

令和 6 年 5 月 16 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02911

研究課題名(和文) ホルモン連関とクローン性造血から探る糖尿病性心筋症の原因解析

研究課題名(英文) Role of hormonal action and clonal hematopoiesis in diabetic cardiomyopathy

研究代表者

室原 豊明 (Murohara, Toyoaki)

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号：90299503

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：2型糖尿病患者では動脈硬化性血管病に加え、心不全を多く合併することが注目されている。本研究では糖尿病に伴う代謝異常や糖尿病性毛細血管傷害などが、いかに心機能の低下に関与しているのかについて検討を行った。インクレチンやグルカゴンと、毛細血管機能・血管新生機能に着目して検討を行った。我々はグルカゴン・GLP-1両欠損マウスを入手し研究を行い、その結果興味ある知見を得たので現在論文を投稿中である。また新規アディポカインが、抗心不全作用を有しているか否かを検討した。心筋虚血マウスにおいて、オメ ンチンは心筋保護作用を示した(論文発表済み)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、糖尿病に伴い明らかな冠動脈疾患や既存の特発性心筋症が無いにも関わらず心機能が低下している病態、「糖尿病性心筋症」に関して、心筋毛細血管新生や代謝性心筋障害と、グルカゴン関連ペプチド、アディポカインなどの観点から、主に代謝性因子による関与を中心に検討した。また近年注目されている、クローン性造血と糖尿病、心不全の関連についても検討する。本研究により、糖尿病によって引き起こされる原因不明の心臓の収縮・拡張機能障害や、毛細血管障害による心機能障害のさらなる病態解明が進む。

研究成果の概要(英文)：It has been noted that patients with type 2 diabetes mellitus frequently suffer from heart failure in addition to atherosclerotic vascular disease such as coronary artery disease. In this study, we examined how metabolic abnormalities associated with diabetes and diabetic capillary injuries are involved in the decline of cardiac function (i.e., diabetic cardiomyopathy). We focused on incretin, glucagon, and capillary and angiogenic functions. We obtained glucagon- and GLP-1-deficient mice, and our findings are now under submission for publication. We also examined whether the novel adipokines have anti-heart failure effects. In mice with myocardial ischemia, omentin showed myocardial protective effects (paper was published).

研究分野：循環器内科学

キーワード：2型糖尿病 心不全 毛細血管障害 グルカゴン インクレチン 組織虚血 糖尿病性心筋症

様式 C-19, F-19-1, Z-19 (共通)

1 研究開始当初の背景

近年循環器疾患、特に心不全患者や、糖尿病患者は日本でも増加しており大きな医学的・社会的問題となっている。糖尿病患者では心筋梗塞や脳卒中のような、動脈硬化性血管病の合併が多くみられ、発症すると患者の予後やQOLが大きく損なわれる。このような大血管障害については診断・治療法の進歩により、医療が進んでいるが、毛細血管障害については予後や患者のQOLに悪影響をもたらすものの、未だに明確な病態が明らかにされておらず治療法も確立されていない。循環器領域の糖尿病性毛細血管障害には、最近心不全や組織虚血後の代償性血管再生障害なども含まれる事が提唱されている。本研究では糖尿病に伴う心筋代謝異常と、糖尿病性毛細(細小)血管傷害による心機能の低下に対して、特にインクレチンやグルカゴンなどの糖尿病関連ホルモンと、毛細血管機能・血管新生機能などに着目して、その病態解明と新しい治療法の開発を目指す。さらに上記と、血管新生因子・血管新生抑制因子、アディポカイン・マイオカインとの関連性についても広く検討する。

2 研究の目的

現在日本でもメタボリック・シンドローム関連疾患が多いと言われており、このような生活習慣病対策の強化が図られている。栄養過多・運動不足などの生活習慣は、糖尿病・肥満・高血圧・脂質代謝異常などの動脈硬化性疾患の危険因子や合併症を引き起こし、その結果虚血性心疾患(狭心症・心筋梗塞)や脳卒中という国民3大死因の主たる原因となる。

