

機関番号：13601

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20590395

研究課題名（和文）多機能に関わるアドレノメデュリン-RAMP システムの発生工学的病態解析と治療検討

研究課題名（英文）Studies of pathophysiological role of Adrenomedullin-RAMP system using genetically modified RAMP mice

研究代表者

桜井 敬之（SAKURAI TAKAYUKI）

信州大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：80317825

研究成果の概要（和文）：多彩な生理活性を示すアドレノメデュリン（AM）の受容体を構成する1回膜貫通型受容体活性調節タンパク質 Receptor activity modifying protein 2,3（RAMP2、3）の病態生理学的役割を、血管内皮細胞特異的および心筋特異的 RAMP2 KO および最近樹立した RAMP3KO、RAMP2/RAMP3 および RAMP3Tg マウスを用いて解析した。本研究で、我々は、個体レベルにおいては RAMP2 および RAMP3 は異なる機能；（1）RAMP2 遺伝子は心血管系の恒常性機能維持に重要な働き、（2）RAMP3 遺伝子は炎症応答に関与していることを初めて明らかとした。

研究成果の概要（英文）：Adrenomedullin (AM) is a vasoactive peptide which is secreted by many tissues, and plays an important role in anti-inflammation, vasodilation and angiogenesis. AM receptor is composed of two proteins; calcitonin-receptor-like receptor (CRLR) and receptor-activity-modifying protein (RAMP) 2 or 3. The space- and time-dependent use of RAMPs became suggested to be important for unique AM function in several organs. However, the mechanisms and roles of RAMPs in the AM-RAMPs system remain obscure. In this study, we investigated the pathophysiological role of RAMP2/3 using vascular endothelial cell-specific and cardiac cell-specific RAMP2 KO mice because of the embryonic lethal of RAMP2KO at mid-gestation, and RAMP3KO including RAMP2/RAMP3 and RAMP3-Tg mice. We have found that (1) RAMP2 is essential for vascular and cardiac homeostasis based on the vaso- and organ-protective effects of AM (2) RAMP3 is involved in inflammatory response.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・実験病理学

キーワード：アドレノメデュリン・受容体修飾因子・Receptor activity modifying protein(RAMP)・血管作動性ペプチド・心血管系・疾患モデル動物・発生工学

## 1. 研究開始当初の背景

アドレノメデュリン(AM)遺伝子は、1993年、北村・寒川らにより、強力な血管拡張降圧作用を持つ、アミノ酸52個からなる血管作動ペプチドとして単離された。その後の研究からAM遺伝子は心血管系にとどまらず、神経系、泌尿生殖系、消化器系、呼吸器系など全身性の発現を示し、各臓器において抗酸化作用、抗炎症作用、抗動脈硬化作用など実に多彩な生理作用を有することが明らかとなった。我々も、独自に作出した一連のAM関連遺伝子改変マウスの解析から、AMは血管構造の成熟及び安定化、臓器保護作用や血管新生にも関与することを世界に先駆けて発見した(Circ.2001; Circ. Res. 2004; J.Clin. Invest. 2008)。AM関連論文は発見から現在に至るまで2200本近く報告され、日本発の治療薬や診断薬となる可能性が期待されており、臨床応用に向けたプロジェクトが数多く進行している(日本臨床2004増刊号; Julian et al., Europ.J.Med.Chem. 2005)。しかしながら、AMはペプチドであり半減期も短く、そのままの臨床応用には欠点がある。またその作用機序にも不明の点が多い。

現在提唱されているAMのシグナル伝達は特異的なものである(Mclatchie et al. Nature,1998; Gibbons et al., Mol.Endo, 2007)。つまりAMは、7回膜貫通型Gタンパク共役型受容体であるCRLRと、1回膜貫通型受容体活性調節タンパク(RAMP2、3)のいずれかと重合し2量体となって初めてAM受容体として機能する。AMの多彩な生理活性は、このRAMP2/RAMP3の臓器における使い分けが重要であると想定されるが詳細は、特に個体レベルでは不明である。このRAMP2およびRAMP3の動態・機能解明はAMを臨床応用する際の知識基盤として必須である。

## 2. 研究の目的

(1) RAMP2 KOマウスはAM KOマウス同様に胎生中期に致死(J. Clin. Invest. 2008)となる。そこで胎生後期から成体にいたる血管および心臓におけるRAMP2の役割を明らかにするために、血管内皮細胞特異的および心筋細胞特異的RAMP2 KOマウスを樹立する。そして、病態の解明と生理学的意義を明らかにする。

