

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07891

研究課題名(和文)オルタナティブオートファジーとマクロファージを標的としたサルコペニア治療法の確立

研究課題名(英文) Mitophagy derived from Rab9-dependent alternative autophagy plays a crucial role on the etiology of vascular senescence and sarcopenia

研究代表者

池田 義之 (Ikeda, Yoshiyuki)

鹿児島大学・医歯学域医学系・准教授

研究者番号：00573023

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、フレイルとその主たる要素であるサルコペニアに関して研究を行った。動脈硬化の要因である脂質異常や閉経モデルの状況下では、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、骨格筋細胞におけるミトコンドリア機能障害に伴う酸化ストレス増大から細胞老化を来しており、さらに骨格筋細胞では分化が抑制された。その原因はRab9依存性のオルタナティブオートファジーを起源としたマイトファジーの低下であることを基礎研究で明らかにした。さらに、動脈硬化性心血管疾患患者では、フレイル・サルコペニアの主たる要因である低栄養があるとその後の心血管イベントを発症しやすく、また生命予後が不良であることを、臨床研究にて明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年の本邦における超高齢社会において、フレイル・サルコペニアの増加は、その後の要介護人口の増大に繋がることから、解決すべき重要な社会的問題である。今回我々は、生活習慣病や女性における閉経に伴う血管老化および骨格筋細胞分化の低下が、異常ミトコンドリアの蓄積に伴う酸化ストレス増大を基盤に生じており、その分子メカニズムまで明らかにした。この研究結果を基に、血管老化の抑制や骨格筋細胞分化障害の改善を通じてフレイル・サルコペニアに対する有効な予防や治療方法を開発できることが期待される。本邦における社会的問題の解決が大いに期待できる社会的意義の高い研究結果を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：We investigated the molecular mechanisms of frailty/sarcopenia by basic experiments using vascular endothelial cell, smooth muscle cell, skeletal muscle cell and mice. Either life style-related diseases, such as dyslipidemia, or post-menopause developed vascular senescence and attenuated skeletal muscle cell differentiation through the accumulation of damaged mitochondria accompanied by the increase of oxidative stress. This mitochondrial dysfunction was due to the decrease of mitochondria-targeted autophagy, namely mitophagy. Interestingly, this mitophagy did not need LC3 but needed Rab9-dependent alternative autophagy. We also demonstrated clinically that atherosclerotic cardiovascular patients, such as coronary artery disease and peripheral artery disease, with malnutrition assessed by GNRI, which is the main cause of frailty/sarcopenia, had the increase of cardiovascular event and mortality.

研究分野：医学(循環器、老化)

キーワード：オートファジー ミトコンドリア マイトファジー 老化 フレイル・サルコペニア オルタナティブオートファジー

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

加齢に伴い生活習慣病や心血管疾患などの疾患が増加し、また女性における閉経を代表としたホルモンバランス障害を生じる。オートファジーは、古くなった細胞質成分や細胞内小器官をリソソームを分解の場として除去する細胞内機構である。ミトコンドリアはオートファジーにより除去されることで質的管理を受けており、異常ミトコンドリアを選択的に除去するオートファジーを“マイトファジー”と呼ぶ。我々は、今回の基盤研究申請時の段階において、血管におけるマイトファジーが動脈硬化や血管老化の病態で重要な役割を果たすことを Pilot 研究で見出していたが、さらなる検討やその機序に関する研究が必要な状況にあり、かつフレイル・サルコペニアの成因における役割は、性差の側面からもまだ不明であった。

### 2. 研究の目的

「フレイルと、その主たる要素であるサルコペニアの成因として、心血管系の老化・動脈硬化の進展、様々な細胞や臓器におけるミトコンドリア障害、筋蛋白の合成系と分解(オートファジー)系のバランス障害、筋細胞・筋サテライト細胞の分化障害が関係し、加齢・ホルモンバランス障害や生活習慣病に伴うオートファジー・マイトファジーの低下によりミトコンドリア機能障害や筋リモデリング等を生じることがフレイル・サルコペニアを形成・進展させているのではないか。」という仮説を立証すること。

### 3. 研究の方法

#### 3 - (1). 基礎実験

(I) in vitro 実験：ヒト血管内皮細胞 (HUVEC)・血管平滑筋細胞 (SMC)・骨格筋由来筋芽細胞株 C2C12 細胞を用いた。これらを、動脈硬化の原因である酸化 LDL (ox-LDL) の投与、閉経状態の再現目的でのエストロゲン受容体阻害薬 ICI-182,780 の投与やエストロゲンを除去した培養液の使用のもとで培養した。SA- 染色や p53, p16 発現により細胞老化を評価し、また MHC や MyoD 等の発現測定による骨格筋細胞分化を評価した。電子顕微鏡によりオートファジーおよびマイトファジー形成に及ぼす影響を評価し、また ATP 産生能や Complex assay 等でミトコンドリア機能を評価した。さらに LC3, p62, Ulk1, Beclin1, Rab9, Lamp2 等の Immunoblot や免疫組織化学染色を施行し、オートファジーを評価した。