このような危険因子の中で重要なものの1つが2型糖尿病である。糖尿病合併症としての心血管病の本質的病態は血管障害であるが、これらには大血管障害と毛細血管障害がある。前者は虚血性心疾患・脳梗塞・閉塞性動脈硬化症などを来す。後者は、主に毛細血管障害を来すものであり、網膜症・神経症・腎症が有名である。大血管障害については、カテーテル治療の進歩により予後は改善しているが、一方細小血管障害については、循環器領域について新たな展開がある。すなわち冠動脈狭窄が無いにも関わらず心機能が低下するいわゆる「糖尿病性心筋症」の機序の一つとして、毛細血管障害との関連性が指摘されている。心臓内の毛細血管機能障害や血管新生障害に基づく拡張機能低下型心不全(HFpEF)や心機能低下(HFrEF)である。同様に閉塞性動脈疾患(PAD)における毛細血管新生傷害も認められる。しかしながら、これらの「心筋内・骨格筋内毛細血管障害」は病態が把握しにくい事、診断が困難であることから、病態の解明が遅れており、かつ基礎的研究成果が不足している。本研究課題では、特に心機能障害と糖尿病性毛細血管傷害さらには糖尿病性心筋細胞障害にも着目し、その病態解明と将来の新しい治療法の開発を基礎的研究で目指す。

糖尿病では心血管病の合併が多く、その場合の予後は極めて悪くなる。その対策は喫緊の課題であるが、これまではほとんどの研究が大血管障害(心筋梗塞や脳卒中)に焦点が当たってきた。本研究では糖尿病に伴い、明らかな冠動脈疾患や特発性心筋症が無いにも関わらず、心機能が低下している病態、いわゆる「糖尿病性心筋症」の病態を、心筋内毛細血管新生や直接的な心筋障害と、グルカゴン関連ペプチド、血管新生因子・血管新生抑制因子、アディポカイン・マイオカインなどの関連で、主に代謝性因子による関与を中心に検討する。本研究により、糖尿病によって引き起こされる原因不明の心筋収縮障害や毛細血管障害による心機能障害のさらなる病態解明が進む。近年、糖尿病に関連するホルモンである、インクレチン、インスリン、グルカゴンなどが直接的に、または内蔵脂肪・皮下脂肪組織を介して間接的に心血管組織に影響を与えている事が、我々のグループを含めたいくつかの研究チームにより解明されて来た。また、これらのホルモンは直接心筋にも作用し得る事が我々の研究でも明らかにされている。これまで特にグルカ

ゴンの心血管系への作用は、ほとんど解明されて来ていない。近年「グルカゴンレセプター」という言葉が生まれ、この領域の研究は非常にホットである。我々はグルカゴンノックアウトマウスを含む多彩な動物モデルを既に手に入れており、これらに加えて各種阻害剤、さらに生化学的・分子生物学的手法を用いて上記の解明に挑む。また、近年注目されている、経年に伴う骨髄のクローン性造血が、糖尿病性心筋症の病態に関与しているか否かについても検討する。

3 研究の方法

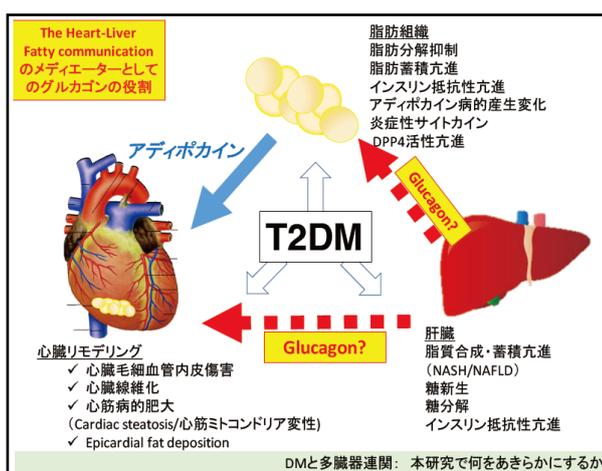
本研究では、「糖尿病に伴う直接的な心筋障害、さらに毛細血管障害の分子メカニズムを基礎研究により明らかにする」。「その成果を種々の心血管病モデル動物に応用し、心血管保護効果の有無を検討する。」ことを主な目的とした。

