

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590456

研究課題名(和文) アドレノメデュリン-RAMP2・RAMP3システムの破綻が惹起する炎症病態の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the crucial role of Adrenomedullin-Ramp2,Ramp3 system in mouse models of inflammation

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：Ramp2,3 (R2, 3)は、多彩な生理活性を示すアドレノメデュリンの受容体の構成成分である。我々は、R2破綻とR3欠損時の病態モデルで共通に炎症が惹起されることを見出してきた。本研究では、心血管系、腎臓でR2は臓器保護、恒常性機能維持に働き、この機能がR2の基盤的な役割であることを示した。この過程にR3は関与しない。一方、自然免疫細胞では炎症応答はR3のみが関わることを明らかとした。共通の炎症基盤は、R2R3は独立的に機能するが、R2破綻で臓器不全に伴う炎症に対し、周囲のR3発現の自然免疫細胞が抑制調整し、結果、互いに機能を分担し臓器の恒常維持を保持しているのであろうと考えられた。

研究成果の概要(英文)：Receptor-activity-modifying protein (Ramp) 2 or 3 is a part of the Adrenomedullin (AM) receptor. The Ramps became suggested to be important for unique AM function. In this study, the role of Adrenomedullin-Ramp2, Ramp3 system were investigated in inflammatory conditions of the peritoneum and the colon, including pathological conditions of several organs (blood vessel, heart and kidney) by using Ramp2 conditional KO and Ramp3KO mice. It has revealed that Ramp2 is involved in supporting organ function, and Ramp3 plays a crucial role in inflammatory response. These results obtained suggest that the Ramps function independently of each other, however they make a coordinated response for maintaining organ homeostasis.

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 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

強力な血管拡張降圧作用を持つアミノ酸 52 個の血管作動ペプチドとして単離されアドレノメデュリン(AM)遺伝子は、その後の研究から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された。この多様な機能は、AM 受容体 (Mclatchie et al. Nature,1998) を構成する 7 回膜貫通型 G タンパク共役型受容体である CLR (calcitonin receptor like receptor) と、さらに 1 回膜貫通型受容体活性調節タンパク (Receptor activity modifying protein) 2、3 (RAMP2、3) のいずれかと重合する 2 量体が規定すると考えられている。しかしながら詳細な制御機構、特に個体レベルにおける R2・R3 の役割は殆ど不明であった。

我々は独自に作出した一連の AM、R2、R3 ノックアウトマウスの解析から、個体レベルにおいて R2 が主に心血管系の恒常性維持に、R3 が自然免疫応答にと、異なる機能に関与することを世界に先駆けて明らかとし、両者の共通病態として炎症を見出した。AMRAMP システムを臨床応用する際の知識基盤のためにはさらなる詳細な RAMP2 および RAMP3 の動態・機能解明が望まれた。

## 2. 研究の目的

(1) 近年、慢性腎臓病の長期予後予測に血中 AM 濃度が良好なマーカーとなる報告がなされた。そこで先行解析の血管および心臓に続いて、成体の腎臓における R2 の役割を R2 ヘテロ K0 マウスによる各種の腎障害モデルを作出しその病態を解析する。併せて R3 の動態も検討する。

(2) 樹立した R3 K0 マウスを用いて各種の炎症モデルを作出し R3 の役割および R2 の動態を解析する。

(1)(2) を通じて炎症にフォーカスし体内での AM-R2・R3 機能の接点と相互の機能分化様を明らかとする。

## 3. 研究の方法

(1) R2 ヘテロ K0 マウスの腎臓障害モデル作製と解析

RAMP2 K0 マウスは胎生中期に致死である (J. Clin. Invest. 2008)。そこで R2 ヘテロ K0 マウス (以下、HK0) を用いて

Streptozotocin (STZ) モデル、

Tunicamycin (TUN) モデルを作製し、遺伝学的、病理学的、生理学的解析を実施した。治療効果の検討には浸透圧ポンプによる AM 連続投与を試みた。また AM におけるシグナル因子伝達の検討には、培養ヒト近位尿細管上皮細胞 (RPTEC) を用いた。

