

## 先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	新しい血管統合機構に基づく、慢性臓器障害治療薬の開発
研究機関・ 部局・職名	信州大学 大学院医学系研究科 教授
氏名	新藤 隆行

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	117,000,000	117,000,000	0	117,000,000	117,000,000	0	0
間接経費	35,100,000	35,100,000	0	35,100,000	35,100,000	0	0
合計	152,100,000	152,100,000	0	152,100,000	152,100,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	2,986,672	36,830,549	23,252,307	12,939,579	76,009,107
旅費	0	2,655,080	1,535,320	2,896,780	7,087,180
謝金・人件費等	0	0	0	923,664	923,664
その他	0	6,812,177	13,171,270	12,996,602	32,980,049
直接経費計	2,986,672	46,297,806	37,958,897	29,756,625	117,000,000
間接経費計	896,700	17,847,300	8,178,000	8,178,000	35,100,000
合計	3,883,372	64,145,106	46,136,897	37,934,625	152,100,000

4. 主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関名
サーマルサイクラー	Veriti200 Applied Biosystems	2	926,100	1,852,200	2011/3/11	信州大学、日本科学未来館
麻酔器	小動物用麻酔器400 外 一式	1	605,745	605,745	2011/4/18	信州大学
超低温フリーザー	三洋MDF-394	1	865,200	865,200	2011/5/24	信州大学
バイオクリーンベンチ	三洋MCV-B161F	1	1,328,250	1,328,250	2011/5/24	信州大学
マウス血圧計	室町MK-2000ST	1	1,779,750	1,779,750	2011/6/13	信州大学
ジックラック	日本クレアCL-5417	1	913,500	913,500	2011/6/13	日本科学未来館
マルチガスインキュベータ	三洋MCO-19M2型/3段使用型-トラス付	2	1,356,534	2,713,068	2011/6/14	信州大学
イメージアナライザー	ImageQuantLAS4000システム一式	1	6,142,500	6,142,500	2011/6/15	信州大学
レーザー血流計	オメガゾーンOZ-1	1	2,980,000	2,980,000	2011/7/11	信州大学
倒立顕微鏡	オリンパスIX-71N-33RC	1	1,662,276	1,662,276	2011/8/8	信州大学
顕微鏡デジタルカメラ	オリンパスDP72-set-A-2	1	1,323,514	1,323,514	2011/8/8	信州大学
倒立型リサーチ顕微鏡 一式	オリンパスIX-71N-33RC 外	1	3,906,000	3,906,000	2011/8/17	信州大学
冷却遠心機	久保田5911	1	628,320	628,320	2011/8/31	信州大学
CO2インキュベータ	三洋MCO-38AIC	1	2,194,500	2,194,500	2011/12/9	日本科学未来館
3次元油圧マイクロマニピュレーションシステム	プライムテックPNH-5100N 外	1	3,855,000	3,855,000	2012/1/18	信州大学
超低温 フリーザー		1	1,874,886	1,874,886	2012/4/25	信州大学
酸素電極コントローラー	温度制御付き	1	942,900	942,900	2012/5/16	信州大学
SMARTビデオ行動解析システム	SMART-BS	1	1,672,650	1,672,650	2012/7/9	信州大学
冷却遠心機	久保田商事 5911	1	669,375	669,375	2013/10/3	信州大学

## 5. 研究成果の概要

血管の統合的な機能制御、および生体内恒常性維持において重要な役割を果たす、アドレノメデュリン(AM)-RAMP2システムに着目して、その病態生理学的意義の全貌を解明するため、各細胞系列特異的なRAMP2遺伝子コンディショナルターゲティングマウスラインや、各種生活習慣病モデルとの交配マウスラインの作出、解析を行なった。特に、血管内皮細胞特異的RAMP2ノックアウトマウス(先天性欠損および誘導型遺伝子欠損)、リンパ管特異的RAMP2ノックアウトマウス(誘導的遺伝子欠損マウス)、心筋細胞特異的RAMP2ノックアウトマウス(先天性欠損および誘導的遺伝子欠損マウス)、脂肪細胞RAMP2ノックアウトマウス(先天性遺伝子欠損マウス)、腎臓特異的RAMP2ノックアウトマウス(誘導型遺伝子欠損マウス)の作出を行い、さらにこれらと、メタボリックシンドロームや、動脈硬化モデルマウスとの交配解析を行った。また、これらのマウスの表現型レスキュー解析を行うため、過剰発現マウスなども作出した。

