

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08021

研究課題名（和文）ウイルス性心筋傷害の診断指標および治療標的分子としてのAPE1の意義に関する研究

研究課題名（英文）APE1 as a diagnostic and therapeutic target molecule of viral myocardial damage

研究代表者

長谷部 直幸（Hasebe, Naoyuki）

旭川医科大学・医学部・名誉教授

研究者番号：30192272

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：ウイルス性心筋炎マウスモデルでは、心筋炎発症後APE1の経時的増加が認められ、従来採用いられている心筋傷害バイオマーカーの経時的変動との比較から病態特異的なバイオマーカーとしての意義が示唆された。またAPE1の心筋導入により特に虚血領域においてアポトーシス抑制を介する心筋組織障害の軽減と心リモデリング抑制効果が示唆され、ウイルス性心筋炎における新たな治療標的分子となる可能性が示唆された。本研究結果を前提として、広くウイルス性心筋炎による心筋傷害および心機能障害における新たな診断・治療標的分子としてのAPE1の意義を確立するため、更なる研究を進める予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

COVID-19パンデミックにより改めてウイルス性心筋炎による心筋傷害および心機能障害が注目されている。心筋傷害の程度に依存して心筋APE1発現量が増加することから、心筋傷害の診断のバイオマーカーとして診断的意義が想定された。また、APE1の心筋導入がアポトーシスの抑制機序を介して、心筋組織障害の軽減と心リモデリング抑制効果が示唆され、新たな治療標的分子となる可能性が示唆された。本研究の結果により、APE1が広くウイルス性心筋炎による心筋傷害および心機能障害に対する新たな診断・治療標的分子となる可能性が示唆され、今後更なる研究成果の集積が期待される。

研究成果の概要（英文）：In a mouse model of viral myocarditis, APE1 was found to increase over time after the onset of myocarditis, suggesting its significance as a condition-specific biomarker in comparison with the temporal variation of conventionally used biomarkers of myocardial injury. Myocardial induction of APE1 also reduced myocardial tissue damage via inhibition of apoptotic mechanism, especially in the ischemic region, and inhibited cardiac remodeling, suggesting that APE1 may be a new therapeutic target molecule in viral myocarditis. Based on the results of this study, further studies will be conducted to establish the significance of APE1 as a new diagnostic and therapeutic target molecule in myocardial injury and cardiac dysfunction caused by viral myocarditis in general.

研究分野：心機能

キーワード：APE1 ウイルス性心筋炎 HFrEF バイオマーカー アポトーシス

# 科学研究費助成事業研究報告書

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) ウイルス性心筋炎による心筋傷害と心不全における課題

COVID-19の猛威が世界を席卷しており、根本的な対案が確立されていない現状で、合併する劇症型ウイルス性心筋炎により不幸な転機を辿る症例が少なくない。COVID-19は、心筋細胞膜のACE2に結合して細胞侵入を果たし、同時にウイルス蛋白およびゲノムはToll-like receptor (TLR)を介する炎症性機序を活性化し、IL-1 $\beta$ の放出によるサイトカインストームをもたらす。TLR以降の機序は各種の劇症型ウイルス性心筋障害に共通の機序として知られる。サイトカインストームによるアポトーシス誘導やDNA/RNA合成阻害および活性酸素種 (ROS) 産生が主な心筋障害機序とされ、**重篤な慢性的心機能障害**をもたらす。心筋傷害の主要機序のひとつである酸化ストレスは、炎症と虚血により産生されたスーパーオキシド( $\cdot\text{O}_2^-$ )とこれを基質とするHaber-Weiss反応による細胞毒性の高いヒドロキシラジカル( $\cdot\text{OH}$ )の作用によるものであり、心筋傷害の主体とされている。早期検出が不可欠な**ウイルス性心筋傷害**を検知する**特異的バイオマーカーは未だ知られていない**。またウイルス性心筋傷害は、急性期から慢性期に至る過程で心筋配列異常・脱落、空胞変性、心筋壊死、線維化など**高度の組織障害**を伴い**びまん性左室壁運動障害**を主体とする**収縮機能障害型心不全 (HFrEF)**を呈する代表的病態であるが、**特異的な治療方法は未だ存在せず**臨床的に残された大きな課題とされてきた。

