

201008008 B

厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤推進研究事業

# 臓器特異的ストレス応答探索マウスを用いた 疾病予防法の開発

平成20年度～22年度 総合研究報告書

研究代表者 佐野元昭

平成23(2011)年5月

厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤推進研究事業

臓器特異的ストレス応答探索マウスを用いた  
疾病予防法の開発

平成 20 年度～22 年度 総合研究報告書

研究代表者 佐野 元昭

平成 23 年 5 月

## 目 次

I. 総合研究報告	
臓器特異的ストレス応答探索マウスを用いた 疾病予防法の開発に関する研究	1
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	12
III. 研究成果の刊行物・別刷	24

臓器特異的ストレス応答探索マウスを用いた疾病予防法の開発に関する研究

研究代表者 佐野元昭 慶應義塾大学医学部循環器内科 講師

研究要旨

アルデヒドは活性酸素による生体膜多価不飽和脂肪酸の攻撃から始まる一連の脂質過酸化連鎖反応の結果生じる代謝産物である。アルデヒドは電子親和性が強く蛋白質や DNA と付加体を形成し細胞障害性に作用するため、心不全、脳卒中などの動脈硬化性心血管疾患、がん、アルツハイマー病などの認知症や老化などの酸化ストレス関連性疾患の成因と密接に関わっている。一方で、細胞はアルデヒドによる生体内高分子障害を感知しシグナル伝達機構を活性化させて抗酸化ストレス機構を誘導し恒常性を維持する能力を保持している。これを”ストレス応答ホルメシス”という。ストレス応答ホルメシスは、酸化ストレス関連性疾患に対する counter regulatory response であり、その分子メカニズムを解明し、ストレス応答ホルメシスを特異的に賦活化する方法を開発できれば、酸化ストレス関連性疾患の予防や治療に広く応用可能となる。我々は、内因性に生じるアルデヒドが慢性的に蓄積するマウスを作製した。本研究では、このアルデヒド蓄積モデルマウスの臓器特異的ストレス応答機構の分子機序を分子生物学的、生化学的に明らかにしていき、酸化ストレス関連疾患の疾病予防法の開発と臨床応用を目指す。

分担研究者 太田成男

日本医科大学大学院 教授

A. 研究目的

がん、心筋梗塞・脳卒中などの動脈硬化性心血管疾患、アルツハイマー病などの認知症は、生体内酸化促進物質、外来異物（前癌原物質）などの親電子性物質に対するストレス応答機転の破綻によって引き起こされる。我々は、親電子性物質であるアルデヒドの代謝障害モデル動物 aldehyde dehydrogenase トランスジェニック

(ALDH2\*2-TG) マウスを作製し、心臓において、心筋梗塞の病態形成に深く関与する虚血・再灌流障害に対する抵抗力を賦与する潜在的ストレス応答機構の解明に成功した。

B. 研究方法

(I) 肝臓での薬物代謝酵素誘導の分子メカニズム解明と化学発癌に対する抵抗性の検討

(II) 神経細胞における酸化ストレス適応機転の解明とその破綻の分子メカニズムの

解明

(Ⅲ) 血管におけるアルデヒドに対するストレス応答機構の解明と動脈硬化惹起性メタボリックストレスに対する忍容性の検討

(Ⅳ) 糖代謝を改善させることによって心臓の抗酸化ストレス応答を亢進させる分子機序の実証と臨床応用

#### (倫理面の考慮)

慶應大学医学部倫理委員会に承認されたプロトコールに基づいて臨床研究は遂行する。

### C. 研究結果

(Ⅰ) 肝臓での薬物代謝酵素誘導の分子メカニズム解明と化学発癌に対する抵抗性の検討

ALDH2\*2-TG マウスの肝臓は組織学的に傍血管領域に局所的な単球の浸潤を認めたが、肝臓の小葉構造は保たれていた。また、血液中の GOT、GPT 濃度は野生型と比べて上昇を認めなかった。遺伝子発現を DNA gene chip を用いて解析した。ALDH2\*2-TG マウスの肝臓では、cytochrome p450 monooxygenases (*Cyp2b9*, *Cyp2b13*, and *Cyp2b10*), flavin containing monooxygenases (*Fmo3* and *Fmo2*), sulfotransferases (*Sult3a1*, *Sult2a2*, and *Sult1d1*), glutathione S-transferase (*Gstt3*), ATP-binding cassettes transporters (*Abcd2*, *Abcc5*, *Abcg3*, *Abcc5*, *Abcg3*, and *Abcb1a*), organic anion transporter (*Slc6b1*), metallothionein (*Mt2* and *Mt1*) の第 I 相反応

(Flavin-containing monooxygenase system, cytochrome P450)、第 II 相反応 (glutathione S-transferase) の発現が誘導されており異物代謝機構の活性化が示唆された。硫酸抱合に使用される活性硫酸基 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate (PAPS) の合成酵素 sulfotransferase (Papss2) の発現も上昇していたが、glutathione 合成酵素 (*Gclm* and *Gclc*), glucuronate (*Ugdh*) 合成酵素の発現に変化は見られなかった。これらの遺伝子発現に関しては Q-PCR 法で確認する。また、マクロファージにおける酸化 LDL の取り込みなどに関与している CD36 の遺伝子発現も上昇しており、この CD36 が肝臓における酸化脂質 (および酸化脂質修飾タンパク質) の取り込みに関与している可能性が示唆された。大変興味深いことに PPAR gamma coactivator 1 (PGC-1)・・・ nuclear respiratory factor (NRF)-1, mitochondrial transcription factor A; TFAM) などミトコンドリア生合成に関する転写制御因子群の上昇も観察された。また、*Lipg*, *Acss2*, *Cra*, *Hadhsc*, *Pdk1*, *Pdk4*, *Pparb*, *Hibadh* など脂肪酸・酸化に関与する酵素群の発現上昇を認めた。

肝臓代謝産物をキャピラリー電気泳動質量分析計 (CE-MS) により測定した。

#### (1) AMP/ATP 比の上昇

ALDH2\*2-TG G マウスの肝臓で野生型の肝臓と比べて AMP/ATP 比の上昇を認めた。異物代謝の亢進によって ATP の消費が亢進

していることが原因と考えられた。AMP-activated protein kinase (AMPK) および下流の acetyl-CoA carboxylase (ACC) のリン酸化が観察された。

#### (2) glucose biotransformation の変化

メタボローム解析の結果、glucose-6-P からペントースリン酸経路への代謝流速の変化が示唆された。解糖系の代謝産物動態から脂肪酸の・酸化の活性化により上昇したクエン酸が、解糖系の律速酵素であるホスホフルクトキナーゼ (PFK) の活性を阻害し手いる可能性が示唆された。中心静脈周辺への glycogen 蓄積は減少しており、glucose-1-P 濃度の上昇とあわせて glycogen の分解は亢進していると考えられた。メタボローム解析の結果 UDP-glucuronate 濃度の上昇は認めなかったが、glucose-1-P から UDP-glucuronate の合成経路への代謝流速が亢進しているか否かは大変興味深い。