(2) R3 K0 マウスの炎症モデル作製と解析

先の基盤 C 期間で作製に成功した R3 K0 マウスを用いて、各種の炎症モデル; (1) 盲腸穿孔刺膜炎 (CLP) モデル、LPS 敗血症モデル、

酸化鉄血栓モデル、DSS 誘発大腸炎モデルを作製し、個体レベルにおける遺伝学的、病理学的、生理学的解析を実施した。細胞レベルにおいては、腹腔マクロファージ、骨髄由来好中球、骨髄由来マスト細胞を調整して、細胞生物学的、分子生物学的に解析した。

## 4. 研究成果

(1) 血管内皮細胞特異的 RAMP2 K0 マウス (小山晃英, 博士課程大学院生) および心筋細胞特異的 RAMP2 K0 マウス (吉沢隆浩, 博士課程大学院生) を用いた解析成果は、それぞれ Circulation (2013) 127, 842 と Hypertension (2013) 61, 341 に発表した。重要なことに、AM-RAMP2 系が心血管恒常性維持に必須であることを照明したが、重要な知見として R3 は心血管系において R2 機能を補償しないことが明確となった。

(2) 腎臓における R2 機能の解析 (植竹龍一, 博士課程大学院生 PLoS One. 2014

9(2):e87667.) マウス腎臓において AM および R2 発現は血管、糸球体、尿細管で認められた。R2HK0 および野生型マウスを用いて、先ず STZ モデルを検討した。その結果、近位尿細管で刷子縁破綻を伴う細胞死が、野生型に比べ R2HK0 で有意に認められた。糸球体病変には差異は認められなかった。そのためヒト近位尿細管上皮細胞株である RPTEC を用いてこの現象を検討した。RPTEC にはグルコース類似体である STZ を特異的に取り込む GLUT2 が高発現していた。STZ の投与で小胞体 (ER) ストレスセンサーの 1 つ PERK の活性上昇と、AM 投与を加えると PERK 下流の CHOP 活性化と細胞死の抑制が観察された。そこで ER ストレスを直接惹起する TUN を用いてさらなる詳細な検討を実施した。TUN 投与の R2HK0 では野生型に比べ有意な尿細管細胞の空洞化と ER ストレスマーカー BiP、CHOP の発現亢進を認めた。ごく最近、尿細管特異的 R2K0 マウスを作製し同様の TUN 投与を試みたところ期待通りに、野生型に比べ尿細管特異的 R2K0 の尿細管細胞死の亢進が確認された (unpublished data)。なおこれら解析過程において R3 発現を追跡したが R2 の補償を認めない挙動であった。これらの結果から RAMP2 は腎臓の近位尿細管において ER ストレスならびに細胞死を抑制的制御していることが示唆された。

(3) 炎症モデルによる RAMP3 遺伝子 K0 マウスの解析と R2 動態

先行解析から RAMP3 K0 マウスは AM K0 および RAMP2 K0 マウスと異なり胎生致死を起こさず成体となること。RAMP3K0、RAMP2HK0 マウス系統を樹立したところ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い、つまり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 R2 および R3 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 R2 および R3 は異なる機能に關与していること示す重要な知見を得ていた。発現解析の結果、R3 は免疫系の細胞で高いこと、炎症現象時にその発現が亢進すること、CLP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 RAMP3 KO の腹腔マクロファージでの細胞機能の低下を認めた。そこで炎症に注目し各種の炎症モデルで、R3 の機能と R2 の関わりを検討を試みた。

