

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390195

研究課題名(和文) p53依存性老化シグナル活性化による生活習慣病発症機序の解明

研究課題名(英文) A role of p53-induced senescence in life style-related disease

## 研究代表者

南野 徹 (Minamino, Tohru)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：90328063

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：肥満や糖尿病、心不全といった生活習慣病は加齢とともに増加する。その病態生理の共通項として、慢性炎症や代謝不全などが重要である。細胞老化という現象は、当初は培養細胞で観察されたが、加齢とともに老化細胞が臓器に蓄積することがわかってきた。p53は細胞老化を制御する最も重要な分子であるが、今回の我々の研究によって、様々な加齢関連疾患、例えば糖尿病や血管老化、心不全の発症・進展に関与していることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：The prevalence of obesity, diabetes and heart failure increases with aging, and there is evidence that these age-related disorders share common pathologic features such as chronic low-grade inflammation and systemic metabolic dysfunction. Cellular senescence was initially discovered by in vitro studies, but it is now widely accepted that this process also occurs in vivo with aging. The p53 signaling pathway has a central role in the regulation of cellular senescence, and our study indicates that cellular senescence has a causative role in the progression of age-related disorders, such as diabetes, vascular aging, and heart failure.

研究分野：循環器内科

キーワード：老化 p53 生活習慣病

### 1. 研究開始当初の背景

加齢に伴って、糖尿病や動脈硬化、高血圧などの生活習慣病の罹患率が増加し、その結果、虚血性心疾患や脳卒中の発症の基盤病態となっている。また加齢に伴い、認知症・神経変性疾患などの中枢性神経系疾患やがんなどもその有病率が増加し、現代の高齢化社会の大きな課題となっている。さらに、組織の再生能力も低下し、様々な疾患の病態を悪化させるとともに、効果的な再生医療の障壁となっている。しかし、加齢がどのようにしてこれらの疾患を増加させるのかについては明らかとなっていない。

### 2. 研究の目的

加齢や過食による生活習慣病の発症には、何らかの神経・液性因子による臓器間シグナルネットワークと、それによって制御される組織のp53依存性細胞老化シグナル活性化に伴う組織の機能不全が重要な役割を果たしていることが明らかとなってきた。そこで本研究では、細胞老化シグナルによって制御される生活習慣病の病態生理を解明し、次世代の治療法の開発を目指す。

### 3. 研究の方法

近年、循環器疾患の発症基盤として、糖尿病やメタボリック症候群といった代謝性疾患が重要視されている。これらの疾患では、肥満に伴う内臓脂肪の蓄積と、それによって惹起されるインスリン抵抗性を惹起するのか、また、加齢に伴ってこれらの疾患が増えるのはなぜかといったことについては明らかとなっていない。一方、糖尿病患者ではテロメアの短縮が亢進していることが報告されており、細胞老化シグナルと糖尿病の発症の関連性が示唆されている。そこで我々は、テロメアの短縮しているテロメラーゼノックアウトマウスを用いてp53依存性の細胞老化シグナルと糖尿病の関係について調べることとした。その結果、このマウスでは、脂肪が老化するとともに慢性炎症が亢進し、悪玉アディポカインの産生が増加することによって、糖尿病発症に至っていることがわかった。2型糖尿病モデルマウスの脂肪においてもp53依存性の老化シグナルが活性化しており、慢性炎症の亢進や炎症性アディポカインの産生増加などを認めた。脂肪組織のみでp53を欠失させることによって脂肪の老化を阻害してみると、テロメラーゼノックアウトマウスや2型糖尿病モデルマウスの脂肪組織における慢性炎症は抑制され、インスリン抵抗性は改善したことから、脂肪の老化シグナルが慢性炎症（悪玉アディポカインの産生増加）を介して全身のインスリン抵抗性に関与していると考えられた。