ALDH2\*2-TG マウスの肝臓で発現の上昇が認められた遺伝子の多くは、Nrf2 制御下にある遺伝子であった。肝臓の核タンパク質抽出液を用いて Nrf2 の抗体でウェスタンブロットを行った結果、ALDH2\*2-TG マウスの肝臓で Nrf2 タンパク質の発現量の上昇が確認された。

アセトアミノフェンは、肝臓でグルクロン酸抱合、硫酸抱合によって代謝されるが、一部は cytochrome P450 系の酵素群によって毒性の強い代謝産物 NAPQI を生じる。NAPQI は、肝細胞壊死を引き起こす。NAPQI は、GSH 抱合によって処理される。(Enomoto A. et al., Toxicological science 59,

169-177, 2001)。。表1に示すように、野生型マウスと ALDH2\*2-TG マウス、Nrf2 をノックアウトした ALDH2\*2-TG マウスに 600, 900, 1200 mg/kg のアセトアミノフェンを腹腔内投与し、生存率、肝障害の程度、遺伝子発現変化、肝臓内 GSH 濃度の変化などを時間経過とともに観察した。その結果、ALDH2\*2-TG マウスではアセトアミノフェン肝障害後の治癒機転が亢進していた。

ALDH2\*2-TG G マウスの肝臓では、AMPK の活性化が確認された。AMPK の活性化は、脂肪酸・酸化の活性化を介して異物代謝に必要なエネルギー源を供給し、また glucose 代謝の活性化にも関与している可能性が示唆された。

#### (II) 神経細胞における酸化ストレス適応機転の解明とその破綻の分子メカニズムの解明

脳に ALDH2\*2 を発現させると神経細胞が変性脱落しアルツハイマー病類似の記憶力障害を呈し寿命が短縮した。

#### (III) 血管におけるアルデヒドに対するストレス応答機構の解明と動脈硬化惹起性メタボリックストレスに対する忍容性の検討

動脈硬化の形成において、脂質過酸化産物 (ヒドロペルオキシド) の2次生成物であるアルデヒド、とくに 4-hydroxy-2-nonenal は、Michael 反応を介してタンパク質と付加体を形成し、その機能を傷害し、動脈硬化の進展に深く関与している。(Watson AD. 1997. JBC) ALDH2\*2-TG マウスの大血管はアセチル

コリンによる血管拡張反応が低下していた。ApoE ノックアウトマウスと掛け合わせ、高脂肪食を負荷すると動脈硬化進行が加速した。今後、引き続き包括的比較トランスクリプトーム・メタボローム解析を行い、アルデヒドに対する血管壁特有の抗酸化ストレス応答機構を解明して、新規抗動脈硬化療法の開発をめざす。

#### (IV) 糖代謝を改善させることによって心臓の抗酸化ストレス応答を亢進させる分子機序の実証と臨床応用

心臓は、高血圧、心筋梗塞などのストレスが加わると、細胞内糖代謝を活性化させる。しかし、その病態生理学的意義は解明されていなかった。ALDH2\*2-TG の心臓では、グルコースの取り込み、解糖系が活性化されているが、我々は、グルコースがエネルギー産生の基質として使用されているだけでなく、ペントースリン酸回路を介した補酵素 NADPH の合成、核酸合成やアミノ酸合成、脂質合成にも転用されている現象を認めた。この結果、ストレス下の心筋細胞肥大、抗酸化ストレス応答の活性化を介した細胞死抑制効果を発揮している現象を明らかにしてきた。一方で、解糖系とミトコンドリアでの酸化的リン酸化の間には積極的にアンカップリングを起こして、ミトコンドリアでの活性酸素の産生を抑制していると仮説をたてた。この仮説を検証するために、強制的に解糖系とミトコンドリアでの酸化的リン酸化のアンカップリング効率を上げたときに、ストレス下の心臓で何が起こるかを大動脈縮窄による心臓圧負荷モデルを用いて検証した。解糖系とミトコンドリアでの酸化的リン酸化のアンカッ

プリング効率を上げると心機能がかえって低下することが証明できた。また、ALDH2\*2-TG の心臓は圧負荷に抵抗性を示した。以上の結果から、心不全患者の心臓における糖の取り込みを亢進させる治療は、抗酸化ストレス、抗炎症、ミトコンドリア機能維持に働き、従来の心不全治療と並行して行えば、心不全患者の再入院や死亡を減らし、寿命を延長する効果が期待される。最近臨床での使用が可能となったインクレチン関連薬は、心筋糖代謝を活性化して心機能を改善する可能性が示唆される。そこで、現在糖尿病を合併した心不全患者へのインクレチン関連薬の投与が心機能や各種画像検査、バイオマーカーに与える効果を検討する臨床研究を企画し（慶應大学の倫理委員会にプロトコールを提出済み）開始予定である。

#### D. 考察

アルデヒドは活性酸素による生体膜多価不飽和脂肪酸の攻撃から始まる一連の脂質過酸化連鎖反応の結果生じる代謝産物である。アルデヒドは電子親和性が強く蛋白質や DNA と付加体を形成し細胞障害性に作用するため、心不全、脳卒中などの動脈硬化性心血管疾患、がん、アルツハイマー病などの認知症や老化などの酸化ストレス関連性疾患の成因と密接に関わっている。一方で、細胞はアルデヒドによる生体内高分子障害を感知しシグナル伝達機構を活性化させて抗酸化ストレス機構を誘導し恒常性を維持する能力を保持している。これを”ストレス応答ホルメシス”という。ストレス応答ホルメシスは、酸化ストレス関連性疾患に対する counter regulatory response であ

り、その分子メカニズムを解明し、ストレス応答ホルメシスを特異的に賦活化する方法を開発できれば、酸化ストレス関連性疾患の予防や治療に広く応用可能となる。

ALDH2\*2-TG マウスの解析からアルツハイマー病や心不全、糖尿病の病態発症に深く関与するミトコンドリア酸化ストレスに対する代謝応答を明らかにしてきた。これらの知見からこれらの疾病に対する新規予防法や治療法の標的分子が浮き彫りになった。

#### E. 結論

アルデヒドには組織障害性と内因性の抗酸化ストレス応答性の誘導による抗酸化ストレス機構の活性化という 2 面性を持つ。我々は、全身に少量のアルデヒドが慢性的に蓄積するモデル ALDH2\*2-TG マウスを用いて酸化ストレス障害による疾病発症の機序ならびに臓器特異的抗酸化ストレス応答機構の分子機序を解明することに成功した。