### (2) ウイルス性心筋障害の診断・治療の標的分子としてのAPE1 (Apurinic/aprimidinic endonuclease1) の可能性

APE1 は、DNA 塩基損傷の修復とレドックス制御による抗酸化作用を発揮する多機能蛋白であり、種々の心血管病変局所で APE1 発現が亢進することから、我々は、同分子の機能的意義に注目してきた。ワイヤー傷害による血管リモデリングモデルでは、APE1 の導入が抗酸化作用を増強し、細胞修復過程が促進され、血管リモデリングが効率的に抑制されることを明らかにした (*Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 305, 2013)。また、マウス心筋梗塞モデルでは、APE1 の導入が心筋細胞のアポトーシスを抑制し、心筋梗塞巣が縮小され心機能が回復することを明らかにした (*Stem Cells Transl Med*.5, 2016)。さらに、尿管結紮腎傷害モデルでは、APE1 の導入が抗酸化・DNA 修復作用とケモカインを介する免疫修飾機序により間質の線維化抑制と腎保護作用を示すことを明らかにした (*Sci Rep* 9, 2019)。

近年、ウイルス性心筋炎モデルにおいて、心筋 APE1 発現量が心筋傷害の程度に依存して増加するとの報告がなされ (*Int. J. Mol. Sci.* 18, 2017)、心筋傷害のバイオマーカーとしての診断的意義が注目される。また、サイトカインストーム状態における APE1 と PRDX1 の相互作用が組織障害を修飾する可能性も指摘されており (*Sci Report* 6, 2016)、APE1 の修飾による炎症~リモデリング機序の制御がウイルス性心筋炎における治療標的となる可能性も示唆される。しかし現在まで、**ウイルス性心筋傷害における APE1 の診断的・治療的意義は確立されていない**。ウイルス性心筋炎における DNA 二本鎖切断によるアポトーシスの誘導や ROS 産生による酸化ストレスの亢進は心筋傷害の主要な機序であり、APE1 の作用機序との間に多くの共通性が存在する。

これらを踏まえ、本研究で明らかにすべき学術的「問い」として、1) ウイルス性心筋炎において APE1 がウイルス性心筋傷害の発生・重症化を早期に検出し得る**新たなバイオマーカー**となり得るか否か (診断的意義)と、2) APE1 がウイルス性心筋傷害の**心筋組織修復および心機能回復を促進するための新たな治療標的分子**となり得るか否か (治療的意義)の二つを提起し検証するものである。

## 2. 研究の目的

**診断的意義：**APE1が、ウイルス性心筋傷害の発生・重症化を早期に検出し得る新たなバイオマーカーになることの検証。

**治療的意義：**APE1が、ウイルス性障害心の心機能回復および心筋組織修復を促進するための新たな治療標的分子になることの検証。

## 3. 研究の方法

### (1) ウイルス性心筋傷害マウスモデルの確立と経時的解析

原因ウイルスの中で心筋炎に関して知見の集積する Coxsackievirus B3 (CVB3)を選択し、中でも高心親和性を呈する H3 系 (CVB3-H3) を用いる。5 週齢の雄性 BALB/c マウスに CVB3-H3 を多段階用量で適用 ( $10^3 \sim 10^5$  PFU (i.p.))、血液検体と心・肝・腎の組織検体の経時的組織学的解析とともに高解像度心エコー (Vevo3100)により経時的解析。

### (2) ウイルス性心筋傷害バイオマーカーおよび心機能障害指標としての APE1 の検証

CVB3-H3 適用前後の血液検体を用い、APE1 (ELISA)の経時的变化を、現在非特異的バイオマーカーとして臨床使用される心筋トロポニン T/I、BNP、NT-proBNP の経時的推移と比較検討。

採取心筋を肝・腎と比較しウイルス性心筋傷害の経時的組織学的変化と APE1 発現の相関を検討し、DNA 損傷 (H2AX-foci 解析)、核酸塩基損傷産物 (8-OHdG)、塩基損傷特異的・非特異的修復機構 (PARP1, p53, DNA dependent kinase)の変化、関連 miRNA (miR-34, miR-486 等: RT-PCR) の変動、酸化ストレス指標とアポトーシス (TUNEL) の変動と比較検討。さらに、心機能の経時的变化を高解像度心エコー (Vevo3100)による心収縮・拡張機能評価を行い、ウイルス性心筋傷害・心機能障害の推移と APE1 の時間的・空間的分布の関連を検討。