(II) in vivo 実験：正常マウス C57BL6 や易動脈硬化形成マウスの ApoE ノックアウト (KO) マウス (ApoE KO) を用いて、以下の実験を行った。各臓器の老化、筋力、下肢筋肉量 (ヒラメ筋: type I 型線維; 遅筋、腓腹筋: type IIb 型線維; 速筋 の重量)、筋肉組織の加齢性変化を計測評価。同時に、電子顕微鏡で各臓器におけるオートファジーやマイトファジーの評価や、Immunoblot や免疫組織化学染色によるオートファジー・マイトファジーの発現、ミトコンドリア機能を評価した。さらに卵巣摘除による閉経モデルマウスを作成し同様の評価を行った。

#### 3 - (2). 臨床研究:

当科でカテーテル検査を行った動脈硬化性心血管疾患 (Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: ASCVD) の症例において、フレイル・サルコペニアの評価項目である栄養を GNRI を用いて評価した。また、マイトファジーに関連した miRNA (miR-30, miR-140, miR-485, miR-499) を血清サンプルから Total RNA を抽出し Real-time PCR 法を用いて計測した。登録 ASCVD 患者の心血管イベントや生命予後を評価し、これらの関係について検討した。

なお、申請当初は、当科が行っている「鹿児島県垂水市在住の 40 歳以上地域住民を対象としたレジストリー研究」の集団を対象に、フレイル・サルコペニア評価を施行し、さらにマイトファジー関連 miRNA をはじめとした様々な分子の計測を行う前向き研究を計画したが、本研究期間中に発生した covid-19 パンデミックに伴いこの前向き研究は中断せざるを得なかった。

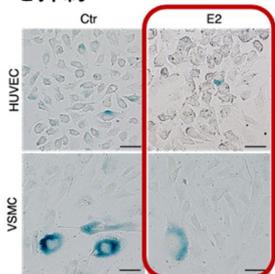
### 4. 研究成果

#### 4 - (1). 基礎実験:

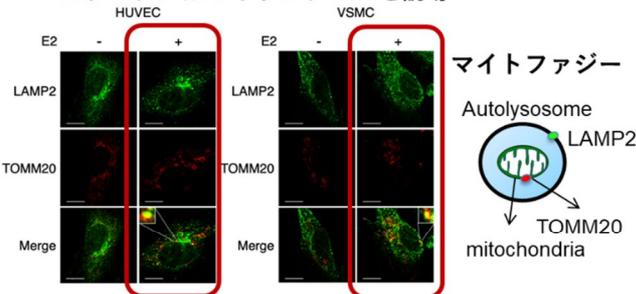
エストロゲンを除去した培養液で培養した各種細胞 (閉経モデル) では、対象群と比較して細胞の老化が進展しており、その原因としてミトコンドリアの膜電位と ATP 産生能の低下、さらにミトコンドリア由来の酸化ストレス産生増大が挙げられた。エストロゲンを阻害する ICI を投与して培養を行った細胞でも同様の結果を示した。さらに骨格筋細胞においては、エストロゲンが作用しないことにより骨格筋芽細胞から成熟した筋細胞への分化が抑制されていた。エストロゲンが作用しないことでミトコンドリア機能が低下する機序を検討した。免疫組織化学染色による検討では、エストロゲンが作用する条件下で培養した対照群の細胞と比較して、エストロゲンが作用しない条件で培養した細胞において、ライソソーム膜タンパクの Lamp2 とミトコンドリアタンパク TOM20 の co-localize した dot が有意に低下していた。さらに電子顕微鏡による解析では、エストロゲンが作用しない群で有意にミトコンドリアを内包したオートファゴソームおよびオートライソソーム数が低値であった。これらの結果により、エストロゲンが十分作用しないと異常ミトコンドリアをオートファジーで除去するマイトファジーが低下するため、異常ミトコンドリアが蓄積してしまうことが判明した。引き続きその機序に関して検討を進めた。

オートファジーは、通常 Atg7 や Atg5 の活性化に伴う LC3I の LC3II への変換を介して形成されるが、近年、この Atg5/7 や LC3 を必要とせず、一方 Ulk1 の活性化とメンブレントラフィッキングタンパク Rab9 に依存してオートファジーが形成される経路の存在が報告されている。このオートファジーはオルタナティブオートファジーと呼称され、対して前者の従来知られているオートファジーはコンベンショナルオートファジーと呼ばれている。我々は、LC3 もしくは Rab9 と Lamp2 や TOM20 との共局在の免疫組織化学染色や、Rab9 や Atg7 の siRNA を用いた阻害実験による検討の結果、エストロゲンが規定するマイトファジーはオルタナティブオートファジー起源であることを明らかにした。さらにその分子機序(シグナル伝達)について検討を進めたところ、エストロゲンは eNOS の活性化を介して Sirt1 を活性化し、LKB1/ULK1 を活性化することで Rab9 誘導を促進していることが明らかとなった。マウスに卵巣摘除を行う閉経モデルを使用した in vivo 実験でも同様で、閉経モデルでは血管老化が進捗し骨格筋委縮も呈しており、さらにオルタナティブオートファジー起源のマイトファジー低下に伴う異常ミトコンドリア蓄積が関与することが確認された。

