

令和 4 年 6 月 24 日現在

機関番号：32201

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K20107

研究課題名（和文）脂肪酸代謝と心臓ホルモンFGF21に着目した新規の心疾患予防戦略の開発

研究課題名（英文）Development of new prevention strategy of heart disease focusing on fatty acid metabolism and cardiac hormone FGF21

研究代表者

須永 浩章（Sunaga, Hiroaki）

足利大学・工学部・講師

研究者番号：10760077

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：肝臓や脂肪組織のエネルギー代謝を調節するホルモンとして同定された線維芽細胞増殖因子FGF21が、心筋虚血時に血中脂肪酸濃度の上昇に伴って心臓からも産生・分泌されること、そして心筋において心肥大抑制作用を持つAMPKを活性化することを我々は明らかにした。また、心不全患者の血中でケトン体（ヒドロキシ酪酸（OHB））濃度が大幅に上昇し、この上昇はFGF21と強く関連することを見出した。さらに、血中FGF21とケトン体の濃度上昇が、脂肪酸代謝調節因子PPARの心臓における発現誘導シグナルとなり、酸化ストレス応答因子の発現を制御することで心疾患の病態形成に保護的に作用する可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ケトン体は主に心臓や脳でエネルギー基質として利用されることは知られているが、ケトン体が心臓の脂肪酸代謝、エネルギー代謝および心疾患の病態形成におよぼす影響について、転写レベルでの研究はほとんど報告されていない。我々の結果から、FGF21とケトン体が心筋内の酸化ストレス応答因子の発現を制御するなど心筋保護的に作用することが明らかとなり、FGF21とケトン体が心疾患予防・治療の新たな標的因子となる可能性が示唆された。本研究成果により、内因性のFGF21発現を誘導するような脂質を基にした栄養療法や食品の発見、さらにはFGF21とケトン体を標的因子とした様々な臓器疾患の予防・治療への応用が期待される。

研究成果の概要（英文）：We recently showed that fibroblast growth factor-21 (FGF21), anti-diabetic hormone predominantly produced by liver and adipose tissue, was also produced in the ischemic heart with increasing blood fatty acid concentration and contributed to induction of AMPK activity. Then, we found that both serum OHB and FGF21 levels were significantly elevated in patients with heart failure compared with control group, and significant positive correlations of OHB with FGF21. Given that oxidative stress is a key driver of heart disease and clear relevance to human pathologies, our findings suggest that increasing delivery of OHB and FGF21 to the heart via AMPK/PPAR signaling pathway seems to be a promising therapeutic approach to heart disease.

研究分野：脂質代謝学

キーワード：脂肪酸代謝 心筋梗塞 心不全 FGF21 ケトン体

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 心臓エネルギー代謝の調節機序の解析は、心不全の病態解明および新規予防・治療法の開発にとって有効なアプローチである。心臓は血行動態上の負荷に対して、心筋細胞肥大や間質線維化などの構造的リモデリングとともに、エネルギー基質の変換を特徴とする代謝リモデリングを起こす。そして、心臓のエネルギー基質は脂肪酸から糖へ、さらにケトン体へとシフトする。しかし、こうしたエネルギー基質変換の分子機序や病態生理的意義は未解明である。

(2) ケトン体 (主に生体で最も豊富なβヒドロキシ酪酸 (βOHB))は、飢餓時のような糖が枯渇した際に肝臓のミトコンドリア内で脂肪分解されて産生され、主に心臓や脳でエネルギー基質として利用される。これまでの知見で、心不全患者では血中ケトン体濃度が上昇することが知られており [Aubert G *et al. Circulation*, 2016]、また、心移植を受ける患者の心筋組織のリピドミクス解析で、脂肪酸の取り込みや酸化に関与するタンパクの発現が著明に低下し、ケトン体の酸化酵素の発現が上昇することが明らかにされた [Bedi KC *et al. Circulation*, 2016]。さらに、ケトン体産生に関わる酵素を欠損するマウスは野生型に比し圧負荷により心機能が著明に低下すること、および心不全患者にケトン体を投与すると心機能が改善すること等が報告され [Nielsen R *et al. Circulation*, 2019]、ケトン体は心保護作用を持つ可能性が示唆されている。しかしこれまで、ケトン体が心臓における脂肪酸・エネルギー代謝および心疾患の病態形成におよぼす影響についての転写レベルでの研究はほとんど報告されていない。