各マウスにおける血管の障害や臓器不全の原因を明らかにするため、オミクス解析などによる下流分子の網羅的解析を行なった。その結果、血管内皮細胞の接着と細胞骨格維持に関わる低分子量G蛋白Rac1とVE-カドヘリンやアクチン、心筋細胞においてミトコンドリアの生合成に関わるPGC-1 $\alpha$ とその下流のATP合成経路、尿細管細胞における小胞体ストレス関連因子PERK-eIF2 $\alpha$ -ATF4、褐色脂肪組織分化因子PRDM16などが同定された。

課題番号

LS053

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)  
研究成果報告書**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	新しい血管統合機構に基づく、慢性臓器障害治療薬の開発
	Development of new therapy for chronic organ dysfunction based on the system of novel vascular integrity
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	信州大学 大学院医学系研究科 教授
	Professor, Shinshu University, Graduate School of Medicine
氏名 (下段英語表記)	新藤 隆行
	Takayuki Shindo

## 研究成果の概要

(和文):200-300字

慢性臓器障害は、高齢者の健康寿命を著しく悪化させる最大の原因であり、高齢化社会を迎えた我が国においては、その対策が大きな課題である。

我々は、血管が自ら作り出し、体中を循環している生理活性ペプチド、アドレノメデュリン(AM)に注目した。我々は、AM が、血管構成細胞の生存や恒常性を維持する上で重要な役割を果たしており、更に、受容体活性調節タンパク RAMP が、AM の生理機能を制御していることに着目した。

本研究では、AM や RAMP の遺伝子改変マウスなどを用いて、AM-RAMP システムの血管や各臓器の恒常性維持のメカニズムを解明し、AM-RAMP システムに人為的に介入、操作することで、慢性臓器障害の治療応用につながる事を示した。

(英文):

Chronic organ dysfunction is the most common cause of morbidity among aging individuals. How to address this problem is one of the major issues in our aging society.

We have concentrated on adrenomedullin (AM), a peptide produced from blood vessels and circulates in the body. We clarified that AM plays important roles for the survival and homeostasis of vascular cells. Moreover, we showed that RAMPs (receptor activity-modifying

proteins) determine the physiological functions of AM. In this study, by using gene-engineered mice and other methods, we clarified the mechanism for the regulation of vascular and organ homeostasis by AM-RAMP2 system. We also showed that the artificial manipulation of AM-RAMP2 system could be a novel therapeutical approach for chronic organ dysfunction.

1. 執行金額 152, 100, 000円  
(うち、直接経費117, 000, 000円、 間接経費35, 100, 00円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

### 3. 研究目的

慢性臓器障害は、高齢者の健康寿命を著しく悪化させる最大の原因であり、急速に未曾有の高齢化社会へと突入しつつある我が国においては、その対策が大きな課題である。病気のメカニズムに注目すると、慢性臓器障害は生体内恒常性維持のための調節システムの異常と、その修復過程の破綻状態と考えられる。この恒常性維持において中心となるのが、血管と、ペプチド性因子などからなる生体内生理活性分子である。慢性臓器障害の病態把握と新規治療戦略のためには、生体内生理活性分子による血管と各臓器の恒常性維持のメカニズムの包括的な解析を進め、病態の本質を個体レベルで理解することが不可欠である。

我々は、血管が自ら作り出し、体中を循環している生理活性ペプチド、アドレノメデュリン(AM)に注目した。我々は、AM が、血管構成細胞の生存や恒常性を維持する上で重要な役割を果たしており、更に、受容体活性調節タンパク RAMP が、AM の生理機能を制御していることに着目した。本研究では、AM や RAMP の遺伝子改変マウスなどを用いて、AM-RAMP システムの血管や各臓器の恒常性維持のメカニズムを解明し、その研究成果を慢性臓器障害の治療応用へと展開する事を目的とした。

