

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09592

研究課題名(和文) 循環器疾患における時計遺伝子Clif/Bmal2の役割の解明

研究課題名(英文) Role of the clock gene Clif/Bmal2 in cardiovascular diseases

研究代表者

前村 浩二 (MAEMURA, Koji)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授

研究者番号：90282649

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：時計遺伝子の乱れが、代謝疾患、免疫疾患、循環器疾患の発症、進展に重要な働きを担っていることが明らかになっている。本研究では、我々が同定した時計遺伝子であるClif/Bmal2のノックアウトマウスを作製し、その循環器疾患、代謝疾患における役割を検討した。ノックアウトマウスは正常に生まれ、成長や行動のサーカディアンリズムに異常は認められず、血糖や脂質プロファイルにも異常はなかった。低酸素による肺高血圧モデルを作製したが、ノックアウトによる影響は認められなかった。現在までのところClif/Bmal2のノックアウトによる影響は認められないが、Bmal1によって代償されている可能性が考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

体内時計の分子機序が明らかになり、その構成因子である時計遺伝子を変異させた動物の解析により、代謝疾患、免疫疾患、循環器疾患などの発症、進展に体内時計の乱れが重要な働きを担っていることが明らかになっている。今回時計遺伝子の1つであるClif/Bmal2のノックアウトマウスを作製しその解析を行った。今までのところノックアウトによる影響は明らかでないが、さらに様々な病態モデルで検討し、その機能を明らかにすることにより、体内時計への介入による治療である時間治療を代謝疾患や循環器疾患に応用できると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The identification and characterization of mammalian clock genes revealed that the biological clock is composed of feedback loops of transcription factors. Recent studies showed that the circadian clock is closely related to the pathogenesis of metabolic, immunological, and cardiovascular diseases.

We previously identified a clock gene Clif/Bmal2 from vascular endothelial cells. To further investigate the function of Clif/Bmal2, we generated the Clif/Bmal2 knockout mice. The Knockout mice were born normally, showed no abnormalities in growth or behavioral circadian rhythms, nor abnormal blood glucose or lipid profiles. We generated a hypoxic pulmonary hypertension model, but no knockout effect was observed. So far, we cannot show the effect of Clif/Bmal2 knockout. It may be due to the compensation by Bmal1.

研究分野：循環器内科学

キーワード：循環器疾患 時計遺伝子 概日時計 遺伝子改変マウス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

我々の行動や生理機能には概日リズム(サーカディアンリズム)が存在し、生物に内在する体内時計により調節されている。1997年にTakahashiらのグループによって時計遺伝子 *Clock* が発見されて以来10数個の時計遺伝子が同定され、体内時計は時計遺伝子群のフィードバックループにより成り立っていることが明らかにされた。さらに *Bmal1* や *Clock*、*Per2* などの時計遺伝子を変異したマウスの解析により、体内時計の乱れが高血圧、血管機能の異常、糖脂質代謝異常の発症に関与することが報告され、さまざまな病態を理解し、予防、治療を考える上で体内時計を考慮に入れる重要性が認識されている。

我々は時計遺伝子の一つである *Clif* (*Cycle like factor*) を血管内皮細胞からクローニングし、心血管系にも末梢体内時計が存在すること、凝固線溶系因子である *Pai-1* やトロンボモデュリン遺伝子発現の日内変動の少なくとも一部は、末梢体内時計にある *Clif* により調節され、心筋梗塞発症時間の日内変動に関与している可能性を示して来た。*Clif* 遺伝子は、コアクロック遺伝子である *Bmal1* と高いホモロジーを有し *Bmal2* とも呼ばれている。*In vitro* の解析では *Clif/Bmal2* は *Bmal1* と共通した標的遺伝子を制御する。しかし *Bmal1* が ubiquitous に発現するのに対し、*Clif/Bmal2* は血管内皮、脳、心臓、胸腺や胎盤のような特定の細胞・組織に局限した発現を示す。そのため *Clif/Bmal2* は *Bmal1* とは異なった、特に循環器系における機能があると考えられるが、*Clif/Bmal2* に関しては未だ遺伝子改変マウスの解析が成されておらず、*in vivo* での機能は未だ十分に解明されていない。