(3) 我々が本研究で着目した線維芽細胞増殖因子 (FGF) 21 は、肝臓や脂肪組織に高発現し、肝臓における脂肪酸酸化や糖代謝の亢進、中性脂肪の蓄積抑制など、肥満症や糖・脂質代謝異常を改善するエネルギー代謝調節因子として知られている [Kharitononkov A *et al. J Clin Invest*. 2005]。我々はこれまで、急性心筋梗塞 (AMI)患者の超急性期に、血中 FGF21 濃度が遊離脂肪酸濃度と同様に著明に上昇することを見出した (図 1)。さらに我々は、AMI 患者で血中ケトン体濃度が大幅に上昇し、この上昇は、FGF21 と強く相関することを明らかにした。そして、冠血行再建術直後の経時的変化においても FGF21 とケトン体の濃度が強く相関することを見出した。

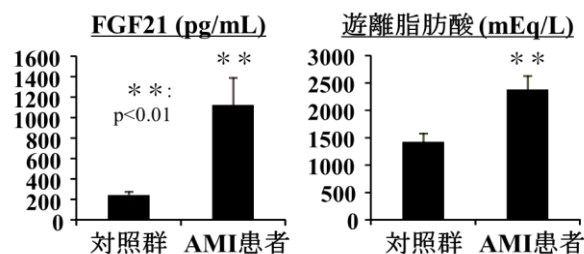


図 1 AMI 患者群における血中 FGF21 濃度

(4) FGF21 の心臓における役割について、FGF21 全身欠損マウスが心肥大を呈することから肥大抑制作用があることが報告された [Planavila A *et al. Nat Commun*. 2013]。また、我々は横行大動脈縮窄術 (TAC)による圧負荷心不全モデルマウスにおいて、血中 FGF21 濃度の増加および肥大心において FGF21 発現が亢進していることを見出し、FGF21 は心疾患治療に向けた有望な標的因子であることが示唆された。それでは「心臓での FGF21 の発現はどのような心負荷により誘導され、どのような影響を心臓にもたらすのであろうか？」我々はこの「問い」を明らかにするため、心臓を構成する心筋細胞や心臓線維芽細胞に着目し、急性ストレス時に心臓交感神経終末から大量放出されるカテコラミン、それに伴う脂肪融解により放出される脂肪酸刺激を行った。その結果、培養ラット新生児心筋細胞に飽和脂肪酸であるパルミチン酸・ステアリン酸を刺激することで FGF21 の発現増加を認めた。さらに、この FGF21 の発現上昇にはエネルギー代謝調節因子である AMP-activated protein kinase (AMPK)の活性化や、細胞内栄養センサー-SIRT1 の発現上昇が関与することを見出した [Sunaga H *et al. Sci Rep*. 2019]。よって、FGF21 は脂肪酸代謝の変化により心臓からも産生・分泌され、心臓のエネルギー代謝や心疾患の病態形成に密接に関与している新たな心臓ホルモンである可能性が示唆された。

## 2. 研究の目的

我々のこれまでの研究結果から、ケトン体はエネルギー代謝やミトコンドリア機能に関与する FGF21 および AMPK、そして脂肪酸代謝調節因子 PPARαの発現を誘導することで心臓に保護的に作用する、との仮説を立てた。本研究では、培養ラット新生児心筋細胞、全身 FGF21 欠損マウス、および心不全病態の患者血清などを用いて、血中・心臓におけるケトン体濃度の上昇により誘導発現される FGF21 の病態生理的意義を明らかにすることで、生活習慣病に伴う心不全の病態理解や、予防・治療戦略の開発につなげることを目的とする。具体的には、以下の 4 項目について検討していく。

