

令和 3 年 5 月 26 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03187

研究課題名(和文) 脳由来神経栄養因子によるミトコンドリア機能制御機構の解明

研究課題名(英文) Study on the mechanism of regulation of mitochondrial function by brain-derived neurotrophic factor

研究代表者

絹川 真太郎 (Kinugawa, Shintaro)

九州大学・医学研究院・准教授

研究者番号：60399871

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)：脳由来神経栄養因子(BDNF)が骨格筋細胞から分泌されるマイオカインであることを明らかにするとともに、骨格筋細胞内ミトコンドリアに存在することを見出した。BDNF骨格筋ミトコンドリア量・機能制御、特に脂肪酸酸化に重要な役割を果たしていることを見出した。さらに、このBDNFの効果はAMPK、PGC-1シグナルを介していた。心筋梗塞後心不全モデルマウスに対して、ヒトリコンビナントBDNFを投与することによって、骨格筋のBDNFの増加、AMPK-PGC-1シグナルの改善とともに、持久運動能力が改善した。このBDNFによる治療効果は運動療法と同等の効果を示し、同じシグナルを介していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨格筋は人体最大の臓器であり、生体の代謝の中心である。骨格筋はこれまで運動器として考えられていたが、種々のホルモンを分泌する内分泌器官と考えられるようになった。心不全を始めとする慢性疾患において、種々の骨格筋異常が出現し、生活の質だけでなく生命予後を規定することが知られている。骨格筋をターゲットとした治療法は運動療法があるが、高齢者ではその遂行が困難であったり、効果が不十分であったり、新たな治療法が求められている。本研究はマイオカインであるBDNFが運動療法代替治療法となり得ることを示し、今後の臨床応用へ向けた研究が期待される。

研究成果の概要(英文)：We clarified that brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a myokine secreted from skeletal muscle cells, and found that it is present in mitochondria in skeletal muscle cells. We found that BDNF plays an important role in regulating the amount and function of skeletal muscle mitochondria, especially in fatty acid oxidation. Furthermore, these effects of BDNF were mediated by AMPK and PGC-1 signals. Administration of human recombinant BDNF to post-myocardial infarction heart failure model mice increased skeletal muscle BDNF, improved AMPK-PGC-1 signal, and improved endurance exercise capacity. The therapeutic effect of BDNF was equivalent to that of exercise therapy, and was mediated by the same signal.

研究分野：運動生理学

キーワード：脳由来神経栄養因子 マイオカイン 骨格筋 ミトコンドリア

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 超高齢化社会を迎え、健康寿命の短縮が大きな問題となっている。加齢や慢性疾患においては骨格筋持久力が低下し、これにはミトコンドリア機能障害が重要な役割を果たし、運動能力低下と関わっている。また、加齢や慢性疾患による筋量や筋力の低下で特徴付けられるサルコペニアも重要な因子である。このような骨格筋異常の要因は明らかにされておらず、重要な研究課題である。

(2) 骨格筋は運動器としての役割を果たしているが、近年、様々なホルモンを分泌する内分泌器官と考えられるようになり、総称して「マイオカイン」と呼ばれている。マイオカインは、骨格筋自身や脂肪細胞などの他臓器に作用することが報告され、研究が進んでいる (Pedersen BK. Nat Rev Endocrinol 2012)。

(3) 脳由来神経栄養因子 (BDNF) は海馬に豊富に存在し、TrkB 受容体を介して作用を發揮し、神経の成長、修復などに関わり、記憶や認知機能に関わっている。一方、BDNF は骨格筋細胞にも存在し、筋細胞における脂肪酸代謝と関わっている (Sakuma K. J Biomed Biotech 2011)。さらに、運動によって血中 BDNF レベルが増加する (Seifert T. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2010)。

(4) この様な知見から、核心をなす学術的「問い」は、「BDNF はマイオカインの一つであり、その減少がミトコンドリア機能障害を始めとする骨格筋異常の分子基盤ではないか？」であり、この仮説を検証することであった。

### 2. 研究の目的

1) BDNF はミトコンドリア内に存在するか？筋収縮によって BDNF は分泌されるか？

2) BDNF は TrkB 受容体を介して、AMPK リン酸化、PGC-1 経路を活性化し、ミトコンドリア機能を変化させるか？

3) ミトコンドリア内 BDNF はミトコンドリア内タンパクのアセチル化と関わっているか？それらの機能を変化させるか？

4) 高齢マウスや心不全マウスの骨格筋で BDNF は低下しているか？BDNF 低下によって、骨格筋異常が誘導されるか？BDNF ヘテロ欠損マウスではどうか？これらはヒトリコンビナント BDNF 投与によって改善するか？