これらの解析の過程において我々は、高カロリー食による2型糖尿病モデルマウスにおいて、血管内皮細胞においてもp53依存性細胞老化シグナルの活性化が認められる

ことを観察した。その意義について検証するため、血管内皮特異的p53欠失マウスに高カロリー食負荷2型糖尿病モデルマウスを作製することによって、糖尿病の病態生理における血管内皮細胞におけるp53依存性細胞老化シグナル活性化の重要性について検討することとした。予備実験の結果、血管内皮特異的p53欠失マウスにおいては、エネルギー消費が亢進し体重の増加が抑制されていること、骨格筋への糖取り込みが亢進していること、インスリン感受性や耐糖能が改善していることなどを観察している。今後はこれらの結果の再現性を確認するとともに、そのメカニズムについて検討を加えていく。

### 4. 研究成果

高血糖や脂質代謝異常などの糖尿病の病態が、血管内皮細胞においてDNAダメージの一因になることを以前我々は報告した。今回さらなる解析を行った結果、ヒト血管内皮細胞を高グルコースならびにパルミチン添加環境で培養するとp53蛋白の発現が上昇することが分かった。またp53の主要な標的分子であるp21も転写レベル・蛋白レベルともに発現が亢進していた。同様に高脂肪高蔗糖食を投与したマウスの大動脈において、p53・p21の発現が亢進していることも判明した。さらにこのp53活性化が微小血管においても認められるかを確認するために、肺・骨格筋から血管内皮細胞を抽出した。表面抗原を用いてCD31陽性CD45陰性の細胞群を選択的に単離して解析したところ、高カロリー食を負荷したマウスの血管内皮細胞では通常食マウスと比較して有意にp53の発現が上昇していることが分かった。

糖代謝における血管内皮細胞p53の役割を評価するため、我々は血管内皮細胞特異的p53ノックアウトマウス(EC-p53KO: Endothelial cell specific p53 knock out; Tie2-Cre; *Trp53*<sup>loxP/loxP</sup>)を作成した。このマウスは通常食飼育下ではコントロールマウスと同等の体重・糖代謝機能であったが、高カロリー食を負荷すると食餌摂取量には変化がないにもかかわらず有意に体重増加・脂肪蓄積が抑えられた。またインスリン感受性・耐糖能異常・高インスリン血症もコントロールマウスより改善しており、肝臓・骨格筋・内臓脂肪において組織インスリン感受性の指標であるAktのリン酸化を評価したところEC-p53KOマウスの方が良好な結果であった。さらにインスリン抵抗性と関連する脂肪組織での炎症性サイトカイン発現も、コントロールマウスに比べEC-p53KOマウスにおいて抑えられていることも分かった。次に我々はエネルギー消費に着目し代謝ケージでの評価を行ったところ、深部体温・活動量には変化がない一方でEC-p53KOマウスの酸素消費量が亢進していることが明らかとなった。これに加え、エネルギー消費器官である骨格筋・褐色脂肪組織への糖取り込みも

EC-p53KO マウスで亢進していた。以上の結果から、高カロリー・食負荷時に活性化する血管内皮 p53 を抑制することにより、エネルギー消費が亢進し肥満・脂肪蓄積が抑えられることで糖代謝異常が改善すると考えられた。

一方で、この実験に用いた Tie2-Cre マウスは血管内皮細胞以外にも血球系などへの影響が報告されていることから、我々は異なる血管内皮細胞特異的プロモーターである Pdgfb を用いたノックアウトマウス Pdgfb-Cre-ER; *Trp53<sup>loxP/loxP</sup>* を作成した。Pdgfb は発生の段階により骨格筋や Pericyte においても発現が認められるが、タモキシフェンを用いた誘導システムによって Pdgfb-Cre-ER は血管内皮特異的に作動するとされ、我々の実験系でも血管内皮細胞において強く p53 ノックアウトが確認できた。Pdgfb-Cre-ER; *Trp53<sup>loxP/loxP</sup>* にも同様に高カロリー・食負荷を与え代謝機能を評価したところ、Tie2-Cre; *Trp53<sup>loxP/loxP</sup>* と同じく体重減少・インスリン抵抗性/耐糖能改善が認められた。