## 2. 研究の目的

体内時計の分子機序が明らかになり、その構成因子である時計遺伝子を変異させた動物の解析により、代謝疾患、免疫疾患、循環器疾患などの発症、進展に体内時計の乱れが重要な働きを担っていることが明らかになっている。本研究では、*Clif/Bmal2* のノックアウトマウスを作製し、その循環器疾患における役割を明らかにすることで、循環器疾患の発症、増悪する機序を、サーカディアンリズムの攪乱、体内時計の変調の観点で解析する。さらにその成果を基にして、「時間治療学」の循環器疾患への応用をめざす。

## 3. 研究の方法

### (1) *Clif/Bmal2* ノックアウトマウスの作製

マウス *CLIF/Bmal2* 遺伝子の DNA 結合ドメインである basic Helix Loop Helix (bHLH) ドメインをコードする3番目の Exon を標的とした2種類の guide RNA を設計し(図1) この guide RNA と CAS9 タンパクと会合させた RNA タンパク複合体を作製し、マウス線維芽細胞株 3T3-L1 に導入することで標的ゲノム領域の切断について検討を行った。設計した2種類の guide RNA は、共にミスマッチ検出法により CRISPR/CA9 による切断が確認された。得られたクローンを DNA シーケンスにより切断領域を確認したところ *Clif/Bmal2* 遺伝子の Exon3 領域内において数塩基の欠損が確認された。次にこのコンストラクトを受精卵にインジェクションしてファウンダーの解析を行い、得られたファウンダーを交配し、F1 を作製した。

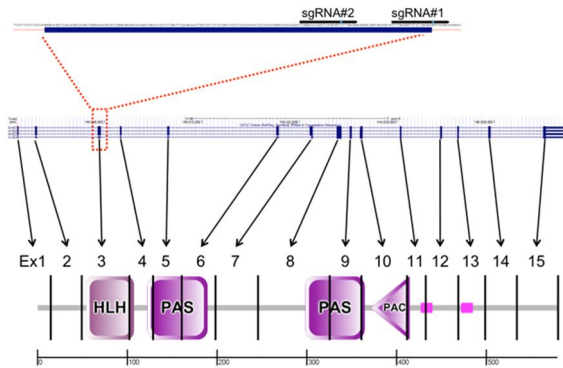


図1 マウス *Clif/Bmal2* に対する **guide RNA** の設計

マウス *CLIF/Bmal2* 遺伝子の DNA 結合・2量体形成ドメインである **bHLH(basic helix-loop-helix)**ドメインをコードする **3** 番目のエキソンを標的とした **2** 種類の **guide RNA** を設計した

## (2) 輪回し行動測定による行動の概日リズム解析

*Clif/Bmal2* 遺伝子のノックアウトが、行動のサーカディアンリズムに及ぼす影響を確認するため、**Light/Dark10** 日間-**Dark/Dark16** 日間-**6** 時間の **LightPulse-Dark/Dark14** 日間の条件下で輪回し運動による行動測定を行った。また同時に給水瓶の残水量を測定することにより飲水量を推測した。

## (3) 代謝への影響

体重の経時的变化、糖、脂質プロファイルを検討した。さらに腹腔内にブドウ糖を投与した後の血糖を経時的に測定した。また高脂肪食を投与して体重の変化、糖、脂質プロファイルをノックアウトマウスと野生型で比較検討した。

## (4) 低酸素による肺高血圧、右心不全発症モデルの作製

低酸素による循環器疾患モデルとして肺高血圧モデルマウスを作製した。マウスを 9.0%酸素の hypoxic chamber 内で飼育することにより、肺高血圧、右室肥大を発症するモデルを作製し、経時的に心エコーによる心機能評価を行った。最後に sacrifice 前にカテーテルを挿入して右室圧を測定し、その後組織学的に肺動脈の内膜肥厚、右室肥大の解析を行った。