先ず CLP マウス処理数を増やして詳細に解析した。その結果、KO群は野生群より約 20% 差で生存率が落ちることを再確認した。加えて R3KO と異なり CLP-R2HKO マウスの生存率は野生型と差異が無いことも見いだした。R3KO での要因を探求するため CLP 処理マウス腹腔液を調べたところ、野生型に比べ腹腔内細胞数の減少、細菌数およびエンドトキシン量の増加が認められた。さらに腹腔内細胞群（マクロファージ、好中球、肥満細胞）の各種炎症関連遺伝子の動態を経時的検討したところ、TNF $\alpha$ , IL6, IL1b 等の炎症サイトカインの動態に特に差異は認められなかったが、腹腔内細胞群の iNOS, Elane, MPO 等の殺菌活性は R3KO で減少傾向が認められた。つまり CLP-R3KO では腹腔内細菌のクリアランス能の低下が生じていること、それは炎症に關連する細胞；マクロファージ、好中球、肥満細胞の機能低下による可能性が示唆された。この普遍性を調べるために CLP 加えて LPS 敗血症モデル、DSS 大腸炎モデル、酸化鉄血栓モデルを検討した。その結果、LPS 敗血症は CLP 同等の結果をもたらした。DSS 大腸炎モデルでは R3 発現亢進と R2 発現減少、生存差、病態重篤差を認めた。酸化鉄血栓モデルでは、現状の解析範囲では特に野生型と差異は認められなかった。以上から R3 機能は、R2 機能とは独立的に作動し少なくとも自然免疫系細胞での炎症現象の応答に關わっていると考えられた。

**まとめ：**心血管系の恒常性機能維持につづいて腎臓においても R2 遺伝子は臓器保護、恒常性機能維持に重要な働きを持っていることを示した。この過程には R3 機能は關与しない。一方、R3 機能は、少なくとも自然免疫系細胞での炎症現象の応答に關わっている。この過程には R2 機能は關与しない。我々は両者の解析の過程で R2 機能破綻と R3 欠損時の病態モデルで共通病態に炎症を觀察している。この現象を説明するモデルとして R2 破綻で惹起される臓器機能不全に伴う炎症刺激動態に対して、周囲（浸潤）の R3 が発動する自然免疫細胞が抑制調整し互いに恒常維持を保持しているのではないかと現在、考えている。更なる検証が必要であり解析を続けている。

#### 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 10 件)

- (1) Uetake R, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Iesato Y, Yoshizawa T, Koyama T, Yang L, Toriyama Y, Yamauchi A, Igarashi K, Tanaka M, Kuwabara T, Mori K, Yanagita M, Mukoyama M, Shindo T. Adrenomedullin-RAMP2 system suppresses ER stress-induced tubule cell death and is involved in kidney protection. *PLoS One*. 2014; 9(2): e87667. (査読有)
- (2) 植竹龍一、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、吉沢隆浩、小山晃英、家里康弘、Yang L、鳥山祐一、山内啓弘、五十嵐恭子、田中愛、新藤隆行；血管内皮細胞のアドレノメデュリン-RAMP2 システムは、小胞体ストレス誘導性細胞死を抑制し、腎保存的に働く *血管* Vol36 2013 P89-93 (査読なし)
- (3) Shindo T, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Shimoyama N, Iinuma N, Arai T, Miyagawa S. Regulation of adrenomedullin and its family peptide by RAMP system-lessons from genetically engineered mice. *Curr Protein Pept Sci*. 2013;14 (5): 347-357. (査読有)
- (4) Koyama T, Ochoa-Callejero L, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Iinuma N, Arai T, Yoshizawa T, Iesato Y, Lei Y, Uetake R, Okimura A, Yamauchi A, Tanaka M, Igarashi K, Toriyama Y, Kawate H, Adams RH, Kawakami H, Mochizuki N, Martínez A, Shindo T. Vascular endothelial adrenomedullin-RAMP2 system is essential for vascular integrity and organ homeostasis. *Circulation*. 2013 19;127 (7): 842-853 (査読有)
- (5) Yoshizawa T, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Iesato Y, Koyama T, Uetake R, Yang L, Yamauchi A, Tanaka M, Toriyama Y, Igarashi K, Nakada T, Kashihara T, Yamada M, Kawakami H, Nakanishi H, Taguchi R, Nakanishi T, Akazawa H, Shindo T. Novel regulation of cardiac metabolism and homeostasis by the adrenomedullin receptor activity modifying protein 2 system. *Hypertension*. 2013; 61(2): 341-351 (査読有)
- (6) Yang L, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Yoshizawa T, Koyama T, Iesato Y, Uetake R, Yamauchi A, Tanaka M, Toriyama Y, Igarashi K, Shindo T. Endogenous CGRP protects against neointimal hyperplasia following wire-induced vascular injury. *J Mol Cell Cardiol*. 2013; 59: 55-66 (査読有)
- (7) Iesato Y, Toriyama Y, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Yoshizawa T, Koyama T, Uetake R, Yang L, Yamauchi A, Tanaka M, Igarashi K, Murata T, Shindo T. Adrenomedullin-RAMP2 system is crucially involved in retinal

