation deteriorates hypoxic ventricular arrhythmias via CaMKII in cardiac hypertrophy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Physiol Heart Circ Physiol	6. 最初と最後の頁 H262-H272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpheart.00636.2017.	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 Morita N, Kambayashi I, Okuda T, Oda S, Takada S, Nakajima T, Shide N, Shinkaiya H, Okita K.	4. 巻 24
2. 論文標題 Inverse relationship between sleep duration and cardio-ankle vascular index in children.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb	6. 最初と最後の頁 819-826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.36517	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 Yokota T, Kinugawa S, Hirabayashi K, Suga T, Takada S, Omokawa M, Kadoguchi T, Takahashi M, Fukushima A, Matsushima S, Yamato M, Okita K, Tsutsui H.	4. 巻 8
2. 論文標題 Pioglitazone improves whole-body aerobic capacity and skeletal muscle energy metabolism in patients with metabolic syndrome.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	6. 最初と最後の頁 535-541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12606.	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 Shingu Y, Yokota T, Takada S, Niwano H, Ooka T, Katoh H, Tachibana T, Kubota S, Matsui Y.	4. 巻 71
2. 論文標題 Decreased gene expression of fatty acid binding protein 3 in the atrium of patients with new onset of atrial fibrillation in cardiac perioperative phase.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Cardiol	6. 最初と最後の頁 65-70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2017.07.003.	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 Kadoguchi T, Takada S, Yokota T, Furihata T, Matsumoto J, Tsuda M, Mizushima W, Fukushima A, Okita K, Kinugawa S.	4. 巻 3194917
2. 論文標題 Deletion of NAD(P)H oxidase 2 prevents angiotensin II-induced skeletal muscle atrophy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BioMed Res Int	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) 10.1155/2018/3194917	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27件（うち招待講演 19件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 高田真吾、福島 新、仲野一平、角谷尚哉、横田 卓、沖田孝一、絹川真太郎 .
2. 発表標題 心不全患者における骨格筋輝度は運動耐容能と関連する
3. 学会等名 第38回日本臨床運動療法学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 皆田崇照、高田真吾、森田憲輝、石原 暢、苫米地伸泰、沖田孝一
2. 発表標題 虚血プレコンディショニングが連続跳躍運動へ与える影響
3. 学会等名 第38回日本臨床運動療法学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高田真吾、南部秀雄、前川 聡、松本純一、角谷尚哉、絹川真太郎
2. 発表標題 心不全の骨格筋異常発症におけるキサンチンオキダーゼの役割
3. 学会等名 第25回日本心臓リハビリテーション学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高田真吾
2. 発表標題 セッションテーマ：1S03m「ファンクショナルプロテオミクスの最前線 ~分子メカニズムの包括的解明から創薬へ~」 「心不全における骨格筋由来分泌因子（マイオカイン）の役割 - 運動療法代替治療法の開発 - 」
3. 学会等名 第92回日本生化学学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高田真吾、角谷尚哉、絹川真太郎
2. 発表標題 「未来の骨格筋治療の可能性に迫る」「心不全の骨格筋異常における治療法の開発」
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hideo Nambu, Shingo Takada, Arata Fukushima, Naoya Kakutani, Satoshi Maekawa, Ryosuke Shirakawa, Takaaki Furihata, Akimichi Saito, Takashi Yokota, Shintaro Kinugawa
2. 発表標題 Empagliflozin restores lowered exercise endurance capacity via the activation of skeletal muscle fatty acid oxidation in murine heart failure.
3. 学会等名 The 92nd Scientific Session of American Heart Association（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoshi Maekawa, Shingo Takada, Hideo Nambu, Takaaki Furihata, Hisataka Sabe, Shintaro Kinugawa
2. 発表標題 Linoleic acid improves assembly of the complex II subunit and complex III/IV complex of the mitochondrial oxidative phosphorylation system in heart failure
3. 学会等名 The 92nd Scientific Session of American Heart Association（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高田真吾
