

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293183

研究課題名(和文) アンジオポイエチン 1 を介した血管成熟化と特異化の分子機構の解明

研究課題名(英文) Angiopoietin-1-mediated vascular development and maturation in the developing heart

研究代表者

中岡 良和 (NAKAOKA, YOSHIKAZU)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・部長

研究者番号：90393214

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000 円

研究成果の概要(和文)：心臓を栄養する冠血管内皮の起源は明らかでなかった。我々は心筋細胞由来のangiopoietin-1(Ang1)の心臓での役割を検討した。心筋細胞特異的Ang1欠損マウスでは心外膜直下の冠静脈の形成のみが特異的に障害されて、一層内側の冠動脈形成には影響が見られなかった。心筋由来のAng1が静脈洞内皮を心房・心室内へと心外膜直下に遊走させて冠血管網を形成させることを明らかにした。また、ES細胞由来Flk1陽性内皮前駆細胞に対してVEGF, cAMPとともにAng1を作用させると静脈化させる作用があることも明らかにした。以上より、心筋細胞の分泌するAng1は冠静脈形成に必須であることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：The origin and developmental mechanisms underlying coronary vessels are not fully elucidated. Here we examined the role of myocardium-derived angiopoietin-1 (Ang1) for coronary vessel formation in the developing heart. Cardiomyocyte-specific Ang1 deletion results in defective formation of the subepicardial coronary veins, but had no significant effect on the formation of intramyocardial coronary arteries. The endothelial cells (ECs) of the sinus venosus (SV) are heterogeneous population, composed of APJ-positive and APJ-negative ECs. Among these, the APJ-negative ECs migrate from the SV into the atrial and ventricular myocardium in Ang1-dependent manner. In addition, Ang1 may positively regulate venous differentiation of the subepicardial APJ-negative ECs in the heart. Consistently, in vitro experiments show that Ang1 indeed promotes venous differentiation of the immature ECs. Taken together, these data indicate that myocardial Ang1 is essential for coronary vein formation.

研究分野：循環器内科学

キーワード：angiopoietin-1 冠静脈 静脈洞 内皮細胞 血管形成 静脈分化

1. 研究開始当初の背景

我々は、これまで増殖因子の *neuregulin-1* と *angiopoietin-1* (Ang1) を介した心筋細胞内皮細胞間のパラクラインシグナルネットワークが成体の心臓機能維持で重要な役割を担うことを見出した (Nakaoka et al. *J. Clin Invest.* 117: 1771-1781, 2007)。左記の研究過程で、特に心筋細胞が分泌する Ang1 が心臓の血管形成過程に重要だと仮説を立てて、心筋特異的 Ang1 欠損マウスを作製した。その結果、心筋細胞由来の Ang1 は胎生期における冠血管形成で重要な役割を担う可能性を示唆する結果を得た。そこで、今回は心筋細胞由来の Ang1 の胎生期の心臓での血管新生における役割を明らかにすることに焦点を当てて本研究を進めることとした。

2. 研究の目的

本研究は、心筋細胞の分泌する Ang1 の機能を明らかにするとともに、未成熟内皮細胞に対する役割も明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

- (1) *Ang1^{fllox}* マウスの作成と α -MHC-Cre トランスジェニックマウスの交配による心筋特異的 Ang1 欠損(Ang1CKO)マウスの作製と胎生致死表現型の解析: Ang1CKO マウスは胎生 E12.5-14.5 で致死を呈したため、その心臓の表現型を免疫組織化学的に解析した。
- (2) Ang1CKO マウスの心臓で欠損する冠血管の動静脈の種類の同定: Ang1CKO マウスの心臓で欠損する冠血管の動静脈の特定のため、動脈内皮細胞で *lacZ* 遺伝子を発現する *EphrinB2-lacZ* ノックインマウス、静脈内皮特異的に *lacZ* 遺伝子を発現する *EphB4-lacZ* ノックインマウスと Ang1CKO マウスを交配して検討した。更に、静脈マーカーについては APJ と COUP-TFII の発現もそれぞれホールマウント免疫染色と *in situ* hybridization 法により検討を行った。また、コントロールマウスと Ang1CKO マウスで冠動脈造影をインク注入により施行し、冠動脈形成の検討も行った。
- (3) Ang1CKO マウスの心臓での遺伝子発現解析: Ang1CKO マウスの心臓で発現する遺伝子発現を特に動静脈マーカーに着目して qRT-PCR 法で解析を行った。
- (4) *Tie2-lacZ* ノックインマウスを用いた器官培養系での Ang1 の静脈洞の内皮遊走作用の検討: Red-Horse らが 2010 年に冠血管の起源の 1 つとして静脈洞があることを報告していたため、静脈洞内皮が心筋由来 Ang1 依存性に心臓内へ遊走するか否かを検討した。E10.5 で野生型(*Tie2-lacZ* ノックイン)