## 4. 研究成果

### (1) *Clif/Bmal2* ノックアウトマウスの作製

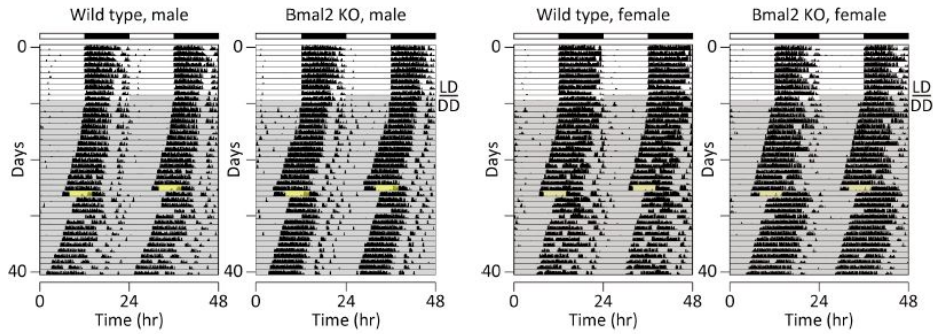
CRISPR-Cas9 システムを用いて *Clif/Bmal2* 遺伝子のノックアウトマウスの作製を行った。その結果、**Exon3** に **1** 塩基のインサージョン、**2** 塩基の欠失、及び **44** 塩基インサージョンされた **3** 系統のマウスを得ることができた。これらの中で、**1** 塩基のインサージョン、**2** 塩基の欠失のあるマウスについて以降の解析を行った。1 塩基挿入マウスでは N 末 92 アミノ酸に 21 アミノ酸が付加した 113 アミノ酸の断片を、2 塩基欠失マウスでは同様に N 末 92 アミノ酸に 20 アミノ酸が付加された 112 アミノ酸の断片ができ、ともに N 末 92 アミノ酸内に bHLH ドメインがある断片であるが、*Clif/Bmal2* の機能は欠失していると予想される。これらの変異をもつホモ接合体は正常に生まれて来て、体重の増加や外観に異常は無かった。また組織学的検査でも特に変化は認められなかった。これは *Bmal1* により代償されているためと考えられた。

### (2) 輪回し行動測定による行動の概日リズム解析

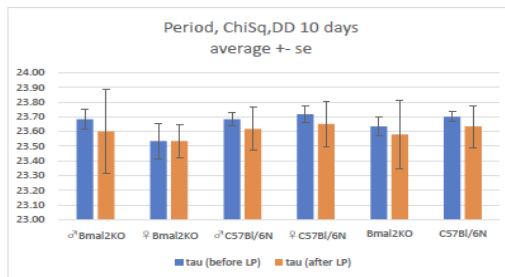
*Clif/Bmal2* 遺伝子のノックアウトが、行動のサーカディアンリズムに及ぼす影響を確認するため、**Light/Dark10** 日間-**Dark/Dark16** 日間-**6** 時間の **Light Pulse-Dark/Dark14** 日間の条件下で輪回し運動による行動測定を行った (図 2 A)。その結果、**Light Pulse** 前の **Dark/Dark** 環境下

での  $\tau$  (周期) は、**KO**  $23.61 \pm 0.06$ 、野生型  $23.69 \pm 0.03$  であり、**Light Pulse** 後の  $\tau$  は **KO**  $23.60 \pm 0.06$ 、野生型  $23.64 \pm 0.04$  でありノックアウトマウスと野生型の間で有意差はなかった (図 2 B)。**Light pulse** による **phase shift** も **KO**  $-3.21 \pm 1.22$ 、野生型  $-3.83 \pm 0.18$  でありノックアウトマウスと野生型の間で有意差はなかった (図 2 C)。  
さらに飲水量は **KO** の方が多い傾向にはあったが有意差は無かった。

A



B



C

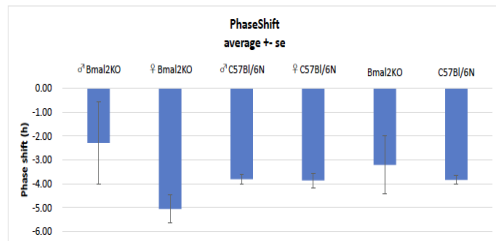


図2 輪回し行動測定による概日リズム解析

**A:** 代表的なアクトグラム **B:** **Light pulse** 前後の **Dark/Dark** 環境下での  $\tau$  (周期)。オス、メス、平均を示す。 **C:** **Light pulse** 6 時間後の **Phase shift**。オス、メス、平均を示す。

