

令和 3 年 5 月 17 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08023

研究課題名(和文)新規CF6関連老化抑制蛋白NM_026333の作用機序解明と創薬への応用

研究課題名(英文)Elucidation of mechanisms for novel CF6-relating anti-aging protein NM_026333 and application for drug discovery

研究代表者

長内 智宏 (OSANAI, TOMOHIRO)

弘前大学・保健学研究科・教授

研究者番号：00169278

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：Coupling factor 6 (CF6)による老化促進作用の原因遺伝子NM_026333について、標的分子と阻害薬の作用を検討した。NM_026333の標的分子はNCX1 (Na⁺-Ca²⁺ exchanger)であった。NCX1阻害薬SN-6をCF6過剰発現TGマウス線維芽細胞に投与すると、老化hallmarksは改善しテロメア長は延長した。NCX1阻害薬SN-6またはNM_026333リコンビナント蛋白CNAPをCF6過剰発現TGマウス腹腔に投与すると、白血球テロメア長は10週後約15%延伸した。以上から、CNAPはアンチエイジング蛋白であり、治療薬としての可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

老化抑制効果を有する新規NM_026333の結合蛋白がNCX1と同定され、その有用性が確認されたことは、創薬を考えた上で極めて重要である。これらの研究は、細胞内酸性化による老化促進機序にCF6がどのように関与するかを明らかにできた点で学術的な意義がある。NM_026333の結合蛋白はチャネル蛋白質であり、チャネルの阻害薬がCF6による細胞老化のみならず個体老化をも抑制した。CF6は老化を促進させ創薬に向けた分子標的となる可能性が大である。本研究の社会的意義は、老化の新しい機序の解明並びにCF6阻害剤の開発が開始され、健康寿命等の将来の医療に還元・貢献できることが期待されることである。

研究成果の概要(英文)：Based on the background that coupling factor 6 (CF6) accelerates acidosis-mediated aging through a causative gene NM_026333, we searched the target molecules and inhibitors of protein relevant to NM_026333. We found NCX1 (Na⁺-Ca²⁺ exchanger) as a target of NM_026333, and SN-6 is a selective inhibitor of NCX1. SN-6 rescued CF6-transgenic mouse-derived cells (TG cells) from multiple aging hallmarks, including epigenetic alteration, impaired autophagy, and nuclear membrane-related genomic instability, and elongated telomere length in the TG cells. We confirmed that telomere length of leukocytes was shorter in the TG mice at the age of 100 weeks compared with age-matched control mice, but was extended by 15% by intraperitoneal injection of CNAP (NM_026333 recombinant protein) or SN-6. Human gene that is relevant to mouse NM_026333 was undetected.

研究分野：医歯薬学

キーワード：anti-aging NM_026333 coupling factor 6 acidosis channel NCX1 NCLX

1. 研究開始当初の背景

(1) プロスタサイクリンは強力な血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を有する生理活性物質である。高血圧自然発症ラット(**SHR**)ではプロスタサイクリンの内因性産生能は低下しているが、摘出標本(血管、臓器)での産生は著明に亢進している。そこで、プロスタサイクリン産生を抑制する内因性物質が **SHR** の流血中に存在するという仮説を立て、**CF6** がプロスタサイクリンの産生を阻害する内因性ペプチドであることを報告した(**J Biol Chem 1998**)。CF6 は **phospholipase A2** を阻害することによりプロスタサイクリン産生を阻害し、**COX** とプロスタサイクリン合成酵素には影響しない(**J Biol Chem 1998**)。CF6 は血管内皮細胞から分泌され、その分泌は必ず応力により亢進する (**Circulation, 2001**)。また、ラットに **recombinant CF6** を静注すると、昇圧反応が認められ、その反応は **SHR** が **WKY** に比較して大であった(**J Clin Invest, 2001**)。さらに、血中 **CF6** 濃度は **SHR** で高値を呈し、中和抗体の投与により降圧が認められ、その反応は **WKY** に比較して亢進していた(**J Clin Invest, 2001**)。CF6 はヒト血中にも存在し、本態性高血圧症患者において高値を示すこと、また、血中 **CF6** 濃度は食塩負荷により増加し、アスコルビン酸投与によりその増加反応は消失することを報告した(**J Hypertens 2003**)。さらに、血液透析患者では血中 **CF6** 濃度は高値を示し、内因性 **nitric oxide synthase (NOS)** 阻害物質である **asymmetric dimethylarginine (ADMA)** と正相関すること、虚血性心疾患の発症と密接な関係を有することを明らかにした(**Kidney Int, 2003**)。脳卒中患者でも **CF6** 濃度は上昇し、血中ホモシステイン濃度と正相関することを最近報告した(**Ann Med, 2010**)。