マウス由来の静脈洞と心房を単離して、E10.5 の心室と心外膜を野生型マウスと Ang1CKO マウスから単離して、両者を密接させて *in vitro* 器官培養を 3 日間行って心筋由来 Ang1 が静脈洞の内皮細胞を心室筋側への遊走に必須か否かを検討した。

- (5) ES 細胞由来 Flk1(VEGFR2)陽性血管内皮前駆細胞での Ang1 の静脈特異化作用の検討: 内皮細胞が動脈内皮へと分化する際の増殖因子シグナルは VEGF や Notch シグナルなどが知られる。静脈化を決定する増殖因子は未同定である。京都大学再生医科学研究所の山下潤先生らと共同研究により、ES 細胞由来 Flk1(VEGFR2)陽性血管内皮前駆細胞で VEGF+cAMP 添加によって内皮細胞の動脈化を促進する系で実験を行った³。ES 細胞由来 Flk1 陽性血管内皮前駆細胞に VEGF+cAMP 添加条件へと更に Ang1 活性化アナログの COMP-Ang1 を添加することによる静脈分化への影響を検討した。

4. 研究成果

- (1) Ang1CKO マウス心臓の免疫組織化学による解析: 内皮細胞に対する抗 CD31 抗体でホールマウント免疫染色を行って、冠血管形成について検討を行った。その結果、表層に野生型では観察される心臓表面に走行する CD31 陽性血管が Ang1CKO マウスでは消失していた (図 1A-D)。

これらのサンプルを切片化してさらに検討すると、興味深いことに 2 層の CD31 陽性冠血管の外側 (心外膜直下) の冠静脈と考えられる血管が Ang1CKO マウスでは心臓背側から側壁にかけて特異的に欠損していることが明らかとなった (図 1E-F)。一方、これまでに CD31 陽性血管の内側 (心筋層内) の血管は冠動脈であると以前報告されているが^{2,4}、この分布にはコントロールと Ang1CKO マウスの間で差を認めなかった (図 1 下段)。以上より、心筋から分泌される Ang1 は冠血管形成、特に冠静脈の形成に必須であ

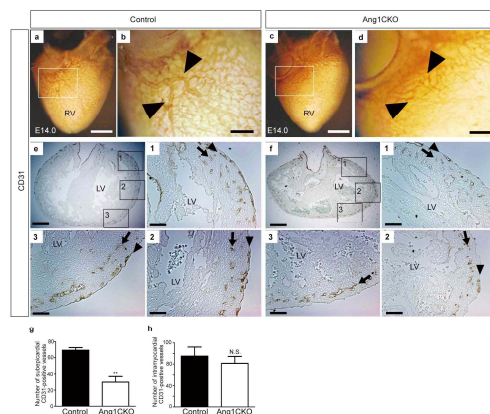


図1 CD31による免疫染色像

る可能性が示唆された。

- (2) Ang1CKO マウスの心臓で欠損する冠血管の動静脈の種別の同定：静脈マーカーの APJ の発現をホールマウント免疫染色法で検討すると、野生型 (control) マウスでは心外膜直下に APJ 陽性血管像が観察されたが、Ang1CKO マウスでは欠損していた (図 2a-d: ホールマウント免疫染色像、e-h: その切片像、q: 定量結果)。また、静脈内皮特異的に *lacZ* 遺伝子を発現する *EphB4-lacZ* ノックインマウスと Ang1CKO マウスとを交配して X-gal 染色を行った所、心外膜直下の LacZ 陽性血管が control マウスでは見られたが Ang1CKO マウスでは欠損していた (図 2i-l: 定量結果)。更に、静脈分化に必須とされる転写因子 COUP-TFII 遺伝子発現を *in situ* hybridization で検討すると、心外膜直下に COUP-TFII 陽性血管が control マウスでは見られたが Ang1CKO マウスでは欠損していた (図 2m-p, s: 定量結果)。以上より、Ang1CKO マウスでは冠静脈が欠損し、心筋由来 Ang1 が冠静脈形成に必須であることが示された。