### (3) *Clif/Bmal2* ノックアウトマウスにおける代謝への影響

血糖値はノックアウトマウスと野生型で有意差は無かった。ブドウ糖を腹腔内に投与して耐糖能試験を行ったが両者間に有意差は無かった (図 3)

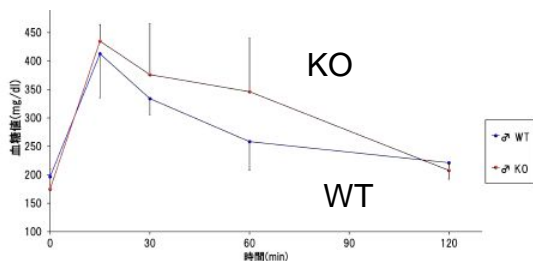


図3 糖負荷試験

マウス腹腔内にブドウ糖を投与した後の血糖の推移 **WT:**野生型マウス、**KO:**ノックアウトマウス

次に高脂肪食 (**High fat diet : HFD**) を給餌したが、体重の増加は野生型と変化はなく (図 4) また血液中の糖、脂質プロファイルにも変化は認められなかった。

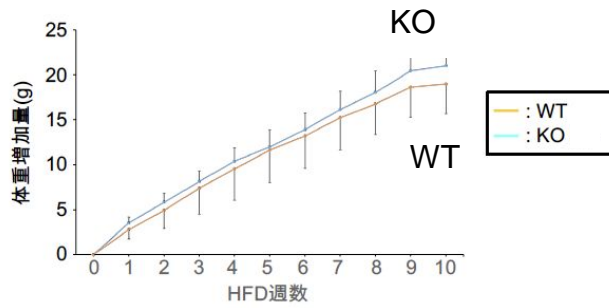


図4 高脂肪食投与後の体重の増加

高脂肪食を投与後の体重の経時的増加

WT:野生型マウス、KO:ノックアウトマウス

(4) *Clif/Bmal2* ノックアウトが低酸素による肺高血圧に及ぼす影響

低酸素への反応、肺高血圧への影響を検討するために、低酸素負荷によるマウス肺高血圧モデルを作製した。その結果、低酸素環境飼育後 21 日で右室収縮期圧はノックアウトマウス  $38.3 \pm 6.0$  mmHg、野生型  $40.8 \pm 6.7$  mmHg と同程度上昇し有意差は無かった (図5 A)。また右室/左室重量比はノックアウトマウス  $0.33 \pm 0.06$ 、野生型  $0.32 \pm 0.06$  と同程度に上昇し有意差は無かった (図5 B)。さらに肺内の小動脈の壁肥厚にもノックアウトと野生型で差は認められなかった。

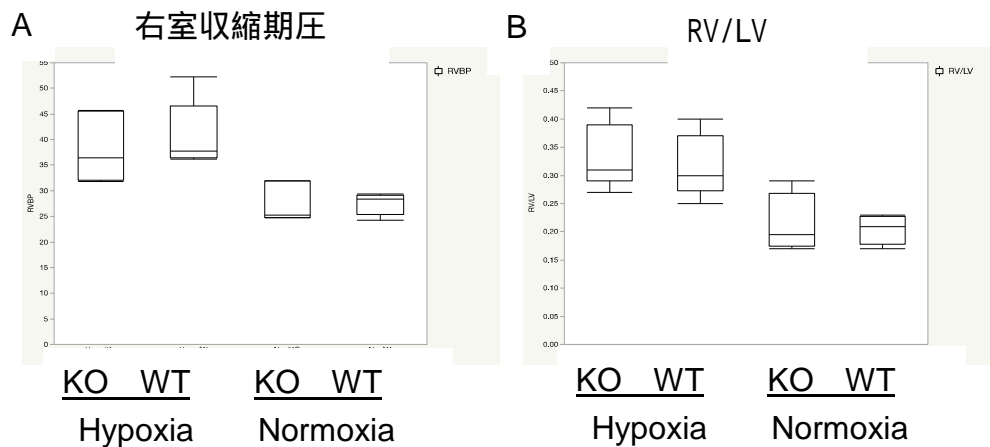


図5 低酸素環境での肺高血圧モデル

9.0%酸素環境下で 21 日間飼育した後の右室圧と右室重量。A:右室収縮期圧

B:右室と左室の重量比 WT:野生型マウス、KO:ノックアウトマウス

(5) 現在検討中、今後の予定

現在、胸部大動脈を縮窄して圧負荷肥大心を作製し、左室肥大への影響を検討中であるが解析結果は今回の報告までには間に合わなかった。さらに ApoE ノックアウトマウスと交配して動脈硬化への影響を検討する予定である。