(1) 糖尿病性毛細血管障害や心筋障害に対する、インクレチン、グルカゴンなどの役割

膵臓由来血糖調節ホルモンであるグルカゴン関連ペプチド (glucagon, GLP-1, GIP, Oxytomodulin) には、血糖非依存的に心筋細胞や血管内皮細胞に直接的効果がある事が研究代表者を含めたグループより報告があるが、それらの機序に関しては未だ不明な点も多い(図1)。近年PADモデルに対する幹細胞移植において、グルカゴン関連ペプチドを強発現させることにより、血管新生効果を増強させることが報告されており、グルカゴン関連ペプチドの機能異常または濃度減少が、糖尿病性毛細血管障害の原因となる可能性が高いことを示唆している(ATVB. 2013;33:1872)。さらに近年の大規模臨床試験でもGLP-1 受容体アゴニストが糖尿病患者の心血管イベントを有意に低下させることが明らかにされ、そのメカニズムについて注目が集まっている。ところがこれまで、インスリンに比較しグルカゴンの研究は遅れている。我々はグルカゴン・GLP-1ダブル欠損マウスを入手し研究を実行した。本研究においては、特に本マウスを用い、糖尿病性心機能障害や毛細血管障害に対するグルカゴン関連ペプチドの役割を検討した。

(2) アディポカイン・マイオカインの役割

我々のグループはこれまでに新規アディポカイン・マイオカインを複数同定しており (Yuasa D et al., *PLoS One*. 2014; Hayakawa S et al. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; Kataoka et al. *JACC* 2014; Uemura Y, et al. *FASEB J.* 2015; Matsuo K, et al. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2014; Joki Y, et al. *Circ. Heart Fail.* 2015; Kambara T, *Mol. Cell. Biol.* 2015 ; Hiramatsu-Ito M, et al. *Cardiovasc. Res.* 2016; Hayakawa S, et al. *PLoS One*. 2016; Kanemura N. et al. *Atherosclerosis*. 2017; Ogawa H, et al. *Cardiovasc. Res.* 2019; Takikawa T, et al. *PLoS One*. 2020; Fang L, et al. *Cardiovasc. Res.* 2021. など)、これらが虚血部血管新生作用や臓器保護作用を有していることもまた報告した。グルカゴン関連ペプチドは脂肪組織にも作用し、これらアディポカインの代謝や細胞分化などを制御することから、アディポサイトカインの産生制御を介して間接的に血管新生制御・心機能調節に寄与する可能性が示唆される。またアディポカインは、ケモカイン、グルカゴン関連ペプチドとは異なる機序で、独自に血管新生を増強する可能性も示唆されているため、上記糖尿病モデルにおいても、アディポカイン・マイオカインの定性・定量を行い、更にはグルカゴン関連ペプチドに



加えアディポカイン・マイオカインのトリプルコンビネーションの治療が有効か否かを検討した。

4 研究成果

(1) グルカゴン・GLP-1 と心機能に関する研究

過去に我々は、糖尿病と心血管病・心不全に関連する基礎研究として、DPP4やインクレチンの心血管系への作用に着目し、SDF-1の分解系と血管新生・心機能低下の関連性を発見し報告している(Shigeta T. et al. *Circulation*. 2012; Kawase H. et al. *JMCC* 2016 など)。さらにGLP-1の心血管系への影響を報告した(Ishii M. et al. *J. Biol. Chem.* 2014; *Circ HF* 2016 など)。このように我々はこれまでに広く血管新生、血管内皮NO、糖尿病をはじめとする様々なモデル動物、インクレチン、DPP4、などと心血管系への作用に関する研究を行って来た。

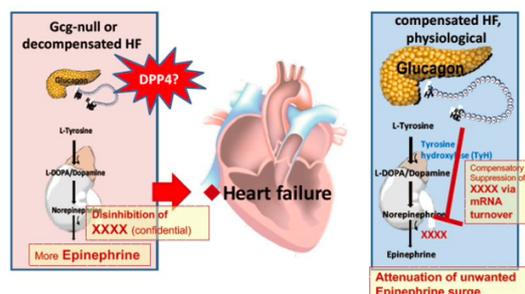
グルカゴン関連ペプチド (glucagon, GLP-1, GIPなど) は、従来血糖コントロールに関与する内分泌系の作用が主であることが認識されていたが、心筋細胞や血管内皮細胞にも受容体があり、直接的効果があると考えられている。近年、グルカゴン関連ペプチドにより、血管新生効果を増強できることが報告されており、グルカゴン関連ペプチドと糖尿病性毛細血管障害の関連性が注目されている。大規模臨床試験でもGLP-1受容体作動薬が心血管イベントを有意に低下させることが海外の臨床試験で示され、その機序について注目が集まっている。我々はグルカゴン・GLP-1ダブル欠損マウスを新規に入手し研究を行った。糖尿病性心機能障害や毛細血管障害に対するグルカゴン関連ペプチドの役割について研究継続中(論文投稿中)である。