我々は次に血管内皮細胞での p53 の抑制が酸素消費量を増加させるメカニズムについて解析を行った。マウスにおけるエネルギー消費器官として、褐色脂肪細胞と骨格筋に着目した。褐色脂肪細胞は電子伝達系で蓄積したプロトン脱共役させ熱に変換する器官であるが、EC-p53KO マウスでは重量や脂肪組織形態、熱産生遺伝子である *Ucp1* の発現等に有意な差を認めなかった。骨格筋は安静時・活動時ともにエネルギー消費に大きく関与している。これまでの報告で、骨格筋でのミトコンドリア生合成を増加させることでエネルギー消費量が増え食餌性肥満を抑えることが知られている。我々は EC-p53KO マウスで認められる骨格筋の特徴について詳細に検討した。

p53 活性化が関連する様々な機能異常の中に、一酸化窒素(NO)の合成低下がある。NO は血管拡張や血管新生の機能のほか、ミトコンドリア生合成を司ることが報告されている。そこで我々は、p53 による eNOS 機能抑制が骨格筋での酸素消費に影響していると仮説を立てた。まず eNOS リン酸化レベルをマウス大動脈で調べたところ、高カロリー食で低下しており EC-p53KO マウスではこの変化が改善していた。NO は *Pgc-1 $\alpha$*  の発現を介してミトコンドリア生合成を導くとされているため、これに関連する因子すなわち *Pgc-1 $\alpha$*  とその転写ターゲットである *Nrf-1*・*Tfam* を評価した。p53 を過剰発現した血管内皮細胞を骨格筋細胞と共培養を行ったところ、血管内皮細胞で eNOS のリン酸化が低下するとともに骨格筋細胞での *Pgc-1 $\alpha$* ・*Nrf-1*・*Tfam* の発現が低下していた。In vivo においても、高カロリー食を負荷したマウスの骨格筋で *Pgc-1 $\alpha$*  の発現が低下しておりミトコンドリアの量的指標である DNA 量も低下していることが分かった。EC-p53KO マウ

スではこれらの変化が有意に改善しており血管内皮細胞 p53 に依存した変化であることが証明された。

さらに血管内皮細胞 p53 と eNOS の関連を調べるため、血管内皮細胞 p53 と eNOS のダブルノックアウトマウスを作成した。このマウスに高カロリー・食負荷を与えると、EC-p53KO で見られた *Pgc-1 $\alpha$*  発現ならびにミトコンドリア DNA 量の増加はキャンセルされ、糖代謝機能の改善も消失した。以上のことから、血管内皮細胞 p53 によるエネルギー消費量の変化は eNOS 活性を負に制御することで生じたミトコンドリア生合成の阻害であることが明らかとなった。

これまでに eNOS のプロモーター領域に p53 結合エレメントがあることが知られており、p53 により抑制的に転写調節されると報告されていた。しかし今回の我々のマウスモデルでは、p53 の活性化によって総蛋白量には変化を認めずリン酸化レベルに有意な差がみられた。したがって、転写調節とは異なるメカニズムが存在すると考え検証を行った。eNOS リン酸化に関わる上流因子を評価したところ、ヒト血管内皮細胞において p53 は Akt のリン酸化を抑制していることが分かった。過去の報告をもとに p53 の転写標的因子の中から Akt リン酸化を負に制御する PTEN と PHLDA3 について評価を引き続き行った。これらの因子はガン細胞において p53 との関連が報告されていたが、いずれも血管内皮細胞においても p53 により転写が亢進することが我々の実験から明らかになった。さらに p53 による Akt-eNOS リン酸化制御に関わっているか評価するために siRNA を用いた実験を行ったところ、PTEN のノックダウンによってのみ p53 依存性のリン酸化抑制がキャンセルされた。したがって、血管内皮細胞 p53 は PTEN の転写調節を介して Akt-eNOS 経路のリン酸化を抑制していることが明らかとなった。