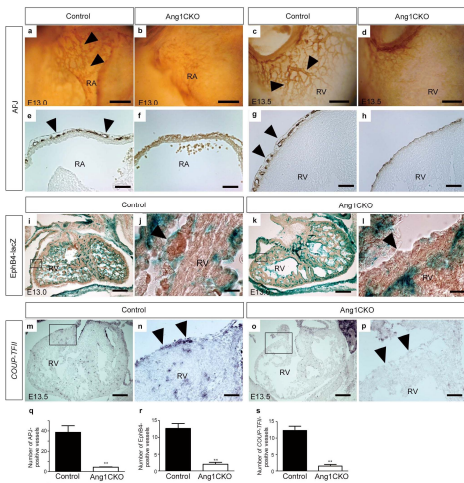


図2 静脈マーカーの発現

次に Ang1CKO マウスでの冠動脈形成の異常の有無を検討した。インクを大動脈より注入する冠動脈造影を施行すると、冠動脈の形成には野生型と Ang1CKO マウスの間で有意な差は見られなかった (図 3a-d)。更に、動脈内皮特異的に *lacZ* 遺伝子を発現する

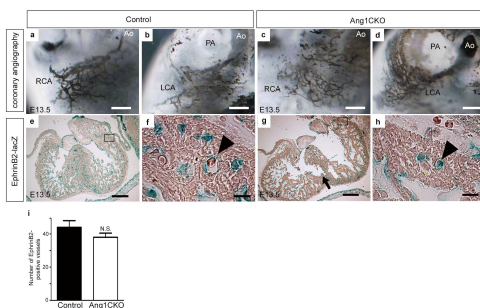


図3 冠動脈形成にはAng1CKOマウスは異常を呈さない

EphrinB2-lacZ ノックインマウスと Ang1CKO マウスとを交配して、X-gal 染色により動脈の異常の有無を検討した所、心筋層内の LacZ 陽性血管は野生型 (control) でも Ang1CKO マウスでも同様に観察され、特に差は見られなかった (図 3e-h: X-gal 染色結果、i: 定量結果)。以上より、Ang1CKO マウスは冠動脈形成には異常を示さず、冠静脈形成のみ特異的に欠損することが示された。

- (3) Ang1CKO マウスの心臓での遺伝子発現解析：上記 (1) (2) の実験結果を qRT-PCR による遺伝子発現検討でも検証を行った。静脈マーカーの *APJ*, *EphB4*, *COUP-TFII* は Ang1CKO マウスで control マウスと比較して有意に低下していた (図 4a-c)。一方、動脈マーカーの *Efnb2*, *Nrp1*, *Dll4* の発現は Ang1CKO マウスと control マウスで有意な変化は見られなかった (図 4d-f)。図 2、図 3、図 4 の実験結果を合わせると、心筋由来 Ang1 は冠静脈形成に必須であるが、冠動脈形成には必要では

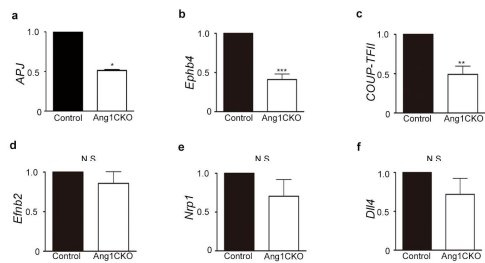


図4 冠静脈マーカー遺伝子はAng1CKOマウスで有意に発現が低下していた

ないことが確認された。

- (4) *Tie2-lacZ* ノックインマウスを用いた器官培養系での Ang1 の静脈洞の内皮遊走作用の検討：E10.5 の *Tie2-lacZ* ノックインマウスを X-gal 染色すると非常に強い染色像が静脈洞内皮に観察された (図 5a,b)。2010 年に右心房に接する静脈洞から内皮が心臓内へ進入して冠血管形成に関わる起源であることが報告された (Red-Horse et al. *Nature*. 2010;464:549-553)。我々の結果をもとに、Red-Horse らの実験方法を参考にして E10.5 の control マウスから心室と心外膜を単離して、E10.5 の *Tie2-lacZ* ノックインマウスから単離した静脈洞と心房と密着させて器官培養した。その結果、Tie2 陽性 (X-gal 染色陽性) 内皮