これまでのところ *Clif/Bmal2* ノックアウトマウスでは明らかな phenotype は認められていない。これは *Bmal1* により機能が代償していることによると考えられる。そのため *Bmal1* ノックアウトマウスとのダブルノックアウトマウスの作製を検討している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計32件（うち査読付論文 27件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Harada Masamitsu, Nagai Jun, Kurata Riho, Shimizu Kenji, Cui Xiaofeng, Isagawa Takayuki, Semba Hiroaki, Ishihara Jun, Yoshida Yasuhiro, Takeda Norihiko, Maemura Koji, Yonezawa Tomo	4. 巻 18
2. 論文標題 Establishment of Novel High-Standard Chemiluminescent Assay for NTPase in Two Protozoans and Its High-Throughput Screening	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Marine Drugs	6. 最初と最後の頁 161 ~ 161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/md18030161	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 Kurata Riho, Shimizu Kenji, Cui Xiaofeng, Harada Masamitsu, Isagawa Takayuki, Semba Hiroaki, Ishihara Jun, Yamada Koji, Nagai Jun, Yoshida Yasuhiro, Takeda Norihiko, Maemura Koji, Yonezawa Tomo	4. 巻 18
2. 論文標題 Novel Reporter System Monitoring IL-18 Specific Signaling Can Be Applied to High-Throughput Screening	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Marine Drugs	6. 最初と最後の頁 60 ~ 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/md18010060	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 Izumida Seiya, Kawano Hiroaki, Muroya Takahiro, Motokawa Tetsufumi, Akashi Ryohei, Yonekura Tsuyoshi, Morimoto Yosuke, Yano Yudai, Ikeda Satoshi, Maemura Koji	4. 巻 58
2. 論文標題 The Relationship between Circulating Polyunsaturated Fatty Acid Levels and Exercise Responses of Patients with Non-ischemic Heart Failure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 3219 ~ 3225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.2849-19	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 Tateishi Yohei, Kanamoto Tadashi, Yamashita Kairi, Hirayama Takuro, Yoshimura Shunsuke, Miyazaki Teiichiro, Tsuneto Akira, Maemura Koji, Morofuji Yoichi, Horie Nobutaka, Izumo Tsuyoshi, Shiraiishi Hirokazu, Tsujino Akira	4. 巻 48
2. 論文標題 Biomarkers of Cardiac Dysfunction as Risk Factors in Cryptogenic Stroke	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 132 ~ 139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000504014	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 Wake Masaki, Takeda Norihiko, Isagawa Takayuki, Sato Tatsuyuki, Nakagama Yu, Morioka Masaki, Suimye, Hirota Yasushi, Asagiri Masataka, Maemura Koji, Manabe Ichiro, Tanabe Kazuaki, Komuro Issei	4. 巻 60
2. 論文標題 Cell Cycle Perturbation Induces Collagen Production in Fibroblasts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 958 ~ 963
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.18-710	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 Abe Hajime, Takeda Norihiko, Isagawa Takayuki, Semba Hiroaki, Nishimura Satoshi, Morioka Masaki, Suimye, Nakagama Yu, Sato Tatsuyuki, Soma Katsura, Koyama Katsuhiko, Wake Masaki, Katoh Manami, Asagiri Masataka, Neugent Michael L., Kim Jung-whan, Stockmann Christian, Maemura Koji, et al	4. 巻 10
2. 論文標題 Macrophage hypoxia signaling regulates cardiac fibrosis via Oncostatin M	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-10859-w	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 Kawano Hiroaki, Fujiwara Akira, Kai Hisashi, Kumagai Eita, Okamoto Ryuji, Shibata Rei, Ohtsubo Toshio, Tamura Kouichi, Maemura Koji, Arima Hisatomi	4. 巻 42
2. 論文標題 Effects of blood pressure lowering in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 504 ~ 513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-019-0216-8	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 前村浩二	4. 巻 77
2. 論文標題 睡眠・サーカディアンリズムと心不全	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 579-586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Tateishi Yohei, Kanamoto Tadashi, Nakaoka Kenjiro, Yoshimura Shunsuke, Miyazaki Teichiro, Shiraishi Hirokazu, Morimoto Shimpei, Tsuneto Akira, Maemura Koji, Morofuji Yoichi, Horie Nobutaka, Izumo Tsuyoshi, Tsujino Akira	4. 巻 398
2. 論文標題 A score using left ventricular diastolic dysfunction to predict 90-day mortality in acute ischemic stroke: The DONE score	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 157 ~ 162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2019.01.021	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 Ikeda Satoshi, Maemura Koji	4. 巻 60
2. 論文標題 Interaction Between the Gut-Kidney-Cardiovascular Systems Is Key in Predicting the Prognosis of Patients with Cardiovascular Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 7 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.18-672	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 Muroya Takahiro, Kawano Hiroaki, Koga Seiji, Ikeda Satoshi, Yamamoto Fumi, Miwa Takashi, Kohno Yusuke, Maemura Koji	4. 巻 59
2. 論文標題 Lower Circulating Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Are Associated with Coronary Microvascular Dysfunction Evaluated by Hyperemic Microvascular Resistance in Patients with Stable Coronary Artery Disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 1194 ~ 1201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.17-459	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 Yamasa Toshihiko, Ikeda Satoshi, Koga Seiji, Kawano Hiroaki, Kaibara Shuuhei, Maemura Koji	4. 巻 57
2. 論文標題 Comparison of the Brachial-ankle Pulse Wave Velocity between Patients with Acute Coronary Syndrome and Effort Angina Pectoris	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1371 ~ 1374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.9367-17	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 前村浩二	4. 巻 10
2. 論文標題 『時間』を軸に考えた糖尿病治療の新展開】循環器疾患・糖尿病の時間治療	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 月刊 糖尿病 DIABETES	6. 最初と最後の頁 83-92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Miura M, Ikeda S, Yoshida T, Yamagata Y, Nakata T, Koga S, Koide Y, Kawano H, Maemura K.	4. 巻 59
2. 論文標題 Deeper S Wave in Lead V5 and Broader Extent of T Wave Inversions in the Precordial Leads are Clinically Useful Electrocardiographic Parameters for Predicting Pulmonary Hypertension.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int Heart J.	6. 最初と最後の頁 136-142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.16-647	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 Oishi Yumiko, Hayashi Shinichiro, Isagawa Takayuki, Oshima Motohiko, Iwama Atsushi, Shimba Shigeki, Okamura Hitoshi, Manabe Ichiro	4. 巻 7
2. 論文標題 Bmal1 regulates inflammatory responses in macrophages by modulating enhancer RNA transcription	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7086
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-07100-3	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 -