### 4. 研究計画・方法

#### (1) RAMP 遺伝子改変マウスの作製と病態解析

我々の新技術=SCOT を導入し、遺伝子改変マウスを迅速作製する。具体的には、各細胞系列特異的なコンディショナルターゲティングの作成。各種生活習慣病モデル動物との多重ミュータントの作成。RAMP 各サブアイソフォーム特異的な遺伝子改変により、各 RAMP の機能分化と病態生理学的意義を解明する。

#### (2) 新規イメージング技術の導入による遺伝子改変マウスの病態解析

従来遺伝子改変マウスの解析は、病理学的解析などが中心であった。本研究では、小動物用MRI や超音波装置などを用いることで、生きたままの個体において、慢性臓器障害の病態、治療解析を行う。

(3) オミクス解析による疾患ターゲット分子の網羅的解析

野生型マウスとノックアウト個体間での遺伝子、タンパク発現変化や代謝産物のプロファイル比較を行い、AM-RAMP システムの各臓器における標的因子や代謝経路を網羅的に解析する。

(4) タンパク構造解析による RAMP システムの分子機構の解明

タンパク構造解析データから、RAMP システムの分子機構を解明する。

(5) RAMP を標的とした治療薬開発への展開

RAMP に結合しその活性を制御する低分子化合物や抗体を作成、探索する。RAMP 遺伝子をヒト型に置換したマウスを作成しそれらの効果を検証する。

5. 研究成果・波及効果

(1) RAMP 遺伝子改変マウスの作製と病態解析

本研究を実施する上で必要な、一連の遺伝子改変マウスを作成した。

① RAMP サブアイソフォームの機能分化を解明するため、各 RAMP サブアイソフォーム各々のノックアウトマウスを作成した。

② RAMP2 の血管および各臓器での機能を解明するための各細胞系特異的コンディショナルターゲティングラインを作成した。

③ メタボリックシンドロームや、動脈硬化、血管合併症の研究を行うため、RAMP ノックアウトマウスと、各種疾患モデルマウスとのダブルミュータントラインを作成した。

④ RAMP を活性化することでの疾患予防、治療効果を明らかにするため、各 RAMP の過剰発現マウスを作成した。

(2) 新規イメージング技術の導入による遺伝子改変動物の病態解析

① 誘導型遺伝子ノックアウトマウス作成成功により、ノックアウトマウスの致死の問題を回避し、生きた個体での病態解析が可能となった。小動物用イメージング装置を活用した病態解析を行い、研究成果を得た。具体的には下記の通りである。

② 小動物用 MRI、超音波装置を用いることで、心不全、動脈瘤、脂肪肝の各疾患モデルにおいて病気の発症から臓器障害に至るまでの経過について、同一個体での追跡解析を行なった。

③ 小動物用 MRI、およびオメガウェーブを用いることで、脳虚血モデルにおいて、脳浮腫の発生や血流の変化を非侵襲的に解析した。

④ 蛍光イメージング法で、がんの増殖、転移の一連の経過の追跡を行った。

(3) オミクス解析による疾患ターゲット分子の網羅的解析

- ① 心筋細胞特異的ノックアウトマウスにおける心不全発症のメカニズムを解明するため、心臓の DNA マイクロアレイ、プロテオーム解析を行い、RAMP の下流因子を網羅的に解析した。心筋ミトコンドリアの制御因子である PGC-1 をはじめ、ミトコンドリア関連因子の低下を見出した。
- ② 心筋細胞特異的 RAMP2 ノックアウトマウスにおける心筋代謝の変化を検討するため、メタボローム解析を行った。ノックアウトマウスでは、フォスファチジルコリンのリゾ体の増加や心筋ミトコンドリア特異的なリン脂質であるカルジオリピンの減少を見出した。
- ③ 血管内皮細胞特異的ノックアウトマウスにおける血管不全の原因を検討するため、DNA マイクロアレイ解析を行った。ノックアウトマウスにおける細胞周期関連因子や細胞骨格、細胞接着関連因子の変動を見出した。
- ④ ノックアウトマウスにおける脂肪肝病変について、組織切片上でダイレクトに肝細胞のメタボローム解析を行った。ノックアウトマウスにおいて、トリグリセライドとフォスファチジルコリンスペクトラムの特異的上昇を見出した。