内因性の生理的濃度のグルカゴンやインクレチンであるGLP-1の、心血管系に与える影響については未だによく解明されていない。我々はプレプログルカゴン欠損マウスを用いて実験を行った。プレプログルカゴン遺伝子からは、数種類のタンパクが形成される。プログルカゴンから複数の生理活性ペプチドが切り出され、33-61がグルカゴンであり、アミノ末端側の後半部分からは、GLP-1やGLP-2も生成される。さらにグルカゴンとアミノ酸配列を共有する、1-69のグリセンチン、33-69のオキシントモジュリンが消化管から分泌される。よって、プレプログルカゴン欠損マウスは、グルカゴンとGLP-1のダブル欠損マウスと言える。

プレプログルカゴン遺伝子欠損マウスは、血液中のエピネフリンレベルの上昇とともに、高血圧と左室収縮能障害を発症することを明らかにした。これらの所見は、グルカゴン投与またはアドレナリン β 1-受容体遮断薬の投与によって回復したが、GLP-1の投与では回復しなかった。プレプログルカゴン遺伝子欠損マウスは、エピネフリンを合成する重要な酵素であるフェニルエタノールアミンN-メチルトランスフェラーゼの発現増加を伴う副腎組織肥大を呈した。また、グルカゴンはプロテインキナーゼA(PKA)依存的に、エンハンサーオブmRNAデキャッピングタンパク質4(EDC4)を増強させることにより、mRNAの崩壊を直接促進し、それにより副腎クロマフィン細胞におけるフェニルエタノールアミンN-メチルトランスフェラーゼを抑制した。我々のデータは、グルカゴンがマウス副腎髄質の発生と機能の重要な決定因子であることを明らかにした。これらの内

容は、いまだ論文発表までには至っていないが、学会などではデータを発表してきた

Internal glucagon is the gate-keeper against epinephrine surge



(Nishimura, Bando, Murohara, et al. Glucagon acts as a guardian of the heart against catecholamine elevation. 2018 年日本心不全学会総会 YIA 最優秀賞受賞; Nishimura K, et al. Physiological Glucagon Acts as a Guardian of the Heart Against Catecholamine Surge Induced by Pressure-Overload. *Circulation*. 2018;138:A13281. アメリカ心臓協会年次集会発表)現在も研究内容を追加して論文投稿中。

(2) アディポカイン・マイオカインと心血管病モデルに関する研究

我々のグループはこれまでに新規アディポカイン・マイオカインを複数同定しており、これらが虚血部血管新生作用を有していることも報告している (Yuasa D et al., *PLoS One*. 2014; Hayakawa S et al. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; Kataoka et al *JACC* 2014; Uemura Y, et al. *FASEB J.* 2015; Matsuo K, et al. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2014; Joki Y, et l. *Circ. Heart Fail.* 2015; Kambara T, *Mol. Cell. Biol.* 2015 ; Hiramatsu-Ito M, et al. *Cardiovasc. Res.* 2016; Hayakawa S, et al. *PLoS One*. 2016; Kanemura N. et al. *Atherosclerosis*. 2017; Ogawa H, et al. *Cardiovasc. Res.* 2019; Takikawa T, et al. *PLoS One*. 2020; Fang L, et al. *Cardiovasc. Res.* 2021. など)。また我々は新規骨格筋由来マイオカインの1つであるマイオネクチンを同定し、その生物学的特性に関して論文発表を行った(Otaka N. et al. *Circ. Res.* 2018;123:1326-1338)。マイオネクチンは、持続的な運動によって骨格筋で発現が増強され、血液中に分泌される。マイオネクチンは内分泌ホルモンのように心臓にも作用し、心保護効果をもたらすものと考えられる。