### 3. 研究の方法

(1) BDNF の細胞内局在の解析

C57BL/6J マウスの下肢骨格筋および培養骨格筋細胞 (C2C12 細胞) を用いて、超遠心によるミトコンドリア・細胞質分画を単離し BDNF のウエスタンブロットを行った。また、BDNF 染色し超顕微鏡 (N-SIM & N-STORM, Nikon) で観察した。

#### ( 2 ) 筋収縮による骨格筋細胞での BDNF 発現と分泌

C2C12 細胞をカフェイン刺激し、細胞および培養上清の BDNF の遺伝子・タンパク発現を評価した。

#### ( 3 ) BDNF による TrkB 受容体を介したシグナル伝達

C2C12 細胞に対して、ヒトリコンピナント (hrBDNF; 100ng/ml、30 分) 添加、カフェイン刺激、3 ) TrkB 受容体ノックダウン (siRNA)、4 ) TrkB 受容体拮抗薬 (ANA-12、0.5mg/ml、30 分) 添加の組み合わせを行い、AMPK リン酸化および PGC-1 をウエスタンブロットで評価し、ミトコンドリア呼吸能 (O2k 高感度呼吸測定装置) および電子伝達系複合体活性 (吸光度計) を評価した。

#### ( 4 ) BDNF によるミトコンドリア内タンパクのアセチル化

C2C12 細胞において BDNF ノックダウン、TrkB 受容体抑制後カフェイン刺激を行い、抗アセチル化リジン抗体 (Ac-Lys) を用いた免疫沈降によりアセチル化蛋白を精製し、免疫プロット法によりアセチル化蛋白を評価し、質量分析法によりアセチル化タンパクを同定した。細胞およびミトコンドリアへの脂肪酸取り込み関連分子 (CD36、FABP、CPT-1) 脂肪酸酸化酵素 (LCAD、HAD) の蛋白発現および酵素活性を評価した。

#### ( 5 ) 骨格筋異常を呈するモデルでの BDNF の役割の検討

骨格筋異常モデルマウス: 高齡 C57BL/6J マウス (22 か月齢)、心筋梗塞後心不全モデル (冠動脈結紮により心筋梗塞後 4 週間飼育)、BDNF ヘテロ欠損マウスを用いて、持久的運動能力 (小動物用トレッドミル、運動前後の血中乳酸レベル) および骨格筋 BDNF レベル、骨格筋組織における TrkB 受容体、そのリン酸化レベルおよび下流シグナルをウエスタンブロットで評価した。

#### ( 6 ) 運動トレーニングや BDNF 投与による骨格筋異常の治療の検証

・骨格筋異常モデルに対して、水泳トレーニング (90 分/回、2 回/日、5 日/週、8 週間) あるいは hrBDNF (10mg/kg/day) を i.p. で 4 週間投与した。運動能力、骨格筋異常、TrkB 受容体シグナル、そのリン酸化レベルおよび下流シグナルのタンパク発現および遺伝子発現を評価した。

### 4 . 研究成果

( 1 ) C2C12 培養骨格筋細胞を用いて BDNF の細胞内局在を観察した。BDNF の免疫染色を行い、超解像顕微鏡で観察したところ、ミトコンドリア内に BDNF が存在した。さらに、マウスの下肢骨格筋のミトコンドリア分画において、BDNF のウエスタンブロットを行ったところ、BDNF のタンパク発現が確認された。したがって、BDNF は骨格筋細胞のミトコンドリア内に存在することが証明された。

( 2 ) C2C12 をカフェイン刺激 (500mM、24 時間) し、培養上清の BDNF タンパク発現を評価したところ、カフェイン刺激 5 時間後から BDNF 発現が確認された。この BDNF の発現は骨格筋収縮を抑制するプレリスチチンの同時処置によって、完全に抑制された。したがって、骨格筋の収縮によって骨格筋から BDNF が分泌されることが明らかとなった。

( 3 ) BDNFによる細胞内シグナル伝達を明らかにするために、C2C12培養細胞を用いてヒトリコンピナントBDNF ( hrBDNF ) を処置して解析を行った。hrBDNF処置によって、AMPKリン酸化が亢進し、PGC1タンパク発現が増加した。さらに、ミトコンドリア生合成や脂肪酸酸化にかかわる遺伝子発現は増加した。また、ミトコンドリアのCS活性が増加し、ミトコンドリア呼吸能および複合体活性は向上した。TrkB受容体ノックダウンやTrkB受容体拮抗薬投与によって、これらのrhBDNFの効果は消失した。さらに、AMPK抑制薬によってもPGC1タンパク発現やミトコンドリアCS活性に対する効果は消失した。