(2) 殆ど未着手であるRAMP3の役割を我々が樹立したRAMP3KOマウス個体における病態生理学的解析から明らかにする。

## 3. 研究の方法

(1)-①血管内皮細胞特異的RAMP2 KOマウス  
我々が樹立したRAMP2コンディショ

ナルKOマウスとVE-Cadherin Cre-Tgマウスとの交配により、血管内皮細胞特異的RAMP2KOマウス(E-RAMP2<sup>-/-</sup>)を樹立する。E-RAMP2<sup>-/-</sup>マウスは、胎生から成体に渡り、遺伝学的、病理学的、生理学的に詳細な解析を実施する。

(1)-②心筋細胞特異的RAMP2 KOマウス

RAMP2コンディショナルKOマウスと $\alpha$ -MHC-MerCreMerマウスとの交配により、Tamoxifen (Tam)投与誘導型心筋特異的RAMP2 KOマウスを作成する。8-10週令の雄マウスについてTam投与群をKO群、非投与群をコントロール(Cont)群とし、体重、血圧、心体重比、心胸郭比の測定、心臓超音波による心機能の変化を検討する。また、採取した心臓について、各種染色、電子顕微鏡観察を行う。更に、心室から抽出したRNAを用いリアルタイムPCRによる遺伝子発現解析を実施する。

(2) RAMP3遺伝子 全身KOマウス

RAMP3に関して、我々はCre-LoxPシステムを導入したRAMP3コンディショナルKOマウスの作出に成功し、さらにこれからRAMP3 KOマウスを樹立した。RAMP3 KOマウスは、遺伝学的、病理学的、生理学的な解析を実施する。さらにRAMP3全身過剰発現Tgマウスを作製する。またRAMP2およびRAMP3との相互の関係を検討する為にRAMP2/RAMP3コンパウンドシステムを交配により作製し解析する。

## 4. 研究成果

(1)-①血管内皮細胞特異的RAMP2 KOマウス  
(小山晃英, 博士課程大学院生)

血管内皮細胞特異的RAMP2 KO、E-RAMP2<sup>-/-</sup>は、その殆どは出生直前に致死であり、胎生18.5-19.5日にかけて全身性の浮腫とともに、血管の構築異常と出血性変化を認めた。E-RAMP2<sup>-/-</sup>では、肺、肝臓、腎臓などの主要な臓器の血管周囲に炎症細胞浸潤を認めた。一方で、約1割のE-RAMP2<sup>-/-</sup>は成体まで成育した。成体のE-RAMP2<sup>-/-</sup>では、肺、腎臓、肝臓といった主要な臓器に血管炎様の細胞浸潤が自然発症した。更に、糸球体硬化症の自然発症が認められ、電顕像からは、足突起の融合、基底膜の肥厚、内皮細胞と基底膜の部分的離開などが認められた。つまりE-RAMP2<sup>-/-</sup>では、血管内皮細胞のRAMP2欠損により、血管の恒常性破綻を生じ、その結果、全身の慢性炎症と臓器障害に繋がること示唆された。これによりAMの発生における血管新生作用が、RAMP2によって規定されていること、成体においても、AMによる血管保

護作用、臓器保護作用が RAMP2 によって制御されており、AM-RAMP2 系が血管恒常性維持に必須であることが明らかとなった。

(1)-②心筋細胞特異的 RAMP2 KO マウス  
(吉沢隆浩, 博士課程大学院生)

心筋特異的 RAMP2 KO 群では、Cont 群に比べ心体重比と心胸郭比の増加、心拡大と心拍出量の低下を認め、拡張型心筋症様の変化の自然発症が認められた。病理解析からは、KO 群の心臓の心筋細胞横径の増大、間質の線維化を認めた。(電子顕微鏡レベルでは、筋原線維の走行異常などが観察された。) さらに 4-HNE 染色を実施したところ、KO 群で染色性が強く、組織過酸化脂質レベルの亢進が疑われた。リアルタイム PCR による遺伝子発現解析から KO 群では、心不全マーカーや線維化マーカー、ゼラチナーゼ、NADPH オキシダーゼなどの発現亢進に加え、レニン-アンジオテンシン系関連因子の発現変化が認められた。