(2) **CF6** の細胞内情報伝達機構に関しては、その受容体が血管内皮細胞表面に存在する **Ecto-ATP 合成酵素のβ-subunit** であることを明らかにした(**Hypertension, 2005**)。受容体に結合した **CF6** は **F1** 分子モーター(**ATPase** 活性)の亢進を介して、**Fo** 分子モーターを逆回転させることにより水素イオンの細胞内流入と、それに伴った細胞内酸性化を引き起こす。**Efrapeptin** により **ATPase** を阻害すると、**CF6** による細胞内酸性化は抑制され、**CF6** によるプロスタサイクリン産生の抑制作用は消失する(**Hypertension, 2005**)。

(3) **CF6** は個体老化と細胞老化を惹起することを最近明らかにした。**CF6** 過剰発現マウスでは白髪の増加、皮下組織の減少、臓器重量の減少等、個体老化を示唆する所見が **100** 週齢を越えるあたりから顕著になった。更に、**CF6** 過剰発現マウスから採取した線維芽細胞では老化に必須な **4** つの **primary hallmarks (genomic instability, epigenetic alteration, telomere attrition, defective proteostasis)** が観察された。同様に、細胞内酸性化を惹起する食塩負荷マウスにおいても個体老化と細胞老化が確認された。老化促進に一致して、いずれのマウスモデルも、雌雄とも寿命の短縮が確認された(**AHA 2013**)。**CF6** の老化促進作用は細胞内酸性化に起因する。**CF6** の受容体である **Ecto-ATP 合成酵素** は **2** つの分子モーター、すなわち **F1** 分子モーター (**ATP** を駆動力に反時計回転)と **Fo** 分子モーター (プロトン駆動力に時計回転) から構成され、回転力のより強い分子モーターが対の分子モーターを本来とは逆方向に回転させる。ミトコンドリアでは **Fo** 分子モーターが **F1** 分子モーター

を逆回転させることにより **ATP** 産生を引き起こすが、細胞表面では **F1** 分子モーター (**ATPase** 活性) が **Fo** 分子モーターを逆回転させ、**CF6** はその作用を増強させる。その結果、**CF6** は水素イオンを細胞内に流入させ細胞内酸性化を引き起こす。

(4) 最近、**F1** 分子モーターの阻害物質として **inhibitory protein IF1** が同定された。**IF1** は **F1** 分子モーターの反時計回転 (**ATP** 分解) のみを阻害し、時計回転 (**ATP** 産生) は阻害しない。従って、**IF1** は **CF6** の作用のみを阻害し、ミトコンドリアの **ATP** 合成には全く影響を与えず、**CF6** の特異的阻害物質として作用する可能性が極めて大きい。最近我々は、**IF1** の発現ベクターを作成し、**IF1** の **CF6** 老化促進作用に対する拮抗作用の検討を行った。**HEK293** 細胞では **IF1** の過剰発現により **CF6** による細胞内酸性化が完全に抑制され、**CF6** による **apoptosis** が阻害された。**CF6** 過剰発現マウス線維芽細胞に認められた **primary aging hallmarks** も完全に抑制された。更に我々は老化促進規定分子を同定するために、細胞内酸性化を介する老化促進マウスである **CF6** 過剰発現マウスと高塩食マウスの心臓と腎臓の **microarray** を施行し、共通に安定して発現が低下する分子 **NM_026333** を同定した。この分子は作用がまだ **uncharacterized** な蛋白である。次に、**NM_026333** 発現ベクターを作成し、**CF6** 過剰発現マウス線維芽細胞に導入し、**primary aging hallmarks** に及ぼす影響を検討した。興味深いことに、この蛋白質の **replacement** により、**CF6** 過剰発現マウス線維芽細胞に認められていた **primary aging hallmarks** はすべて完全に消失した。また、**NM_026333** を **HEK293** 細胞に発現させると、細胞膜に局在し、アセチルコリンによる細胞内カルシウムの上昇を抑制した。最近我々は、**NM_026333** のアンチエイジング作用について特許申請 (特願 2017-112165) を完了した。

2. 研究の目的

(1) **CF6** は個体老化と細胞老化を惹起する。**CF6** 過剰発現(**TG**)マウスでは白髪増加、皮下組織の減少、臓器重量の減少等が認められ、**TG** 細胞では老化の **primary hallmarks** が観察された。**TG** マウスで発現が低下する分子として **NM_026333** を同定した。この分子導入により **primary aging hallmarks** はすべて完全に消失した。