これまでの報告で *Pgc-1 $\alpha$*  は骨格筋において糖輸送分子 *Glut4* の発現を上昇させることが知られている。高カロリー・食負荷での EC-p53KO マウスではコントロールマウスで悪化していた糖取り込みが改善していたため、我々は *Glut4* の関連を考え評価を行った。しかしながら骨格筋における *Glut4* の転写には有意な差を認めなかった。そこで血流から血管内皮細胞を介して骨格筋へ糖を輸送するメカニズムを考えた。*Glut1* は血管内皮細胞に発現する糖輸送分子の1つであり、ガン細胞において p53 によって発現が抑えられていることが知られている。今回培養血管内皮細胞で評価を行ったところ、p53 によって *Glut1* の転写が抑制されていることが分かった。そこで2層式の培養皿をもちいて糖分子の輸送実験を行うことにした。2層を隔てた面に物質が移動できる多数の穴があいた器具を使用しここに血管内皮細胞を敷き詰め、上層にのみアイソトープ標識を施したグ

ルコース分子を添加してその移動を観察した。その結果、高血糖状態で培養した血管内皮細胞ではグルコースの移動が低下しており、これがp53依存性であることが分かった。さらに Glut1 をノックダウンした血管内皮細胞では糖輸送が著しく低下し p53 依存性の糖輸送変化が消失したことから、血管内皮細胞 p53 は Glut1 の抑制を介して糖分子の輸送を制御していることが示唆された。

この機能をマウス生体内で評価するために、Glut1 をノックアウトする実験を行った。EC-p53KO マウスとコントロールマウスに Glut1 をノックアウトする siRNA 試薬を静注して骨格筋への糖取り込みを評価したところ、高カロリー-負荷時に見られていた糖取り込み改善が見られなくなった。よって生体内においても血管内皮細胞 p53 は Glut1 を介して糖取り込みを制御していることが明らかとなった。

DNA ダメージを認識し活性化される p53 は、常時転写されるとともにストレス非存在下では速やかに分解される機構のもとで制御されている。これを司る分子が Mdm2 と Mdm4 である。我々はこのメカニズムを用いて p53 過剰発現マウスを作成した。前述の Pdgfb-Cre-ER マウスと交配して血管内皮細胞特異的 Mdm4 ノックアウトマウス (EC-Mdm4 KO; Pdgfb-Cre-ER; Mdm4<sup>loxP/loxP</sup>) を作成、高カロリー-負荷を行って評価を行ったところ、このマウスでは血管内皮細胞において p53 が過剰発現されておりコントロールマウスと比較して eNOS リン酸化低下・Pgc-1 $\alpha$  転写抑制・Glut1 発現低下が確認された。このマウスの代謝機能を評価した結果、EC-p53KO とは反対にインスリン感受性・耐糖能異常の悪化がみられ、脂肪蓄積の増加ならびに肥満が悪化することが分かった。以上の結果より、血管内皮細胞での p53 活性化は骨格筋への糖取り込み・ミトコンドリア生合成の障害を促進し脂肪蓄積や炎症惹起を起こすことで肥満とそれに関わる代謝異常を増悪させることが我々の研究から明らかとなった。