angiogenesis. Am J Pathol. 2013; 182 (6): 2380-2390 (査読有)

- (8) 吉沢隆浩、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、荒居琢磨、小山晃英、家里康弘、Yang L、植竹龍一、山内啓弘、田中愛、川上速人、中西広樹、田口良、新藤隆行；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機構。血管 Vol14 2012 P153-157 (査読なし)
- (9) Arai T, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Tinuma N, Iesato Y, Koyama T, Yoshizawa T, Uetake R, Yamauchi A, Yang L, Kawate H, Ogawa S, Kobayashi A, Miyagawa S, Shindo T. Induction of LYVE-1/stabilin-2-positive liver sinusoidal endothelial-like cells from embryoid bodies by modulation of adrenomedullin-RAMP2 signaling. Peptides. 2011; 32 (9):1855-1865 (査読有)
- (10) 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 L、植竹龍一、五十嵐恭子、鳥山祐一、沖村綾乃、山内啓弘、田中愛、新藤隆行；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。血管 Vol14 2011 P33-36 (査読なし)

〔学会発表〕(計 38 件)

- (1) 2011年4月第84回日本内分泌学会神戸 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心機能維持。吉沢隆浩、桜井敬之、神吉昭子、市川優佳、小山晃英、植竹龍一、楊磊、川上速人、中西広樹、田口良、中西豪、新藤隆行
- (2) 2011年7月 内分泌サマーセミナー 仙台 Role of Adrenomedullin-RAMP2 system for vascular endothelial function Teruhide Koyama, Takayuki Sakurai, Akiko Kamiyoshi, Yuka Shindo, Takuma Arai, Yasuhiro Iesato, Lei Yang, Takahiro Yoshizawa, Ryuichi Uetake, Akihiro Yamauchi, Megumu Tanaka, Takayuki Shindo
- (3) 2011年7月第43回日本動脈硬化学会総会 札幌 Regulation of vascular endothelial integrity by adrenomedullin-RAMP2 system. Teruhide Koyama, Takayuki Sakurai, Akiko Kamiyoshi, Yuka Shindo, Takuma Arai, Yasuhiro Iesato, Lei Yang, Takahiro Yoshizawa, Ryuichi Uetake, Ayano Okimura, Akihiro Yamauchi, Megumu Tanaka, Takayuki Shindo.
- (4) 2011年8月第75回日本循環器学会 Regulation of Vascular Integrity by Adrenomedullin-RAMP2 System Teruhide Koyama, Takayuki Sakurai, Akiko Kamiyoshi, Takuma Arai, Yuka Shindo, Takahiro Yoshizawa, Ryuichi Uetake, Lei Yang, Ayano Okimura, Akihiro Yamauchi, Megumu Tanaka, Takayuki Shindo