(4) 治療薬開発への展開

① タンパク構造解析による RAMP システムの分子機構の解明

RAMP の構造解析を終了し、データベース登録を行った。更に RAMP と AM 受容体の複合体の構造解析から、RAMP が受容体に結合した際に形成されるバインディングポケットを明らかとした。

- ② RAMP タンパク活性や、RAMP 遺伝子転写活性を人為的に操作しうる化合物のスクリーニングのため、ノックアウトマウス細胞を応用し、RAMP 結合化合物をスクリーニングする系を構築した。
- ③ RAMP 活性の人為的な制御のために、特異抗体を作出した。

6. 研究発表等

<p>雑誌論文</p> <p>計 17 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 15 件</p> <p>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. 9(2):e87667, 2014</p> <p>新藤隆行、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、小山晃英 血管、臓器恒常性を制御する生体内システム アドレノメデュリンとその受容体活性調節システムの病態生理学的意義 日薬理誌 143(5):232-235, 2014</p> <p>新藤隆行、桜井敬之、神吉昭子、市川優佳 「心血管ホルモンの最前線」心血管系における adrenomedullin-RAMP2 系の病態生理学的意義 心臓 45(12):1490-1493, 2013</p> <p>Uetake R, Shindo T. Adrenomedullin-RAMP2 system suppresses ER stress-induced tubule cell death and works for kidney protection. J Circ Res. 36(3) 89-93. 2013</p> <p>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 Curr Prot Pept Sci. 4(5):347-57, 2013</p> <p>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. 59C:55-66,2013</p> <p>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. 182(6):2380-90, 2013</p> <p>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-RAMP2 system Hypertension. 61(2):341-51. 2013</p> <p>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 R.H, Kawakami H, Mochizuki N, Martínez A, Shindo T Vascular endothelial adrenomedullin-RAMP2 system is essential for vascular integrity and organ homeostasis Circulation. 227(7):842-53.2013</p>
---------------------------	--

	<p>小山晃英、新藤隆行 血管内皮細胞の機能保持による体内恒常性制御 —アドレノメデュリン—RAMP2 シグナルによって— The Shinshu Medical Journal 60(3):163-165, 2012</p> <p>Yoshizawa T, Shindo T Regulation of cardiac homeostasis and energy metabolism by AM-RAMP2 system J Circ Res. 35(2) 63-67. 2012</p> <p>Structural basis for extracellular interactions between calcitonin receptor-like receptor and receptor activity-modifying protein 2 for adrenomedullin-specific binding. Kusano S, Kukimoto-Niino M, Hino N, Ohsawa N, Okuda K, Sakamoto K, Shirouzu M, Shindo T, Yokoyama S.. Protein Sci. 21(2):199-210. 2012</p> <p>Koyama T, Shindo T Regulation of vascular homeostasis by endothelial AM-RAMP2 system J Circ Res. 34(4) 153-7. 2011</p> <p>Arai T, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Iinuma 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. 32(9) 1855-65. 2011</p> <p>Shindo T, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y. Adrenomedullin-RAMP2 system in cardiovascular development and homeostasis Curr Hypertens Rev. 7 (4) 217-27. 2011</p> <p>(掲載済み—査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 2 件</p> <p>Ishida K, Kawamata T, Tanaka S, Shindo T, Kawamata M. Calcitonin gene-related peptide is involved in inflammatory pain but not in postoperative pain. Anesthesiology 2014 in press</p> <p>新藤隆行 血管の恒常性維持と慢性臓器障害の予防と治療～アドレノメデュリン-RAMP2 システムによる血管と臓器の恒常性維持機構 未病と抗老化 掲載予定</p>
<p>会議発表 計 88 件</p>	<p>専門家向け 計 81 件</p> <p>2011 年 4 月 23 日 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、新藤隆行 他</p> <p>2011 年 7 月 7 日 内分泌サマーセミナー 仙台 Role of Adrenomedullin-RAMP2 system for vascular endothelial function Teruhide Koyama, Takayuki Shindo</p> <p>2011 年 5 月 3 日 The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) フロリダ Angiogenic potency of endogenous adrenomedullin in mouse model of oxygen-induced retinopathy. Yasuhiro Iesato, Takayuki Shindo, Toshinori Murata</p>