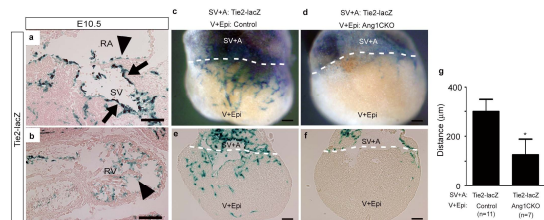


図5 心室筋由来Ang1はTie2陽性静脈洞内皮を心臓へと誘引する

細胞は control マウス由来の心室へと進入が観察されたが、Ang1CKO マウスから単離した心室と心外膜には Tie2 陽性内皮細胞の進入は見られなかった。よって、心室筋由来 Ang1 は静脈洞の Tie2 陽性内皮細胞に対する誘因作用（遊走促進作用）を有することが示された（図 5c-f: X-gal 染色像、g 定量結果）。

- (5) ES 細胞由来 Flk1(VEGFR2)陽性血管内皮前駆細胞での Ang1 の静脈特異化作用の検討：ES 細胞由来 Flk1(VEGFR2)陽性血管内皮前駆細胞に VEGF+cAMP 添加すると動脈内皮マーカー EphrinB2 の発現が誘導されることが報告されている（Yamashita JK et al. *Nature*. 2000;408:92-96）。この条件に Ang1 活性化アナログ COMP-Ang1 を添加するとその発現誘導は抑制されて（data not shown）静脈マーカー COUP-TFII の発現は誘導がなされた（図 6a-c）。qRT-PCR による遺伝子発現でも同様の傾向が COUP-TFII と APJ の両方で観察された（図 6d,e）。