- (5) 2011年8月第75回日本循環器学会 横浜 Adrenomedullin-RAMP2 signaling is essential for cardiac metabolism and homeostasis Takahiro Yoshizawa, Takayuki Sakurai, Akiko Kamiyoshi, Yuka Shindo, Hisaka Kawate Teruhide Koyama, Ryuichi Uetake Lei Yang, Akihiro Yamauchi, Ayano Okimura, Megumu Tanaka, Hayato Kawakami, Hiroki Nakanishi, Ryou Taguchi, Tsuyoshi Nakanishi, Takayuki Shindo
- (6) 2011年8月第75回日本循環器学会 横浜 Novel metabolic regulations by adrenomedullin-RAMP2 system Akiko Kamiyoshi Takayuki Sakurai, Yuka Shindo, Teruhide Koyama, Takahiro Yoshizawa, Ryuichi Uetake, Lei Yang, Ayano Okimura, Akihiro Yamauchi, Megumu Tanaka, Hisaka Kawate, Tsuyoshi Nakanishi, Takayuki Shindo
- (7) 2011年11月 American Heart Association, Scientific Sessions 2011 オーランド Novel metabolic regulations by adrenomedullin-RAMP2 system Akiko Kamiyoshi, Takayuki Sakurai, Yuka Shindo, Teruhide Koyama, Takahiro Yoshizawa, Ryuichi Uetake, Lei Yang, Akihiro Yamauchi, Megumu Tanaka, Hisaka Kawate, Tsuyoshi Nakanishi, Takayuki Shindo
- (8) 2011年11月 American Heart Association, Scientific Sessions 2011 オーランド Adrenomedullin-RAMP2 system regulates vascular endothelial integrity. Teruhide Koyama, Takayuki Sakurai, Akiko Kamiyoshi, Yuka Shindo, Takuma Arai, Takahiro Yoshizawa, Lei Yang, Ryuichi Uetake, Akihiro Yamauchi, Megumu Tanaka, Takayuki Shindo
- (9) 2011年11月 American Heart Association, Scientific Sessions 2011 オーランド Adrenomedullin-RAMP2 system is essential for cardiac homeostasis. T. Yoshizawa, T. Sakurai, A. Kamiyoshi, Y. Shindo, H. Kawate, T. Koyama, R. Yang, L. Yang, A. Yamauchi, M. Tanaka, K. Igarashi, H. Kawakami, H. Nakanishi, R. Taguchi, T. Nakanishi, T. Shindo
- (10) 2011年11月 第15回日本心血管内 分泌代謝学会 大阪 アドレノメデュリン-RAMP2 システムは血管恒常性維持に 必須である Adrenomedullin-RAMP2 system is essential for maintenance of vascular homeostasis 小山晃英、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、吉沢隆浩、楊磊、植竹龍一、山内啓弘、田中愛、新藤隆行
- (11) 2011年11月 第15回日本心血管内 分泌代謝学会 大阪 アドレノメデュリン-RAMP2 系の血管新生作用と腹部大 動脈瘤における病態生理学的意義 Angiogenic effect of adrenomedullin-RAMP2 system and its pathophysiological roles in Abdominal Aortic Aneurysm 田中愛、沖村綾乃、小山晃英、桜井敬之、神吉昭子、吉沢隆浩、