高齢化社会を迎えてますます酸化ストレス関連性疾患の罹病率は増加し医療費は国家財政を圧迫しつつある。内因性の抗酸化ストレス応答の活性化は抗加齢、疾病予防の鍵を握る。

本研究を通じて、特に心不全に対しては、糖代謝を活性化することによって抗酸化ストレス応答を増強させる分子機序を説明し、臨床研究開始までこぎつけることができた。一連の研究成果を臨床に還元していくようにさらに研究を続けていきたい。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

<平成20年度>

<佐野元昭>

1. Hayashida K, Sano M, Ohsawa I, Shinmura K, Tamaki K, Kimura K, Endo J, Katayama T, Kawamura A, Kohsaka S, Makino S, Ohta S, Ogawa S, Fukuda K. Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury. **Biochem Biophys Res Commun.** 373(1):30-5. (2008)
2. Yoshikawa N, Shimizu N, Sano M, Ohnuma K, Iwata S, Hosono O, Fukuda K, Morimoto C, Tanaka H. Role of the hinge region of glucocorticoid receptor for HEXIM1-mediated transcriptional repression. **Biochem Biophys Res Commun.** 371(1):44-9. (2008)
3. Chen H, Hattori F, Murata M, Li W, Yuasa S, Onizuka T, Shimoji K, Ohno Y, Sasaki E, Kimura K, Hakuno D, Sano M, Makino S, Ogawa S, Fukuda K. Common marmoset embryonic stem cell can differentiate into cardiomyocytes. **Biochem Biophys Res Commun.** 369(3):801-6. (2008)
4. Shimizu N, Yoshikawa N, Wada T, Handa H, Sano M, Fukuda K, Suematsu M, Sawai T, Morimoto C, Tanaka H. Tissue- and context-dependent modulation of hormonal sensitivity of glucocorticoid-responsive genes by HEXIM1. **Mol Endocrinol.** (2008)
5. Sano M, Fukuda K. Mitochondrial biogenesis by hormesis. **Circ Res.** 103:1191-3 (2008)
6. Tokudome S, Sano M, Shinmura K, Matsuhashi T, Morizane S, Moriyama H, Tamaki K, Hayashida K, Nakanishi H, Yoshikawa N, Shimizu N, Endo J, Katayama T, Murata M, Yuasa S, Kaneda R, Tomita K, Eguchi N, Urade Y, Asano K, Utsunomiya Y, Suzuki T, Taguchi R, Tanaka H, Fukuda K. Glucocorticoid protects heart from ischemia-reperfusion injury through activation of lipocalin-type prostaglandin D synthase-derived PGD2 biosynthesis. **J Clin Invest.** (2009)
7. Yoshikawa N, Nagasaki M, Sano M, Tokudome S, Ueno K, Shimizu N, Imoto S, Miyano S, Suematsu M, Fukuda K, Morimoto C, Tanaka H. Ligand-based

- gene expression profiling reveals novel roles of glucocorticoid receptor in cardiac metabolism **Am J Physiol.** (2009)
8. 佐野元昭, 清水宣明, 吉川賢忠, 徳留さと, 田中廣壽, 福田恵一. 新しい心不全治療の標的分子としての Cdk9 の役割とその活性制御機構. **細胞工学** 27, 35-39 (2008) 秀潤社
  9. 佐野元昭. PGC-1 と心機能, 心筋代謝. **Annual Review 循環器** 2008 (2008) p16-22 中外医学社
  10. 佐野元昭. 老化とアルデヒド 呼吸と循環 56 巻 7 号 733-736 (2008) 医学書院
  11. 佐野元昭. ミトコンドリアエネルギー代謝 **Heart Review** Vol. 12 No. 7 (2008) p. 776-781 Medical Review 社
  12. 佐野元昭. アンチエイジング医学の基礎と臨床 (改訂 2 版)「心臓とアンチエイジング」 p. 372-375 (2008) Medical Review 社
  13. 佐野元昭 菱木貴子 末松 誠 中西 広樹 田口 良. メタボローム. **Annual Review 循環器** 2009 (2009) p25-28 中外医学社
- <太田成男>
1. Harita Y, Kurihara H, Kosako H, Tezuka T, Sekine T, Igarashi T, Ohsawa I, Ohta S, Hattori S. Phosphorylation of nephrin triggers Ca<sup>2+</sup> signaling by recruitment and activation of phospholipase C-gamma 1. **J. Biol. Chem.** 284(13):8951-8962.2009
  2. Fu Y, Ito M, Fujita Y, Ito M, Ichihara M, Masuda A, Suzuki Y, Maesawa S, Kajita Y, Hirayama M, Ohsawa I, Ohta S, Ohno K. Molecular hydrogen is protective against 6-hydroxydopamine-induced nigrostriatal degeneration in a rat model of Parkinson's disease. **Neurosci Lett.** 453. 81-85.2009
  3. Nakashima-Kamimura N, Mori T, Ohsawa I, Asoh S, and Ohta S. Molecular hydrogen alleviates nephrotoxicity induced by an anti-cancer drug cisplatin without compromising anti-tumor activity in mice. **Cancer Chemother Pharmacol.** 64. 753-761. 2009
  4. Nakachi N, Asoh S, Watanabe N, Mori T, Matsushita T, Takai S. and Ohta. S.: Transduction of Anti-Cell Death Protein FNK Suppresses Graft Degeneration after Autologous Cylindrical Osteochondral Transplantation. **J. Histochem. Cytochem.** 2008; 27: 197-206
  5. Nagata K, Nakashima-Kamimura N, Mikami T, Ohsawa I, Ohta S.: Consumption of Molecular Hydrogen Prevents the Stress-Induced Impairments in Hippocampus-Dependent Learning Tasks during Chronic Physical Restraint in Mice. **Neuropsychopharmacology.** 2009;34: 501-508.
  6. Murakami Y, Ohsawa I, Kasahara T, Ohta S.: Cytoprotective role of mitochondrial amyloid beta peptide-binding alcohol dehydrogenase against a cytotoxic aldehyde. **Neurobiol Aging.** 2009;30: 325-329.
  7. Watanabe M, Katsura KI, Ohsawa I, Mizukoshi, G, Takahashi K, Asoh S. Ohta S, Katayama Y.: Involvement of mitoK(ATP) channel in protective mechanisms of cerebral ischemic tolerance. **Brain Res.** 2008; 31: 199-207.
  8. Ohsawa I, Nishimaki K, Yamagata K, Ishikawa M, Ohta S.: Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 2008;377(4):1195-1198.
  9. Kogiku M, Ohsawa I, Matsumoto K, Sugisaki Y, Takahashi H, Teramoto A. Ohta S.: Prevention of Chemotherapy-Induced Alopecia by anti-death FNK protein. **J. Clin. Neurosci**2008;15(11):1198-1203.
  10. Nishino N, Tamori Y, Tateya S, Kawaguchi T, Shibakusa T, Mizunoya W, Inoue K, Kitazawa R, Kitazawa S, Matsuki Y, Hiramatsu R, Masubuchi S, Omachi A, Kimura K, Saito M, Amo T. Ohta S, Yamaguchi T, Osumi T, Cheng J, Fujimoto T, Nakao H, Nakano K, Aiba A, Okamura H, Fushiki T, Kasuga M.: FSP27 contributes to efficient energy storage in murine white adipocytes by promoting the formation of unilocular lipid droplets. **J Clin Invest.** 2008;118:2808-2821.
  11. Cai J, Kang Z, Liu WW, Luo X, Qiang S, Zhang JH, Ohta S, Sun X, Xu W, Tao H, Li R.: Hydrogen therapy reduces apoptosis in neonatal hypoxia-ischemia rat model. **Neurosci Lett.** 2008;441(2):167-72.
  12. Ohsawa I, Nishimaki K, Murakami Y, Suzuki Y, Ishikawa M, Ohta S.: Age-Dependent Neurodegeneration Accompanying Memory Loss in Transgenic Mice Defective in Mitochondrial Aldehyde Dehydrogenase 2 Activity. **J. Neurosci.** 2008; 28:

- 6239-6249.
13. Hayashida K, Sano M, Ohsawa I, Shinmura K, Tamaki K, Kimura K, Endo J, Katayama T, Kawamura A, Kohsaka S, Makino S, **Ohta S**, Ogawa S, Fukuda K.: Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury. **Biochem Biophys Res Commun.** 2008;373:30-35.
  14. Katsura K, Takahashi K, Asoh S, Watanabe M, Sakurazawa M, Ohsawa I, Mori T, Igarashi H, Ohkubo S, Katayama Y, **Ohta S**.: Combination therapy with transductive anti-death FNK protein and FK506 ameliorates brain damage with focal transient ischemia in rat. **J. Neurochem.** 2008;106: 258-270.
  15. Nakashima-Kamimura N, Nishimaki K, Mori T, Asoh S. **Ohta, S**.:Prevention of chemotherapy-Induced alopecia by anti-death FNK protein. **Life Sci.** 2008;82: 218-225.
  16. Asoh, S., **Ohta, S**.: PTD-mediated delivery of anti-cell death proteins/peptides and therapeutic enzymes. **Adv. Drug. Deliv. Rev.** 2008;60: 499-516.
  17. Ohta Y, Kamiya T, Nagai M, Nagata, T, Morimoto N, Miyazaki K, Murakami T, Kurata, T, Takehisa Y, Ikeda Y, Asoh S, **Ohta S**, Abe K.: Therapeutic benefits of intrathecal protein therapy in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. **J. Neurosci. Res.** 2008; 86: 3028-3037.

<平成21年度>

<佐野元昭>

1. Endo J, **Sano M**, Katayama T, Hishiki T, Shinmura K, Morizane S, Matsuhashi T, Katsumata Y, Zhang Y, Ito H, Nagahata Y, Marchitti S, Nishimaki K, Wolf AM, Nakanishi H, Hattori F, Vasiliou V, Adachi T, Ohsawa I, Taguchi R, Hirabayashi Y, Ohta S, Suematsu M, Ogawa S, Fukuda K. Metabolic Remodeling Induced by Mitochondrial Aldehyde Stress Stimulates Tolerance to Oxidative Stress in the Heart. **Circ Res.** 2009; 105(11):1118-1127.
  2. **Sano M**. Mitochondrial protection and the reversal of left ventricular remodeling. **Circ J.** 2009 73(11):2017-2018.
  3. Suzuki Y, **Sano M**, Hayashida K, Ohsawa I, Ohta S, Fukuda K. Are the effects of alpha-glucosidase inhibitors on cardiovascular events related to elevated levels of hydrogen gas in the gastrointestinal tract? **FEBS Lett.** 2009; 583(13): 2157-2159.
- <太田成男>
1. Oharazawa, H., Igarashi, T., Yokota, T., Fujii, H., Suzuki, H., Machide, M., Takahashi, H., Ohta, S., Ohsawa, I.: Protection of the retina by rapid diffusion of hydrogen: administration of hydrogen-loaded eye drops in retinal ischemia-reperfusion injury. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** 2010; 51(1): 487-492.
  2. Nakajima, S., Ohsawa, I., Ohta, S., Ohno, M., Mikami, T.:Regular voluntary exercise cures stress-induced impairment of cognitive function and cell proliferation accompanied by increases in cerebral IGF-1 and GST activity in mice.Behav. **Brain Res.**2010, 51(1).487-492
  3. Nakashima, Y., Ohsawa, I., Konishi, F., Hasegawa, T., Kumamoto, S., Suzuki, Y., Ohta, S.: Preventive effects of *Chlorella* on cognitive decline in age-dependent dementia model mice. **Neurosci. Lett.** 2009; 464(3): 193-198.
  4. Endo, J., Sano, M., Katayama, T., Hishiki, T., Shinmura K, Morizane, S., Matsuhashi, T., Katsumata, Y., Zhang, Y., Ito, H., Nagahata, Y., Marchitti, S., Nishimaki, K., Wolf, AM., Nakanishi, H., Hattori, F., Vasiliou, V., Adachi, T., Ohsawa, I., Taguchi, R., Hirabayashi, Y., Ohta, S., Suematsu, M., Ogawa, S., Fukuda, K.: Metabolic Remodeling Induced by Mitochondrial Aldehyde Stress Stimulates Tolerance to Oxidative Stress in the Heart. **Circ Res.** 2009; 105(11) :1118-1127.
  5. Nakajima, S., Ohsawa, I., Nagata, K., Ohta, S., Ohno, M., Ijichi, T., Mikami, T.: Oral supplementation with melon superoxide dismutase extract promotes antioxidant defences in the brain and prevnts stress -induced impairment of spatial memory. **Behav. Brain Res.** 2009; 200(1):15-21
  6. Suzuki, Y., Sano, M., Hayashida, K., Ohsawa, I., Ohta, S., Fukuda, K.: Are the effects of alpha-glucosidase inhibitors on cardiovascular events related to elevated levels of hydrogen gas in the gastrointestinal tract? **FEBS Lett.** 2009;