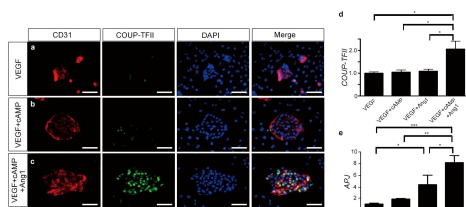


図6 Flk1陽性未分化内皮前駆細胞をAng1はVEGFと共同で静脈分化させる

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）

- Arita Y, Nakaoka Y*, Otsuki M, Higuchi K, Hashimoto-Kataoka T, Yasui T, Masaki T, Ohtani T, Kishimoto T, Yamauchi-Takahara K, Komuro I, Sakata Y. Cytokine storm after cessation of tocilizumab in a patient with refractory Takayasu arteritis. *Int J Cardiol*. 2015 Mar 28;187:319-321. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.399. (*corresponding author) (査読有)
- Han S, Lee SJ, Kim KE, Lee HS, Oh N, Park I, Ko E, Oh SJ, Lee YS, Kim D, Lee S, Lee DH, Lee KH, Chae SY, Lee JH, Kim SJ, Kim HC, Kim S, Kim SH, Kim C, Nakaoka Y, He Y, Augustin HG, Hu J, Song PH, Kim YI, Kim P, Kim I, Koh GY. Amelioration of sepsis by TIE2 activation-induced vascular protection. *Sci Transl Med*. 2016 Apr 20;8(335):335ra55. doi: 10.1126/scitranslmed.aad9260.9. (査読有)
- Furuta K, Yoshida Y, Ogura S, Kurahashi T, Kizu T, Maeda S, Egawa M, Chatani N, Nishida K, Nakaoka Y, Kiso S, Kamada Y, Takehara T. Gab1 adaptor protein acts as a gatekeeper to balance hepatocyte death and proliferation during acetaminophen-induced liver injury in mice. *Hepatology*. 2016 Apr;63(4):1340-55. doi: 10.1002/hep.28410. Epub 2016 Jan 22. (査読有)
- Cherif M., Caputo M, Nakaoka Y, Angelini G, Ghorbel M. Gab1 Is Modulated by Chronic Hypoxia in Children with Cyanotic Congenital Heart Defect and Its Overexpression Reduces Apoptosis in Rat Neonatal Cardiomyocytes. *BioMed Research International*. 2015 (2015), Article ID 718492 (8 pages) <http://dx.doi.org/10.1155/2015/718492>. Epub 2015 May 19. (査読有)
- Hashimoto-Kataoka T, Hosen N, Sonobe T, Arita Y, Yasui T, Masaki T, Minami M, Inagaki T, Miyagawa S, Sawa Y, Murakami M, Kumanogoh A, Yamauchi-Takahara K, Okumura M, Kishimoto T, Komuro I, Shirai M, Sakata Y, Nakaoka Y*. Interleukin-6/interleukin-21-signaling axis is critical in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 May 19; 112(20): E2677-86. doi: 10.1073/pnas.1424774112. Epub 2015 May 4. (*corresponding author) (査読有)
- Terao C, Matsumura T, Yoshifuji H, Maejima Y, Nakaoka Y, Takahashi M, Amiya E, Tamura N, Nakajima T, Origuchi T, Matsukura M, Kochi Y, Ogimoto A, Yamamoto M, Takahashi H, Nakayama S, Saito K, Wada Y, Narita I, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Omura K, Atsumi T, Tanemoto K, Miyata T, Kuwana M, Komuro I, Tabara Y, Ueda A, Isobe M, Mimori T, Matsuda F. Takayasu arteritis and ulcerative colitis-high concurrence ratio and genetic overlap. *Arthritis & Rheumatol*. 2015 May; 67(8): 2226-2232. doi: 10.1002/art.39157. (査読有)
- Kizu T, Yoshida Y, Furuta K, Ogura S, Egawa M, Chatani N, Hamano M, Takemura T, Ezaki H, Kamada Y, Nishida K, Nakaoka Y, Kiso S, Takehara T. Loss of Gab1 adaptor protein in hepatocytes aggravates experimental liver fibrosis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 308(7):G613-24, 2015. doi: 10.1152/ajpgi.00289.2014. Epub 2015 Jan 23 (査読有)
- Arita Y, Nakaoka Y*, Matsunaga T, Kidoya H, Yamamizu K, Arima Y, Hashimoto-Kataoka T, Ikeoka K, Yasui T, Masaki T, Yamamoto K, Higuchi K, Park