- (1) 培養ラット新生児心筋細胞 (CM)にケトン体 (βヒドロキシ酪酸 (βOHB))を添加することで、FGF21 の産生を誘導する機序、さらにケトン体のシグナル分子としての役割を検討する。
- (2) 野生型、全身 FGF21 欠損および心筋細胞特異的 FGF21 欠損マウスを用い、摂食時および絶食時における心臓のエネルギー代謝・酸化ストレス・病態関連因子の発現変化を検討する。
- (3) 心不全患者血清におけるケトン体濃度および FGF21 濃度を測定し、相関を検討する。
- (4) FGF21 とケトン体を標的とした新規の心疾患予防・治療戦略の開発を検討する。

### 3. 研究の方法

- (1) 培養ラット新生児心筋細胞 (CM) にケトン体 ( $\beta$  ヒドロキシ酪酸 ( $\beta$ OHB)) を添加し、細胞上清およびタンパク中の FGF21 産生レベルを ELISA 法とウエスタンブロッティングで検討した。また、エネルギー代謝・脂肪酸代謝関連因子 (AMPK, PPAR $\alpha$  など)、心不全病態関連因子 (ANP, BNP, TGF $\beta$  など)、および酸化ストレス応答因子 (Nox4, Nrf2, Catalase など) の発現をウエスタンブロッティングおよび qRT-PCR 法にて解析した。さらに、脂肪酸代謝調節因子 PPAR $\alpha$  によって転写が活性化される PPRE 結合配列を含むルシフェラーゼベクターと、PPAR $\alpha$  のリガンド結合ドメインを酵母菌の転写因子 GAL4 の DNA 結合ドメインに結合させたコンストラクトを培養心筋細胞に導入し、 $\beta$ OHB 添加 (1mM) によってプロモーター活性が増加するかを検討した。
- (2) 野生型マウス (C57BL/6)、CRISPR-Cas9 システムで作成した全身 FGF21 欠損マウス、およびタモキシフェン誘導性の心筋細胞特異的な FGF21 欠損マウス (Mhc6-MerCreMer / FGF21 fl/fl マウス) を用い、摂食時および絶食時における心臓のエネルギー代謝・酸化ストレス・病態関連因子の発現変化を検討した。また、これらのマウスに通常食またはケトン食 (Envigo) を摂取させ、ケトン食負荷後、負荷後 1 日、3 日、6 日および 9 日後における血中ケトン体レベル、および心臓と肝臓における FGF21 の mRNA 発現レベルを検討した。
- (3) 心不全にて群馬大学医学部附属病院および関連病院に入院した患者に対して、同意を得られた患者の血清におけるケトン体および FGF21 濃度を測定し、相関を検討した。(群馬大学医学系研究倫理審査委員会 承認番号 HS2018-239)
- (4) (1)~(3) で得られた結果をまとめ、FGF21 とケトン体を標的とした新規の心疾患予防・治療戦略の開発を検討した。

### 4. 研究成果

- (1) 培養心筋細胞において、ケトン体刺激により FGF21 および PPAR $\alpha$  の産生が誘導された。  
 培養ラット新生児心筋細胞 (CM) にケトン体 ( $\beta$  ヒドロキシ酪酸 ( $\beta$ OHB)) を添加すると、細胞上清およびタンパク中の FGF21 産生レベルは濃度依存的に上昇していた (図 2)。さらに、 $\beta$ OHB 刺激により、濃度依存的にエネルギー代謝調節因子 AMPK のリン酸化や、脂肪酸代謝調節因子 PPAR $\alpha$  の発現が著明に上昇していた (図 2)。 $\beta$ OHB 刺激により、PGC1 $\alpha$  や SIRT1 の発現も上昇しており、ケトン体が心臓のミトコンドリア機能を改善する可能性が示唆された。次に、培養 CM に AMPK $\alpha$ 1 siRNA を導入すると、 $\beta$ OHB 刺激による FGF21 や PPAR $\alpha$  の発現誘導がキャンセルされたことから、ケトン体による FGF21 産生誘導には AMPK を介している可能性が示唆された。また、培養 CM に 1mM の  $\beta$ OHB 刺激およびリコンビナント FGF21 刺激を行ったところ、ANP, BNP, TGF $\beta$  および CTGF などの心不全病態に関連する因子の発現が減少していた。一方で、Nox4, Nrf2, Catalase などの酸化ストレス応答因子の発現は、 $\beta$ OHB 刺激により上昇していた。  
 さらに、培養 CM においてケトン体刺激が FGF21 遺伝子のプロモーター上にある PPAR-response element (PPRE) を介するかどうかを検討するため、ルシフェラーゼアッセイを行った。その結果、ケトン体は PPAR response element を介して FGF21 プロモーター活性を誘導する可能性が示唆された (図 3 A)。また、ケトン体が PPAR $\alpha$  のリガンドとして作用するかどうかを検討するため、GAL4 システムによるルシフェラーゼアッセイ系で測定した。これは、PPAR $\alpha$  によって転写が活性化される PPRE 結合配列を含むルシフェラーゼベクターと、PPAR $\alpha$  のリガンド結合ドメインを酵母菌の転写因子 GAL4 の DNA 結合ドメインに結合させたコンストラクトを心筋細胞に導入し、ケトン体刺激によってプロモーター活性が増加するかどうか検討した。その結果、ケトン体は心筋で PPAR $\alpha$  のリガンドとして作用する可能性が示唆された (図 3 B)。