(2) 本研究で解明する点は以下の通りである。**NM_026333** の標的分子チャンネルを同定する。**NM_026333** 標的分子のチャンネル阻害薬を **TG** 細胞に投与し、**primary aging hallmarks** に対する影響を明らかにする。同様に **TG** マウスに投与し **telomere** 長に対する影響を白血球ゲノム **DNA** の **PCR** 法で測定する。**NM_026333** のリコンビナント蛋白を作成し、**CF6** 過剰発現マウスに投与し同様の検討を行う。

3. 研究の方法

(1) **CF6** は内皮機能障害とは独立して核内酸性化による老化促進作用を有し、その結果として老化性関連疾患すなわち脳・心・腎疾患の発症進展を惹起する。その原因遺伝子として **NM_026333** を同定した。本研究では、まず **NM_026333** の標的分子チャンネルの同定を行っ

た。標的分子は細胞膜に存在し、細胞内カルシウム濃度の調節に関与していると推測された。そこで **His-tag NM_026333** を作製し、**HEK293** 細胞に導入後、**Talon bead** を使用し **NM_026333** に結合している蛋白質を抽出した。その後種々のチャンネルに対する抗体 (**TRPC3,TRPC6, Cav1,2, NCX1**)を用いて **Western blot** 法で同定した。

(2) **NM_026333** の標的分子が同定された後、そのチャンネル阻害薬を用いて、老化促進機序が抑制されるかを、**CF6** 過剰発現マウス線維芽細胞で検討した。**CF6** 過剰発現マウス線維芽細胞にチャンネル阻害薬を投与し、老化の **hallmarks (genomic instability, autophagy, epigenetics)** を **Western blot** 法で測定した。テロメア長は、改良型モノクロマルチプレックス定量 **PCR** 法を用いて測定した。PCR 試薬の終濃度は、容量 **10 μ l** 中、**1X QuantiFast SYBR Green Master Mix (Qiagen)**, **20 ng DNA**, **300 nmol/l forward telomere primer (5'-ACACTAAGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTTAGTGT-3)**, **300 nmol/l reverse telomere primer (5'-TGTTAGGTATCCCTATCCCTATCCCTATCCCTATCCCTAACA-3)**, **350 nmol/l forward 36B4 γ -globin primer (5'-ACTGGTCTAGGACCCGAGA-AG-3)**, and **350 nmol/l reverse 36B4 γ -globin primer (5'-TCAATGGTGCCTCTGGAG-ATT-3)** であり、本温度サイクルプロフィールは次の通りであった。Stage 1:15 min at 95°C; Stage 2: 2 cycles of 15 s at 94°C, 15 s at 49°C; and Stage 3: 40 cycles of 15 s at 94°C, 10 s at 62°C, 15 s at 73°C, 10 s at 84°C, 15 s at 87°C; Stage 4: 1 cycle of 0.05 s at 65°C。

(3) チャンネル阻害薬が培養細胞で **primary aging hallmarks** を抑制することを確認した後、そのチャンネル阻害薬を **CF6** 過剰発現マウスに投与し、**primary aging hallmarks** 中の **telomere attrition** に対する影響を、マウス眼窩から採血して得られた白血球ゲノム **DNA** を検体として、**PCR** 法で測定した。

(4) **NM_026333** リコンビナント蛋白を作成後、**CF6** 過剰発現マウスに投与し、**primary aging hallmarks** 中の **telomere attrition** に対する影響を、マウス眼窩から採血して得られた白血球ゲノム **DNA** を検体として、**PCR** 法で測定した。また、マウス老化抑制遺伝子 **NM_026333** に相当するヒト遺伝子を検索した。**NCBI** の **Blast** を使い、**NM_026333** がヒトで発現しているかどうかを明らかにした。仮に発現している場合は、その発現ベクターを作成し、**CF6** 過剰発現マウス線維芽細胞に導入後 **primary aging hallmarks** に及ぼす影響を検討することとした。

4. 研究成果

(1) **CF6** は核内酸性化による老化促進作用を有し、その原因遺伝子が **NM_026333** であることを背景に、標的分子と阻害薬の作用について検討した。**NM_026333** の標的分子チャンネルを同定するために、**His-tag NM_026333** を作製し、**HEK293** 細胞に導入後、**Talon bead** を使用し **NM_026333** に結合している蛋白質を抽出した。種々のチャンネルに対する抗体 (**TRPC3,TRPC6, Cav1,2, NCX1**)を用いて **Western blot** を行い、標的分子は **NCX1 (Na⁺-Ca²⁺ exchanger)** であることを明らかにした。すなわち **NM_026333** は細胞膜に存在