この結果から AM-RAMP2 システムは、心筋において、NADPH オキシダーゼやレニン-アンジオテンシン系などの制御を介し、酸化ストレスや、心臓リモデリングを制御し、心機能維持において重要な働きを担っていることが明らかとなった。

(2) RAMP3 遺伝子 全身 KO マウス

RAMP3 KO/+同士の交配から得られた仔の遺伝子型を調べたところ、KO/KO:KO/+:+/分離比は、ほぼ 1:2:1 のメンデル比となり、RAMP3 KO マウスは AM KO および RAMP2 KO マウスと異なり胎生致死を起こさず、成体となることが明らかとなった。さらにこの KO マウスと RAMP2 遺伝子欠損ヘテロマウス (KO 型は胎生中期致死) から、RAMP3KO、RAMP2 ヘテロ遺伝子型マウス系統を樹立した。その結果、予想を反して同遺伝子型マウスは遺伝学的、分子生物学的および病理学的解析からは異常が認められなかった。

RAMP3 KO マウスは現時点で遺伝学的、病理学的解析からは特に異常は見出していない。しかしながら LPS 投与による個体および細胞レベルの解析から、KO 群と野生群は炎症性マーカー群の発現様式に差異を持つことを見出した。そこで単離したマクロファージの LPS 応答性を DNA チップ解析にて網羅的に検討し、RAMP3 KO での免疫応答性の差異に関連する遺伝子群を同定した。さらに CLP 腹膜炎モデル解析から、KO 群は野生群より生存率が落ちること、その一因として RAMP3KO の腹腔マクロファージでの細胞機能の低下を認めた。また樹立した RAMP3 全身過剰発現型 Tg マウスを用いた CLP 腹膜炎モデルにおいて Tg マウスは野生型のそれに比べ生存率が高いこと

を観察した。

**まとめ:** 本研究において心血管特異的欠損 RAMP2KO マウス (小山ら投稿中、吉沢ら投稿準備中) および RAMP3KO マウスの解析 (投稿準備中) から、両者の病態生理学的異常に差異を見出した。つまり RAMP2 遺伝子は心血管系の恒常性機能維持に重要な働きを持っていること。RAMP3 遺伝子は炎症応答に関与していることを初めて明らかとした。これらは、細胞レベルの解析から従来提示されている AM-RAMP システムにおける RAMP2 および RAMP3 の相補的な機能は個体レベルでは再現されないこと、個体レベルにおいては RAMP2 および RAMP3 は異なる機能に関与していること示す重要な知見である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

- (1) Watanabe S; Nakamura S; **Sakurai T**; Akasaka K; Sato M : Improvement of a phiC31 integrase-based gene delivery system that confers high and continuous transgene expression ; N Biotechnol, in press 2011 (査読有り)
- (2) Watanabe S; Misawa M; Matsuzaki T; **Sakurai T**; Muramatsu T; Sato M : A novel glycosylation signal regulates transforming growth factor b receptors as evidenced by endo-b-galactosidase C expression in rodent cells Glycobiology, 21(4):482-92 : 2011 (査読有り)
- (3) Inuma, N; **Sakurai, T**; Kamiyoshi, A; Ichikawa-Shindo, Y; Arai, T; Yoshizawa, T; Koyama, T; Uetake, R; Kawate, H; Muto, S; Tagawa, Y Miyagawa, S; **Shindo, T**; Adrenomedullin in sinusoidal endothelial cells play protective roles against cold injury of liver; PEPTIDES , 31(5):865-871:2010 (査読有り)
- (4) Kamiyoshi,A, **Sakurai,T**; Ichikawa Y, Inuma N Kawate, H; Yoshizawa T; Koyama T; Muto, S; **Shindo,T**; Endogenous alpha-calcitonin gene-related peptide mitigates liver fibrosis in chronic hepatitis induced by repeated administration of concanavalin A. Liver Int , 29(5):642-649 :2009 (査

読有り)

(5) Ohtsuka M; Warita T; **Sakurai T**; Watanabe S; Inoko H; Sato M; Development of CRTEIL and CETRIZ, Cre-loxP-based system, which allow change of expression of red to green or green to red fluorescence upon transfection with a cre-expression vector J Biomed Biotechnol :985140 2009 (査読有り)

(6) 新藤優佳、**桜井敬之**、神吉昭子、小山晃英、吉沢隆浩、**新藤隆行**; アドレノメデュリン-RAMP2 システムによる血管新生および血管構造維持機構 血管 Vol132 No2 2009 P33-35 (査読なし)