	<p>2011年6月14日-18日 International Society for Stem Cell Research (ISSR) トロント Induction of LYVE-1/stabilin-2-positive liver sinusoidal endothelial-like cells from embryoid bodies by modulation of adrenomedullin-RAMP2 signaling Takuma Arai, Takayuki Shindo</p> <p>2011年7月15日 第43回日本動脈硬化学会 札幌 Regulation of vascular endothelial integrity by adrenomedullin-RAMP2 system. Teruhide Koyama, Takayuki Shindo.</p> <p>2011年7月16日 第43回日本動脈硬化学会 札幌 Pathophysiological roles of adrenomedullin-RAMP2 system in abdominal aortic aneurysm. Megumu Tanaka, Takayuki Shindo.</p> <p>2011年8月3日 第75回日本循環器学会 横浜 Regulation of Vascular Integrity by Adrenomedullin-RAMP2 System Teruhide Koyama, Takayuki Shindo</p> <p>2011年8月4日 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 Shindo</p> <p>2011年8月4日 第75回日本循環器学会 横浜 Novel metabolic regulations by adrenomedullin-RAMP2 system Akiko Kamiyoshi, Takayuki Shindo</p> <p>2011年10月13日 宮崎大学大学院セミナー 心脈管作動性物質の病態生理学的意義とその応用 新藤隆行</p> <p>2011年10月31日-11月2日 第60回米国肝臓学会議(AASLD) ポストン Induction of LYVE-1/stabilin-2-positive liver sinusoidal endothelial-like cells from embryoid bodies by modulation of adrenomedullin-RAMP2 signaling Takuma Arai, Takayuki Shindo</p> <p>2011年11月6日 第3回京都脳腎関連分子病態研究会 京都 特別講演 アドレノメデュリン受容体活性調節システムとその病態生理学的意義 新藤隆行</p> <p>2011年11月14日 American Heart Association, Scientific Sessions 2011 オーランド Novel metabolic regulations by adrenomedullin-RAMP2 system Akiko Kamiyoshi, Takayuki Shindo</p> <p>2011年11月16日 American Heart Association, Scientific Sessions 2011 オーランド Adrenomedullin-RAMP2 system regulates vascular endothelial integrity. Teruhide Koyama, Takayuki Shindo</p> <p>2011年11月16日 American Heart Association, Scientific Sessions 2011 オーランド Adrenomedullin-RAMP2 system is essential for cardiac homeostasis. T. Yoshizawa, T. Shindo</p> <p>2011年11月25日 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、新藤隆行</p> <p>2011年11月26日 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、新藤隆行</p> <p>2011年11月26日 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 Adrenomedullin-RAMP2 system is essential for cardiac homeostasis</p>
--	---

	<p>吉沢隆浩、新藤隆行</p> <p>2011年11月26日 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 Elucidation of pathophysiological significance of adrenomedullin-RAMP2 system in chronic kidney disease 植竹龍一、新藤隆行</p> <p>2011年11月26日 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受容体活性調節タンパク RAMP2 および RAMP3 の脈管系における機能分化 Functional differences of adrenomedullin receptor activity-modifying protein, RAMP2 and RAMP3 in vascular system. 山内啓弘、新藤隆行</p> <p>2011年12月2日-3日 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 Shindo</p> <p>2011年12月8日 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 Shindo</p> <p>2011年12月8日 The 19th Annual Meeting of the Japanese Vascular Biology and Medicine Organization The 1st Asia-Pacific Vascular Biology Meeting 東京 Angiogenic effect of adrenomedullin-RAMP2 system in abdominal aortic aneurysm Megumu Tanaka, Takayuki Shindo</p> <p>2012年1月12日 Vascular Conference Vasoactive substance in cultivating advanced researcher 東京 特別講演 アドレノメデュリン受容体活性調節システムと、その病態生理学的意義 新藤隆行</p> <p>2012年2月10日 第41回日本心脈管作動物質学会 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、新藤隆行</p> <p>2012年2月11日 第41回日本心脈管作動物質学会 秋田 アドレノメデュリン受容体活性調節タンパク RAMP2 および RAMP3 の脈管系における機能分化 山内啓弘、新藤隆行</p> <p>2012年3月16日 第76回 日本循環器学会 福岡 Induction of LYVE-1/Stabilin-2-Positive Liver Sinusoidal Endothelial-like Cells from Embryoid Bodies by Modulation of Adrenomedullin-RAMP2 Signaling Takuma Arai, Takayuki Shindo</p> <p>2012年3月16日 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 Shindo</p> <p>2012年3月16日 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 Shindo</p> <p>2012年3月17日 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 Shindo</p> <p>2012年4月21日 第85回 日本内分泌学会 名古屋 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、新藤隆行</p> <p>2012年4月21日 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</p>
--	---

