

**RESEARCH FELLOW 公募**  
**国立循環器病研究センター研究所 各部紹介**

部・室名	心血管老化制御部
責任者(部長名・室長名)	部長 清水逸平
<p><b>研究内容</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 我々の研究の目的は「心不全をはじめとする加齢性疾患に対する革新的治療法の開発」にあります。これまで我々は、老化や代謝制御により加齢性疾患の発症や進行を抑制し、健康寿命の延伸を図れるか、という問いに基礎及び臨床研究を統合する形で挑んできました(Nat Med 2009、J Clin Invest 2010、2014、Cell Metab 2012、2013、J Mol Cell Cardiol 2015、2019、Cell Rep 2018、Sci Rep 2019、2021、2021、2022、Nature Aging 2021、iScience 2021、2022、2022 など)。</li> <li>● 老化のプロセスで最も謎な点は、様々な特性を有した臓器がほぼ同じ時相で機能低下をきたす点にあります。加齢が臓器横断的に同期する現象を「加齢同期(Sync-aging)」という概念で捉え、老化促進分子(セノメタボライやセノプロテイン)が加齢同期の中心的役割を担うメカニズムの解明を目指しています(受賞:全米医学アカデミー2020年、日本心臓財団佐藤賞 2023年)。予備的検討から加齢とともに血液中で上昇し、1)全身臓器の線維化を促進するセノプロテイン、2)ミトコンドリア機能不全を惹起するセノメタボライトが存在することが明らかになっています。遺伝子改変動物も用いた様々な検討を踏まえ、1)加齢関連線維性疾患(Age-related Fibrotic Disorder(A-FiD))を拡張不全型心不全(HFpEF)、心房細動、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、慢性腎障害(CKD)など組織の線維化が中心的病態を形成する疾患、2)セノメタボライト関連疾患(Senometabolite Related Disease(SRD))をミトコンドリア機能不全が中心的病態を形成する疾患(心不全やサルコペニア、アルツハイマー病(AD)など)と新しく定義し、老化促進分子の病的意義の解明、及び次世代の治療法開発に挑んでいます。</li> </ul>	
<p><b>直近 3 年間の業績</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Furuuchi R*, Shimizu I*,**, Yoshida Y, Katsuomi G, Suda M, Kubota Y, Walsh K, Minamino T. Endothelial SIRT-1 has critical role for the maintenance of capillarization in brown adipose tissue. iScience. 2022 Nov18, 25, 105424.</li> <li>2. Yoshida Y*, Shimizu I*,**, Shimada A, Nakahara K, Yanagisawa S, Kubo M, Fukuda S, Ishii C, Yamamoto H, Ishikawa T, Kano K, Aoki J, Hayashi Y, Ikegami R, Katsuomi G, Suda M, Ozaki K, Kashimura T, Izumi D, Yoshida Y, Okuda S, Ohta S, Okamoto S, Minokoshi Y, Oda K, Sasaoka T, Abe M, Sakimura K, Kubota Y, Yoshimura N, Kajimura S, Zuriaga M, Walsh K, Soga T** and Minamino T**. Brown adipose tissue dysfunction promotes heart failure via a trimethylamine N-oxide-dependent mechanism. Sci Rep.</li> </ol>	

2022 Sep 1;12(1):14883.

3. Hayashi Y\*, Shimizu I\*,\*\*, Yoshida Y\*, Ikegami R, Suda M, Katsuumi G, Nakao M, Fujiki S, Abe M, Sakimura K, Okuda S, Hayano T, Walsh K, Jespersen NJ, Nielsen S, Scheele C, Minamino T\*\*. Coagulation factors promote brown adipose tissue dysfunction and abnormal systemic metabolism in obesity. *iScience*. 2022 Jun 7;25(7):104547.