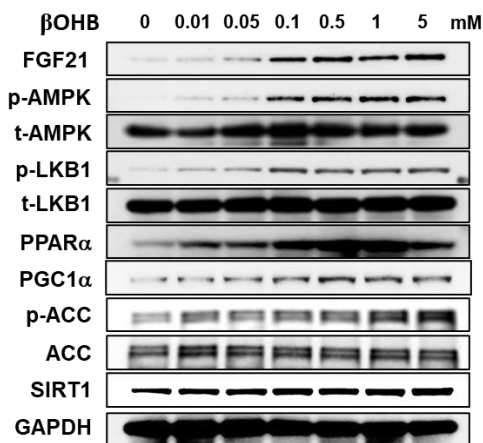


図 2 ケトン体刺激による AMPK, FGF21 および PPAR $\alpha$  産生誘導 (培養ラット新生児心筋細胞)

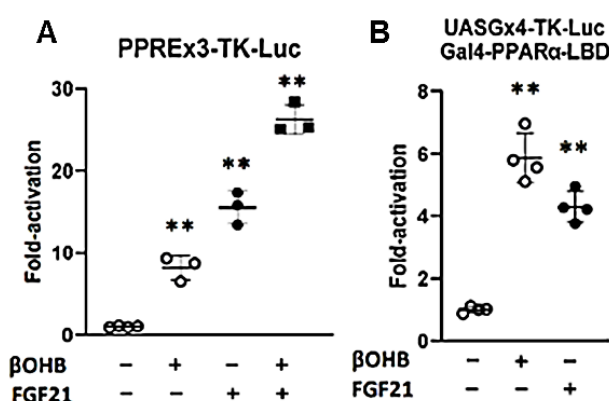


図 3 PPAR $\alpha$  リガンドとしてのケトン体の作用 (培養ラット新生児心筋細胞)

(2) 絶食時における FGF21 欠損マウスの心臓では、酸化ストレス因子の発現が亢進していた。

野生型マウス、および CRISPR-Cas9 システムで作成した全身 FGF21 欠損マウスを用い、摂食時 (fed) および絶食時 (fasted) における血中ケトン体濃度を測定した。その結果、野生型マウスと比較して FGF21 欠損マウスの血中では絶食時に  $\beta$ OHB 濃度が上昇していた。また、これらのマウスの心臓における酸化ストレス応答因子の発現変化を qRT-PCR にて検討した結果、FGF21 欠損マウスでは絶食時に Nox4, Nrf2, Catalase などの酸化ストレス応答因子の発現が強く誘導されていることを見出した (図 4)。タモキシフェン誘導性の心筋細胞特異的な FGF21 欠損マウスも同様の傾向が認められた。このマウスの結果と一致して、培養 CM に FGF21 siRNA を導入して FGF21 をノックダウンさせると、心筋細胞内で ROS 産生がコントロール細胞と比較して著明に増加していたことが明らかとなった。