- 揚磊、植竹龍一、山内啓弘、新藤隆行
- (12) 2011年11月 第15回日本心血管内  
分泌代謝学会 大阪 アドレノメデュ  
リン-RAMP2 系による心恒常性維持作用  
吉沢隆浩、桜井敬之、神吉昭子、市川優  
佳、小山晃英、川上速人、中西広樹、田  
口良、中西豪、新藤隆行
- (13) 2011年11月第15回日本心血管内分  
泌代謝学会 大阪 慢性腎臓病におけ  
るアドレノメデュリン-RAMP2 システム  
の病態生理学的意義の解明 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  
楊磊、新藤隆行
- (14) 2011年12月 The 28th Annual  
Meeting of the International Society  
for Heart Research Japanese Section  
東京 Novel regulation of cardiac  
metabolism and homeostasis by  
adrenomedullin-RAMP2 system  
Takahiro Yoshizawa, Takayuki Sakurai,  
Akiko Kamiyoshi, Yuka Shindo,  
Teruhide Koyama, Ryuichi Uetake, Lei  
Yang, Akihiro Yamauchi, Megumu Tanaka,  
Kyoko Igarashi, Hayato Kawakami,  
Hiroki Nakanishi, Ryou Taguchi,  
Tsuyoshi Nakanishi, Takayuki Shindo
- (15) 2011年12月 The 19th Annual  
Meeting of the Japanese Vascular  
Biology and Medicine Organization The  
1st Asia-Pacific Vascular Biology  
Meeting 東京 Adrenomedullin-RAMP2  
system, as a novel regulator of  
vascular endothelial integrity  
Teruhide Koyama, Takayuki Sakurai,  
Akiko Kamiyoshi, Yuka Shindo, Takuma  
Arai, Yasuhiro Iesato, Lei  
Yang, Takahiro Yoshizawa, Ryuichi  
Uetake, Akihiro Yamauchi, Megumu  
Tanaka, Kyoko Igarashi, Yuichi  
Toriyama, Takayuki Shindo
- (16) 2012年2月 第41回日本心臓管作  
動物質学会 ポスター 秋田 慢性腎  
臓病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、神吉明子、河手久香、  
新藤優佳、荒居琢磨、吉沢隆浩、小山晃  
英、家里康弘、楊磊、鳥山佑一、山内啓  
弘、五十嵐恭子、田中愛、新藤隆行
- (17) 2012年3月 第76回 日本循環器学  
会 福岡 Roles of  
Adrenomedullin-RAMP2 System in  
Cardiac Mitochondrial Metabolism and  
Homeostasis Takahiro Yoshizawa,  
Takayuki Sakurai, Akiko Kamiyoshi,  
Yuka Shindo, Teruhide Koyama, Ryuichi  
Uetake, Lei Yang, Akihiro Yamauchi,  
Megumu Tanaka, Kyoko Igarashi, Hayato  
Kawakami, Hiroki Nakanishi, Ryo  
Taguchi, Tsuyoshi Nakanishi, Takayuki  
Shindo
- (18) 2012年3月第76回 日本循環器学  
会 福岡 Pathophysiological  
Significance of Adrenomedullin-RAMP2  
System in Chronic Kidney Disease  
Ryuichi Uetake, Takayuki Sakurai,  
Akiko Kamiyoshi, Yuka Shindo, Hisaka  
Kawate, Takuma Arai, Yasuhiro Iesato,  