( 4 ) C2C12骨格筋培養細胞のBDNFノックダウンを行い、抗アセチル化リジン抗体を用いて、BDNFがミトコンドリアタンパクのアセチル化と関わっているかどうかを検証した。質量分析を用いた解析により、複数のタンパクアセチル化と関わっていることが明らかとなった。特に、ミトコンドリア脂肪酸酸化と関連するタンパクが同定された。実際に、C2C12培養細胞に対するBDNF刺激やその受容体であるTrkB受容体刺激によって、ミトコンドリアへの脂肪酸取り込み関連分子、脂肪酸酸化酵素、それらの転写調節因子のタンパク発現レベルが変化した。

( 5 ) 骨格筋異常モデルマウスを用いて、BDNFの役割を検証した。心筋梗塞後心不全モデルマウスでは骨格筋BDNF発現が低下しており、ヒトリコンピナントBDNF投与によって骨格筋ミトコンドリア機能およびミトコンドリア量が改善し、低下した脂肪酸酸化が改善した。その結果として、運動能力が改善した。さらに、骨格筋BDNF発現がおおよそ2分の一程度に減少しているBDNFヘテロ欠損マウスを用いて、BDNFの役割を検証したところ、このマウスの骨格筋ではミトコンドリア機能や量が低下し、脂肪酸酸化が障害され、運動能力が低下していた。さらに、このマウスへのAMPK活性化薬の投与によって、運動能力が改善することを明らかにした。高齢C57BL6/Jマウスを用いて、ヒトリコンピナントBDNF投与の効果を検証した。12 - 15か月齢のマウスでは、骨格筋および血清においてBDNF発現が低下していた。また、運動能力および骨格筋ミトコンドリア機能が低下していた。9か月齢から3か月間のヒトリコンピナントBDNF投与を行ったところ、運動能力および骨格筋ミトコンドリア機能が改善した。この有効性に骨格筋におけるAMPKリン酸化およびPGC-1タンパクの増加が関わっていた。

( 6 ) 若年C57BL6/JマウスにヒトリコンピナントBDNFを4週間投与し、運動能力および骨格筋ミトコンドリア機能の変化を検討した。マウスに水泳トレーニングを8週間行った運動トレーニング群と比較した。両群で、同等レベルの運動能力の向上ならびに骨格筋ミトコンドリア機能の向上が確認された。また、ミトコンドリア量、機能、脂肪酸酸化に関わるタンパクの遺伝子発現パターンは両群で同等であった。したがって、BDNFは運動模擬薬となり得る可能性が示唆された。

これらの研究結果の一部は、Circulation 2018;138(18):2064-2066 および Circ Heart Fail 2021;14(1):e005890 に掲載された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 6件）