- JS, Shirai M, Nishiyama K, Yamagishi H, Otsu K, Kurihara H, Minami T, Yamauchi-Takahara K, Koh GY, Mochizuki N, Takakura N, Sakata Y, Yamashita JK, Komuro I. Myocardium-derived angiopoietin-1 is essential for coronary vein formation in the developing heart. *Nature Communications* 2014 Jul 29; 5: 4552. doi: 10.1038/ncomms5552. (*corresponding author) (査読有)
9. Park DY, Lee J, Park I, Choi D, Lee S, Song S, Hwang Y, Hong KY, Nakaoka Y, Makinen T, Kim P, Alitalo K, Hong YK, Koh GY. Lymphatic regulator PROX1 determines Schlemm's canal integrity and identity. *J. Clin Invest.* 2014; 124(9): 3960-74. doi: 10.1172/JCI75392. Epub 2014 Jul 25. (査読有)
 10. Lee J, Park DY, Park do Y, Park I, Chang W, Nakaoka Y, Komuro I, Yoo OJ, Koh GY. Angiopoietin-1 suppresses choroidal neovascularization and vascular leakage. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Apr 7;55(4):2191-9. doi: 10.1167/iovs.14-13897. (査読有)
 11. 中岡良和. Neureguilin-1/ErbB シグナルの心血管系における生理機. 医学のあゆみ. 2014; 250 : 200-206 (査読無)
 12. 中岡良和. 大型血管炎の標準治療 . M odern Physician ~ 臨床医のための血管炎の知識 up-to-date. 2014; 34: 1034-1039. (査読無)
 13. 中岡良和. 野本論文に対する Editorial Comment-難治性高安動脈炎に対する抗 IL-6 レプター抗体 Tocilizumab の有効性について. 心臓. 2014. 46 ; 1592-1593. (査読無)
 14. Lee J, Kim KE, Choi DK, Jang JY, Jung JJ, Kiyonari H, Shioi G, Chang W, Suda T, Mochizuki N, Nakaoka Y, Komuro I, Yoo OJ, Koh GY. Angiopoietin-1 guides directional angiogenesis through integrin $\alpha\beta 5$ signaling for recovery of ischemic retinopathy. *Sci Transl Med.* 2013 Sep 18;5(203):203ra127. doi: 10.1126/scitranslmed.3006666. (査読有)
 15. Nakaoka Y*, Higuchi K, Arita Y, Otsuki M, Yamamoto K, Hashimoto-Kataoka T, Yasui T, Ikeoka K, Ohtani T, Sakata Y, Shima Y, Kumanogoh A, Yamauchi-Takahara K, Tanaka T, Kishimoto T, Komuro I. Tocilizumab for the Treatment of the Patients with Refractory Takayasu Arteritis. *Int Heart J.* 54, 406-411, 2013 (*corresponding author) (査読有)
 16. Nakaoka Y*, Komuro I. Gab docking proteins in cardiovascular disease, cancer, and inflammation. *Int J Inflamm.* 2013; 2013:141068. doi: 10.1155/2013/141068. Epub 2013 Jan 22. (*corresponding author) (査読有)
 17. Rodriguez-Araujo G, Nakagami H, Hayashi H, Mori M, Shiuchi T, Minokoshi Y, Nakaoka Y, Takami Y, Komuro I, Morishita R, Kaneda Y. Alpha-synuclein elicits glucose uptake and utilization in adipocytes through the Gab1/PI3K/Akt transduction pathway. *Cell Mol Life Sci.* 70(6):1123-33, 2013; doi: 10.1007/s00018-012-1198-8. Epub 2012 Nov 3. (査読有)
- [学会発表](計 19 件)
1. 中岡良和. 第 21 回日本遺伝子治療学会学術集会(血管生物医学学会合同シンポジウム・血管生物学のフロンティア) 「Interleukin-6/interleukin-21 signaling axis in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension」 2015 年 7 月 25 日大阪国際会議場
 2. 中岡良和. 日本 NO 学会アフタヌーンセミナー 「炎症制御で血管病を治療する」 (2015 年 6 月 27 日千里ライフサイエンスセンター)
 3. 中岡良和. 日本血管生物医学学会春季特別シンポジウム 「Angiopoietin-1 derived from myocardium is essential for coronary vein formation in the developing heart」 (2015 年 5 月 13 日大阪大学微生物病研究所谷口記念講堂)
 4. 中岡良和. 日本循環器学会 会長特別企画シンポ・心臓の発生と再生 発表タイトル 「The Role of Angiopoietin-1 in Coronary Venogenesis in the Developing Heart」 (大阪国際会議場 2015 年 4 月 25 日)
 5. 片岡崇弘, 中岡良和, 白井幹康, 小室一成, 坂田泰史. IL-6はTh17反応とM2極性化を介して肺高血圧を促進する: 第2回日本肺高血圧学会・第3回日本肺循環学会 (2014年10月4日、大手町サンケイプラザ)
 6. 中岡良和. 難治性高安動脈炎に対するトシリズムブによるinterleukin-6阻害療法による治療の試み: 第62回日本心臓病学会学術集会(2014年9月26日、仙台国際センター)
 7. Nakaoka Y. Interleukin-6 promotes hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension through Th17 response and alternative activation of macrophages. 8th International Kloster Seon Meeting(2014年9月20日~9月23日.Kloster Seon)
 8. Arita.Y, Nakaoka Y, Yamashita JK, Komuro I. Angiopoietin-1 derived from myocardium has a critical role for coronary vein formation in the developing heart. 8th International Kloster Seon Meeting(2014年