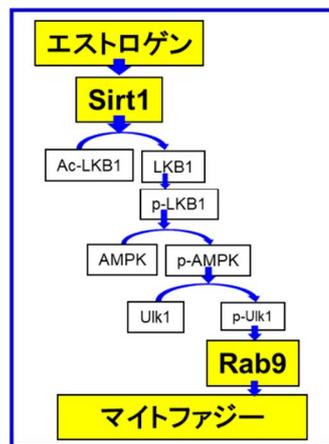
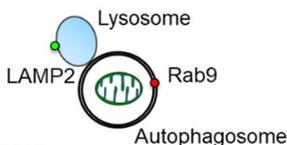
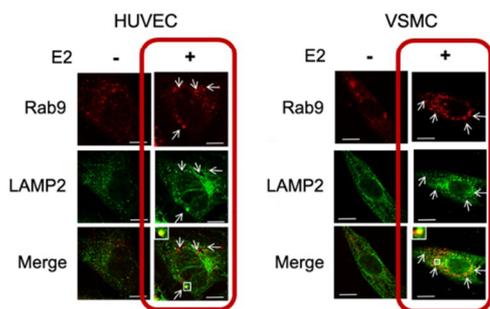
**エストロゲンは細胞老化を抑制**



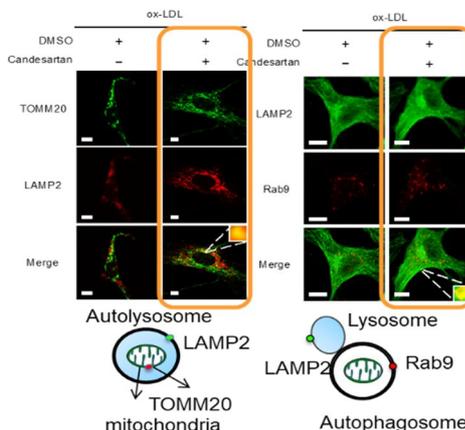
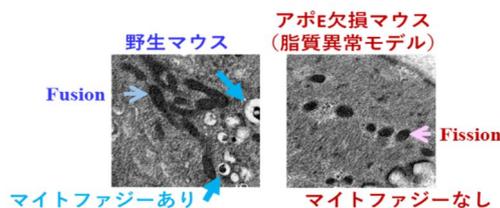
**エストロゲンはマイトファジーを誘導**



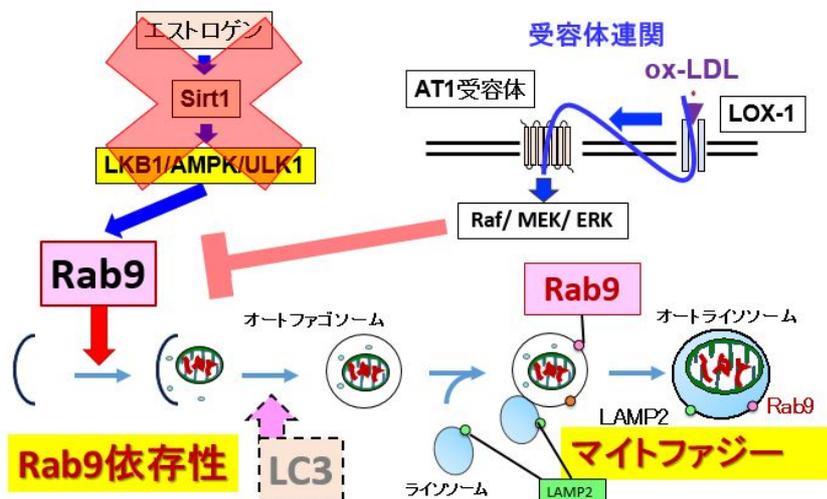
**エストロゲン誘導マイトファジーはRab9依存性オルタナティブオートファジー由来**



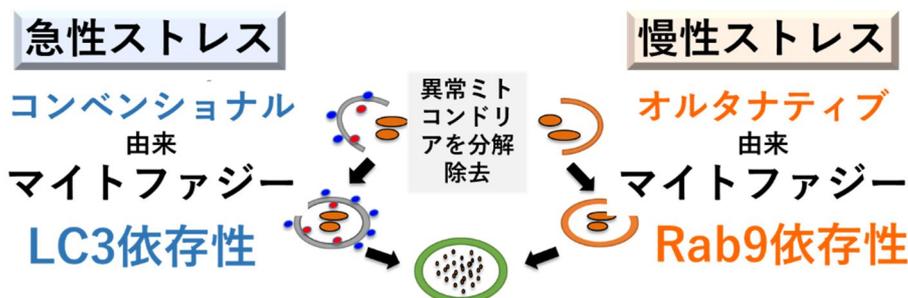
酸化 LDL を添加して細胞培養を行う in vitro 実験や ApoE 欠損マウスを使用した in vivo 研究による生活習慣病モデルでの検討でも、Rab9 依存性オルタナティブオートファジー起源のマイトファジーが低下することで異常ミトコンドリアが蓄積し、酸化ストレス増大やエネルギー不足となり、細胞老化・分化抑制を来すという、上記閉経モデルでの検討と同様の結果が確認された。また興味深いことに、この場合は Sirt1/LKB1/Ulk1 系は関与せず、一方、酸化 LDL 受容体の LOX1 とアンギオテンシン II type1 受容体 AT1 受容体の連関と、その下流シグナルの Raf/MEK/ERK 系が Rab9 発現を規定しており、AT1 受容体阻害(Candesartan 投与)にて改善しうるということが明らかとなった。