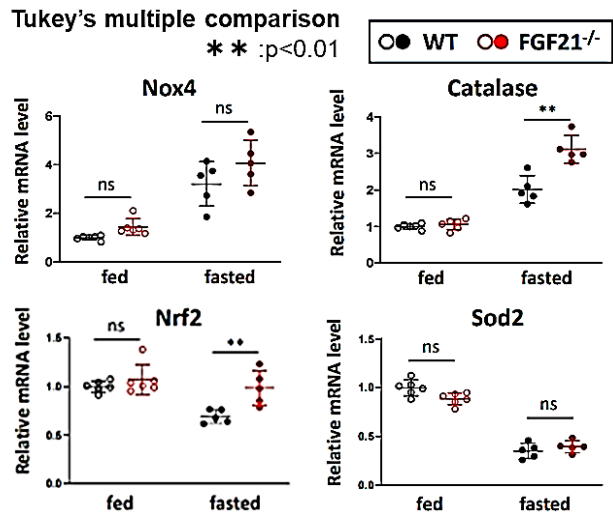


図 4 FGF21 欠損マウスの心臓における酸化ストレス因子の発現亢進 (絶食時)

次に、野生型マウスにケトン食を食事負荷させ、ケトン食負荷後 1 日, 3 日, 6 日および 9 日後における血中ケトン体レベル、および心臓における FGF21 の発現レベルを検討した。その結果、ケトン食負荷により、血中 FGF21 および  $\beta$ OHB 濃度の上昇が認められ、さらに心臓と肝臓における FGF21 の mRNA 発現増加が認められた。

(3) 心不全患者群の血中において、対照群より FGF21 および  $\beta$ OHB 濃度が著明に上昇していた。

心不全にて群馬大学医学部附属病院および関連病院に入院した患者において、同意を得られた患者の血中における FGF21 および  $\beta$ OHB 濃度測定を測定した。その結果、心不全患者 150 名の血中において、対照群 43 名と比較して FGF21 および  $\beta$ OHB 濃度の上昇が認められた (図 5)。心不全診断マーカーとして知られる NT-proBNP も同様に心不全群で上昇していた (図 5)。さらに、心不全患者群の血中において、FGF21 濃度はケトン体濃度と強く相関があることが明らかとなった ( $r = 0.317, p < 0.0001$ )。

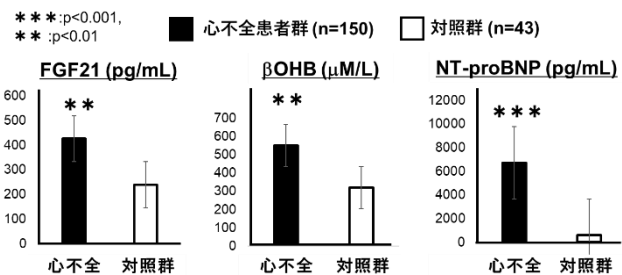


図 5 心不全患者群における血中 FGF21 濃度とケトン体 ( $\beta$ OHB)濃度

(4) FGF21 とケトン体を標的とした新規の心疾患予防・治療戦略の開発

以上、我々の検討により、心不全病態時の心筋において、ケトン体 ( $\beta$ OHB) が AMPK を活性化させ、脂肪酸代謝調節因子 PPAR $\alpha$  を介して FGF21 を産生する可能性が示唆された。そして、ケトン体はエネルギー代謝やミトコンドリア機能に関与する FGF21, AMPK, PPAR $\alpha$  および PGC1 $\alpha$  の発現を誘導することで心不全時に低下する ATP 産生や肥大因子に対し保護的に作用する可能性を見出した (図 6)。さらに、心筋細胞における AMPK-FGF21 経路の発現誘導は、心筋細胞が持つ、ストレスに対するオートクラインの細胞防御機構である可能性が示唆され、酸化ストレス応答因子の発現を制御することで心疾患の病態形成に保護的に作用する可能性を見出した。

今後は、タモキシフェン誘導により作成した心筋細胞特異的な FGF21 欠損マウスに焦点を当て、心筋細胞におけるエネルギー代謝・脂肪酸代謝・酸化ストレス応答と心疾患の病態との関連性を詳細に検討することで、FGF21 とケトン体を標的とした新規の心疾患予防・治療戦略をさらに検討していく予定である。