- 9月20日～9月23日、Kloster Seon)
9. Nakaoka Y. The role of angiotensin-1 in coronary vessel formation in the developing heart. 第18回国際血管生物学 (IVBM2014).(2014年4月14日、京都みやこめッセ)
 10. 中岡良和. 難治性高血圧動脈炎に対するトシリズムの安全性と有効性の検討. 第111回日本内科学会総会(2014年4月9日、東京国際フォーラム)
 11. Hashimoto-Kataoka T, Nakaoka Y., Sonobe T, Hosen N, Arita Y, Yasui T, Ikeoka K, Masaki T, Inagaki T, Yamauchi-Takahara K, Shirai M, Komuro I. Blockade of interleukin-6 signaling might be a promising therapeutic option for pulmonary arterial hypertension via regulating Th17 cell differentiation. 第78回日本循環器学会学術集会 (2014年3月22日、東京国際フォーラム)
 12. Nakaoka Y., Kaori Higuchi, Yoh Arita, Taku Yasui, Kuniyasu Ikeoka, Takeshi Masaki, Tomohito Ohtani, Keiko Yamauchi-Takahara, Yasushi Sakata, Issei Komuro. Tocilizumab Ameliorates Vascular Inflammation and Clinical Symptoms in the Patients with Takayasu Arteritis Refractory to Glucocorticoids. 第78回日本循環器学会学術集会(2014年3月21日、東京国際フォーラム)
 13. 中岡良和. 心臓における冠血管発生. 第13回日本再生医療学会総会(2014年3月4日、国立京都国際会館)
 14. Hashimoto-Kataoka T, Nakaoka Y., Sonobe T, Higuchi K, Arita Y, Yasui T, Ikeoka K, Masaki T, Yamauchi-Takahara K, Shirai M, Komuro I. Blockade of interleukin-6 signaling prevents hypoxia induced pulmonary hypertension in mice. American Heart Association Scientific Sessions 2013(2013年11月16～2013年11月20日、Dallas Convention Center, Dallas, TX, USA)
 15. 中岡良和, 有田陽, 小室一成. 心筋由来の Angiotensin-1は静脈洞内皮細胞の遊走と静脈分化の促進を通して冠静脈形成に必須の役割を有する. 第36回日本分子生物学会(2013年12月3日、神戸国際会議場)
 16. 中岡良和, 有田陽, 松永太一, 山下潤, 小室一成. 冠動脈形成の分子機構. 第21回日本血管生物医学学会学術集会 (2013年9月26日、千里阪急ホテル)
 17. 片岡崇弘, 中岡良和, 曾野部崇, 保仙直毅, 稲垣薫克, 樋口香織, 有田陽, 安居琢, 池岡邦泰, 正木豪, 瀧原圭子, 白井幹康, 小室一成. 低酸素誘発性肺高血圧モデルでIL-6/Th17細胞シグナルは肺血管リモデリングに必須である. 第21回日本血管生物医学学会学術集会 (2013年9月26日～9月28日、千里阪急ホテル)
 18. 中岡良和. Angiotensin-1 is essential for coronary venogenesis in the developing heart.

第86回日本生化学会大会 (2013年9月12日、パシフィコ横浜)

19. Nakaoka Y., Higuchi K, Shioyama W, Arita Y, Kataoka T, Yasui T, Ikeoka K, Yamauchi-Takahara K, Komuro I. Angiotensin-1 secreted from myocardium is essential for the formation of coronary veins in the developing heart. 第30回国際心臓研究学会(ISHR)日本部会総会 (2013年6月29日、La Valencia Hotel, San Diego, USA)

〔図書〕(計1件)

1. 中岡良和他; 循環器用語ハンドブック (第3版)、メディカルレビュー社、2015年

〔産業財産権〕

出願状況 (計1件)

名称: 肺高血圧症治療薬およびそのスクリーニング方法
 発明者: 中岡良和、片岡崇弘
 権利者: 国立大学法人大阪大学
 種類: 特許権
 番号: 特願2014 181860
 出願年月日: 平成26年9月8日
 国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等
http://10.1.2.47/res/divisions/vascular_physiology/index.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者
 中岡 良和 (NAKAOKA YOSHIKAZU)
 国立循環器病研究センター・研究所・部長
 研究者番号: 90393214

(2) 研究分担者
 なし

(3) 連携研究者
 山下 潤 (JUN YAMASHITA)
 京都大学・再生医科学研究所 / iPS 細胞研究所・教授
 研究者番号: 50335288

小室 一成 (KOMURO ISSEI)
 東京大学医学系研究科・循環器内科学・教授
 研究者番号: 30260483