申請者は、心筋に虚血再灌流を施すモデルを用いた研究において、LC3を必要とするコンベンショナルオートファジーが細胞のホメオスタシスやミトコンドリア質管理に重要な役割を果たすことを既に報告していたが、今回の研究で得られた知見により、虚血再灌流のような「急性ストレス」の際にはコンベンショナルオートファ



ジが、ホルモンバランス異常や生活習慣病・高脂血症のような「慢性ストレス」の際にはオルタナティブオートファジーが、各々作用するという重要な知見を得た。今後はこれらの知見を活用した、抗老化、フレイル・サルコペニア予防および治療方法の開発を進めるべく、研究計画中である。



用した、抗老化、フレイル・サルコペニア予防および治療方法の開発を進めるべく、研究計画中である。

#### 4 - (2) . 臨床研究 :

冠動脈疾患とフレイル・サルコペニアは密接に関係していることが知られている。冠動脈疾患と心筋梗塞・虚血性心筋症では心拍量の低下や炎症に伴い骨格筋リモデリングを来すため、サルコペニア進展リスクとなる。我々は冠動脈疾患(安定狭心症、不安定狭心症、急性心筋梗塞)症例におけるマイトファジー関連 miRNA とその後の予後との関係性を評価した。miR-30, miR-140, miR-485, miR-499 はいずれも安定狭心症と比較し、不安定狭心症、急性心筋梗塞と病態が重症化するにつれて上昇し、特に急性心筋梗塞では著明に増加していた。一方、CK, LDH の心筋逸脱酵素との相関が認められたのは miR-499 のみであった。さらにこれらの miRNA は退院時の左室拡張能や予後とも関連していた。

また、我々は、末梢動脈疾患における栄養と予後との関係性についての検討も行った。末梢動脈疾患は主に下肢の動脈に動脈硬化性狭窄・閉塞病変を形成することで末梢組織が虚血となり、間欠性跛行、安静時下肢疼痛、組織壊死など多彩な症状を来す疾患であり、超高齢社会にある本邦では増加傾向にある。さらに末梢動脈疾患で皮膚潰瘍や組織壊死を来す重症虚血肢では下肢切断のリスクや生命予後が極めて悪い特徴をもつ。栄養は組織の構成やミトコンドリアにおける ATP 産生の源となるため、骨格筋を含め様々な臓器の維持や活動に必須の要素であり、栄養状況の悪化は即フレイル・サルコペニア進展に繋がってしまう。我々は末梢動脈疾患における栄養状態を Geriatric Nutritional Risk Index(GNRI)を用いて評価したところ、GNRI 低値は末梢動脈疾患生命予後を予測する独立した危険因子であることが明らかとなった。