する **NCX1** に作用し、細胞内カルシウム濃度の調節に関与していることが明らかとなった。

(2) **NM_026333** の標的分子である **NCX1** 阻害薬のアンチエイジング作用を確認した。

NCX1 阻害薬の **SN-6** を **CF6** 過剰発現マウス線維芽細胞に投与後 **24 - 48** 時間で、老化の **hallmarks (genomic instability, autophagy, epigenetics, telomere attrition)** がすべて改善された。具体的には、核膜ラミン、エメリンの蛋白発現減少が改善され、**LC3II** と **P62** 蛋白の増加と **Atg 7** 蛋白の減少が改善され、**H3K4 me3** と **H4K20 me3** の増加並びに **H3K9 me3** と **H3K27 me3** の減少がそれぞれ改善された。またテロメア長は **PCR** 法により延長することが確認された。

(3) **NCX1** チャネル阻害薬 **SN-6** が培養細胞において **primary aging hallmarks** を抑制したので、**CF6** 過剰発現マウスに投与し、**primary aging hallmarks** 中の **telomere attrition** に対する影響を、マウス眼窩から採血して得られた白血球ゲノム **DNA** を検体として、**PCR** 法で測定し解明した。白血球ゲノム **DNA** は、**QIAamp DNA Blood Mini Kit** を用いて抽出し、テロメア長は改良型モノクロマルチプレックス定量 **PCR** 法を用いて測定した。**100** 週齢前後の老化促進モデルマウス (**TG**) では野性型 **マウス (WT)** に比較して、白血球テロメア長は有意に短縮していた。**NCX1** 阻害剤 **SN-6 (3mg/kg)** をマウス (**middle-aged TG** 及び **old-aged TG**) の腹腔に隔日投与し、投与後 4 週目から白血球テロメア長は延伸が認められ、**10** 週後では約 **15%** の白血球テロメア長延伸が確認された。

(4) **NM_026333** のリコンビナント蛋白を作成後、**CF6** 過剰発現マウスに投与し、**primary aging hallmarks** 中の **telomere attrition** に対する影響を、マウス眼窩から採血して得られた白血球ゲノム **DNA** を検体として **PCR** 法で測定し解明した。**NM_026333** リコンビナント蛋白は以下の様に作成した。**NM_026333** cDNA の **expression vector** から **BamH I** と **PstI** を用いて **NM_026333** をコードした **cDNA fragment** を切り出した。**pGEX-4T-3** を **XhoI** で消化後、**oligomer pGEX-4T-3 M3 F: 5'-TCGAGTCGACCTGCAGGCATC-3'** と **oligomer pGEX-4T-3 M3 R: 5'-TCGAGATGCCTGCAGGTCGAC-3'** で作成された **PstI site** のアニーリングカセットを用いて連結した。さらに、**NM_026333** をコードした **cDNA fragment** を **pTrcHisA** にサブクローニングした。作成された **NM_026333** リコンビナント蛋白 **CNAP (1mg/Kg)** をマウスの腹腔に隔日投与し、投与後 4 週目から白血球テロメア長は延伸が認められ、**10** 週後では約 **15%** の白血球テロメア長延伸が確認された。すなわち、**CNAP** はアンチエイジング蛋白であり、治療薬としての可能性が示された。また、マウス老化抑制遺伝子 **NM_026333** に相当するヒト遺伝子を **NCBI** の **Blast** を用いて検索したが、認められなかった。