(7) **桜井敬之**、**新藤隆行**; アドレノメデュリン-RAMP2 システムを標的とした、メタボリックシンドローム、動脈硬化症の新規治療法開発 三井生命厚生事業団 第30回「医学研究助成」研究報告集 p29-32 2008. 10月 (査読なし)

[学会発表] (計 39 件)

(1) 2011年2月 第40回 日本心臓血管作動物質学会 香川 アドレノメデュリン-RAMP2 系による心臓エネルギー代謝制御と恒常性維持 吉沢隆浩、**桜井敬之**、神吉昭子、河手久香、市川優佳、荒居琢磨、小山晃英、家里康弘、Yang Lei、植竹龍一、山内啓弘、沖村綾乃、田中愛、川上速人、中西広樹、田口良、中西豪、**新藤隆行**

(2) 2011年2月 第40回 日本心臓血管作動物質学会 香川 血管内皮細胞のアドレノメデュリン-RAMP2 システムによる血管恒常性維持機構 小山晃英、**桜井敬之**、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、荒居琢磨、家里康弘、吉沢隆浩、Yang Lei、植竹龍一、沖村綾乃、山内啓弘、田中愛、**新藤隆行**

(3) 2011年2月 第40回 日本心臓血管作動物質学会 香川 血管大動脈留の病態におけるアドレノメデュリン-RAMP2 システムの役割 沖村綾乃、**桜井敬之**、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、荒居琢磨、家里康弘、小山晃英、吉沢隆浩、Yang Lei、植竹龍一、山内啓弘、田中愛、**新藤隆行**

(4) 2011年2月 第40回 日本心臓血管作動物質学会 香川 CKD におけるアドレノメデュリン-RAMP2 システムの病態生理学的意義 植竹龍一、**桜井敬之**、神吉昭子、新藤優佳、荒居琢磨、吉沢隆浩、小山晃英、

家里康弘、Yang Lei、山内啓弘、沖村綾乃、田中愛、**新藤隆行**

(5) 2011年2月 第40回 日本心臓血管作動物質学会 香川 ES 細胞胚体分化系を用いた肝類洞内皮細胞分化誘導と高次肝様構造構築 荒居琢磨、**桜井敬之**、神吉昭子、新藤優佳、小山晃英、吉沢隆浩、植竹龍一、家里康弘、沖村綾乃、山内啓弘、Yang Lei、田中愛、河手久香、小川真一郎、宮川眞一、**新藤隆行**

(6) 2011年2月 第40回 日本心臓血管作動物質学会 香川 アドレノメデュリン受容体活性調節タンパク質 RAMP2 および RAMP3 の脈管系における機能 山内啓弘、**桜井敬之**、神吉昭子、河手久香、市川優佳、荒居琢磨、小山晃英、吉沢隆浩、家里康弘、Yang Lei、植竹龍一、沖村綾乃、田中愛、**新藤隆行**

(7) 2010年 12月 福岡 The7th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine/The10th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine Adrenomedullin-RAMP2 system is essential for cardiac mitochondrial function Yoshizawa T, **Sakurai T**, Kamiyoshi A, Shindo Y, Koyama T, Kawakami H, Nakanishi H, Taguchi R, Nakanishi T, **Shindo T**

(8) 2010年 12月 第18回日本血管生物医学学会 大阪 血管内皮細胞におけるアドレノメデュリン-RAMP2 システムの役割 小山晃英、**桜井敬之**、神吉昭子、荒居琢磨、市川優佳、吉沢隆浩、Yang Lei、植竹龍一、沖村綾乃、山内啓弘、田中愛、**新藤隆行**

(9) 2010年 10月 第33回日本高血圧学会 福岡 アドレノメデュリン-RAMP2 システムによる血管新生・血管保護作用 小山晃英、**桜井敬之**、神吉昭子、荒居琢磨、市川優佳、吉沢隆浩、植竹龍一、沖村綾乃、山内啓弘、**新藤隆行**

(10) 2010年8月 ジェジュ 韓国 Asian Aging Core for Longevity Research and Education 2010 Jeju Conference Regulation of vascular homeostasis by adrenomedullin-Ramp2 system in development and senescence Teruhide Koyama, **Takayuki Sakurai**, Akiko Koyama, Takuma Arai, Yuka Shindo, Takahiro Yoshizawa, Takahiro Yoshizawa, Ryuichi Uetake, Yang Lei, Ayano Okimura, Akihiro