興味深いことに、GNRI 低値は冠動脈疾患における生命予後に関しても独立した危険因子であったが、さらには冠動脈石灰化の独立した危険因子でもあった。

低栄養を窓にしたフレイル評価や、miRNA を用いたマイトファジー評価と、冠動脈疾患・末梢動脈疾患の ASCVD には密接な関係があり予後を規定することが判明したことを基に、前述の如く covid-19 パンデミックに伴い中断を余技なくされた前向き研究をはじめ、今後新たな介入試験を遂行するべく計画之中である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Uchikado Yoshihiro, Ikeda Yoshiyuki, Ohishi Mitsuru	4. 巻 9
2. 論文標題 Current Understanding of the Pivotal Role of Mitochondrial Dynamics in Cardiovascular Diseases and Senescence	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cardiovascular Medicine	6. 最初と最後の頁 905072
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcvm.2022.905072	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 Ikeda Yoshiyuki	4. 巻 29
2. 論文標題 Measurement of Nutritional Status as Frailty Severity is Indispensable to Treat Patients with Chronic Limb-Threatening Ischemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 150 ~ 151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.ED169	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 Anzaki Kazuhiro, Kanda Daisuke, Ikeda Yoshiyuki, Takumi Takuro, Tokushige Akihiro, Ohmure Kenta, Sonoda Takeshi, Arikawa Ryo, Ohishi Mitsuru	4. 巻 26
2. 論文標題 Impact of Malnutrition on Prognosis and Coronary Artery Calcification in Patients with Stable Coronary Artery Disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Current Problems in Cardiology	6. 最初と最後の頁 101185 ~ 101185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cpcardiol.2022.101185	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 Otsuji Hideaki, Kanda Daisuke, Takumi Takuro, Tokushige Akihiro, Sonoda Takeshi, Arikawa Ryo, Anzaki Kazuhiro, Ikeda Yoshiyuki, Ohishi Mitsuru	4. 巻 28
2. 論文標題 Association of wound, ischemia, and foot infection clinical stage with frailty and malnutrition in chronic limb-threatening ischemia patients undergoing endovascular intervention	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Vascular	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/17085381221076943	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 Kanda Daisuke, Ikeda Yoshiyuki, Takumi Takuro, Tokushige Akihiro, Sonoda Takeshi, Arikawa Ryo, Anzaki Kazuhiro, Kosedo Ippei, Ohishi Mitsuru	4. 巻 22
2. 論文標題 Impact of nutritional status on prognosis in acute myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Cardiovascular Disorders	6. 最初と最後の頁 3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12872-021-02448-x	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 Uchikado Y, Ikeda Y, Sasaki Y, Iwabayashi M, Akasaki Y, Ohishi M.	4. 巻 Nov 17;8:788655.
2. 論文標題 Association of Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 With Angiotensin II Type 1 Receptor Impacts Mitochondrial Quality Control, Offering Promise for the Treatment of Vascular Senescence	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cardiovascular Medicine	6. 最初と最後の頁 788655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcvm.2021.788655.	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 Chen Y, Maejima Y, Shirakabe A, Yamamoto T, Ikeda Y, Sadoshima J, Zhai P.	4. 巻 1:9.
2. 論文標題 Ser9 phosphorylation of GSK-3 promotes aging in the heart through suppression of autophagy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Cardiovasc Aging	6. 最初と最後の頁 1:9.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20517/jca.2021.13. Epub 2021 Aug 23.	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 Oka SI, Byun J, Huang CY, Imai N, Ralda G, Zhai P, Xu X, Kashyap S, Warren JS, Alan Maschek J, Tippetts TS, Tong M, Venkatesh S, Ikeda Y, Mizushima W, Kashiwara T, Sadoshima J.	4. 巻 Jun 25;129(1):
2. 論文標題 Namp1 Potentiates Antioxidant Defense in Diabetic Cardiomyopathy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circ Res	6. 最初と最後の頁 114-130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCRESAHA.120.317943. Epub 2021 Apr 30.	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 Sasaki Y, Ikeda Y, Uchikado Y, Akasaki Y, Sadoshima J, Ohishi M.	4. 巻 Apr 6;10(7)
2. 論文標題 Estrogen Plays a Crucial Role in Rab9-Dependent Mitochondrial Autophagy, Delaying Arterial Senescence.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Am Heart Assoc.	6. 最初と最後の頁 e019310.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.120.019310. Epub 2021 Mar 15.	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 Uchikado Y, Ikeda Y, Ohishi M.	4. 巻 84
2. 論文標題 Current understanding of the role of frailty in cardiovascular disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circ J	6. 最初と最後の頁 1903 - 1908
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-20-0594. Epub 2020 Oct 14.	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 Kubota K, Iwatani N, Miyanaga S, Higo K, Tokushige A, Ikeda Y, Ohishi M.	4. 巻 2
2. 論文標題 Geriatric Nutritional Risk Index is associated with prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circ Rep	6. 最初と最後の頁 372 - 377
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-20-0046.	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 Ikeda Y, Sasaki T, Kuwahata S, Imamura M, Tanoue K, Komaki S, Hashiguchi M, Kuroda A, Akasaki Y, Ohishi M.	4. 巻 42
2. 論文標題 Management instructions for elderly patients with hypertension.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Exp Hypertens	6. 最初と最後の頁 295 - 301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10641963.2019.1649685.	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 池田義之, 大石 充	4. 巻 35
2. 論文標題 オートファジーと生活習慣病: 動脈硬化.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 12 - 16
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 Ikeda Y, Ohishi M.	4. 巻 83
2. 論文標題 Years of Life Lost Analysis May Promote Governmental Policy to Prevent Atherosclerotic Cardiovascular Disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circ J.	6. 最初と最後の頁 965-966
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0253.10.1253/circj.CJ-19-0253. Epub 2019 Apr 6.	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 Kosedo I, Tokushige A, Takumi T, Yoshikawa A, Teraguchi K, Takenouchi K, Shiraishi K, Ikeda D, Imamura M, Sonoda T, Kanda D, Ikeda Y, Ido A, Ohishi M.	4. 巻 72
2. 論文標題 Use of proton pump inhibitors is associated with an increase in adverse cardiovascular events in patients with hemodialysis: Insight from the kids registry	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Intern Med	6. 最初と最後の頁 79-87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10641963.2019.1649685. Epub 2019 Aug 8.	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 Sasaki Y, Ikeda Y, Miyauchi T, Uchikado Y, Akasaki Y, Ohishi M.	4. 巻 27
2. 論文標題 Estrogen-SIRT1 Axis Plays a Pivotal Role in Protecting Arteries Against Menopause-Induced Senescence and Atherosclerosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb	6. 最初と最後の頁 47-59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.47993. Epub 2019 May 18.	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 Byun J, Oka SI, Imai N, Huang CY, Ralda G, Zhai P, Ikeda Y, Ikeda S, Sadoshima J.	4. 巻 317
2. 論文標題 Both Gain and Loss of Namp1 Function Promote Pressure Overload-Induced Heart Failure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Physiol Heart Circ Physiol	6. 最初と最後の頁 H711-H725
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpheart.00222.2019. Epub	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52件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 14件)