	<p>吉沢隆浩、新藤隆行</p> <p>2012年4月27日 第37回 日本脳卒中学会総会 福岡 アドレノメデュリン-RAMP2システムの脳梗塞における病態生理学的意義の解明 新藤隆行</p> <p>2012年4月6日 第116回 日本眼科学会 東京 酸素誘導網膜症マウスにおけるアドレノメデュリン-RAMP2システムの網膜血管新生作用 家里康弘、新藤隆行、村田敏規</p> <p>2012年5月8日 ARVO 2012 フロリダ Pathophysiological Role of Adrenomedullin-RAMP2 System in Retinal Neovascularization Yasuhiro Iesato, Takayuki Shindo, Toshinori Murata</p> <p>2012年7月12日 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、新藤隆行</p> <p>2012年7月20日 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 Shindo</p> <p>2012年7月20日 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, Takayuki Shindo</p> <p>2012年9月20日 第35回 日本高血圧学会総会 名古屋 Vascular Endothelial Adrenomedullin-RAMP2 System is Essential for Vascular Integrity and Organ Homeostasis Teruhide Koyama, Takayuki Shindo</p> <p>2012年10月25日 動脈瘤研究会 岡山 The signification of pathological angiogenesis in Abdominal Aortic Aneurysm by Adrenomedullin-RAMP2 system 田中愛、新藤隆行</p> <p>2012年10月26日 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 Shindo</p> <p>2012年11月23日 第16回日本心血管内分泌代謝学会(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、新藤隆行</p> <p>2012年11月23日 第16回 日本心血管内分泌代謝学会 (CVEM2012) 東京 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 吉沢隆浩、新藤隆行</p> <p>2012年11月24日 第16回 日本心血管内分泌代謝学会 (CVEM2012) 東京 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 田中愛、新藤隆行</p> <p>2012年12月7日 第20回 日本血管生物医学会 徳島 Significance of AM-RAMP2 system in tumor angiogenesis Megumu Tanaka, Takayuki Shindo</p> <p>2012年12月7日 第20回 日本血管生物医学会 徳島 Adrenomedullin-RAMP2 system is essential for regulation of endothelial cytoskeletal organization and vascular homeostasis Teruhide Koyama, Takayuki Shindo</p> <p>2012年12月19日 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、新藤隆行</p>
--	--

	<p>2013年1月8日 第42回 日本心脈管作動物質学会 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、新藤隆行</p> <p>2013年1月9日 第42回 日本心脈管作動物質学会 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、新藤隆行</p> <p>2013年3月16日 第77回 日本循環器学会 横浜          Functional differences between adrenomedullin's receptor activity-modifying proteins, RAMP2          and RAMP3, in vascular system.          Akihiro Yamauchi, Takayuki Shindo</p> <p>2013年3月17日 第77回 日本循環器学会 横浜          Metabolic Regulations by Adrenomedullin-RAMP2 System          Akiko Kamiyoshi, Takayuki Shindo</p> <p>2013年3月17日 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 Shindo</p> <p>2013年3月22日 第86回 日本薬理学会 福岡          シンポジウム 心脈管作動物質研究の最前線          アドレノメデュリン受容体活性調節システムの病態生理学的意義          新藤隆行</p> <p>2013年4月25日 第86回 日本内分泌学会 仙台          腹部大動脈瘤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          田中愛、新藤隆行</p> <p>2013年4月25日 第86回 日本内分泌学会 仙台 招待講演          アドレノメデュリンとその受容体活性調節システムの病態生理学的意義          新藤隆行</p> <p>2013年4月26日 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、新藤隆行</p> <p>2013年4月26日 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、新藤隆行</p> <p>2013年4月28日 ISARSH 2013 仙台 学会賞受賞          International Society of Aldosterone and Related Substances in Hypertension          Adrenomedullin-RAMP2 system suppresses ER stress-induced cell death and works for kidney          protection          Uetake R, Shindo T.</p> <p>2013年5月5日-9日 Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) シアトル          Angiogenic potency of endogenous calcitonin gene-related peptide (CGRP) in mouse model of          oxygen-induced retinopathy.          Toriyama Y, Shindo T, Murata T</p> <p>2013年7月11日 第22回日本がん転移学会 松本          Megumu T, Shindo T          アドレノメデュリン-RAMP2系の腫瘍血管新生における意義</p> <p>2013年10月3日 第72回日本癌学会 横浜          腫瘍血管新生と転移におけるアドレノメデュリン-RAMP2系の意義          Megumu T, Shindo T</p> <p>2013年9月26日 第21回 日本血管生物医学会 大阪          腫瘍血管新生と転移におけるアドレノメデュリン-RAMP2系の意義          田中愛、新藤隆行</p>
--	--