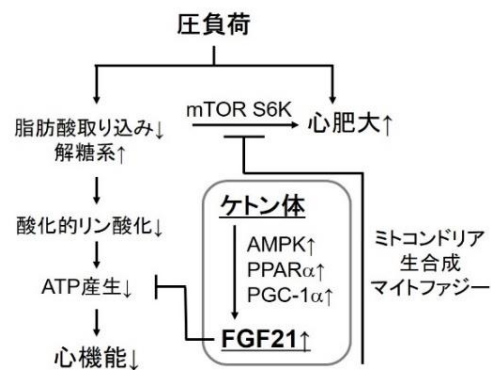


図 6 ケトン体による心臓エネルギー代謝と心疾患の制御機序

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Umbarawan Yogi, Kawakami Ryo, Syamsunarno Mas, Obinata Hideru, Yamaguchi Aiko, Hanaoka Hirofumi, Hishiki Takako, Hayakawa Noriyo, Koitabashi Norimichi, Sunaga Hiroaki, Matsui Hiroki, Kurabayashi Masahiko, Iso Tatsuya	4. 巻 11
2. 論文標題 Reduced Fatty Acid Use from CD36 Deficiency Deteriorates Streptozotocin-Induced Diabetic Cardiomyopathy in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 881 ~ 881
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/metabo11120881	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 Harada Tomonari, Araki Takeshi, Sunaga Hiroaki, Kagami Kazuki, Yoshida Kuniko, Kato Toshimitsu, Kawakami Ryo, Tomono Junichi, Wada Naoki, Iso Tatsuya, Kurabayashi Masahiko, Obokata Masaru	4. 巻 11
2. 論文標題 Pathophysiological and diagnostic importance of fatty acid-binding protein 1 in heart failure with preserved ejection fraction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 21175 ~ 21175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-00760-2	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 Kawakami R, Matsui M, Konno A, Kaneko R, Shrestha S, Shrestha S, Sunaga H, Hanaoka H, Goto S, Hosojima M, Kabasawa H, Obokata M, Koitabashi N, Matsui H, Sasaki T, Saito A, Yanagita M, Hirai H, Kurabayashi M, Iso T	4. 巻 255
2. 論文標題 Urinary FABP1 is a biomarker for impaired proximal tubular protein reabsorption and is synergistically enhanced by concurrent liver injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 362 ~ 373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/path.5775	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 Umbarawan Yogi, Enoura Aiko, Ogura Harumi, Sato Tomohito, Horikawa Makoto, Ishii Tomoaki, Sunaga Hiroaki, Matsui Hiroki, Yokoyama Tomoyuki, Kawakami Ryo, Maeno Toshitaka, Setou Mitsutoshi, Kurabayashi Masahiko, Iso Tatsuya	4. 巻 62
2. 論文標題 FABP5 is a Sensitive Marker for Lipid-Rich Macrophages in the Luminal Side of Atherosclerotic Lesions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 666 ~ 676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.20-676	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 Kagami Kazuki, Sunaga Hiroaki, Sorimachi Hidemi, Harada Tomonari, Yoshida Kuniko, Kato Toshimitsu, Kurosawa Koji, Kawakami Ryo, Koitabashi Norimichi, Iso Tatsuya, Adachi Takeshi, Kurabayashi Masahiko, Obokata Masaru	4. 巻 8
2. 論文標題 Prognostic impact of elevated fatty acid binding protein 1 in patients with heart failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 1494 ~ 1501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.13239	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 Umbarawan Yogi, Kawakami Ryo, Syamsunarno Mas Rizky A. A., Koitabashi Norimichi, Obinata Hideru, Yamaguchi Aiko, Hanaoka Hirofumi, Hishiki Takako, Hayakawa Noriyo, Sunaga Hiroaki, Matsui Hiroki, Kurabayashi Masahiko, Iso Tatsuya	4. 巻 10
2. 論文標題 Reduced fatty acid uptake aggravates cardiac contractile dysfunction in streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 20809
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-77895-1	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 Harada Tomonari, Sunaga Hiroaki, Sorimachi Hidemi, Yoshida Kuniko, Kato Toshimitsu, Kurosawa Koji, Nagasaka Takashi, Koitabashi Norimichi, Iso Tatsuya, Kurabayashi Masahiko, Obokata Masaru	4. 巻 7