1. 発表者名 池田義之
2. 発表標題 合同シンポジウム4 「フレイルと心血管疾患」 動脈硬化性疾患とフレイル.
3. 学会等名 第 18 回 脳心血管抗加齢研究会学術大会・第6回 日本抗加齢協会学術フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内門義博、池田義之、佐々木 雄一、赤崎雄一、大石 充.
2. 発表標題 ARBはミトコンドリアダイナミクスのバランスを取ることで脂質異常症による血管老化を抑制する.
3. 学会等名 第 64 回 日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内門義博、池田義之、佐々木雄一、赤崎雄一、大石 充
2. 発表標題 AT1R阻害はox-LDLによる血管老化に対してLOX-1/AT1R 受容体連関によるRaf/MEK/ERK系を介したミトコンドリア質管理により老化を改善する
3. 学会等名 第43回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池田義之
2. 発表標題 シンポジウム3 「蛋白質品質管理と細胞・個体老化」 心血管疾患・老化とミトコンドリアダイナミクスおよびマイトファジーについて.
3. 学会等名 第 22 回 日本抗加齢医学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Uchikado Y, Ikeda Y, Uebo S, Sasaki Y, Akasaki Y, Ohishi M.
2. 発表標題 Angiotensin II Type1 Receptor Inhibition Improves Vascular Senescence through Improvement of Mitochondrial Quality Control via CRAF/MEK/ERK pathway.
3. 学会等名 The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池田義之
2. 発表標題 シンポジウム7. 生活習慣病とフレイル: 動脈硬化性心血管疾患や脂肪肝とフレイルについて
3. 学会等名 第63回 日本老年医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 楠元啓介, 徳重明央, 池田義之, 片岡哲郎, 中島均, 安田修, 大石充
2. 発表標題 ミトコンドリアダイナミクス関連miRNAはアテローム性冠動脈疾患の重症度や心筋拡張障害と関連する
3. 学会等名 第57回 日本循環器病予防学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 楠元啓介, 池田義之, 徳重明央, 片岡哲郎, 中島均, 安田修, 大石充
2. 発表標題 ミトコンドリアダイナミクス関連miRNAは冠動脈疾患の重症度および心筋梗塞後心筋拡張障害と関連する
3. 学会等名 第69回 日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sasaki Y, Ikeda Y, Uchikado Y, Akasaki A, Ohishi M.
2. 発表標題 Estrogen induces Atg7-independent and Rab9-dependent mitophagy which dose not require mitochondrial fission and protects artery from senescence and atherosclerosis.
3. 学会等名 第 85 回 日本循環器学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Iwatani N, Kubota K, Ikeda Y, Miyanaga S, Ohishi M.
2. 発表標題 Notable participation of mitochondrial dynamics-related mirna in the pathophysiology of pulmonary hypertension.
3. 学会等名 第 85 回 日本循環器学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Uchikado Y, Ikeda Y, Sasaki Y, Akasaki Y, Ohishi M.
2. 発表標題 Angiotensin II type1 receptor /Raf/MEK axis facilitates vascular senescence via dual modification of mitochondrial dynamics and mitophagy.
3. 学会等名 第 85 回 日本循環器学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 窪園琢郎, 川添 晋, 小島聡子, 川畑孟子, 池田義之, 宮原広典, 徳重浩一, 大石 充.
2. 発表標題 男性における体脂肪率と頸動脈内膜中膜複合体肥厚との関連.
3. 学会等名 第63回 日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 窪園琢郎, 川添 晋, 小島聡子, 川畑孟子, 池田義之, 牧迫飛雄馬, 桑波田聡, 竹中俊宏, 大石 充.
2. 発表標題 年齢及び性別ごとにみた肥満と高血圧との関連.
3. 学会等名 第63回 日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川添 晋, 窪園琢郎, 川畑孟子, 山口 聡, サリム・アンワー, 池田義之, 大石 充.
2. 発表標題 前期高齢者における腹囲の新規高血圧発症の予測能の検討.
3. 学会等名 第63回 日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神田大輔, 池田義之, 大牟禮健太, 園田剛嗣, 有川 亮, 安崎和博, 大石 充.
2. 発表標題 高齢者包括的高度慢性下肢虚血 (CLTI) 患者の死亡リスク因子に関する検討.
3. 学会等名 第63回 日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内門義博, 池田義之, 佐々木雄一, 赤崎雄一, 大石 充.
2. 発表標題 AT1R阻害はLOX-1/AT1R 受容体連関によるミトコンドリア質管理低下を改善させる.
3. 学会等名 第63回 日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内門義博, 池田義之, 佐々木雄一, 赤崎雄一, 大石 充.
2. 発表標題 過酸化脂質による血管老化の治療はLOXとAT1受容体との受容体連関によるミトコンドリア質管理低下が重要なターゲットになる.
3. 学会等名 第21回 日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木雄一, 池田義之, 内門義博, 赤崎雄一, 大石 充.
2. 発表標題 エストロゲンのSirt1/LKB1/AMPK/Ulk1/Rab9経路を介したミトファジー誘導による血管老化・動脈硬化抑制作用.
3. 学会等名 第69回 日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩谷徳子, 窪田佳代子, 池田義之, 宮永 直, 大石 充.
2. 発表標題 肺動脈性肺高血圧症と慢性血栓塞栓性肺高血圧症におけるミトコンドリアダイナミクス関連miRNA発現の相違.
3. 学会等名 第69回 日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内門義博, 池田義之, 佐々木雄一, 赤崎雄一, 大石 充.
2. 発表標題 脂質異常に対するAT1R阻害の新たな可能性: ミトコンドリア質管理を介した抗血管老化および抗動脈硬化効果.
3. 学会等名 第69回 日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内門義博, 池田義之, 佐々木雄一, 赤崎雄一, 大石 充.
2. 発表標題 AT1R阻害はLOX-1/AT1R 受容体連関によるRaf/MEK/ERK系を介したミトコンドリア質管理によりox-LDL誘発の血管老化を改善する.
3. 学会等名 第43回 日本高血圧学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内門義博, 池田義之, 佐々木雄一, 赤崎雄一, 大石 充.
2. 発表標題 AT1R阻害はLOX-1/AT1R 受容体連関によるRas/Raf/MEK/ERK系を介したミトコンドリア質管理を改善することで抗血管老化を来す.
3. 学会等名 第53回 日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Iwatani N, Kubota K, Ikeda Y, Miyanaga S, Tokushige A, Ohishi M.
2. 発表標題 Mitochondrial fission-related miRNAs plays a role in the etiology of pulmonary artery diseases .
3. 学会等名 The American Heart Association 's Scientific Sessions 2020 ( 国際学会 )
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Uchikado Y, Ikeda Y, Sasaki Y, Akasaki Y, Ohishi M.
2. 発表標題 Inhibition of Angiotensin II Type 1 Receptor induces dual modification of mitochondrial dynamics and mitophagy via inactivation of RAS/Raf/MEK pathway and contributes vascular anti-senescence.
3. 学会等名 The American Heart Association 's Scientific Sessions 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kanda D, Ikeda Y, Sonoda T, Anzaki K, Arikawa R, Tokushige A, Ohishi M.
2. 発表標題 History of stroke is a major factor to affect prognosis of elderly chronic limb-threatening ischemia patients with frailty after endovascular therapy.
3. 学会等名 ESC congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木雄一, 池田義之, 内門義博, 赤崎雄一, 大石 充.
2. 発表標題 エストロゲンのSirt1/AMPK軸活性化によるRab9依存性ミトファジーを介した血管老化抑制効果.
3. 学会等名 第62回 日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 徳重明央, 池田義之, 神田大輔, 寺口記代, 嘉川亜希子, 今村正和, 白石幸三, 池田大輔, 井戸章雄, 大石 充.