### (3) APE1 導入によるウイルス性心筋傷害軽減効果の検証

#### a) 培養心筋細胞の CVB3-H3 添加細胞傷害に対する APE1 の修飾効果の検討

マウス培養心筋細胞に既報のごとく CVB3-H3 添加細胞傷害を誘発し、ヒト APE1 遺伝子組み込みレトロウイルスによる APE1 過剰発現条件と siRNA による消去条件を適用し、CVB3-H3 添加による細胞増殖能、DNA 損傷、核酸塩基損傷産物、BER 機構の活性変化とアポトーシスの変化からウイルス性心筋傷害に対する APE1 導入の効果を細胞レベルで検討。

#### b) 生体におけるウイルス性心筋傷害・心機能障害に対する APE1 の効果の検討

(1)・(2)で確立するマウスのウイルス性心筋傷害モデルに、我々が既報の実験で確立した APE1 導入 Sca1 陽性心筋幹細胞 (APE1-CPC)を適用 (*Stem Cells Transl Med.5, 2016*) する。ウイルス性心筋傷害における DNA・核酸塩基損傷、特異的・非特異的塩基損傷修復機構の変化、関連 miRNA の変動、酸化ストレス指標およびアポトーシスの変動、経時的組織学的変化に及ぼす APE1 導入の効果を検討し、高解像度心エコーによる心収縮・拡張機能評価からウイルス性心機能障害に対する APE1 導入の効果を検討。

## 4. 研究成果

Coxsackievirus B3 (CVB3)の H3 系 (CVB3-H3) を標的として、BALB/c マウスへの CVB3-H3 の多段階用量適用下では、APE1 (ELISA)の経時的増加が認められ、心筋トロポニン T/I、BNP 等の経時的変動との比較から特異性の高いバイオマーカーとしての意義が示唆された。また APE1 の心筋導入により特に虚血領域でのアポトーシス抑制を介する心筋組織障害の軽減と心リモデリング抑制効果が示唆され、新たな治療標的分子となる可能性が示唆された。本研究結果を前提として、広くウイルス性心筋炎による心筋傷害および心機能障害における新たな診断・治療標的分子としての APE1 の意義を確立するため研究を進める予定である。

## 発表論文 (2021-2024)

Takeuchi T, Hasebe N et al. (8人中8番目). Potential Effects of Ischemic Postconditioning and Changes in Heat Shock Protein 72 in Patients with Acute Myocardial Infarction without Prodromal Angina. *Int Heart J*. 2024 ;15. doi: 10.1536/ihj.23-651

Sakuma H, Hasebe N et al. (11人中10番目). Inducible deletion of microRNA activity in kidney mesenchymal cells exacerbates renal fibrosis. *Sci Rep*. 2024; 14:10963. doi: 10.1038/s41598-024-61560-y

Hasebe T, Hasebe N. (2人中2番目). Uninterrupted medical care against disasters and pandemics. *Hypertens Res*. 2024;47:556-558. doi: 10.1038/s41440-023-01524-3.

Sakuma H, Hasebe N et al. (4人中3番目). Real-world trends in pre-dialysis blood pressure levels of patients undergoing dialysis in Japan using a web-based national database. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2023; 25:1163-1171. doi: 10.1111/jch.14736

Sakuma H, Hasebe N et al. (7人中6番目). Regional variation in pre-dialysis blood pressure and its association with cardiovascular mortality rates in Japanese patients undergoing dialysis. *Hypertens Res*. 2024; 47:102-111. doi: 10.1038/s41440-023-01415-7.

Tatsukawa T, Hasebe N et al. (12人中10番目) NG2-positive pericytes regulate homeostatic maintenance of slow-type skeletal muscle with rapid myonuclear turnover. *Stem Cell Res Ther*. 2023; 14:205. doi: 10.1186/s13287-023-03433-1.

Kario K, Hasebe N et al. (20人中2番目). Anticoagulant therapy and home blood pressure-associated risk for stroke/bleeding events in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: the sub-cohort study of ANAFIE registry. *Hypertens Res*. 2023; 46: 2575-2582. doi: 10.1038/s41440-023-01361-4.