2. 論文標題 Pathophysiological role of fatty acid binding protein 4 in Asian patients with heart failure and preserved ejection fraction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 4256 ~ 4266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.13071	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 Furukawa Nozomi, Koitabashi Norimichi, Matsui Hiroki, Sunaga Hiroaki, Umbarawan Yogi, Syamsunarno Mas Rizky A. A., Yamaguchi Aiko, Obokata Masaru, Hanaoka Hirofumi, Yokoyama Tomoyuki, Kurabayashi Masahiko	4. 巻 36
2. 論文標題 DPP-4 inhibitor induces FGF21 expression via sirtuin 1 signaling and improves myocardial energy metabolism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 136 ~ 146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-020-01711-z	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 Harada Tomonari, Sorimachi Hidemi, Obokata Masaru, Sunaga Hiroaki, Ishida Hideki, Ito Kyoko, Ogawa Tetsuya, Ando Yoshitaka, Kurabayashi Masahiko, Negishi Kazuaki	4. 巻 24
2. 論文標題 The relationship between antecedent creatinine decreases and outcomes in patients undergoing hemodialysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hemodialysis International	6. 最初と最後の頁 89 ~ 98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hdi.12794	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 Sunaga Hiroaki, Koitabashi Norimichi, Iso Tatsuya, Matsui Hiroki, Obokata Masaru, Kawakami Ryo, Murakami Masami, Yokoyama Tomoyuki, Kurabayashi Masahiko	4. 巻 9
2. 論文標題 Activation of cardiac AMPK-FGF21 feed-forward loop in acute myocardial infarction: Role of adrenergic overdrive and lipolysis byproducts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11841
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-48356-1	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 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 須永 浩章
2. 発表標題 脂肪酸の組成変化が心肥大・心不全におけるリモデリング機構に及ぼす影響の解明
3. 学会等名 第262回 日本循環器学会関東甲信越地方会 (第16回 榊原記念研究助成 研究成果発表会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松井 弘樹, 須永 浩章, 小保方 優, 小板橋 紀通, 磯 達也, 横山 知行, 倉林 正彦
2. 発表標題 ケトン体による心筋エネルギー代謝の調節機構の検討
3. 学会等名 第28回 日本未病学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松井 弘樹, 須永 浩章, 忠木 沙耶香, 古川 希, 磯 達也, 松坂 賢, 島野 仁, 倉林 正彦, 横山 知行
2. 発表標題 心臓のミトコンドリアの品質維持を制御する脂肪酸の探索と病態意義の解析
3. 学会等名 第28回 日本未病学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryo Kawakami, Hiroaki Sunaga, Tatsuya Iso, Norimichi Koitabashi, Masaru Obokata, Tomonari Harada, Hiroki Matsui, Tomoyuki Yokoyama and Masahiko Kurabayashi.
2. 発表標題 Fasting-induced ketone body and FGF21 regulate PPAR $\alpha$ signaling to restrain oxidative stress in the heart
3. 学会等名 第85回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryo Kawakami, Hiroaki Sunaga, Tatsuya Iso, Masaru Obokata, Tomonari Harada, Hiroki Matsui, Norimichi Koitabashi, Tomoyuki Yokoyama, and Masahiko Kurabayashi.
2. 発表標題 FABP1 is a novel biomarker for heart failure: A potential mechanism
3. 学会等名 第85回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 Ryo Kawakami, Yogi Umbarawan, Tatsuya Iso, Norimichi Koitabashi, Hiroaki Sunaga, Hiroki Matsui, Masahiko Kurabayashi.
2. 発表標題 Limited Fatty Acid Use by CD36 Deficiency Accelerates the Development of Diabetic Cardiomyopathy