2. 発表標題 高齢透析患者における適切な栄養指標の検討.
3. 学会等名 第62回 日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 神田大輔, 池田義之, 園田剛嗣, 有川 亮, 安崎和博, 大石 充 .
2. 発表標題 フレイル高齢重症虚血趾 (CLI) 患者の死亡リスク因子に関する検討.
3. 学会等名 第62回 日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池田義之, 大石 充.
2. 発表標題 シンポジウム9.心血管老化におけるミトコンドリアダイナミクスとオートファジーについて.
3. 学会等名 第62回 日本老年医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Arikawa R, Kanda D, Anzaki K, Sonoda T, Kosedo I, Ikeda Y, Ohishi M .
2. 発表標題 Malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome is a central role in the prognosis of polyvascular disease.
3. 学会等名 第84回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kanda D, Ikeda Y, Arikawa R, Anzaki K, Sonoda T, Kosedo I, Ohishi M.
2. 発表標題 Malnutrition is a major factor to affect prognosis of coronary artery disease patients with myocardial damage.
3. 学会等名 第84回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Akasaki Y, Kubozono T, Ikeda Y, Sasaki Y, Uchikado Y, Kuwahata S, Takenaka T, Ohishi M.
2. 発表標題 The Effect of health class on blood pressure status in Tarumizu city, Kagoshima prefecture obtained from home blood pressure measurement.
3. 学会等名 第84回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Uchikado Y, Ikeda Y, Sasaki Y, Akasaki Y, Ohishi M.
2. 発表標題 Angiotensin II type1 receptor-mediated mitochondrial fission and suppression of mitophagy are crucial role in vascular senescence and arteriosclerosis.
3. 学会等名 Basic Cardiovascular Sciences 2020 Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 内門義博, 池田義之, 佐々木雄一, 赤崎雄一, 大石 充.
2. 発表標題 ARBはRab9依存性mitophagyを亢進させることで血管老化を抑制する.
3. 学会等名 第52回 日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Uchikado Y, Ikeda Y, Sasaki Y, Akasaki Y, Ohishi M.
2. 発表標題 Oxidized low density lipoprotein and angiotensin II causes vascular senescence via AT1R signal-mediate mitochondrial fission.
3. 学会等名 AHA Basic Cardiovascular Science 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kanda D, Ikeda Y, Sonoda T, Kosedo I, Yoshino S, Takumi T, Ohishi M.
2. 発表標題 Malnutrition is a major factor to affect prognosis of coronary artery disease patients with myocardial damage.
3. 学会等名 European Society of Cardiology (ESC) Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ikeda Y, Ohishi M.
2. 発表標題 Mitochondrial fission plays a crucial role in maintaining cardiac function and cardiomyocyte adaptation to energy stress via autophagy.
3. 学会等名 The 3rd JCS Council Forum on Basic Cardiovascular Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ikeda Y.
2. 発表標題 Cardiac Rehabilitation and Sarcopenia.
3. 学会等名 5th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sasaki Y, Ikeda Y, Uchikado Y, Akasaki Y, Ohishi M.
2. 発表標題 Alternative autophagy is the predominant form of autophagy in estrogen-mediated mitochondrial quality control in artery.
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Uchikado Y, Ikeda Y, Sasaki Y, Akasaki Y, Ohishi M.
2. 発表標題 Metabolic stress causes mitochondrial dysfunction and vascular senescence via angiotensin II type I receptor signal / Rho kinase induced mitochondrial fission.
3. 学会等名 American Heart Association Resuscitation Science Symposium 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田義之, 佐々木 健, 桑波田 聡, 今村正和, 赤崎雄一, 大石 充
2. 発表標題 高血圧治療における患者の理解や患者 医師間の満足度は前期高齢者と後期高齢者で異なる特徴をもつ.
3. 学会等名 第61回 日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神田大輔, 池田義之, 荒田憲一, 今釜逸美, 藺田剛嗣, 小瀬戸一平, 吉野聡史, 内匠拓朗, 富村奈津子, 大石 充.
2. 発表標題 冠動脈疾患合併の高齢重症虚血趾 (CLI) 患者における2年間の心血管イベント死に対するリスク因子の検討.
3. 学会等名 第61回 日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳重明央, 池田義之, 植田真一郎, 大石 充.
2. 発表標題 高齢透析患者における短期心血管予後予測指標としてのGNRIの有用性の検討.
3. 学会等名 第61回 日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内門義博, 池田義之, 佐々木雄一, 赤崎雄一, 大石 充.
2. 発表標題 生活習慣病による血管老化にAngiotensin2 Type1受容体を介したmitochondrial fissionは重要な役割を果たす.
3. 学会等名 第61回 日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田義之, 大石 充
2. 発表標題 高齢者における心血管リスク：フレイル，サルコペニアは新たなリスクか？ 低栄養は心血管疾患の重要なリスク因子である.
3. 学会等名 第51回 日本動脈硬化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内門義博, 池田義之, 佐々木雄一, 赤崎雄一, 大石 充.
2. 発表標題 ox-LDLやAGEIによる血管老化にAngiotensinII type1受容体を介したmitochondrial fissionは重要な役割を果たす.
3. 学会等名 第51回 日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田義之, 神田大輔, 今釜逸美, 荒田憲一, 小瀬戸一平, 園田剛嗣, 吉野聡史, 富村奈津子, 井本 浩, 大石 充.
2. 発表標題 鹿児島における閉塞性動脈硬化症に対するチーム医療の取り組み.
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 神田大輔, 池田義之, 有川 亮, 小瀬戸一平, 大石 充.
2. 発表標題 冠動脈疾患合併の高齢重症虚血趾 (CLI) 患者における2年間の心血管イベント死に対するリスク因子の検討.
3. 学会等名 第67回 日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神田大輔, 池田義之, 有川 亮, 小瀬戸一平, 大石 充.
2. 発表標題 重症虚血趾を合併した冠動脈疾患患者における栄養状態が予後に及ぼす影響.
3. 学会等名 第67回 日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳重明央, 小瀬戸一平, 神田大輔, 嘉川亜希子, 寺口記代, 今村正和, 白石幸三, 池田大輔, 池田義之, 大石 充.
2. 発表標題 透析患者におけるスタチンの短期心血管イベントに対する有用性の検討.
3. 学会等名 第67回 日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内門義博, 池田義之, 佐々木雄一, 赤崎雄一, 大石 充.
2. 発表標題 ox-LDLによる血管老化にAngiotensin Type 受容体を介したmitochondrial fissionは重要な役割を果たす.
3. 学会等名 第67回 日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内門義博, 池田義之, 佐々木雄一, 赤崎雄一, 大石 充.
2. 発表標題 ox-LDLやAGEIはAngiotensin Type receptor signalによるmitochondrial fissionを介して血管老化を来す.
3. 学会等名 第27回 日本血管生物医学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計7件