Takahiro Yoshizawa, Teruhide Koyama,  
Akihiro Yamauchi, Takayuki Shind
- (19) 2012年3月第76回 日本循環器学  
会 福岡 Vascular Integrity  
Regulated by AM-RAMP2 System  
Contributes to Organ Protection  
Teruhide Koyama, Takayuki Sakurai,  
Akiko Kamiyoshi, Yuka Shindo, Takuma  
Arai, Yasuhiro Iesato, Yang Lei,  
Takahiro Yoshizawa, Ryuichi Uetake,  
Akihiro Yamauchi, Megumu Tanaka,  
Kyoko Igarashi, Yuichi Toriyama,  
Takayuki Shind
- (20) 2012年4月 第85回日本内分泌  
学会 名古屋 心アドレノメデュリン  
-RAMP2 システムによる心恒常性維持及  
び臓器保護作用 吉沢隆浩、桜井敬之、  
神吉昭子、新藤優佳、小山晃英、植竹  
龍一、楊磊、川上速人、新藤隆
- (21) 2012年7月 第21回日本がん転移  
学会 広島 アドレノメデュリン-  
RAMP2 システムの腫瘍血管新生における  
意義 田中愛、小山晃英、桜井敬之、神  
吉昭子、家里康弘、楊磊、吉沢隆浩、植  
竹龍一、谷口俊一郎、新藤隆行
- (22) 2012年7月 第44回日本動脈硬  
化学会 福岡 The maintenance of  
vascular homeostasis regulated by  
Adrenomedullin-RAMP2 system Teruhide  
Koyama, Takayuki Sakurai, Akiko  
Kamiyoshi, Yuka Shindo, Yasuhiro  
Iesato, Yang Lei, Takahiro Yoshizawa,  
Ryuichi Uetake, Akihiro Yamauchi,  
Megumu Tanaka, Kyoko Igarashi, Yuichi  
Toriyama, Takayuki Shindo
- (23) 2012年7月 第44回日本動脈  
硬化学会 福岡 The significance of  
pathological angiogenesis in  
abdominal aortic aneurysm by  
adrenomedullin-RAMP2 system Megumu  
Tanaka, Ayano Okimura, Teruhide  
Koyama, Takayuki Sakurai,  
Akiko Kamiyoshi, Yuka Shindo, Takuma  
Arai, Yasuhiro Iesato, Lei Yang,  
Takahiro Yoshizawa, Ryuichi Uetake,  
Akihiro Yamauchi, Takayuki Shindo
- (24) 2012年9月 第35回 日本高血圧  
学会 総会 Vascular Endothelial  
Adrenomedullin-RAMP2 System is  
Essential for Vascular Integrity and  
Organ Homeostasis Teruhide Koyama,  
Laura Ochoa-Callejero, Takayuki  
Sakurai, Akiko Kamiyoshi, Yuka  
Ichikawa-Shindo, Nobuyoshi Inuma,  
Takuma Ara, Takahiro Yoshizawa,  
Yasuhiro Iesato, Yang Lei, Ryuichi  
Uetake, Ayano Okimura, Akihiro  
Yamauchi, Megumu Tanaka, Kyoko  
Igarashi, Yuichi Toriyama, Hisaka  
Kawate, Ralf H. Adams, Hayato Kawakami,  
Naoki Mochizuki, Alfredo Martínez,  
Takayuki Shindo
- (25) 2012年10月 第29回国際心臓研究  
学会 (ISHR) 日本部会 総会 福岡  
Pathophysiological significance of  
Adrenomedullin-RAMP2 system in