- 583(13): 2157-2159.
7. Nakashima-Kamimura, N., Mori, T., Ohsawa, I., Asoh, S., and Ohta, S. : Molecular hydrogen alleviates nephrotoxicity induced by an anti-cancer drug cisplatin without compromising anti-tumor activity in mice. **Cancer Chemother Pharmacol.** 2009; 64(4): 753-761.
  8. Fu, Y., Ito, M., Fujita, Y., Ito, M., Ichihara, M., Masuda, A., Suzuki, Y., Maesawa, S., Kajita, Y., Hirayama, M., Ohsawa, I., Ohta, S., Ohno, K.: Molecular hydrogen is protective against 6-hydroxydopamine-induced nigrostriatal degeneration in a rat model of Parkinson's disease. **Neurosci. Lett.** 2009; 453(2): 81-85.
- <平成22年度>  
<佐野元昭>
1. Hattori F, Chen H, Yamashita H, Tohyama S, Satoh Y, Yuasa S, Li W, Yamakawa H, Tanaka T, Onitsuka T, Shimoji K, Ohno Y, Egashira T, Kaneda R, Murata M, Hidaka K, Morisaki T, Sasaki E, Suzuki T, **Sano M**, Makino S, Oikawa S, Fukuda K. Nongenetic method for purifying stem cell-derived cardiomyocytes. **Nature Methods.** 7(1):61-6 (2010)
  2. Takeda N, Manabe I, Uchino Y, Eguchi K, Matsumoto S, Shindo T, **Sano M**, Otsu K, Snider P, Conway S, Nagai R. Cardiac fibroblasts are essential for the adaptive response of the murine heart to pressure overload. **J Clin Invest.** 120(1):254-65 (2010)
  3. Kanazawa H, Ieda M, Kimura K, Arai T, Kawaguchi-Manabe H, Matsuhashi T, Endo J, Kawakami T, **Sano M**, Kimura T, Monkawa T, Shimoda K, Hayashi M, Iwanami A, Okano H, Okada Y, Ishibashi-Ueda H, Ogawa S, Fukuda K. Heart failure causes cholinergic transdifferentiation of cardiac sympathetic nerves via gp130-mediated cytokines. **J Clin Invest.** 120(2): 408-421 (2010)
  4. Zhang Y, **Sano M**, Shinmura K, Tamaki K, Katsumata Y, Matsuhashi T, Morizane S, Ito H, Hishiki T, Endo J, Zhou H, Yuasa S, Kaneda R, Suematsu M, Fukuda K. 4-Hydroxy-2-nonenal protects against cardiac ischemia-reperfusion injury via the Nrf2-dependent pathway. **J Mol Cell Cardiol.** 49(4):576-86 (2010)
  5. Kimura K, Kanazawa H, Ieda M, Kawaguchi-Manabe H, Miyake Y, Yagi T, Arai T, **Sano M**, Fukuda K. Norepinephrine-induced nerve growth factor depletion causes cardiac sympathetic denervation in severe heart failure. **Auton Neurosci.** 156(1-2):27-35. (2010)
  6. **Sano M** Cardioprotection by hormetic response to aldehyde. **Circ J.**74(9):1787-93 (2010)
  7. Yuasa S, Onizuka T, Shimoji K, Ohno Y, Kageyama T, Yoon SH, Egashira T, Seki T, Hashimoto H, Nishiyama T, Kaneda R, Murata M, Hattori F, Makino S, **Sano M**, Ogawa S, Prall OW, Harvey RP, Fukuda K. Zacl is an essential transcription factor for cardiac morphogenesis. **Circ Res.** 106(6): 1083-91(2010)
  8. Kinouchi K, Ichihara A, **Sano M**, Sun-Wada GH, Wada Y, Kurauchi-Mito A, Bokuda K, Narita T, Oshima Y, Sakoda M, Tamai Y, Sato H, Fukuda K, Itoh H. The (pro)renin receptor/ATP6AP2 is essential for vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase assembly in murine cardiomyocytes. **Circ Res.** 107(1):30-4. (2010)
  9. Tamura Y, Matsumura K, **Sano M**, Tabata H, Kimura K, Ieda M, Arai T, Ohno Y, Kanazawa H, Yuasa S, Kaneda R, Makino S, Nakajima K, Okano H, and Fukuda K. Neural crest-derived stem cells migrate and differentiate into cardiomyocytes after myocardial infarction. **Arterioscler Thromb Vasc Biol;** 31(3):582-9. (2010)
  10. Yan X, **Sano M**, Lu L, Wang W, Zhang Q, Zhang R, Wang L, Chen Q, Fukuda K, Shen W. Plasma concentrations of osteopontin, but not thrombin-cleaved osteopontin, are associated with the presence and severity of nephropathy and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. (2010) **Cardiovasc Diabetol.** 9:70.
  11. Shimizu N, Yoshikawa N, Ito. N, Maruyama T, Suzuki Y, Takeda S, Tagata Y, Nishitani S, Takehana K, **Sano M**, Fukuda K, Suematsu M, Morimoto C, Tanaka H. Crosstalk between glucocorticoid receptor and nutritional sensor mTOR in skeletal muscle. **Cell Metab.** 13(2):170-82.(2011)

12. Shinmura K, Tamaki K, Sano M, Murata M, Yamakawa H, Ishida H, Fukuda K. Impact of Long-term Caloric Restriction on Cardiac Senescence: Caloric Restriction Ameliorates Cardiac Diastolic Dysfunction Associated with Aging. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology** 50(1):117-27. (2011)
  13. Li W, Yamashita H, Hattori F, Chen H, Tohyama S, Satoh Y, Sasaki E, Yuasa S, Makino S, Sano M, Fukuda K. Simple autogeneic feeder cell preparation for pluripotent stem cells. **Stem Cell Res.** 6(1):83-9. (2011)
  14. Hara M, Yuasa S, Shimoji K, Onizuka T, Hayashiji N, Ohno Y, Arai T, Hattori F, Kaneda R, Kimura K, Makino S, Sano M, Fukuda K. G-CSF influences mouse skeletal muscle development and regeneration by stimulating myoblast proliferation. **J Exp Med.** 208(4):715-27. (2011)
- <太田成男>
1. Wolf, AM., Asoh, S., Hiranuma, H., Ohsawa, I., Iio, K., Satou, A., Ishikura, M., Ohta, S.: Astaxanthin protects mitochondrial redox state and functional integrity against oxidative stress. **J. Nutr. Biochem.** 2010;21(5):381-389.
  2. Amo, T., Sato, S., Saiki, S., Wolf, AM., Toyomizu, M., Gautier, CA., Shen, J., Ohta, S., Hattori, N.: Mitochondrial membrane potential decrease caused by loss of PINK1 is not due to proton leak, but to respiratory chain defects. **Neurobiol. Dis.** 2011 Jan;41(1):111-118.
  3. Kamimura, N., Nishimaki, K., Ohsawa, I., Ohta, S.: Molecular Hydrogen Improves Obesity and Diabetes by Inducing Hepatic FGF21 and Stimulating Energy Metabolism in db/db Mice. **Obesity (Silver Spring)**. 2011 Feb 3. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