1. 著者名 Krzywinska E, Kantari-Mimoun C, Kerdiles Y, Sobocki M, Isagawa T, Gotthardt D, Castells M, Haubold J, Millien C, Viel T, Tavitian B, Takeda N, Fandrey J, Vivier E, Sexl V, Stockmann C.	4. 巻 8
2. 論文標題 Loss of HIF-1 in natural killer cells inhibits tumour growth by stimulating non-productive angiogenesis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 1597
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-017-01599-w.	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 Nakashima H, Mashimo Y, Kurobe M, Muto S, Furudono S, Maemura K.	4. 巻 84
2. 論文標題 Impact of Morning Onset on the Incidence of Recurrent Acute Coronary Syndrome and Progression of Coronary Atherosclerosis in Acute Myocardial Infarction.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Circ J.	6. 最初と最後の頁 361-367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-16-0817	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 前村浩二	4. 巻 26
2. 論文標題 循環器疾患の時間治療	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 循環器専門	6. 最初と最後の頁 11-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 前村浩二	4. 巻 75
2. 論文標題 時計遺伝子と血管病	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本臨牀	6. 最初と最後の頁 1148-1153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 前村浩二	4. 巻 23
2. 論文標題 時間生物学視点の臨床応用への期待をこめて	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 時間生物学	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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11件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 10件）