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 13件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Osanai T, Tanaka M, Mikami K, Kitajima M, Magota K, Tomita H, Okumura K.	4. 巻 119
2. 論文標題 Mitochondrial inhibitory factor protein 1 attenuates coupling factor 6-induced aging signal	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Cell Biochem	6. 最初と最後の頁 6194-6203
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 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 Kudoh R, Mikami K, Kitajima M, Aizu K, Kitajima Y, Hagii J, Metoki H, Seino S, Baba Y, Yasujima M, Osanai T.	4. 巻 27
2. 論文標題 Spontaneous Micro-Aggregation of Platelets Predicts Clinical Outcome in Acute Ischemic Stroke	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Stroke Cerebrovasc Dis	6. 最初と最後の頁 2074-2081
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 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 Osanai T, Tanaka M, Izumiyama K, Mikami K, Kitajima M, Tomisawa T, Magota K, Tomita H, Okumura K	4. 巻 119
2. 論文標題 Intracellular protons accelerate aging and switch on aging hallmarks in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Cell Biochem	6. 最初と最後の頁 9825-9837
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 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 Osanai T, Tanaka M, Mikami K, Kitajima M, Tomisawa T, Magota K, Tomita H, Okumura K	4. 巻 125
2. 論文標題 Novel anti-aging gene NM_026333 contributes to proton-induced aging via NCX1-pathway	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Mol Cell Cardiol	6. 最初と最後の頁 174-184
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 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 Ichikawa H, Narita I, Narita M, Tanno T, Yokono Y, Kimura Y, Tanaka M, Osanai T, Okumura K, Tomita H	4. 巻 59
2. 論文標題 Blood Pressure-Independent Effect of Olmesartan on Albuminuria in Mice Overexpressing Renin	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int Heart J	6. 最初と最後の頁 1445-1453
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 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 Yoshizaki A, Tomisawa T, Osanai T, Nanashima N, Kitajima M, Mikami K, Fujita T, Maeda H, Kato Y	4. 巻 9
2. 論文標題 Single Oral Administration of Anthocyanin Rescues Smoking-Induced Endothelial Dysfunction in Young Smokers but Facilitates Oxidative Stress in Non-Smokers.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Food and Nutrition Sciences	6. 最初と最後の頁 10.4236
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 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 Chiba R, Tominaga S, Mikami K, Kitajima M, Urushizaka M, Tomisawa T, Chiba J, Hagii J, Yasujima M, Osanai T	4. 巻 28
2. 論文標題 Factors Influencing Quality of Life in Stroke Patients: Focus on Eating Habits.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Stroke Cerebrovasc Dis	6. 最初と最後の頁 1623-1628
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 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 Ichikawa H, Shimada M, Narita M, Narita I, Kimura Y, Tanaka M, Osanai T, Okumura K, Tomita H.	4. 巻 8
2. 論文標題 Rivaroxaban, a Direct Factor Xa Inhibitor, Ameliorates Hypertensive Renal Damage Through Inhibition of the Inflammatory Response Mediated by Protease-Activated Receptor Pathway	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Am Heart Assoc	6. 最初と最後の頁 e012195.
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 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 Harima K, Honda S, Mikami K, Kitajima M, Urushizaka M, Tomisawa T, Hagii J, Metoki H, Yasujima M, Osanai T	4. 巻 28
2. 論文標題 Collagen-Induced Platelet Aggregates, Diabetes, and Aspirin Therapy Predict Clinical Outcomes in Acute Ischemic Stroke	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Stroke Cerebrovasc Dis	6. 最初と最後の頁 2302-2310
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 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 Tomisawa T, Nanashima N, Kitajima M, Mikami K, Takamagi S, Maeda H, Horie K, Lai FC, Osanai T	4. 巻 24
2. 論文標題 Effects of Blackcurrant Anthocyanin on Endothelial Function and Peripheral Temperature in Young Smokers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 E4295.
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 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 Tanaka M, Osanai T, Homma Y, Hanada, Okumura K, Tomita H	4. 巻 1
2. 論文標題 IQGAP1 activates PLC delta1 by direct and moving along microtubule with DLC 1 to cell surface.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FASEB BioAdvances	6. 最初と最後の頁 465-480
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 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 Kitajima M, Mikami K, Noto Y, Itaki C, Fukushi Y, Hirota Y, Mariya Y, Tsushima M, Kattou K, Osanai T	4. 巻 12
2. 論文標題 Quantitative assessment of radiodermatitis through a non-invasive objective procedure in patients with breast cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 89-93
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 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 Osanai T, Mikami K, Kitajima M, Urushizaka M, Tomisawa T, Hagii J, Metoki H, Yasujima M	4. 巻 51
2. 論文標題 Incidence and characteristics of spontaneous platelet macro-aggregation in acute ischemic stroke	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Thromb Thrombolysis	6. 最初と最後の頁 96-101
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 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

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 長内智宏、富田泰史
2. 発表標題 新規アンチエイジング遺伝子NM_026333はNCX1を標的分子としてプロトン誘発性老化促進機序に拮抗する
3. 学会等名 第42回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Osanai T, Mikami K, Kitajima M, Tomisawa T
2. 発表標題 Mitochondrial inhibitory factor protein 1 attenuates coupling factor 6-induced aging signal
3. 学会等名 International Vascular Biology Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長内智宏、富田泰史
2. 発表標題 新規アンチエイジング遺伝子 NM_026333はcoupling factor 6依存性プロトン誘発性老化 促進機序に関与する
3. 学会等名 第41回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 個体老化抑制剤	発明者 長内智宏	権利者 弘前大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019 62117	取得年 2020年	国内・外国の別 国内

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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