<平成20年度>

<佐野元昭>

1. 佐野元昭. レドックス応答としての心筋代謝リモデリング 第1回 FANTASY (2008) 東京
2. 佐野元昭. 心筋酸化ストレスに対する新しい治療戦略、第4回病態代謝・血管医学セミナー (2008) 熊本

3. 佐野元昭. 代謝リモデリングに基づく心筋抗酸化ストレス機構の解明 第1回 生活習慣病の転写・シグナルネットワーク研究会 (2008) 鎌倉
4. 佐野元昭. 抗酸化ストレス酵素としてのアルデヒド脱水素酵素の意義 第61回 日本酸化ストレス学会学術集会 (2008) 京都
5. 佐野元昭. 新しい抗酸化治療法: 水素ガスの吸入による心筋虚血再灌流障害治療法 大阪大学レジデントセミナー (2008) 大阪
6. 佐野元昭. セリン合成酵素はアルデヒドによって誘導される心筋抗酸化ストレス応答において重要な役割を果たす 第33回日本医用マスメクトル学会 (2008) 東京
7. 佐野元昭. 細胞内低分子代謝産物(メタボローム)の定量情報から心臓病態生理を理解する新しい試み 神奈川心不全フォーラム (2008) 横浜
8. 佐野元昭. メタボローム・トランスクリプトーム統合解析による組織特異的アルデヒドストレス応答機構の解明 第3回メタボロームシンポジウム (2008) 鶴岡
9. 佐野元昭. アルデヒドに対する臓器特異的ストレス応答 第9回 Cardiovascular Regeneration (2008) 京都
10. 佐野元昭. アルデヒド蓄積モデルマウスからみた加齢性疾患発症の分子機構の解明 第30回 心筋生検研究会 (2008) 三重
11. 佐野元昭. 循環器疾患におけるミネラルコルチコイドとグルココルチコイド 山口大学二内科フォーラム (2009) 山口
12. 佐野元昭. 心筋脂質代謝からアプローチする新たな心不全治療戦略—メタボローム解析に基づく心筋機能制御—第82回日本薬理学会シンポジウム (2009) 横浜

<太田成男>

1. Ohsawa I, Nagata K., Takahashi K., Ishikawa, M., Mikami T., Ohta S.: Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant in the brain ischemia and restores learning- and memory-deficits declined by physical restraint stress Alzheimer's Association International Conference on

- Alzheimer's Disease 2008(ICAD2008)  
USA Chicago. 2008.7.26~31.
2. Wolf Alexander Martin, **Ohta S.**: Mild uncoupling reduces oxidative stress in intact cells The 15th European Bioenergetics Conference 2008 (ebec2008).Ireland Dublin. 2008.7.19~24
  3. **Ohta S.**: Hydrogen acts as a therapeutic and preventive antioxidant Euromit 7/ The seventh European Meeting on Mitochondrial Pathology Sweden Stockholm. 2008.6.11~14.
  4. Kamimura N., **Ohta S.**: Three-dimensional analysis of mitochondrial structure in a HeLa cell by Ultra-High Voltage Electron Microscope. Euromit 7/The seventh European Meeting on Mitochondrial Pathology Sweden Stockholm 2008.6.11~14.
  5. Aso S., **Ohta S.**: Potential Protein Transduction Therapy Using an Artificial Anti-Cell Death Protein, PTD-FNK. BIT's 1st Annual Protein and Peptide Conference. 2008.4.22~24. China Shenzhen.
- <平成 21 年度>
- <佐野元昭>
1. **Sano M.** Inadequate suppression of aldosterone biosynthesis after salt load is a primary cause of sodium-retention in Dahl-salt sensitive rat. The 2nd International Aldosterone Forum in Japan (2009) Tokyo
  2. **Sano M.** Metabolic remodeling induced by mitochondrial aldehyde stress stimulates tolerance to oxidative stress in the heart. The 4<sup>th</sup> International Congress on Stress Response in Biology and medicine/The 4th Annual Meeting of The Biomedical Society for Stress Response (BSSR) 2009. Sapporo
  3. **Sano M.** Mitochondrial oxidative stress induces an integrated stress response in the heart. The 26th Annual Meeting of International Society for Heart Research (ISHR) Japanese Section. (2009) Sapporo
  4. **Sano M.** Metabolic Response To Lifelong Mitochondrial Oxidative Stress. The 74nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2010) Kyoto
5. **Sano M.** Hormetic response to lifelong mitochondrial oxidative stress. The 9<sup>th</sup> Annual International Conference on DOSE-RESPONSE 2010 (2010) University of Massachusetts, MA
  6. **佐野元昭.** CREST 公開シンポジウム 代謝産物の変化動態に基づく心筋ストレス応答機構の解明 (2009) 東京
  7. **佐野元昭.** 日本抗加齢医学会講習会 水素で心疾患を予防 (2009) 東京
  8. **佐野元昭.** Meet the Specialist 2009 代謝産物の変化動態に基づく心筋ストレス応答機構の解明 (2009) Orlando, USA
  9. **佐野元昭.** 第 31 回心筋生検研究会 ミトコンドリア酸化障害と心筋リモデリング (2009) 大阪
  10. **佐野元昭** 大阪バイオサイエンス研究所第 2 研究部・分子行動生物学部門セミナー「PGD2 の心臓における病態生理作用の解明をめざして」(2010)大阪
  11. **佐野元昭** 東京医科歯科大学「代謝産物の変化情報に基づく心筋機能制御法の確立」(2010)東京
  12. **佐野元昭** 第 16 回日本小児肺循環研究会「細胞内代謝を標的とした肺高血圧治療」(2010) 東京
  13. **佐野元昭** 第 26 回岡山 vascular Biology 研究会「代謝モジュレーターを使った心疾患治療の可能性」(2010)岡山
  14. **佐野元昭** 第 18 回 William Ganz Symposium 「ミトコンドリアホルメシスによる心筋保護とアンチエイジング」
- <太田成男>
1. 太田成男：水素水の経口投与によるシスプラチンの副作用軽減、第 41 回日本臨床分子形態学会総会.2009.9.4.
  2. 太田成男：水素分子による抗酸化治療・予防医学への可能性、第 28 回分子病理学研究会.2009.7.19.
  3. 太田成男：ミトコンドリアから発せられる酸化ストレスと水素分子による抗加齢治療・予防、第 9 回日本抗加齢医学会総会.2009.5.28.
  4. 太田成男：水素分子による抗酸化治療法・抗酸化予防法の開発、第 51 回日本基礎老化学会.2009.6.19.
- <平成 22 年度>