## 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 32 件)

- Sumida T, Naito AT, Nomura S, Nakagawa A, Higo T, Hashimoto A, Okada K, Sakai T, Ito M, Yamaguchi T, Oka T, Akazawa H, Lee JK, Minamino T, Offermanns S, Noda T, Botto M, Kobayashi Y, Morita H, Manabe I, Nagai T, Shiojima I, Komuro I. Complement C1q-induced activation of  $\beta$ -catenin signalling causes hypertensive arterial remodelling. Nat Commun. 2015 Feb 26;6:6241. 査読あり
- Suzuki H, Kayama Y, Sakamoto M, Iuchi H, Shimizu I, Yoshino T, Katoh D, Nagoshi T, Tojo K, Minamino T, Yoshimura M, Utsunomiya K. Arachidonate 12/15-lipoxygenase-induced inflammation and oxidative stress are involved in the development of Diabetic Cardiomyopathy. Diabetes 2014;64:618-630. 査読あり
- Ito TK, Yokoyama M, Yoshida Y, Nojima A, Kassai H, Oishi K, Okada S, Kinoshita D, Kobayashi Y, Fruttiger M, Aiba A, Minamino T. A crucial role for CDC42 in senescence-associated inflammation and atherosclerosis. PLoS One 2014; 9: e102186. 査読あり
- Kitada K, Nakano D, Ohsaki H, Hitomi H, Minamino T, Yatabe J, Felder RA, Mori H, Masaki T, Kobori H, Nishiyama A. Hyperglycemia causes cellular senescence via a SGLT2- and p21-dependent pathway in proximal tubules in the early stage of diabetic nephropathy. J Diabetes Complications 2014; 28: 604-11. 査読あり
- Yoshida Y, Hayashi Y, Suda M, Tateno K, Okada S, Moriya J, Yokoyama M, Nojima A, Yamashita M, Kobayashi Y, Shimizu I, Minamino T. Notch signaling regulates the lifespan of vascular endothelial cells via a p16-dependent pathway. PLoS One 2014; 9: e100359. 査読あり
- Yokoyama M, Nakagomi A, Moriya J, Shimizu I, Nojima A, Yoshida Y, Ichimiya H, Kamimura N, Kobayashi Y, Ohta S, Fruttiger M, Lozano G, Minamino T. Inhibition of endothelial p53 improves metabolic abnormalities related to dietary abesity. Cell Rep 2014; 7: 1691-1703. 査読あり
- Maida Y, Yasukawa M, Okamoto N, Ohka S, Kinoshita K, Totoki Y, Ito TK, Minamino T, Nakamura H, Yamaguchi S, Shibata T, Masutomi K. Involvement of TERT in heterochromatin maintenance. Mol Cell Biol 2014; 34 :1576-93. 査読あり
- Katsuomi G, Shimizu W, Watanabe H, Noda T, Nogami A, Ohkubo K, Makiyama T, Takehara N, Kawamura Y, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Makita N, Minamino T. Efficacy of