- chronic kidney disease Ryuichi Uetake, Takayuki Sakurai, Akiko Kamiyoshi, Yuka Shindo, Hisaka Kawate, Yasuhiro Iesato, Takahiro Yoshizawa, Teruhide Koyama, Lei Yang, Yuichi Toriyama, Akihiro Yamauchi, Kyoko Igarashi, Megumu Tanaka, Takayuki Shindo
- (26) 2012年11月 第16回 日本心血管内分代謝学会(CVEM2012) 東京 慢性腎臓病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 河手久香 荒居琢磨 家里康弘 吉沢隆浩 小山晃英 新藤隆行
- (27) 2012年11月 第16回 日本心血管内分代謝学会 アドレノメデュリンによる心臓ミトコンドリア保護作用 Adrenomedullin protects the heart against doxorubicin induced cardiomyopathy 吉沢隆浩、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、小山晃英、植竹龍一、楊磊、新藤隆行
- (28) 2012年11月第16回 日本心血管内分代謝学会 腫瘍血管新生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 Pathophysiological roles of AM-RAMP2 system in tumor angiogenesis Megumu Tanaka, Teruhide Koyama, Takayuki Sakurai, Akiko Kamiyoshi, Yasuhiro Iesato, Takahiro Yoshizawa, Yang Lei, Ryuichi Uetake, Akihiro Yamauchi, Takayuki Shindo
- (29) 2012年12月第8回日本ミトコンドリア学会 東京 心臓における薬物誘発性ミトコンドリア障害に対するアドレノメデュリンの病態生理学的意義 吉沢隆浩、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、小山晃英、植竹龍一、新藤隆行
- (30) 2013年1月 第42回 日本心臓血管作動物質学会 奈良 アドレノメデュリン-RAMP2 システムの代謝制御における役割 神吉昭子、桜井敬之、新藤優佳、小山晃英、吉沢隆浩、楊磊、家里康弘、植竹龍一、山内啓弘、五十嵐恭子、鳥山佑一、田中 愛、河手久香、新藤隆行
- (31) 2013年1月第42回 日本心臓血管作動物質学会 奈良 アドレノメデュリン-RAMP2 システムは、小胞体ストレス誘導性細胞死を抑制し、腎保護的に働く 植竹龍一、桜井敬之、神吉昭子、河手久香、新藤優佳、吉沢隆浩、小山晃英、家里康弘、楊磊 鳥山佑一、山内啓弘、五十嵐恭子、田中愛、新藤隆行
- (32) 2013年3月 第77回 日本循環器学会 横浜 Metabolic Regulations by Adrenomedullin-RAMP2 System Akiko Kamiyoshi, Takayuki Sakurai, Yuka Shindo1, Hisaka Kawate, Teruhide Koyama, Takahiro Yoshizawa, Yang Lei, Yasuhiro Iesato, Ryuichi Uetake, Akihiro Yamauchi, Kyoko Igarashi, Yuichi Toriyama, Megumu Tanaka, Takayuki Shindo.
- (33) 2013年3月第77回 日本循環器学会 横浜 Pathophysiological significance of Adrenomedullin-RAMP2 system in chronic kidney disease Ryuichi Uetake, Takayuki Sakurai, Akiko Kamiyoshi, Yuka Shindo, Hisaka Kawate, Yasuhiro Iesato, Takahiro Yoshizawa, Teruhide Koyama, Lei Yang, Yuichi Toriyama, Akihiro Yamauchi, Kyoko Igarashi, Megumu Tanaka, Takayuki Shindo
- (34) 2013年4月 第86回 日本内分泌学会 仙台 慢性腎臓病におけるアドレノメデュリン-RAMP2 系の病態生理学的意義の解明 植竹龍一、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、楊磊、吉沢隆浩、小山晃英、新藤隆行
- (35) 2013年4月 第86回 日本内分泌学会 仙台 アドレノメデュリン-RAMP2 システムの代謝制御における意義 神吉昭子、桜井敬之、新藤優佳、小山晃英、吉沢隆浩、楊磊、家里康弘、植竹龍一、山内啓弘、五十嵐恭子、鳥山祐一、田中愛、河手久香、新藤隆行
- (36) 2013年4月 International Symposium of Aldosterone and Related substances in Hypertension 仙台 Adrenomedullin-RAMP2 system suppresses ER stress-induced cell death and works for kidney protection Ryuichi Uetake, Takayuki Sakurai, Akiko Kamiyoshi, Yuka Shindo, Hisaka Kawate, Yasuhiro Iesato, Takahiro Yoshizawa, Teruhide Koyama, Motoko Yanagida, Takayuki Shindo
- (37) 2013年11月 第8回 臨床ストレス応答学会 松本 アドレノメデュリン-RAMP2 システムは、小胞体ストレス誘導性細胞死を抑制し、腎保護的に働く 植竹龍一、桜井敬之、神吉昭子、河手久香、新藤優佳、吉沢隆浩、小山晃英、家里康弘、楊磊 鳥山佑一、山内啓弘、五十嵐恭子、田中愛、柳田素子、新藤隆行
- (38) 2013年11月 第17回 日本心血管内分代謝学会 大阪 脂肪細胞の代謝制御におけるアドレノメデュリン-RAMP2 システムの意義 神吉昭子、桜井敬之、新藤優佳、楊磊、植竹龍一、山内啓弘、五十嵐恭子、田中 愛、河手久香、新藤隆行

〔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