<佐野元昭>

1. 佐野元昭。ホルミシス効果による心筋抗酸化ストレス応答。第10回日本抗加齢医学会総会。(2010)。平成22年6月6日～10日国立京都国際会館。
2. 佐野元昭。尾池雄一。炎症・免疫・線維化研究最前線。第1回 Molecular cardiovascular Conference II。平成22年9月3日～5日キロロ“ホテルピアノ”。小樽。
3. 佐野元昭。レドックスバランスと細胞機能一遺伝子改変マウスを用いた解析一アルデヒドに対するホルミシス効果による心筋保護。分子生物学会。平成22年12月7日。神戸。
4. 佐野元昭。第18回 William Ganz Symposium。ミトコンドリアホルメシスによる心筋保護とアンチエイジング。2010年4月54日。秋田キャッスルホテル。
5. 佐野元昭。ホルミシス効果による心筋保護。Cardio-Renal Metabolism and Senescence。2010年9月11日。香川。
6. 佐野元昭。香川アルドステロンフォーラム。食塩感受性ラットの副腎における組織レニンアンジオテンシン系の活性化。2010年9月13日。香川。
7. 佐野元昭。Meet the specialist AHA 2010 レニン・アンジオテンシン系のパラダイムシフト 2010年11月14日。シカゴ。アメリカ。
8. 佐野元昭。State-of-the-Art of Cardiovascular Diseases 慢性心不全のニューパラダイム 2010年12月15日。熊本大学。熊本。
9. 佐野元昭。第1回 FRONTIER 研究会。冠動脈疾患予防のための糖尿病治療戦略。2011年1月28日。帝国ホテル。東京。
10. 佐野元昭。循環器疾患から見た糖尿病治療戦略。HbA1c 5点台の血糖コントロール。2011年1月31日ハイアットリージェンシー東京。
11. 佐野元昭。レニン阻害剤への期待。2011年2月24日。埼玉ロイヤルパインズホテル
12. 佐野元昭。第5回 Cardio-Diabetes 研究会。Why dose failing heart prefer to use glucose? 2011年3月5-6日。リーガロイヤルホテル東京。
13. 佐野元昭。Meet The Expert。レニンアンジオテンシン系のニューパラダイム 2011年3月24日。金沢エクセルホテル東急。

<太田成男>

1. **Shigeo Ohta** : Protection against mitochondrial oxidative stress. The First Asia-Pacific Symposium on Mitochondrial Medicine and Genetic Diagnosis Taipei 2010.6.13
2. **Shigeo Ohta** : Recent Progress towards hydrogen medicine. 2010 Traditional Chinese Medicine International Forum(Shanghai). Shanghai Univ. Chinese Trad. Med. 2010.11.4.
3. **Shigeo Ohta**: Molecular Hydrogen is a Novel Antioxidant to Efficiently Reduce Oxidative Stress With Potential for the improvement of Mitochondrial Diseases. 7th ASMRM (Asian symposium of Mitochondrial Research and Medicine) and 10th J-mit (Japanese Mitochondrial Research and Medicine) 2010.12.16-18. Special Lecture
4. **Shigeo Ohta**: 生命を紡ぐミトコンドリア。7th ASMRM (Asian symposium of Mitochondrial Research and Medicine) and 10th J-mit (Japanese Mitochondrial Research and Medicine) 福岡 . 2010.12.16-18.
5. Ikuroh Ohsawa1, Kiyomi Nishimaki, Hiroe Murakoshi, Takashi Yokota, **Shigeo Ohta** : Consumption of hydrogen water prevents the age-dependent impairment in learning and memory tasks in AD model mice. ICAD Honolulu, Hawaii 2010, 6. 14
6. 太田成男：水素水の抗酸化作用 第63回日本温泉学会 長野 2010.9.15
7. 太田成男：脳はグルコース以外にも使える！第10回抗加齢医学の実際ザ・バトル講演 2010.9.20 東京
8. 太田成男：水素医学への展開と研究の現状。分子状水素医学シンポジウム。名古屋 2011.2.18～19

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
佐野元昭	PGC-1 と心機能、 心筋代謝	山口徹他	Annual Review w 循環器2008	中外医学 社	東京	2008	16-22
佐野元昭	心臓とアンチエー ジング	日本抗加齢 医学会専門 医・指導士 認定委員会	アンチエイジ ング医学の基 礎と臨床 (改 訂2版)	Medical Review社	東京	2008	372-375
佐野元昭 菱木貴子 末松誠 中西広樹 田口良	メタボローム	山口徹他	Annual Review w 循環器2009	中外医学 社	東京	2009	25-28
太田成男	水素ガスと水素水 による新しい概念 の抗酸化治療法と 予防医学	日本老年医 学会	老年医学upda te2009-10	メジカル レビュー	東京	2009	89-99
佐野元昭	Cardio Diabetic Diseaseの分子機 序にせまるーサー チュインー	筒井裕之	Cardio Diabe tic Frontier	メディカ ルレビュ ー社	東京	2010	151-157
佐野元昭	代謝の異常は心不 全の原因か	Caridovascu lar Frontie r編集委員会	Caridovascula r Frontier	メディカ ルレビュ ー社	東京	2011	In press
太田成男	ここまでわかった ミトコンドリア研 究の新展開	太田 成男	別冊・医学の あゆみ	医歯薬出 版	東京	2011	1-134