Yamauchi, Megumu Tanaka, Takayuki Shindo

(11) 2010年6月 長崎 第28回内分泌代謝学サマーセミナー AM-RAMP2 System, as a Novel Regulator of Angiogenesis, Vascular Integrity, and Homeostasis Teruhide Koyama, Takayuki Sakurai, Akiko Koyama, Takuma Arai, Yuka Shindo, Takahiro Yoshizawa, Megumu Tanaka, Takayuki Shindo

(12) 2010年6月 名古屋 第33回 日本基礎老化学会 アドレノメデュリン-RAMP2系による発生および老化における血管恒常性維持 小山晃英、桜井敬之、神吉昭子、荒居琢磨、吉沢隆浩、新藤優佳、植竹龍一、沖村綾乃、山内啓弘、川上速人、新藤隆行

(13) 2010年3月 NARA JAPAN, The 14<sup>th</sup> Scientific Session of the Society of Cardiovascular Endocrinology and Metabolism (CVEM) AM-RAMP2 System, as a Novel Regulator of Cardiac Homeostasis Takahiro Yoshizawa, Takayuki Sakurai, Akiko Kamiyoshi, Yuka Shindo, Hisaka Kawate, Teruhide Koyama, Hayato Kawakami, Hiroki Nakanishi, Ryo Taguchi, Takayuki Shindo

(14) 2010年3月26日 京都 第83回 日本内分泌学会 発生および老化におけるアドレノメデュリン-RAMP2系の血管恒常性維持機構 小山晃英、桜井敬之、神吉昭子、吉沢隆浩、新藤優佳、川上速人、新藤隆行

(15) 2010年3月7日 京都 第74回 日本循環器学会 AM-RAMP2 System, as a Novel Regulator of Cardiac Homeostasis Takayuki Shindo, Takahiro Yoshizawa, Takayuki Sakurai, Akiko Kamiyoshi, Hisaka Kawate, Teruhide Koyama, Ryouichi Uetake, Yuka Shindo

(16) 2010年2月5日 名古屋 第39回 心臓血管作動物質学会 発生および成体におけるアドレノメデュリン-RAMP2系の血管新生・血管恒常性維持機構 小山晃英、桜井敬之、神吉昭子、吉沢隆浩、新藤優佳、植竹龍一、川上速人、新藤隆行

(17) 2010年2月5日 名古屋 第39回 日本心臓血管作動物質学会 アドレノメデュリン-RAMP2系による心保護および心機能調節機構 吉沢隆浩、桜井敬之、神吉昭子、小山晃英、新藤優佳、植竹龍一、川上速人、中

西広樹, 田口良, 新藤隆行

(18) 2009年12月18日 第9回 日本ミトコンドリア学会 東京 Roles of adrenomedullin-RAMP2 system in cardiac mitochondrial function. 心臓ミトコンドリア機能維持における AM-RAMP2 系の重要性 吉沢隆浩, 桜井敬之, 神吉昭子, 小山晃英, 新藤優佳, 川上速人, 中西広樹, 田口良, 新藤隆行

(19) 2009年10月8日、9日 第17回 日本血管生物医学会 東京 アドレノメデュリン-RAMP2 システムによる血管・リンパ管新生と恒常性維持機構の解明 小山晃英、桜井敬之、神吉昭子、吉沢隆浩、新藤優佳、川上速人、新藤隆行

(20) 2009年10月2日 第32回 日本高血圧学会 大津 血管の発生および恒常性維持におけるアドレノメデュリン-RAMP2 システムの役割 小山晃英、桜井敬之、神吉昭子、吉沢隆浩、新藤優佳、川上速人、新藤隆行

(21) 2009年10月2日 第32回 日本高血圧学会 大津 アドレノメデュリン-RAMP2 システムによる心保護作用 吉沢隆浩、桜井敬之、神吉昭子、小山晃英、新藤優佳、川上速人、新藤隆行

(22) 2009年9月5日 東京 動脈硬化 Update 2009 血管特異的コンディショナルターゲティングによる AM-RAMP2 システムの病態生理学的意義の解明 新藤優佳、桜井敬之、神吉昭子、小山晃英、新藤隆行

(23) 2009年6月1日 宮城 10th International Symposium on Mechanisms of Vasodilatation RAMP2 is the Key Determinant of the Vascular Functions of Adrenomedullin T Shindo, T Sakurai, A Kamiyoshi, Y Shindo, H Kawate, N Iinuma, T Arai, T Yoshizawa, T Koyama, N Shimoyama, R Uetake, A Yamauchi.