Hasebe T, Hasebe N et al. (2人中2番目). A big issue on a small island-Obesity increases hypertension. *Hypertens Res*. 2023; 46: 2237-2239. doi: 10.1038/s41440-023-01343-6

Katayama T, Hasebe N et al. (13人中9番目). NOTCH2NLC mutation-positive neuronal intranuclear inclusion disease with retinal dystrophy: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102: e33789. doi: 10.1097/MD.00000000000033789.

Kanno T, Hasebe N et al. (8人中7番目). Prostaglandin E2 mediates the late phase of ischemic preconditioning in the heart via its receptor subtype EP4. *Heart Vessels*. 2023; 38: 606-613. doi: 10.1007/s00380-022-02219-4

Matsuo R, Hasebe N et al. (13人中11番目). Ninjurin1 Deletion in NG2-Positive Pericytes Prevents Microvessel Maturation and Delays Wound Healing. *JID Innov*. 2022; 2: 100141. doi: 10.1016/j.xjidi.2022.100141

Kario K, Hasebe N et al. (20人中2番目). Home Blood Pressure Can Predict the Risk for Stroke/Bleeding Events in Elderly Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation From the ANAFIE Registry. *Hypertension*. 2022 ; 79: 2696-2705. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19810.

Inoue H, Hasebe N et al. (25人中15番目). Corrigendum to 'Prospective observational study in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: Rationale and design of the All Nippon AF In the Elderly (ANAFIE) Registry. *J Cardiol*. 2022; 80: 375-376. doi: 10.1016/j.jjcc.2022.06.008.

Hasebe T, Hasebe N. (2人中2番目). Impact of risk factors related to metabolic syndrome on acute myocardial infarction in younger patients. *Hypertens Res*. 2022 Sep;45(9):1447-1458. doi: 10.1038/s41440-022-00951-y.

Nakagawa N, Hasebe N et al. (4人中3番目). Utility of Geriatric Nutritional Risk Index in Patients with Chronic Kidney Disease: A Mini-Review. *Nutrients*. 2021; 13: 3688. doi: 10.3390/nu13113688.

- Katayama T, Hasebe N et al. (5 人中 5 番目). Meta-analysis of cerebrospinal fluid neuron-specific enolase levels in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. *Alzheimers Res Ther*. 2021; 13: 163. doi: 10.1186/s13195-021-00907-3.
- Hayasaka T, Hasebe N et al. (9 人中 9 番目). Sarcopenia-derived exosomal micro-RNA 16-5p disturbs cardio-repair via a pro-apoptotic mechanism in myocardial infarction in mice. *Sci Rep*. 2021; 11: 19163. doi: 10.1038/s41598-021-98761-8.
- Ho JK, Hasebe N et al. (14 人中 11 番目). Blood-Brain Barrier Crossing Renin-Angiotensin Drugs and Cognition in the Elderly: A Meta-Analysis. *Hypertension*. 2021; 78:629-643. doi: 10.1161/HYPERTENSION-AHA.121.17049.
- Horiuchi K, Hasebe N et al. (14 人中 13 番目). Pericyte-specific deletion of ninjurin-1 induces fragile vasa vasorum formation and enhances intimal hyperplasia of injured vasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021; 320: H2438-H2447. doi: 10.1152/ajpheart.00931.2020.
- Sawada J, Hasebe N et al. (9 人中 9 番目). Characteristics of Neurological Symptoms in Adult Japanese Patients with Fabry Disease. *Intern Med*. 2021; 60: 1819-1826. doi: 10.2169/internalmedicine.6420-20
- Kario K, Hasebe N et al. (19 人中 2 番目). High prevalence of masked uncontrolled morning hypertension in elderly non-valvular atrial fibrillation patients: Home blood pressure substudy of the ANAFIE Registry. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021; 23: 73-82. doi: 10.1111/jch.14095
- Nakagawa N, Hasebe N. (2 人中 2 番目). Potential common pathophysiological pathway of hypertension-mediated organ damage in hypertensive emergency. *Hypertens Res*. 2021; 44: 124-125. doi: 10.1038/s41440-020-00575-0.
- Takahashi F, Hasebe N et al. (9 人中 9 番目). Antimitochondrial Antibody-associated Myopathy with Slowly Progressive Cardiac Dysfunction. *Intern Med*. 2021; 60: 1035-1041. doi: 10.2169/internalmedicine.5600-20.
- Saito T, Hasebe N. (2 人中 2 番目). Malignant hypertension and multiorgan damage: mechanisms to be elucidated and countermeasures. *Hypertens Res*. 2021; 44: 122-123. doi: 10.1038/s41440-020-00555-4
- Kawaguchi S, Hasebe N et al. (12 人中 12 番目). Acute Myocardial Infarction in a 17-year-old High-school Girl. *Intern Med*. 2021; 60: 259-263. doi: 10.2169/internalmedicine.5437-20.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Katayama Takayuki, Takahashi Kae, Yahara Osamu, Sawada Jun, Ishida Ken-ichi, Asanome Asuka, Endo Hisako, Saito Tsukasa, Hasebe Naoyuki, Kishibe Mari, Kanno Harumi, Ishiko Satoshi, Sone Jun	4. 巻 102
2. 論文標題 NOTCH2NLC mutation-positive neuronal intranuclear inclusion disease with retinal dystrophy: A case report and literature review	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e33789 ~ e33789
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000033789	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 Kanno Takayasu, Nakagawa Naoki, Aonuma Tatsuya, Kawabe Jun-ichi, Yuhki Koh-ichi, Takehara Naofumi, Hasebe Naoyuki, Ushikubi Fumitaka	4. 巻 38
2. 論文標題 Prostaglandin E2 mediates the late phase of ischemic preconditioning in the heart via its receptor subtype EP4	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 606 ~ 613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-022-02219-4	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 -