循環性アディポカインであるオメンチンは、心臓病を含む肥満の合併症で発現が低下する。心筋梗塞(MI)後のマウスにおいて、オメンチンが心臓の有害なりモデリングを調節するかどうかを調べた。脂肪組織でヒトオメンチン遺伝子を発現するトランスジェニックマウス(OMT-Tg)と野生型(WT)マウスに左冠動脈前下行動脈(LAD)の永久結紮を行い、心筋梗塞を誘発した。我々の知見は、ヒトオメンチンが慢性虚血後の病的な心臓リモデリングを予防することを証明し、オメンチンが虚血性心疾患の治療のための潜在的な治療分子であることを示唆した(Ito M, et al. *Circ Rep.* 2023)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Mori Y, Tsuchihira A, Yoshida T, Yoshida S, Fujiuchi A, Ohmi M, Isogai Y, Sakaguchi T, Eguchi S, Tsuda T, Kato K, Ohashi K, Ouchi N, Park HM, Murohara T, Takefuji M.	4. 巻 146
2. 論文標題 Corticotropin releasing hormone receptor 2 antagonist, RQ-00490721, for the prevention of pressure overload-induced cardiac dysfunction.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomed. Pharmacother.	6. 最初と最後の頁 112566
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.biopha.2021.112566	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 Shimizu Y, Kondo K, Hayashida R, Sasaki KI, Ohtsuka M, Fukumoto Y, Takashima S, Inoue O, Usui S, Takamura M, Sakuma M, Inoue T, Nagata T, Akashi YJ, Yamada Y, Kato T, Kuwahara K, Tateno K, Kobayashi Y, Shibata R, Murohara T	4. 巻 25
2. 論文標題 TACT-ADRC multicenter trial Group. Therapeutic angiogenesis for patients with no-option critical limb ischemia by adipose-derived regenerative cells: TACT-ADRC multicenter trial.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Angiogenesis	6. 最初と最後の頁 535-546
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10456-022-09844-7	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 Narita S, Unno K, Kato K, Okuno Y, Sato Y, Tsumura Y, Fujikawa Y, Shimizu Y, Hayashida R, Kondo K, Shibata R, Murohara T	4. 巻 25
2. 論文標題 Direct reprogramming of adult adipose-derived regenerative cells toward cardiomyocytes using six transcriptional factors.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 104651
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.isci.2022.104651	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 Suzuki J, Shimizu Y, Hayashi T, Che Y, Pu Z, Tsuzuki K, Narita S, Shibata R, Ishii I, Calvert JW, Murohara T	4. 巻 11
2. 論文標題 Hydrogen Sulfide Attenuates Lymphedema Via the Induction of Lymphangiogenesis Through a PI3K/Akt-Dependent Mechanism.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J. Am. Heart Assoc.	6. 最初と最後の頁 e026889
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/JAHA.122.026889	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 Ito M, Shibata R, Ohashi K, Otaka N, Yamaguchi S, Ogawa H, Enomoto T, Masutomi T, Murohara T, Ouchi N.	4. 巻 5
2. 論文標題 Omentin Modulates Chronic Cardiac Remodeling After Myocardial Infarction.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Circ. Rep.	6. 最初と最後の頁 46-54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-22-0079	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 Tsuzuki K, Shimizu Y, Suzuki J, Pu Z, Yamaguchi S, Fujikawa Y, Kato K, Ohashi K, Takefuji M, Bando YK, Ouchi N, Calvert JW, Shibata R, Murohara T.	4. 巻 17
2. 論文標題 Adverse Effect of Circadian Rhythm Disorder on Reparative Angiogenesis in Hind Limb Ischemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Am. Heart Assoc.	6. 最初と最後の頁 e020896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.121.02089	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 Fang L, Ohashi K, Otaka N, Ogawa H, Hiramatsu-Ito M, Kawanishi H, Bando YK, Shibata R, Shimizu Y, Kato K, Takikawa T, Ozaki Y, Takefuji M, Murohara T, Ouchi N.	4. 巻 118
2. 論文標題 Omentin attenuates angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation in apolipoprotein-E knockout mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cardiovasc. Res.	6. 最初と最後の頁 1597-1610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cvr/cvab179	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 Pu Z, Shimizu Y, Tsuzuki K, Suzuki J, Hayashida R, Kondo K, Fujikawa Y, Unno K, Ohashi K, Takefuji M, Bando YK, Ouchi N, Calvert JW, Shibata R, Murohara T.	4. 巻 41
2. 論文標題 Important Role of Concomitant Lymphangiogenesis for Reparative Angiogenesis in Hindlimb Ischemia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.	6. 最初と最後の頁 2006-2018
