

富田伸司 中谷武嗣 福原慎也 他	骨髄細胞を用いた心筋再生に関する研究	日本機械学会	02-35	269-270	2003
富田伸司 中谷武嗣	心筋細胞との共培養による骨髄細胞の心筋分化	日本再生医療学会誌	2-1	65-69	2003

著者氏名	論文タイトル	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
Fukuda K	Use of mesenchymal stem cells for regeneration of cardiomyocytes and its application to the treatment of congestive heart failure	European Science Foundation				2002	
Fukuda K	Generation of regenerated cardiomyocytes and its therapeutic use for cell transplantation into failing heart		JAACT 2001	Elsevier	London	2002	
Fukuda K, Makino S, et al.	Establishment of Cardiomyogenic Cell Line from Marrow Stroma.	Y Ikada and Y. Shimizu	International Symposium of Tissue Engineering for Therapeutic Use 4.	Elsevier	London	2000	55-66
佐野元昭 福田恵一	サイトカインと心肥大、心不全。		心臓における生命現象の分子生物学	メジカルレビュー社	東京	2001	101-109
福田恵一	心筋再生	堀内正嗣 福田恵一 森下竜一	生活習慣と遺伝子病	メジカルレビュー社	東京	2001	In press
福田恵一 真鍋知宏	SOLVD	萩原俊男 猿田享男 永井良三 日和田邦夫	Hypertention ナビゲーター	メジカルレビュー社	東京	2000	178-179
福田恵一 真鍋知宏	心筋細胞を骨髄細胞より作る	杉下靖郎 門間和夫 矢崎義男 高本真一	Annual Review 循環器 2001	中外医学社	東京	2001	20-23
福田恵一	再生心筋細胞を用いた心血管 tissue engineering		阿蘇シンポジウム記録集	南山堂	熊本	2001	109-116

高橋暁行 福田恵一 他	心筋細胞における IGF-1 による JAK/STAT 系の活性化	心筋代謝研究会	心筋の構造と代謝	六法出版	名古屋	2001	In press
福田恵一	心筋を標的とした再生医療の役割	井上一知	21 世紀の再生医療	シーエムシー	東京	2000	108-113
福田恵一	骨髄細胞による心筋分化誘導法	中尾一和	最新医学別冊：再生医学—21 世紀の医学を展望する	最新医学社	東京	2001	149-156
福田恵一	心筋細胞・間充織幹細胞	浅島誠 岩田博夫 上田実 中辻憲夫	蛋白質・核酸・酵素増刊号：再生医学と生命医工学—生殖工学、幹細胞工学、組織工学	共立出版	東京	2000	2078-2084
福田恵一	骨髄細胞による心筋細胞分化療法	中尾一和	再生医学	最新医学社	東京	2001	149-156
伯野大彦、福田恵一 他	骨髄間質細胞由来の心筋細胞におけるカテコラミン・アセチルコリン受容体の発現および機能解析	心筋代謝研究会	心筋の構造と代謝	六法出版	名古屋	2001	145-154
福田恵一	心臓病の最新医療		先端医療シリーズ 12：再生医療	先端医療技術研究所	東京	2001	53-59
川口晴子、福田恵一	心筋形成と再生医学	浅島誠、吉里勝利	発生・分化・再生幹細胞生物学から臓器再生まで	裳華房	東京	2001	112-121
湯浅慎介、福田恵一	造血幹細胞の可塑性と再生医学：心筋/骨格筋		造血幹細胞：基礎から遺伝子治療・再生医療へ	中外医学社	東京	2002	
福田恵一、澁谷功	体性幹細胞を用いた心筋細胞の再生と心臓の tissue engineering	実験医学別冊	幹細胞システムと再生医学	羊土社	東京	2001	
福田恵一、真鍋知宏	間葉系幹細胞の分化転換	実験医学別冊	幹細胞・クローン研究プロトコール	羊土社	東京	2001	145-152
福田恵一	骨髄細胞間葉系幹細胞から心筋細胞へ	小室一成	循環器フロンティア：ベーシック&クリニカルサイエンス	メジカルビュー社	東京	2002	31-36
真鍋知宏、福田恵一	心筋形成と再生医学	横田崇	再生医学がわかる	羊土社	東京	2002	110-115
桜田一洋、梅澤明弘	間葉系幹細胞と再生医学	横田崇	再生医学がわかる	羊土社	東京	2002	84-92
梅澤明弘	細胞不死化・臓器再生・置換から寿命延長の可能性をさぐる	井出利憲	老化研究が分かる	羊土社	東京	2002	114-120
Takano T Nakatani T	Treatment of profound heart failure by ventricular assist system	Kitabatake A Sasayama S Fraicis GS	Heart Failure in Frontiers in Cardiology	Springer Verlag	Tokyo	2000	237-247
富田伸司、	心筋細胞移植		先端医療シリーズ	先端医療	東京	2001	105-111