- bepidil to prevent ventricular fibrillation in severe form of early repolarization syndrome. *Int J Cardiol* 2014; 172: 519-522. 査読あり
9. Sato A, Watanabe H, Sonoda K, Chinushi M, Tsuda T, Izumi D, Furushima H, Minamino T. Augmentation of the J wave by rapid pacing in a patient with vasospastic angina. *Int J Cardiol* 2014; 172: e111-3. 査読あり
  10. Kashimura T, Kodama M, Watanabe T, Tanaka K, Hayashi Y, Ohno Y, Obata H, Ito M, Hirono S, Hanawa H, Minamino T. Relative refractoriness of left ventricular contraction underlies human tachycardia-induced mechanical and electrical alternans. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014; 37: 197-206. 査読あり
  11. Kawashima H, Takatori H, Suzuki K, Iwata A, Yokota M, Suto A, Minamino T, Hirose K, Nakajima H. Tumor suppressor p53 inhibits systemic autoimmune diseases by inducing regulatory T cells. *J Immunol* 2013; 191: 3614-3623. 査読あり
  12. Ozasa Y, Akazawa H, Qin Y, Tateno K, Ito K, Kudo-Sakamoto Y, Yano M, Yabumoto C, Naito AT, Oka T, Lee JK, Minamino T, Nagai T, Kobayashi Y, Komuro I. Notch activation mediates angiotensin II-induced vascular remodeling by promoting the proliferation and migration of vascular smooth muscle cell. *Hypertens Res* 2013; 36: 859-865. 査読あり
  13. Shimizu I, Yoshida Y, Moriya J, Nojima A, Uemura A, Kobayashi Y, Minamino T. Semaphorin-induced inflammation contributes to insulin resistance in dietary obesity. *Cell Metab* 2013; 18: 491-504. 査読あり
  14. Bezzina CR., Barc J, Mizusawa Y, Ann Remme C, Gourraud J-B, Simonet F, Verkerk AO, Schwartz PJ, Crotti L, Dagradi F, Guicheney P, Fressart V, Leenhardt A, Antzelevitch C, Bartkowiak S, Schulze-Bahr E, Zumhagen S, Behr ER, Bastiaenen R, Tfelt-Hansen J, Salling Olesen M, Käåb S, Beckmann BM, Weeke P, Watanabe H, Endo N, Minamino T, Horie M, Ohno S, Hasegawa K, Makita N, Nogami A, Shimizu W, Aiba T, Froguel P, Balkau B, Lantieri O, Wiese C, Weber D, Wolswinkel R, Coronel R, Boukens BJ, Charpentier E, Chatel S, Despres A, Gros F, Kyndt F, Lecointe S, Lindenbaum P, Portero V, Violleau J, Gessler M, Tan HL, Roden D, Christoffels VM, Le Marec H, Wilde AA, Probst V, Schott J-J, Dina C, Redon R. Common variants at the SCN5A/SCN10A and HEY2 loci predispose to Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death. *Nat Genet* 2013; 45: 1044-1049. 査読あり
  15. Nojima A, Yamashita M, Yoshida Y, Shimizu I, Ichimiya H, Kamimura N, Kobayashi Y, Ohta S, Naoaki I, Minamino T. Haploinsufficiency of Akt1 prolongs the lifespan of mice. *PLoS One* 2013; 8: e69178. 査読あり
  16. Watanabe H, Minamino T. Role of mutations in L-type calcium channel genes in Brugada syndrome, early repolarization syndrome, and idiopathic ventricular fibrillation associated with right bundle branch block. *Circ J* 2013; 77: 1689-90. 査読あり
  17. Sato A, Chinushi M, Izumi D, Furushima H, Minamino T. Malfunction of cardiac resynchronization therapy due to subsequent fracture of the ring and tip conductors of a co-radial left ventricular bipolar lead. *Intern Med* 2013; 52: 1189-93. 査読あり
  18. Watanabe T, Hanawa H, Suzuki T, Jiao S, Yoshida K, Ogura M, Ohno Y, Hayashi Y, Ito M, Kashimura T, Obata H, Sato A, Ozawa T, Kodama M, Sakuraba H, Minamino T. A mutant mRNA expression in an endomyocardial biopsy sample obtained from a patient with a cardiac variant of Fabry disease caused by a novel acceptor splice site mutation in the invariant AG of intron 5 of the  $\alpha$ -galactosidase A gene. *Intern Med* 2013; 52: 777-80. 査読あり
  19. Watanabe H, van der Werf C, Roses-Noguer F, Adler A, Sumitomo N, Veltmann C, Rosso R, Bhuiyan ZA, Bikker H, Kannankeril PJ, Horie M, Minamino T, Viskin S, Knollmann BC, Till J, Wilde AA. Effects of flecainide on exercise-induced ventricular arrhythmias and recurrences in genotype-negative patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2013; 10: 542-7. 査読あり
  20. Watanabe H, Ohkubo K, Watanabe I, Matsuyama TA, Ishibashi-Ueda H, Yagihara N, Shimizu W, Horie M,