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.121.316191	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 Suzuki J, Shimizu Y, Tsuzuki K, Pu Z, Narita S, Yamaguchi S, Katagiri T, Iwata E, Masutomi T, Fujikawa Y, Shibata R, Murohara T.	4. 巻 320
2. 論文標題 No influence on tumor growth by intramuscular injection of adipose-derived regenerative cells: safety evaluation of therapeutic angiogenesis with cell therapy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Am J Physiol Heart Circ Physiol.	6. 最初と最後の頁 H447-H457.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpheart.00564.2020	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 Kato T, Kato K, Shimizu Y, Takefuji M, Murohara T.	4. 巻 35
2. 論文標題 Treatment with adipose-derived regenerative cells enhances ischemia-induced angiogenesis via exosomal microRNA delivery in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nagoya J Med Sci.	6. 最初と最後の頁 465-476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18999/nagjms.83.3.465	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 Ozaki Y, Ohashi K, Otaka N, Kawanishi H, Takikawa T, Fang L, Takahara K, Tatsumi M, Ishihama S, Takefuji M, Kato K, Shimizu Y, Bando YK, Inoue A, Kuzuya M, Miura S, Murohara T, Ouchi N.	4. 巻 14
2. 論文標題 Myonectin protects against skeletal muscle dysfunction in male mice through activation of AMPK/PGC1 pathway.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communication	6. 最初と最後の頁 4675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-40435-2	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 Fang L, Ohashi K, Hayakawa S, Ogawa H, Otaka N, Kawanishi H, Takikawa T, Ozaki Y, Takahara K, Tatsumi M, Takefuji M, Shimizu Y, Bando YK, Fujishima Y, Maeda N, Shimomura I, Murohara T, Ouchi N.	4. 巻 26
2. 論文標題 Adipolin protects against renal injury via PPAR -dependent reduction of inflammasome activation.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 106591
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2023.106591	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8件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Suzuki J, Shimizu Y, Hayashi T, Che Y, Pu Z, Tsuzuki K, Narita S, Shibata R, Ishii I, Calvert JW, Murohara T
2. 発表標題 Hydrogen Sulfide is a novel therapeutic target for secondary lymphedema
3. 学会等名 第87回日本循環器学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 清水優樹、柴田玲、室原豊明
2. 発表標題 皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた重症虚血肢に対する血管新生療法: 多施設共同研究解析結果
3. 学会等名 第50回日本血管外科学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水優樹、都築一仁、室原豊明
2. 発表標題 血管新生における新規標的分子の解析 – 概日リズム障害の影響 –
3. 学会等名 第51回日本心脈管作動物質学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fang L, Ohashi K, Takikawa T, Ozaki Y, Takahara K, Murohara T, Ouchi N.
2. 発表標題 Omentin Reduces Angiotensin II-Induced Abdominal Aortic Aneurysm Formation in Apolipoprotein E Knockout Mice
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Session 2021（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Suzuki J, Shimizu Y, Pu Z, Hayashi T, Che Y, Calvert JW, Murohara T.
2. 発表標題 Diallyl Trisulfide Augments Lymphangiogenesis via an Akt-Dependent Mechanism and Ameliorates Lymphedema
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Session 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Narita S, Unno K, Shibata R, Kondo K, Shimizu Y, Kato K, Fujikawa Y, Murohara T.
2. 発表標題 Identification of Critical Six Transcriptional Factors for Reprogramming of Mouse Adipose-Derived Regenerative Cells Toward Cardiomyocytes and Its Therapeutic Effect
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Session 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshimitsu Yura
2. 発表標題 Clonal hematopoiesis: A new potential link between cancer and cardiovascular disease
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 坂東 泰子
2. 発表標題 心不全病態と細小血管症 糖尿病性心筋症から冠循環不全を考える
3. 学会等名 第88回日本循環器学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2024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	坂東 泰子 (Bando Yasuko) (60452190)	三重大学・医学系研究科・教授 (14101)	
研究分担者	柴田 玲 (Shibata Rei) (70343689)	名古屋大学・医学系研究科・特任教授 (13901)	
研究分担者	清水 優樹 (Shimizu Yuuki) (90801887)	名古屋大学・医学系研究科・助教 (13901)	

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