1. 著者名 Matsuo Risa, Kishibe Mari, Horiuchi Kiwamu, Kano Kohei, Tatsukawa Takamitsu, Hayasaka Taiki, Kabara Maki, Iinuma Shin, Eguchi Ryoji, Igawa Satomi, Hasebe Naoyuki, Ishida-Yamamoto Akemi, Kawabe Jun-ichi	4. 巻 2
2. 論文標題 Ninjurin1 Deletion in NG2-Positive Pericytes Prevents Microvessel Maturation and Delays Wound Healing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JID Innovations	6. 最初と最後の頁 100141 ~ 100141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xjidi.2022.100141	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 Kario Kazuomi, Hasebe Naoyuki, Okumura Ken, et al	4. 巻 79
2. 論文標題 Home Blood Pressure Can Predict the Risk for Stroke/Bleeding Events in Elderly Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation From the ANAFIE Registry	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 2696 ~ 2705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19810	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 Inoue Hiroshi, Yamashita Takeshi, Akao Masaharu, et al	4. 巻 80
2. 論文標題 Corrigendum to 'Prospective observational study in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: Rationale and design of the All Nippon AF In the Elderly (ANAFIE) Registry' [Journal of Cardiology 72 (2018) 300?306]	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 375 ~ 376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2022.06.008	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 Naito Ryo, Miyauchi Katsumi, Yasuda Satoshi, Ichishita Ichiro, Fujikura Hisanori, Momomura Shinichi, Uichi, Kagiya Shuntaro, Teragawa Hiroki, Yuge Masaru, Ihiko, Horiuchi Masataka, Nagano Toshihiko, Takaishi Atsushi, Nakamura Yuichi, Komaru Tatsuya, Hosokawa Takeshi, et al AFIRE Investigators	4. 巻 7
2. 論文標題 Rivaroxaban Monotherapy vs Combination Therapy With Antiplatelets on Total Thrombotic and Bleeding Events in Atrial Fibrillation With Stable Coronary Artery Disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JAMA Cardiology	6. 最初と最後の頁 787 ~ 787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamacardio.2022.1561	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 Hasebe Tomomi, Hasebe Naoyuki	4. 巻 45
2. 論文標題 Impact of risk factors related to metabolic syndrome on acute myocardial infarction in younger patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 1447 ~ 1458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-022-00951-y	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 Kitagawa Kazuo, Arima Hisatomi, Yamamoto Yasumasa, et al	4. 巻 45
2. 論文標題 Intensive or standard blood pressure control in patients with a history of ischemic stroke: RESPECT post hoc analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 591 ~ 601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-022-00862-y	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 Katayama Takayuki, Sawada Jun, Takahashi Kae, Yahara Osamu, Hasebe Naoyuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Meta-analysis of cerebrospinal fluid neuron-specific enolase levels in Alzheimer 's disease, Parkinson 's disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Alzheimer's Research Therapy	6. 最初と最後の頁 2330-2340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13195-021-00907-3	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 Nakagawa Naoki, Maruyama Keisuke, Hasebe Naoyuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Utility of Geriatric Nutritional Risk Index in Patients with Chronic Kidney Disease: A Mini-Review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 3688 ~ 3688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13113688	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 Hayasaka Taiki, Takehara Naofumi, Aonuma Tatsuya, Kano Kohei, Horiuchi Kiwamu, Nakagawa Naoki, Tanaka Hiroki, Kawabe Jun-ichi, Hasebe Naoyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Sarcopenia-derived exosomal micro-RNA 16-5p disturbs cardio-repair via a pro-apoptotic mechanism in myocardial infarction in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-98761-8	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 Ho Jean K., Moriarty Frank, Manly Jennifer J., Larson Eric B., Evans Denis A., Rajan Kumar B., Hudak Elizabeth M., Hassan Lamiaa, Liu Enwu, Sato Nobuyuki, Hasebe Naoyuki, Laurin Danielle, Carmichael Pierre-Hugues, NATION Daniel A.	4. 巻 78