	<p>2013年9月26日 第21回 日本血管生物医学会 大阪 虚血性脳血管障害におけるアドレノメデュリン-RAMP2系の意義 五十嵐恭子、新藤隆行</p> <p>2013年9月27日 第21回 日本血管生物医学会 大阪 招待講演 血管機能を制御するシグナリング機構～アドレノメデュリン-RAMPシステムによる血管機能制御 新藤隆行</p> <p>2013年11月22日 第17回日本心血管内分泌代謝学会 大阪 招待講演 生理活性ペプチド、タンパク質による新しい心血管系の治療戦略; アドレノメデュリン-RAMP2システムによる血管、臓器恒常性制御 新藤隆行</p> <p>2013年11月22日 第17回日本心血管内分泌代謝学会 大阪 学会賞受賞 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、新藤隆行</p> <p>2013年11月23日 第17回日本心血管内分泌代謝学会 大阪 腫瘍血管新生と転移におけるアドレノメデュリン-RAMP2システムの病態的意義 Tanaka M, Shindo T</p> <p>2013年11月23日 第17回日本心血管内分泌代謝学会 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、新藤隆行</p> <p>2013年11月23日 第17回日本心血管内分泌代謝学会 大阪 アドレノメデュリン受容体活性調節タンパク RAMP2 および RAMP3 の脈管系における機能分化 山内啓弘、新藤隆行</p> <p>2013年11月23日 第17回日本心血管内分泌代謝学会 大阪 虚血性脳血管障害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 五十嵐恭子、新藤隆行</p> <p>2014年1月10日 第9回代謝異常とCKDを考える会 学術講演会 仙台 招待講演 RAMPシステムによる血管、臓器の恒常性制御 新藤隆行</p> <p>2014年2月15-16日 第43回日本心脈管作動物質学会 神戸 血管・リンパ管制御における、アドレノメデュリン受容体 AM1、AM2 の機能分化 山内啓弘、新藤隆行</p> <p>2014年2月15-16日 第43回日本心脈管作動物質学会 神戸 血管内皮細胞のアドレノメデュリン-RAMP2系は、「転移前土壌」の形成を抑制する。 田中愛、新藤隆行</p> <p>2014年2月15-16日 第43回日本心脈管作動物質学会 神戸 学会賞受賞 アドレノメデュリン-RAMP2システムによる、白色脂肪、褐色脂肪の脂質、エネルギー代謝制御 神吉昭子、新藤隆行</p> <p>2014年2月15-16日 第43回日本心脈管作動物質学会 神戸 アドレノメデュリン-RAMP2系の急性および慢性脳虚血における病態生理学的意義 五十嵐恭子、新藤隆行</p> <p>2014年2月15-16日 第43回日本心脈管作動物質学会 神戸 シスプラチン誘導急性腎不全モデルにおけるアドレノメデュリン-RAMP2システムの腎保護効果 植竹龍一、新藤隆行</p> <p>2014年3月13-15日 STROKE2014 (第39回日本脳卒中学会総会、第43回日本脳卒中の外科 学会学術集会、第30回スパズム・シンポジウム) 大阪 慢性脳虚血における、アドレノメデュリン-RAMP2系の脳保護効果の検討 五十嵐恭子、新藤隆行</p> <p>2014年3月21-23日 第78回日本循環器学会 東京 Adrenomedullin-RAMP2 System as a Novel Therapeutic Target of Tumor Angiogenesis and</p>
--	---