中谷武嗣			12・心臓病,心臓病の最新医療	技術研究所			
中谷武嗣 高野久輝	Cardiomyoplasty	川島康生	心臓血管外科	朝倉書店	東京	2000	846-850
梅澤明弘	臓器再生—骨髄細胞の場合	浅島誠、吉里勝利	生物の科学 遺伝	裳華房	東京	100-110	2001



Role of EGF Receptor and Pyk2 in Endothelin-1-induced ERK Activation in Rat Cardiomyocytes

Hiroaki Kodama¹, Keiichi Fukuda^{1,2}, Toshiyuki Takahashi¹, Motoaki Sano¹, Takahiro Kato¹, Satoko Tahara¹, Daihiko Hakuno¹, Toshihiko Sato¹, Tomohiro Manabe¹, Fusako Konishi¹ and Satoshi Ogawa¹

¹Cardiopulmonary Division, Department of Internal Medicine and ²Institute for Advanced Cardiac Therapeutics, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku, Tokyo 160-8582, Japan

(Received 9 April 2001, accepted for publication 29 October 2001)

H. KODAMA, K. FUKUDA, T. TAKAHASHI, M. SANO, T. KATO, S. TAHARA, D. HAKUNO, T. SATO, T. MANABE, F. KONISHI AND S. OGAWA. Role of EGF Receptor and Pyk2 in Endothelin-1-induced ERK Activation in Rat Cardiomyocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* (2002) **34**, 139–150. G protein-coupled receptor (GPCR)-evoked signal transduction pathways leading to the activation of extracellular signal-regulated kinases (ERK) are quite different among cell types. In cardiomyocytes, much attention has been focused on the activation of protein kinase C (PKC) or mobilization of intracellular Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$), however, the contributions of tyrosine kinases are controversial. In the present study, we characterized the signaling pathways involving tyrosine kinases, Pyk2 and epidermal growth factor receptor (EGFR), and their contribution to ERK activation in cultured cardiomyocytes. We initially investigated the potential involvement of $[Ca^{2+}]_i$ and PKC on the activation of these kinases in endothelin-stimulated cardiomyocytes. Interestingly, activation of Pyk2 was abrogated by chelating $[Ca^{2+}]_i$ or by downregulation of PKC, whereas transactivation of EGFR was solely dependent on PKC. By using a compound that selectively interferes with EGFR (AG1478), c-Src (PP1), or disrupts actin cytoskeleton (cytochalasin D), we demonstrated that cytochalasin D completely inhibited the activation of Pyk2, but not that of EGFR, whereas AG1478 did not inhibit the activation of Pyk2, indicating that transactivation of EGFR and signaling pathways involving Pyk2 were distinct pathways. Furthermore, activation of ERK and Shc, and *c-fos* gene expression were significantly inhibited by AG1478 but not by cytochalasin D or PP1. Overexpression of deletion mutant of EGFR attenuated the activation of ERK. These facts demonstrated the existence of two distinct tyrosine kinase pathways requiring Pyk2 or EGFR downstream from GPCR in cardiomyocytes. EGFR was Ca^{2+} -independently activated and predominantly contributed to Shc/ERK/*c-fos* activation, while Pyk2 or c-Src contributed less to it.

© 2002 Elsevier Science Ltd.

KEY WORDS: Endothelin-1; Pyk2; Epidermal growth factor receptor; c-Src; Signal transduction; Cardiac hypertrophy; Extracellular signal regulated kinase.

Introduction

Endothelin-1 (ET-1) is now believed to play a critical role in the pathogenesis of cardiac hypertrophy,¹ hypertension² and atherosclerosis.³ ET-1 exerts its

hypertrophic effect through a heteromeric G protein-coupled receptor (GPCR) that is linked to a number of well-defined intracellular signaling pathways.⁴ Activation of phospholipase C induces the generation of diacylglycerol (DG) and inositol tri-

* Please address all correspondence to: Keiichi Fukuda, MD, PhD, Institute for Advanced Cardiac Therapeutics, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan. Tel: 81-3-3353-1211, Ext: 61426. Fax: 81-3-3353-2502. E-mail: kfukuda@sc.itc.keio.ac.jp

20020469

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.30-P.41の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。