2. 発表標題 ジュニア期のスポーツ医学
3. 学会等名 Hokkaido Junior Sports Club Association Coacher ' s Seminar 2019（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高田真吾
2. 発表標題 食事・運動と抗老化・心不全予防 (human biologyから見えてくること)
3. 学会等名 一般社団法人日本がんと炎症・代謝研究会セミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高田真吾
2. 発表標題 代謝制御による不全心筋ミトコンドリア機能における治療法の開発
3. 学会等名 北海道大学医学研究院連携研究センター 研究成果発表会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高田真吾、菅 唯志、栗 寿喜、橋本 亨、植田幸嗣
2. 発表標題 運動効果におけるマイオカインのエビデンス構築に向けた基盤研究
3. 学会等名 北海道大学C01拠点サイトビジット (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高田真吾
2. 発表標題 代謝制御による不全心筋ミトコンドリア治療法の開発
3. 学会等名 令和元年度 Vascular Biology Innovationに関する研究助成 (VBIC) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高田真吾
2. 発表標題 mitoNEETにおけるミトコンドリア鉄制御による心不全発症・進展機序の解明
3. 学会等名 公益信託循環器学研究振興基金報告会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高田真吾，津田正哉，福島 新，角谷尚哉，横田 卓，沖田孝一，絹川真太郎．
2. 発表標題 心不全の骨格筋異常におけるミトコンドリアアセチル化の役割．
3. 学会等名 第72回日本体力医学会大会（愛媛県）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高田真吾
2. 発表標題 骨格筋・心筋ミトコンドリア治療
3. 学会等名 日本女子大学セミナー（東京都）（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高田真吾
2. 発表標題 Exercise is medicine    ミトコンドリア治療
3. 学会等名 一般社団法人 身体開発研究機構    フィットネスデザイン交流会（北海道）（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高田真吾, 降旗高明, 前川 聡, 絹川真太郎.
2. 発表標題 mitoNEETによるミトコンドリア鉄制御機構の解明
3. 学会等名 第12回Vascular Biology Innovationに関する研究助成 (VBIC) (東京都) (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高田真吾
2. 発表標題 末梢血単核球ミトコンドリア機能制御による心筋炎症制御機構解明
3. 学会等名 ノーステック財団 研究開発助成事業 第10回若手研究者交流会 (北海道) (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高田真吾
2. 発表標題 在宅でのICTを活用した心不全患者向けセルフケア強化システムの開発・検証
3. 学会等名 公益財団法人 福田記念医療技術振興財団 研究助成者記念品贈呈式及び講演会 (東京都) (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高田真吾, 横田 卓, 角谷尚哉, 福島 新, 藤野剛雄, 加来秀隆, 菅 唯志, 吉野 正則.
2. 発表標題 究極のセルフヘルスケア
3. 学会等名 C012021第2回ワークショップ (東京都)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高田真吾, 横田 卓, 角谷尚哉, 福島 新, 藤野剛雄, 加来秀隆, 菅 唯志, 吉野 正則.
2. 発表標題 身心に効く筋肉から分泌されるホルモンたち –マイオカインによる健康寿命の延伸–
3. 学会等名 第3回C012021会議 (東京都)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高田真吾
2. 発表標題 健康と時間
3. 学会等名 平成29年度北翔大学・北海道大学・未来講義 (福島県南相馬市) (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高田真吾
2. 発表標題 認知機能における身体活動とその効果
3. 学会等名 相馬の里 特別出張講義 (福島県南相馬市) (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高田真吾
2. 発表標題 ジュニア期のスポーツ医学
3. 学会等名 平成29年度北海道スポーツ少年団 指導者研修会 (北海道釧路) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高田真吾
2. 発表標題 ジュニア期のスポーツ医学
3. 学会等名 平成29年度北海道スポーツ少年団 指導者研修会（北海道留萌）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高田真吾
2. 発表標題 身心に効く！ 筋肉から分泌されるホルモンたち～マイオカインによる健康寿命の延伸～
3. 学会等名 TREASURE DATA “PLAZMA” 2018 in Digital Belt.（東京都）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高田真吾
2. 発表標題 骨格筋・心筋におけるミトコンドリア機能の新規制御機構
3. 学会等名 九州大学医学研究科臨床検査教室セミナー（福岡県）（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 心不全の病態の評価法	発明者 高田真吾、前川 聡、佐邊壽孝、横田 卓、白川亮介	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/025885	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件



〔その他〕

「Cell communication and signaling」に高田真吾講師らの研究が原著論文  
<https://www.hokusho-u.ac.jp/info/?i=2158&cat=5>  
 「第74回日本体力医学会大会」で発表と受賞の報告  
<https://www.hokusho-u.ac.jp/info/?i=2140&cat=5>  
 高田真吾講師らの研究が「European Journal of Pharmacology」に原著論文  
<https://www.hokusho-u.ac.jp/info/?i=2138&cat=5>  
 「第92回日本生化学学会大会」で高田真吾講師がシンポジストとして発表しました！  
<https://www.hokusho-u.ac.jp/info/?i=2121&cat=5>  
 高田真吾講師らの研究が「Scientific Reports」に原著論文として掲載されました！  
<https://www.hokusho-u.ac.jp/info/?i=2072&cat=5>

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

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