- Minamino T, Makita N. SCN5A mutation associated with ventricular fibrillation, early repolarization, and concealed myocardial abnormalities. *Int J Cardiol* 2013; 165: e21-3. 査読あり
21. Tomita K, Teratani T, Suzuki T, Oshikawa T, Yokoyama H, Shimamura K, Nishiyama K, Mataka N, Irie R, Minamino T, Okada Y, Kurihara C, Ebinuma H, Saito H, Shimizu I, Yoshida Y, Hokari R, Sugiyama K, Hatsuse K, Yamamoto J, Kanai T, Miura S, Hibi T. p53/p66Shc-mediated signaling contributes to the progression of non-alcoholic steatohepatitis in humans and mice. *J Hepatol* 2012; 57: 837-843. 査読あり
22. Okada S, Yokoyama M, Toko H, Tateno K, Moriya J, Shimizu I, Nojima A, Ito T, Yoshida Y, Kobayashi Y, Katagiri H, Minamino T, Komuro I. Brain-derived neurotrophic factor protects against cardiac dysfunction after myocardial infarction via a central nervous system-mediated pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 1902-1909. 査読あり
23. Naito AT, Sumida T, Nomura S, Liu ML, Higo T, Nakagawa A, Okada K, Sakai T, Hashimoto A, Hara Y, Shimizu I, Zhu W, Toko H, Katada A, Akazawa H, Oka T, Lee JK, Minamino T, Nagai T, Walsh K, Kikuchi A, Matsumoto M, Botto M, Shiojima I, Komuro I. Complement C1q activates canonical wnt signaling and promotes age-related phenotypes. *Cell* 2012; 149: 1298-1313. 査読あり
24. Yasuda N, Akazawa H, Ito K, Shimizu I, Kudo-Sakamoto Y, Yabumoto C, Yano M, Yamamoto R, Ozasa Y, Minamino T, Naito AT, Oka T, Shiojima I, Tamura K, Umemura S, Nemer M, Komuro I. Agonist-independent constitutive activity of angiotensin II receptor promotes cardiac remodeling in mice. *Hypertension* 2012; 59: 627-633. 査読あり
25. Shimizu I, Yoshida Y, Katsuno T, Tateno K, Okada S, Moriya J, Yokoyama M, Nojima A, Ito T, Zechner R, Komuro I, Kobayashi Y, Minamino T. p53-induced adipose tissue inflammation is critically involved in the development of insulin resistance in heart failure. *Cell Metab* 2012; 15: 51-64. 査読あり
26. Nakano D, Lei B, Kitada K, Hitomi H, Kobori H, Mori H, Deguchi K, Masaki T, Minamino T, Nishiyama A. Aldosterone does not contribute to renal p21 expression during the development of angiotensin II-induced hypertension in mice. *Am J Hypertens* 2012; 25: 354-358. 査読あり
- 〔学会発表〕(計 36 件)
1. Minamino T. Lifespan regulatory system as a potential therapeutic target for cardiovascular disease. International Association of Gerontology and Geriatrics 2013/6/23-27 Seoul ( Korea )
  2. Minamino T. Role of senescence-associated inflammation in lifestyle-related disease. ISHR 2013 2013/6/29 San Diego ( USA )
  3. Minamino T. Role of cellular aging signals in cardiovascular and metabolic disease. BCVS 2013 2013/7/22-24 Las Vegas ( USA )
  4. Minamino T. Aging and cardiovascular disease. American Heart Association International Forum, 2012 Scientific Session. 2012/11/4 Los Angels ( USA )
- 〔図書〕(計 98 件)
1. 須田将吉、南野 徹 第 1 章転写因子 第 13 節 p53 「疾患モデルの作製と利用-脂質代謝異常と関連疾患」尾池雄一、佐々木雄彦、村上 誠編 エル・アイ・シー株式会社 2015;上巻:131-136
- 〔産業財産権〕
- 出願状況 (計 0 件)
  - 取得状況 (計 0 件)
- 〔その他〕
- ホームページ  
新潟大学循環器内科 HP  
<http://www.med.niigata-u.ac.jp/car/>
- 6 . 研究組織
- (1)研究代表者  
南野 徹 ( Minamino, Tohru )  
新潟大学・医歯学系・教授  
研究者番号 : 90328063