3. 学会等名 American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ryo Kawakami, Hiroaki Sunaga, Tatsuya Iso, Masaru Obokata, Tomonari Harada, Norimichi Koitabashi, Tomoyuki Yokoyama, and Masahiko Kurabayashi.
2. 発表標題 FGF21は心筋細胞においてケトン体誘導性のPPAR シグナリングと酸化ストレス応答を調節する
3. 学会等名 第24回 日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ryo Kawakami, Tatsuya Iso, Norimichi Koitabashi, Hiroaki Sunaga, Hiroki Matsui, Masahiko Kurabayashi.
2. 発表標題 CD36 ノックアウトによる脂肪酸利用の制限は糖尿病性心筋症を増悪させる
3. 学会等名 第24回 日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 須永 浩章、松井 弘樹、横山 知行、倉林 正彦.
2. 発表標題 急性心臓イベントにおける線維芽細胞増殖因子21 (FGF21)の有用性に関する検討
3. 学会等名 第69回 日本医学検査学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名	Hiroaki Sunaga, Masaru Obokata, Ryo Kawakami, Hidemi Sorimachi, Tomonari Harada, Kuniko Yoshida, Toshimitsu Kato, Noriaki Takama, Norimichi Koitabashi, Tatsuya Iso, Hiroki Matsui, Tomoyuki Yokoyama, Masahiko Kurabayashi.
2. 発表標題	Ketone body as a signaling molecule to induce fibroblast growth factor 21: Implication for cardioprotective mechanism in heart failure.
3. 学会等名	第84回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Hiroaki Sunaga, Norimichi Koitabashi, Hiroki Matsui, Tatsuya Iso, Nozomi Furukawa, Ryo Kawakami, Tomoyuki Yokoyama, Masahiko Kurabayashi.
2. 発表標題	Serum Free Fatty Acid Composition as a Critical Regulator for Cardiac Fibroblast Growth Factor 21 Production in Patients with Acute Myocardial Infarction.
3. 学会等名	American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Sayaka Tadaki, Hiroki Matsui, Hiroaki Sunaga, Yogi Umbarawan, Nozomi Furukawa, Tatsuya Iso, Norimichi Koitabashi, Takashi Matsuzaka, Hitoshi Shimano, Masahiko Kurabayashi, Tomoyuki Yokoyama.
2. 発表標題	Changes in Fatty Acid Composition by Elovl6 Ameliorates Pressure Overload-induced Cardiac Remodeling through Maintenance of Mitochondrial Integrity in Cardiac Myocyte.
3. 学会等名	American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Hiroki Matsui, Hiroaki Sunaga, Satoko Furukawa, Nozomi Furukawa, Norimichi Koitabashi, Tatsuya Iso, Tomoyuki Yokoyama, Masahiko Kurabayashi.
2. 発表標題	Inhibition of Fatty Acid Synthase in Vascular Smooth Muscle Cell Ameliorates Abnormal Cell Proliferation and Experimental Pulmonary Arterial Hypertension in Mice.
3. 学会等名	American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 Yogi Umbarawan, Ryo Kawakami, Tatsuya Iso, Norimichi Koitabashi, Hiroaki Sunaga, Hiroki Matsui, Masahiko Kurabayashi.
2. 発表標題 Reduced Fatty Acid Uptake Aggravates Cardiac Contractile Dysfunction in Streptozotocin-induced Diabetic Cardiomyopathy.
3. 学会等名 American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 須永 浩章, 松井 弘樹, 齊藤 美希, 前野 敏孝, 増淵 裕朗, 磯 達也, 倉林 正彦, 横山 知行.
2. 発表標題 喫煙曝露肺気腫モデルにおける脂肪酸組成および脂肪酸伸長酵素 Elovl6 の病態意義
3. 学会等名 第59回 日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

researchmap (須永浩章) <a href="https://researchmap.jp/hiroakisunaga">https://researchmap.jp/hiroakisunaga</a> 足利大学 <a href="https://www.ashitech.ac.jp">https://www.ashitech.ac.jp</a> 群馬大学大学院医学系研究科 循環器内科学 <a href="https://gucvmed.med.gunma-u.ac.jp">https://gucvmed.med.gunma-u.ac.jp</a> 群馬大学大学院保健学研究科 生体情報検査科学講座 横山・松井研究室 <a href="http://heart.health.gunma-u.ac.jp">http://heart.health.gunma-u.ac.jp</a>
---

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