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 -
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
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 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 -
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 -
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 Nakano Ippei, Hori Hiroaki, Fukushima Arata, Yokota Takashi, Kinugawa Shintaro, Takada Shingo, Yamanashi Katsuma, Obata Yoshikuni, Kitaura Yasuyuki, Kakutani Naoya, Abe Takahiro, Anzai Toshihisa	4. 巻 -
2. 論文標題 Enhanced Echo Intensity of Skeletal Muscle Is Associated With Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cardiac Failure	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) 10.1016/j.cardfail.2019.09.001	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 Matsumoto Junichi, Takada Shingo, Kinugawa Shintaro, Furihata Takaaki, Nambu Hideo, Kakutani Naoya, Tsuda Masaya, Fukushima Arata, Yokota Takashi, Tanaka Shinya, Takahashi Hidehisa, Watanabe Masashi, Hatakeyama Shigetsugu, Matsumoto Masaki, Nakayama Keiichi I., Otsuka Yutaro, Sabe Hisataka, Tsutsui Hiroyuki, et al	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 Tsuda Masaya, Fukushima Arata, Matsumoto Junichi, Takada Shingo, Kakutani Naoya, Nambu Hideo, Yamanashi Katsuma, Furihata Takaaki, Yokota Takashi, Okita Koichi, Kinugawa Shintaro, Anzai Toshihisa	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 Journal of Cachexia, Sarcopenia and 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 Obata Yoshikuni, Ishimori Naoki, Saito Akimichi, Kinugawa Shintaro, Yokota Takashi, Takada Shingo, Nakano Ippei, Kakutani Naoya, Yamanashi Katsuma, Anzai Toshihisa	4. 巻 27
2. 論文標題 Activation of invariant natural killer T cells by alpha-galactosylceramide ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Preventive Cardiology	6. 最初と最後の頁 2358 ~ 2361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2047487319901208	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 Yamanashi Katsuma, Kinugawa Shintaro, Fukushima Arata, Kakutani Naoya, Takada Shingo, Obata Yoshikuni, Nakano Ippei, Yokota Takashi, Kitaura Yasuyuki, Shimomura Yoshiharu, Anzai Toshihisa	4. 巻 250
2. 論文標題 Branched-chain amino acid supplementation ameliorates angiotensin II-induced skeletal muscle atrophy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 117593 ~ 117593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2020.117593	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 Kakutani Naoya, Takada Shingo, Nambu Hideo, Matsumoto Junichi, Furihata Takaaki, Yokota Takashi, Fukushima Arata, Kinugawa Shintaro	4. 巻 10
2. 論文標題 Angiotensin-converting-enzyme inhibitor prevents skeletal muscle fibrosis in myocardial infarction mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Skeletal Muscle	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) 10.1186/s13395-020-00230-9	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 Nambu Hideo, Takada Shingo, Maekawa Satoshi, Matsumoto Junichi, Kakutani Naoya, Furihata Takaaki, Shirakawa Ryosuke, Katayama Takashi, Nakajima Takayuki, Yamanashi Katsuma, Obata Yoshikuni, Nakano Ippei, Tsuda Masaya, Saito Akimichi, Fukushima Arata, Yokota Takashi, Sabe Hisataka, Kinugawa Shintaro, et al.	4. 巻 117
2. 論文標題 Inhibition of xanthine oxidase in the acute phase of myocardial infarction prevents skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cardiovascular Research	6. 最初と最後の頁 805 ~ 819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cvr/cvaa127	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 Matsumoto Junichi, Takada Shingo, Furihata Takaaki, Nambu Hideo, Kakutani Naoya, Maekawa Satoshi, Mizushima Wataru, Nakano Ippei, Fukushima Arata, Yokota Takashi, Tanaka Shinya, Handa Haruka, Sabe Hisataka, Kinugawa Shintaro	4. 巻 14
2. 論文標題 Brain-Derived Neurotrophic Factor Improves Impaired Fatty Acid Oxidation Via the Activation of Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase- $\gamma$ ? Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$ Coactivator-1 $\beta$ Signaling in Skeletal Muscle of Mice With Heart Failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation: Heart Failure	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) 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.005890	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 Furihata Takaaki, Takada Shingo, Kakutani Naoya, Maekawa Satoshi, Tsuda Masaya, Matsumoto Junichi, Mizushima Wataru, Fukushima Arata, Yokota Takashi, Enzan Nobuyuki, Matsushima Shouji, Handa Haruka, Fumoto Yoshizuki, Sabe Hisataka, Kinugawa Shintaro, et al.	4. 巻 4
2. 論文標題 Cardiac-specific loss of mitoNEET expression is linked with age-related heart failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	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/s42003-021-01675-4	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6件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Obata Y, Ishimori N, Saito A, Kinugawa S, Nakano I, Kakutani N, Yamanashi K, Anzai T
2. 発表標題 Activation of invariant natural killer T cells by alpha-galactosylceramide ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice.
3. 学会等名 European Society of Cardiology Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakano I, Horii H, Fukushima A, Yokota T, Kinugawa S, Takada S, Yamanashi K, Obata Y, Kitaura Y, Kakutani N, Abe T, Anzai T
2. 発表標題 Increased echo intensity of skeletal muscle is associated with exercise intolerance in patients with heart failure
3. 学会等名 Euro Prevent 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takada S, Matsumoto J, Kinugawa S, Furihata T, Nambu H, Kakutani N, Maekawa S, Shirakawa R, Katayama T, Yamanashi K, Obata Y, Saito A, Fukushima A, Yokota T, Okita K, Anzai T
2. 発表標題 Administration of brain-derived neurotrophic factor improves the lowered exercise capacity and mitochondrial function in the skeletal muscle of mice with post-infarct heart failure.
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Session 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 Matsumoto J, Takada S, Kinugawa S, Furihata T, Nambu H, Kakutani N, Fukushima A, Yokota T, Tsutsui H, Anzai T
2. 発表標題 Brain-derived neurotrophic factor improves limited exercise capacity by regulating mitochondrial fatty-acid oxidation in mice with heart failure
3. 学会等名 第22回日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kinugawa S
2. 発表標題 Skeletal muscle abnormalities in heart failure
3. 学会等名 Asian Pacific Society of Cardiology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kinugawa S
2. 発表標題 Treatment with brain-derived neurotrophic factor (BDNF) for skeletal muscle abnormalities in heart failure
3. 学会等名 第94回日本薬理学会学術集会
4. 発表年 2021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	福島 新  (Fukushima Arata)  (40706553)	北海道大学・医学研究院・客員研究員    (10101)	

6. 研究組織（つづき）

	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	横田 卓  (Yokota Takashi)  (90374321)	北海道大学・大学病院・特任講師    (10101)	
研究分担者	高田 真吾  (Takada Shingo)  (60722329)	北海道大学・医学研究院・博士研究員    (10101)	

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