1. 発表者名 S. Koga, S. Ikeda, R. Akashi, Y. Yamagata, T. Yonekura, H. Kawano, K. Maemura
2. 発表標題 Serum soluble Klotho is associated with extent of coronary artery calcification in patients with stable angina pectoris undergoing percutaneous coronary intervention
3. 学会等名 ESC Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. Koga, S. Ikeda, R. Akashi, Y. Yamagata, T. Yonekura, H. Kawano, K. Maemura
2. 発表標題 Potential for drug-drug interaction between vonoprazan and prasugrel on antiplatelet effect assessed by VerifyNow P2Y12 assay in patients with coronary artery disease
3. 学会等名 ESC Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Seiji Koga, Satoshi Ikeda, Ryohei Akashi, Yuki Yamagata, Tsuyoshi Yonekura, Hiroaki Kawano, Koji Maemura
2. 発表標題 Serum soluble Klotho is associated with extent of coronary artery calcification in patients with stable angina pectoris undergoing percutaneous coronary intervention
3. 学会等名 AHA 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomohiro Honda, Seiji Koga, Ryohei Akashi, Yuki Yamagata, Tsuyoshi Yonekura, Satoshi Ikeda, Hiroaki Kawano, Koji Maemura
2. 発表標題 Direct Comparison of Resting Full-cycle Ratio with Fractional Flow Reserve in Physiological Assessment of Intermediate Coronary Artery Stenosis
3. 学会等名 AHA 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Seiji Koga, Satoshi Ikeda, Ryohei Akashi, Yuki Yamagata, Tsuyoshi Yonekura, Takahiro Muroya, Yuji Koide, Hiroaki Kawano, Koji Maemura
2. 発表標題 Circulating soluble a-Klotho is inversely associated with coronary artery calcification evaluated by three-dimensional intravascular ultrasound
3. 学会等名 ESC congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuki Yamagata, Satoshi Ikeda, Tomoo Nakata, Tsuyoshi Yonekura, Masamichi Eguchi, Seiji Koga, Takahiro Muroya, Yuji Koide, Hiroaki Kawano, Takako Yao, Yoshinori Seko, Koji Maemura
2. 発表標題 Oxidative stress-responsive apoptosis inducing protein (ORAIP), a new oxidative stress marker, is associated with pulmonary hemodynamics in chronic thromboembolic pulmonary hypertension
3. 学会等名 ESC congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryohei Akashi, Seiji Koga, Tsuyoshi Yonekura, Takahiro Muroya, Yuji Koide, Satoshi Ikeda, Hiroaki Kawano, Koji Maemura
2. 発表標題 Cardio-ankle vascular index can predict coronary plaque characteristics assessed by iMap-intravascular ultrasound
3. 学会等名 ESC congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakashima H, Fukushima T, Muto S, Furudono S, Nunohiro T, Maemura K
2. 発表標題 Impact of obstructive sleep apnea on circadian variation of infarct size in patients with acute myocardial infarction
3. 学会等名 ESC congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Eguchi M, Ikeda S, Isagawa T, Kawano H, Maemura K
2. 発表標題 Comprehensive searching for circulating microRNAs as a novel biomarker for pulmonary arterial hypertension
3. 学会等名 American Heart Association 2019 Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koji Maemura
2. 発表標題 Big Date in Japan:Challenges and Values
3. 学会等名 Asian Pacific Society of Cardiology2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 前村浩二
2. 発表標題 シンポジウム「睡眠とアンチエイジング」
3. 学会等名 脳心血管抗加齢研究会2017 (招待講演)
4. 発表年 2017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	池田 聡司  (IKEDA Satoshi)  (10336159)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・講師    (17301)	

## 6. 研究組織（つづき）

	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	砂河 孝行  (ISAGAWA Takayuki)  (40418637)	長崎大学・医歯薬学総合研究科（医学系）・助教    (17301)	
研究 協力者	中村 渉  (NAKAMURA Wataru)  (60372257)	長崎大学・医歯薬学総合研究科（歯学系）・教授    (17301)	
研究 協力者	織田 善晃  (ODA Yoshiaki)  (20735542)	長崎大学・医歯薬学総合研究科（歯学系）・助教    (17301)	