(24) 2009年3月21日 第73回 日本循環器学会 学術集会総会 大阪 RAMP2, a novel regulator of angiogenesis, vascular integrity, and homeostasis. Shindo T, Koyama T, Sakurai T, Kamiyoshi A, Shindo Y, Iinuma N, Arai T, Yoshizawa T, Shimoyama N, Uetake R, Kawate H.

(25) 2009年2月16日 第16回 高血圧・心血管医学内科セミナー 前橋 研究最前線

心血管作動性物質とその病態生理学的意義  
**新藤隆行、桜井敬之、神吉昭子**

(26) 2009年2月6日第38回 日本心脈管作動物質学会 岡山 アドレノメデュリン-RAMP2 システムによる血管新生および血管構造維持機構 **新藤優佳、新藤隆行、桜井敬之、神吉昭子**

(27) 2009年1月9日 循環器病研究委託費事業 20公-3 班会議 大阪 受容体活性調節タンパク RAMP の病態生理学的意義の解明 **新藤隆行、桜井敬之、神吉昭子**

(28) 2008年12月 兵庫 第31回日本分子生物学会年会/第81回日本生化学会大会合同大会 渡部聡, 三澤雅子, 松崎貴, **桜井敬之**, 村松喬, 佐藤正宏, 細胞表面に存在するaGal エピトープ含有糖鎖は、EGF受容体を介したシグナル伝達を制御する

(29) 2008年11月28日 第12回 日本心血管内分泌代謝学会学術集会 熊本 アドレノメデュリン-RAMP2 システムによる、血管新生、血管構造安定化作用の解明 **新藤優佳、新藤隆行、桜井敬之、神吉昭子**

(30) 2008年11月12日 AHA2008 ニューオーリンズ Receptor activity-modifying protein2 (RAMP2) is essential for angiogenesis and vascular integrity. **新藤隆行、桜井敬之、神吉昭子**

(31) 2008年10月18日 卓風会総会講演会 松本 血管作動性物質と血管新生 **新藤隆行、桜井敬之、神吉昭子**

(32) 2008年10月9日 第31回日本高血圧学会 札幌 The GPCR modulator protein RAMP2 is essential for angiogenesis and vascular integrity. **新藤優佳、新藤隆行、桜井敬之、神吉昭子**

(33) 2008年9月1日 第57回 福岡 心臓血管研究会 福岡 発生および病態におけるアドレノメデュリン-RAMP システムの意義 **新藤隆行、桜井敬之、神吉昭子**

(34) 2008年8月9日 静岡 第1回 臨床研究フォーラム 発生および病態におけるアドレノメデュリン-RAMP システムの意義 **新藤隆行、桜井敬之、神吉昭子**

(35) 2008年8月1日 大阪 平成20年度循環器病研究委託費事業 19公-7 班会議 受容体活性調節タンパク RAMP の病態生理学的意義の解明 **新藤隆行、桜井敬之、神吉昭子**

(36) 2008年7月29日 東京 第20回ソルトサイエンス研究財団 助成研究発表会 食塩感受性高血圧及び心不全発症における、アドレノメデュリン受容体活性調節タンパク RAMP2 の病態生理学的意義の解明 **新藤隆行、桜井敬之、神吉昭子**

(37) 2008年7月12日 第6回 LSF 東京 発生および病態におけるアドレノメデュリン-RAMP2 システムの役割 小山晃英、**桜井敬之**、神吉昭子、吉沢隆弘、市川優佳、**新藤隆行**

(38) 2008年6月4日 シドニー 15th International Vascular Biology Meeting GPCR modulator protein RAMP2 is essential for angiogenesis and vascular integrity **新藤隆行、桜井敬之、神吉昭子**

(39) 2008年5月3日 ソウル CV Expert Forum New therapeutic target of metabolic syndrome and cardiovascular diseases. **新藤隆行、桜井敬之、神吉昭子**

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://www.7a.biglobe.ne.jp/~shindo/>

6. 研究組織  
(1) 研究代表者  
桜井 敬之 (SAKURAI TAKAYUKI)  
信州大学・医学系研究科・准教授  
研究者番号: 80317825

(2) 研究分担者  
新藤 隆行 (SHINDO TAKAYUKI)  
信州大学・医学系研究科・教授  
研究者番号: 90345215