	<p>Metastasis 田中愛、新藤隆行</p> <p>2014年3月21-23日 第78回日本循環器学会 東京 Pathophysiological Roles of RAMP2 and RAMP3 in the Vascular System 山内啓弘、新藤隆行</p> <p>2014年3月21-23日 第78回日本循環器学会 東京 Pathophysiological Significance of Adrenomedullin-RAMP2 System in Metabolism and Adipose Tissue 神吉昭子、新藤隆行</p> <p>2014年3月29日 第119回日本解剖学会 自治医大 招待講演 今、プラセンタ製剤を再考するー慢性肝障害疾患における新しい治療効果ー 新藤隆行</p> <p>一般向け 計7件</p> <p>2012年7月28日 日本科学未来館一般公開セミナー 東京 ネズミで探る? 遺伝子のヒミツ 新藤隆行</p> <p>2012年11月20日 日本科学未来館一般公開セミナー 東京 血管を元気に保つしくみ 新藤隆行</p> <p>2013年6月28日 Miraikan セミナー 血管を元気に保つしくみ</p> <p>2013年8月23日 Miraikan ラボ 2013 サイエンスカフェ 未来館研究者とはなそう!</p> <p>2013年8月29日-30日 イノベーションジャパン 2013 創薬開発研究の効率化のための、次世代疾患モデルマウスの迅速作製技術</p> <p>2014年2月20日 市民公開セミナー 血管、臓器の恒常性制御</p> <p>2014年3月30日 Miraikan ワークショップ 2013 ネズミで探る?! 遺伝子のヒミツ ~ツアーとワークから遺伝子研究を学ぼう~</p>
<p>図 書</p> <p>計0件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得 状況</p> <p>計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件</p> <p>(出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>新藤隆行 研究室ホームページ <a href="http://www7a.biglobe.ne.jp/~shindo/">http://www7a.biglobe.ne.jp/~shindo/</a></p>
<p>国民との科 学・技術対 話の実施状 況</p>	<p>① 毎月2回、第一土曜日、第三土曜日に一般向けに、日本科学未来館での研究室見学ツアーを開催して、研究の目的と、研究の成果を伝えている。</p> <p>② 2012年7月26~29日に、日本科学未来館実験工房において、一般向けにワークショップ(実験のデモンストレーション)を実施した。</p> <p>③ 2012年7月28日と11月20日に、日本科学未来館イノベーションホールにおいて、一般公開</p>

様式21

	<p>セミナーを開催した。</p> <p>④ 2013年6月28日 Miraikan セミナー、8月23日 Miraikan ラボ 2013 サイエンスカフェ～未来館 研究者とはなそう!</p> <p>⑤ 2014年3月30日 Miraikan ワークショップ 2013 ネズミで探る?! 遺伝子のヒミツ～ツアーとワークから遺伝子研究を学ぼう～を実施した。</p> <p>⑥ 2014年2月20日に信州大学市民公開セミナー 血管、臓器の恒常性制御の講演を行った。</p>
新聞・一般雑誌等掲載計7件	<p>信濃毎日新聞 平成24年5月15日 疾患予防医学系専攻がセミナー</p> <p>信濃毎日新聞 平成24年7月29日 疾患予防医学系専攻が独創的研究 PR</p> <p>中日新聞 平成25年2月16日 血管の健康保つタンパク質</p> <p>医療タイムス 平成25年3月1日 RAMP2の破壊 臓器不全もたらず</p> <p>信濃毎日新聞 平成25年2月16日 2種類のタンパク質臓器正常に保つ働き</p> <p>市民タイムス 平成25年2月16日 慢性臓器不全治療に光</p> <p>長野日報 平成25年2月16日 血管維持するタンパク質の仕組み解明</p>
その他	平成25年2月16日 NHK, TBS などでのニュース報道

7. その他特記事項

なし