1. 著者名 池田義之	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Progress in Medicine 2022; 42: 851-853.	5. 総ページ数 3
3. 書名 高齢者における動脈硬化性疾患予防の考え方.	

1. 著者名 内門義博, 池田義之, 大石 充.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 循環器内科 2021; 90: 508-511.	5. 総ページ数 4
3. 書名 糖尿病血管合併症としてのPADの重要性.	

1. 著者名 池田義之, 宮田昌明, 大石 充.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 臨牀と研究 2021; 98: 768-770.	5. 総ページ数 3
3. 書名 動脈硬化.	

1. 著者名 池田義之, 大石 充	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Pharma Medica. 2020; 38: 57-61.	5. 総ページ数 5
3. 書名 高齢者動脈硬化予防の新展開: 11. 動脈硬化性疾患予防におけるフレイル・サルコペニアの管理	

1. 著者名 池田義之, 大石 充	4. 発行年 2020年
2. 出版社 BIO Clinica 2020; 35: 12-16.	5. 総ページ数 5
3. 書名 オートファジーと生活習慣病: 「オートファジーと生活習慣病: 動脈硬化」	

1. 著者名 池田義之, 大石 充.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本医師会雑誌 2019; 148: 1493-1495.	5. 総ページ数 3
3. 書名 心疾患・血管疾患とサルコペニア・フレイル.	

1. 著者名 池田義之, 大石 充.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Modern Physician 2019; 39: 412.	5. 総ページ数 1
3. 書名 アドヒアランス・コンコーダンスを意識した高齢者高血圧診療.	

〔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	大石 充  (Ohishi Mitsuru)  (50335345)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授    (17701)	
研究分担者	赤崎 雄一  (Akasaki Yuichi)  (00631920)	鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・助教    (17701)	
研究分担者	窪園 琢郎  (Kubozono Takurou)  (00598013)	鹿児島大学・医歯学域医学系・講師    (17701)	

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