2. 論文標題 Blood-Brain Barrier Crossing Renin-Angiotensin Drugs and Cognition in the Elderly: A Meta-Analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 629 ~ 643
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17049	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 Hayasaka Taiki, Kawamura Yuichiro, Kobayashi Yuya, Kitani Yuya, Hontani Misako, Sugiyama Eitaro, Sumitomo Kazuhiro, Tanabe Yasuko, Akasaka Kazumi, Takeuchi Toshiharu, Sato Nobuyuki, Hirasawa Kunihiko, Hasebe Naoyuki	4. 巻 24
2. 論文標題 Back somersault-induced atrioventricular nodal reentrant tachycardia ? A case of a 15-year-old promising gymnast	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology Cases	6. 最初と最後の頁 14 ~ 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jccase.2020.12.004	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 Horiuchi Kiyamu, Kano Kohei, Minoshima Akiho, Hayasaka Taiki, Yamauchi Atsushi, Tatsukawa Takamitsu, Matsuo Risa, Yoshida Yuri, Tomita Yui, Kabara Maki, Nakagawa Naoki, Takehara Naofumi, Hasebe Naoyuki, Kawabe Jun-Ichi	4. 巻 320
2. 論文標題 Pericyte-specific deletion of ninjurin-1 induces fragile vasa vasorum formation and enhances intimal hyperplasia of injured vasculature	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology	6. 最初と最後の頁 H2438 ~ H2447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpheart.00931.2020	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 Sawada Jun, Nakagawa Naoki, Kano Kohei, Saito Tsukasa, Katayama Takayuki, Sawada Takaaki, Momosaki Ken, Nakamura Kimitoshi, Hasebe Naoyuki	4. 巻 60
2. 論文標題 Characteristics of Neurological Symptoms in Adult Japanese Patients with Fabry Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1819 ~ 1826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.6420-20	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 Takahashi Fumihiko, Sawada Jun, Minoshima Akiho, Sakamoto Naka, Ono Toshiyuki, Akasaka Kazumi, Takei Hidehiro, Nishino Ichizo, Hasebe Naoyuki	4. 巻 60
2. 論文標題 Antimitochondrial Antibody-associated Myopathy with Slowly Progressive Cardiac Dysfunction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1141 ~ 1141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.E003-20	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 Takahashi Fumihiko, Sawada Jun, Minoshima Akiho, Sakamoto Naka, Ono Toshiyuki, Akasaka Kazumi, Takei Hidehiro, Nishino Ichizo, Hasebe Naoyuki	4. 巻 60
2. 論文標題 Antimitochondrial Antibody-associated Myopathy with Slowly Progressive Cardiac Dysfunction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1035 ~ 1041
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.5600-20	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 Kawaguchi Satoshi, Hasebe Tomomi, Ohta Hisanobu, Kikuchi Asami, Asanome Akira, Nishiura Takeshi, Sakamoto Naka, Tanabe Yasuko, Takeuchi Toshiharu, Sato Nobuyuki, Kawamura Yuichiro, Hasebe Naoyuki	4. 巻 60
2. 論文標題 Acute Myocardial Infarction in a 17-year-old High-school Girl	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 259 ~ 263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.5437-20	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 -

〔学会発表〕 計0件

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

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