4. Suda M\*, Shimizu I\*, Katsuumi G, Yoshida Y, Matsumoto N, Yoshida Y, Katayama A, Wada J, Seki M, Suzuki Y, Okuda S, Ozaki K, Matsui M, Minamino T. Glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B regulates lysosomal integrity and lifespan of senescent cells. *Sci Rep*. 2022, April 20, 6522.

5. Yoshida Y\*, Shimizu I\*, Yung Ting Hsiao\*, Hayashi Y, Suda M, Katsuumi G, Ikegami R, Nakao M, Sakai R, Seki M, Suzuki Y, Okuda S, Soga T, Minamino T. Differing impact of phosphoglycerate mutase 1-deficiency on brown and white adipose tissue. *iScience*. 2022 Apr 18;25(5):104268

6. Park N, Marquez J, Pham T, Ko TH, Youm JB, Kim M, Choi SH, Moon J, Flores J, Ko K, Rhee BD, Shimizu I, Minamino T, Ha JD, Hwang JY, Yang SJ, Park CS, Kim HK and Han J. Cereblon contributes to cardiac dysfunction by degrading Cav1.2 $\alpha$ . *European Heart Journal*. 2022, May21;43(20):1973-1989.

7. Suda M\*, Shimizu I\*, Katsuumi G, Yoshida Y, Hayashi Y, Ikegami R, Matsumoto N, Yoshida Y, Mikawa R, Katayama A, Wada J, Seki M, Suzuki Y, Iwama A, Nakagami H, Nagasawa A, Morishita R, Sugimoto M, Okuda S, Tsuchida M, Ozaki K, Matsui M, Minamino T. Senolytic vaccination improves normal and pathological age-related phenotypes and increases lifespan in progeroid mice. *Nature aging*. 2021, Dec; 10.

8. Cho K, Ushiki T, Ishiguro H, Tamura S, Araki M, Suwabe T, Katagiri T, Ohashi R, Ajioka Y, Shimizu I, Okuda S, Masuko M, Nakagawa Y, Hirai H, Alexander W, Shimano H, Sone H. Altered Microbiota by a High-Fat Diet Accelerates Lethal Myeloid Hematopoiesis Associated with Systemic Socs3 Deficiency. *iScience*. 2021, Oct; 24(10), 103117.

9. Nakao M, Shimizu I\*,\*\*, Katsuumi G, Yoshida Y, Suda M, Hayashi Y, Ikegami R, Hsiao Yung Ting, Okuda S, Soga T, Minamino T\*\*. Empagliflozin Maintains Capillarization and Improves Cardiac Function in a Murine Model of Left Ventricular Pressure Overload. *Sci Rep*. 2021, Sep15;11(1): 18384 (2021).

10. Hsiao YT\*, Shimizu I\*,\*\*, Wakasugi T, Jiao S, Watanabe T, Yoshida Y, Ikegami R, Hayashi Y, Suda M, Katsuumi G, Nakao M, Ozawa T, Kashimura T, Ozaki K, Hanawa H, Minamino T\*\*. Cardiac Mitofusin-1 is Reduced in Non-responding Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Sci Rep*. 2021, Mar24; 11(1):6722.

11. Kim HK, Ko T, Song I, Jeong Y, Heo HJ, Jeong S, Kim M, Park NM, Seo DY, Kha PT, Kim SW, Lee SR, Cho SW, Won JC, Youm JB, Ko K, Rhee B, Kim N, Cho KI, Shimizu I, Minamino T, Ha NC, Park Y, Nilius B, Han J. BH4 activates CaMKK2 and rescues the cardiomyopathic phenotype in rodent models of diabetes. *Life Science Alliance*.. 2020 Jul 22;3(9):e201900619.

#### その他 情報

2023年4月に新しくできたラボです。国際共同研究も複数進行しています。グローバルな環境で研究を行いたい方も是非ご連絡ください。

清水逸平;shimizu.ippei[at]ncvc.go.jp (メール時には at を@に変換ください)