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hayashida K, Sano M, Ohsawa I, Shimura K, Tamaki K, Kimura K, Endo J, Kodama T, Kawamura A, Kohsaka S, Makino S, Ohta S, Ogawa S, Fukuda K.	Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury.	Biochemical Biophysical Research Communications	373 (1)	30-35	2008
Yoshikawa N, Shimizu N, Sano M, Ohnuma K, Iwata S, Hosono O, Fukuda K, Morimoto C, Tanaka H.	Role of the hinge region of glucocorticoid receptor for HEXIM1-mediated transcriptional repression.	Biochemical Biophysical Research Communications	371 (1)	44-49	2008
Chen H, Hattori F, Murata M, Li W, Yoneda S, Onizuka T, Shimoji K, Ohno Y, Sasaki E, Kimura K, Hakuno D, Sano M, Makino S, Ogawa S, Fukuda K.	Common marmoset embryonic stem cell can differentiate into cardiomyocytes.	Biochemical Biophysical Research Communications	369 (3)	801-806	2008
Shimizu N, Yoshikawa N, Wada T, Handa H, Sano M, Fukuda K, Suematsu M, Sawai T, Morimoto C, Tanaka H.	Tissue- and context-dependent modulation of hormonal sensitivity of glucocorticoid-responsive genes by HEXIM1.	Molecular Endocrinology	22 (12)	2609-2623	2008
Sano M, Fukuda K.	Mitochondrial biogenesis by hormesis.	Circulation Research	103	1191-1193	2008
Tokudome S, Sano M, Shinmura K, Matsushashi T, Morizane S, Moriyama H, Tamaki K, Hayashida K, Nakanishi H, Yoshikawa N, Shimizu N, Endo J, Katayama T, Murata M, Yoneda S, Kaneda R, Tomita K, Eguchi N, Urade Y, Asano K, Utsunomiya Y, Suzuki T, Taguchi R, Tanaka H, Fukuda K.	Glucocorticoid protects heart from ischemia-reperfusion injury through activation of lipocalin-type prostaglandin synthase-derived PGD2 biosynthesis.	Journal of clinical investigation	119 (6)	1477-1488	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yoshikawa N, Nagasaki M, Sano M, Tokudome S, Ueno K, Shimizu N, Imoto S, Miyano S, Suematsu M, Fukuda K, Morimoto C, Tanaka H	Ligand-based gene expression profiling reveals novel roles of glucocorticoid receptor in cardiac metabolism	American Journal of Physiology		online	2009
佐野元昭, 清水宣明, 吉川賢忠, 徳留さとる, 田中廣壽, 福田恵一	新しい心不全治療の標的分子としてのCdk9の役割とその活性制御機構	細胞工学	27	35-39	2008
佐野元昭	老化とアルデヒド	呼吸と循環	56巻7号	733-736	2008
佐野元昭	ミトコンドリアエネルギー代謝	Heart Review	Vol. 12 No. 7	776-781	2008
Harita Y, Kurihara H, Kosako H, Tezuka T, Sekine T, Igarashi T, Ohsawa I, Ohta S, Hattori S.	Phosphorylation of nephrin triggers Ca <sup>2+</sup> signaling by recruitment and activation of phospholipase C-gamma 1.	J. Biol. Chem.	284 (13)	8951-8962	2009
Fu Y, Ito M, Fujita Y, Ito M, Ichihara M, Masuda A, Maesawa S, Kajita Y, Hirayama M, Ohsawa I, Ohta S, Ohno K.	Molecular hydrogen is protective against 6-hydroxydopamine-induced nigrostriatal degeneration in a rat model of Parkinson's disease.	Neuroscience Letters	453	81-85	2009
Nakashima-Kamimura N, Mori T, Ohsawa I, Asoh S, and Ohta S.	Molecular hydrogen alleviates nephrotoxicity induced by an anti-cancer drug cisplatin without compromising anti-tumor activity in mice.	Cancer Chemother Pharmacol	64	753-761	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakachi N, Asoh S, Watanabe N, Mori T, Matsushita T, Takai S, Ohta S.	Transduction of Anti-Cell Death Protein FNK Suppresses Graft Degeneration After Autologous Cylindrical Osteochondral Transplantation.	J Histochemistry & Cytochemistry	57 (3)	197-206	2009
Nagata K, Nakashima-Kamimura N, Mikami T, Ohsawa I, Ohta S.	Consumption of molecular hydrogen prevents the stress.	Neuropsychopharmacology	34 (2)	501-508	2009
Murakami Y, Ohsawa I, Kasahara T, Ohta S.	Cytoprotective role of mitochondrial amyloid beta peptide-binding alcohol dehydrogenase against a cytotoxic aldehyde.	Neurobiol Aging.	30 (2)	325-329	2009
Watanabe M, Katsura KI, Ohsawa I, Mizukoshi G, Takahashi K, Asoh S, Ohta S, Katayama Y.	Involvement of mitoK(ATP) channel in protective mechanisms of cerebral ischemic tolerance.	Brain Res	1238	199-207	2008
Ohsawa I, Nishimaki K, Yamagata K, Ishikawa M, Ohta S.	Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice.	Biochem Biophys Res Commun	377 (4)	1195-1198	2008
Kogiku M, Ohsawa I, Matsumoto K, Sugisaki Y, Takahashi H, Teramoto A, Ohta S.	Prognosis of glioma patients by combined immunostaining for Ki-67 and epidermal growth factor receptor.	J. Clin. Neurosci.	15 (11)	1198-1203	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishino N, Tamori Y, Tateya S, Kawaguchi T, Shibakusa T, Mizunoya W, Inoue K, Kitazawa R, Kitazawa S, Matsuki Y, Hiramatsu R, Masubuchi S, Omachi A, Kimura K, Saito M, Amo T, Ohta S, Yamaguchi T, Osumi T, Cheng J, Fujimoto T, Nakao H, Nakao K, Aiba A, Okamura H, Fushiki T, Kasuga M.	FSP27 contributes to efficient energy storage in murine white adipocytes by promoting the formation of unilocular lipid droplets.	J Clin Invest.	118 (8)	2808-2821	2008
Cai J, Kang Z, Liu WW, Luo X, Qiang S, Zhang JH, Ohta S, Sun X, Xu W, Tao H, Li R.	Hydrogen therapy reduces apoptosis in neonatal hypoxia-ischemia rat model.	Neurosci Lett.	441 (2)	167-172	2008
Ohsawa I, Nishimaki K, Murakami Y, Suzuki Y, Ishikawa M, Ohta S.	Age-Dependent Neurodegeneration Accompanying Memory Loss in Transgenic Mice Defective in Mitochondrial Aldehyde Dehydrogenase 2 Activity.	J. Neurosci	28 (24)	6239-6249	2008
Hayashida K, Sano M, Ohsawa I, Shinmura K, Tamaki K, Kimura K, Endo J, Katayama T, Kawamura A, Kohsaka S, Makino S, Ohta S, Ogawa S, Fukuda K.	Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury.	Biochem Biophys Res Commun	373 (1)	30-35	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Katsura K-I, Takahashi K, Asoh S, Watanabe M, Sakurazawa M, Ohsawa I, Mori T, Igarashi H, Ohkubo S, Katayama Y, Ohta S.	Combination therapy with transductive anti-death FNK protein and FK506 ameliorates brain damage with focal transient ischemia in rat.	J. Neurochem	106	258-270	2008
Nakashima-Kamimura N, Nishimaki K, Mori T, Asoh S, Ohta S	Prevention of chemotherapy-induced alopecia by the anti-death FNK protein	Life Sci.	82 (3-4)	218-225	2008
Asoh S, Ohta S.	PTD-mediated delivery of anti-cell death proteins/peptides and therapeutic enzymes.	Adv Drug Deliv Rev.	60 (4-5)	499-516	2008
Ohta Y, Kamiya T, Nagai M, Nagata T, Morimoto N, Miyazaki K, Murakami T, Kurata T, Takehisa Y, Ikeda Y, Asoh S, Ohta S, Abe K.	Therapeutic benefits of intrathecal protein therapy in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis.	J. Neurosci. Res.	86 (13)	3028-3037	2008
佐野元昭	「心不全発症のメカニズム」酸化ストレスと心筋老化	Bio Clinica	24 (10)	891-896	2009
佐野元昭	心筋ミトコンドリアの酸化障害に対する代謝応答	医学のあゆみ「心不全—研究と臨床の最前線」	232 (5)	8887-8891	2010