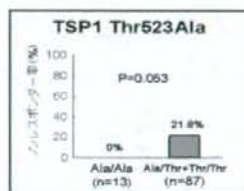
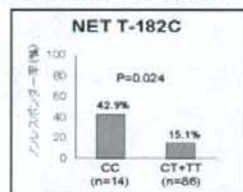


ンボスポンジンは、心筋傷害初期には創傷治癒因子として作用するが、慢性的



効果としては血管拡張能の低下を惹起することが知られている。これまで、本研究の研究分担者葎山稔らは、レスポonder症例では、β遮断薬が心機能を回復させるに先立って、coronary reserve を回復させることを報告しており、この報告は、本遺伝子がβ遮断薬の作用に関与する可能性を提案するものである。この遺伝子多型の意義については、B&C 方法と結果 3) に記す。

iii) NET T-182C 遺伝子多型 (ノルエピネフリントランスポーター T-182C 遺伝



子多型) : NET は presynaptic に存在し、NE の再取り込みを担う。本遺伝子多型の生物学的意義は現在不明であるが、核医学的手法を用いた研究から、NE の再取り込み能はシナプス間隙の NE 量に影響を与え、β遮断薬に対する反応性を規定する因子となりうることが示されている。

## 2) 遺伝子多型判定機器の作製のための基礎技術の確立

【方法】臨床現場で使用可能な遺伝子多型判定機器は、判定の迅速さから PCR 法ではなく、等温増幅法を用いるようになりつつある。この場合の最大の難点は、プライマー設計の難しさにあり、本研究では、β遮断薬の薬効予測に有効な遺伝子多型を対象に、等温増幅可能なプライマーの設計、

反応条件の設定を行った。

【結果】等温増幅には、4 種類のプライマーが必要である。NET T-182C に関し、その周辺配列から、約 100 組のプライマーの組み合わせの候補を、データベースを用いて設計した。これら組み合わせについてさまざまな条件で反応を行い、NET T-182C 部の増幅が可能なプライマーの組み合わせ、増幅方法を確立した。

他の遺伝子多型に関しても、現在、検討中である。

## 3) 絞り込んだ遺伝子多型について、生物学的機能が不明な遺伝子多型についての機能解析

### 3-1) NET T-182C 遺伝子多型の機能解析

【方法と結果】NET 遺伝子の遺伝子多型に関し、ハプロタイプ化を行った。それぞれのハプロタイプを用いて、プロモーター・リポーター遺伝子プラスミドを作製し、交感神経細胞もモデルとして、PC12 細胞を用いて各ハプロタイプのプロモーター活性を測定した。しかし、現在のところ、T-182C 遺伝子多型間でのプロモーター活性の有意な差は得られていない。

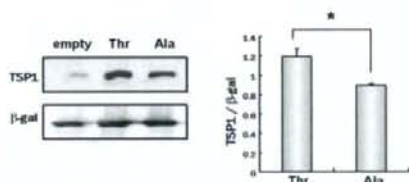
### 3-2) THP1 Thr523Ala 遺伝子多型の機能解析

#### ・THP1 Thr523Ala 遺伝子多型の蛋白発現量に対する影響

【方法】Thr 型、及び、Ala 型の二種類の cDNA を作製し、pcDNA3 に組み込み、COS 細胞に導入し発現量を検討した。TSP1 cDNA とともに LacZ 遺伝子を導入し、内因性マーカーとした。

【結果】下図に示すように遺伝子多型を有

する cDNA は、プラスミドベクター由来の共通のプロモーター (CMV プロモーター)、共通の 5'UTR(SV40 polyA)により発現調節されているにも関わらず発現量が低下していた。



#### ・ 遺伝子変異による RNA の構造変化

【方法】発現量低下のメカニズムを明らかにするために、RNA および蛋白の安定性を検討したが、いずれも Thr 型、Ala 型間に差はなかった。そこで RNA の構造にこの多型がどのような影響を与えるか、データベースを用いて解析を行った。

【結果】両遺伝子型における RNA の構造の違いを下図に示す。



このように1塩基多型によりきわめて大きな構造上の違いが生じることから、遺伝子多型が蛋白翻訳過程に及ぼす影響を検討した。

#### ・ 遺伝子多型の翻訳に及ぼす影響

【方法】網状赤血球を用いた in vitro translation システムにより、翻訳効率を検討した。それぞれの cDNA から mRNA を調整し、in vitro で翻訳反応を行った。

【結果】Ala 多型を有する mRNA の翻訳は、Thr 多型よりも効率が低かった。

4) 心不全に対する β 遮断薬療法に関する大規模臨床試験 J-CHF の遺伝子多型に関するサブスタディーに参加した症例 123 例について 91 遺伝子 210 遺伝子多型の判定を行った。臨床データとの相関に関する解析は、臨床データの開示を待つ。

#### (倫理面での配慮)

ゲノム DNA の収集 大阪大学および各医療機関倫理委員会の承認のもと実施した。医療機関受診中の患者から文書にて承諾書を得たのち採血を行った。承諾書は倫理委員会の承認後使用した。採取した患者検体は、医療機関で匿名化したのち大阪大学に発送した。

遺伝子解析 大阪大学ゲノム倫理委員会の承認のもと実施した。各医療機関で匿名化した血液サンプルから DNA を精製し多型判定を行った。J-CHF 参加者のサンプルに関しては、J-CHF 事務局で匿名化された精製 DNA サンプルを用いて多型判定を行った。DNA サンプルは大阪大学大学院薬学研究科で管理保存している。

#### D. 考察

今年度は、遺伝子判定機器の作製を目指し、判定対象とする遺伝子多型として、ADRA2C del322-325 遺伝子多型、TSP1 Thr523Ala 遺伝子多型、NET T-182C 遺伝子多型を抽出した。

ADRA2C del322-325 遺伝子多型は、シナプス間隙への NE の放出を促す遺伝子多型



である。従って、心不全におけるNEの過負荷を除去することが $\beta$ 遮断薬の機序であることを考慮すると、この遺伝子多型が $\beta$ 遮断薬への反応性に影響を与えるということは、生物学的に理にかなっている。また、これまで、極めて小規模な集団を対象とした検討ではあるが、 $\beta_1$ 受容体遺伝子多型と本多型との組み合わせによって $\beta$ 遮断薬への反応性に差異が生じるということが報告されている。従って、本遺伝子多型は、①生物学的妥当性を有する、②外部妥当性を有する、という二点から、 $\beta$ 遮断薬の反応性の予測に利用すべき多型と結論付けられる。

TSP1 Thr523Ala 遺伝子多型は、統計学的に $\beta$ 遮断薬の効果と相関を示すのみならず、本研究で明らかにした遺伝子多型の機能が $\beta$ 遮断薬の作用を説明するものである点を強調したい。TSP1は、NOの作用を抑制し、血管機能を抑制する。一方、 $\beta$ 遮断薬が心機能を改善するに先立ち、coronary reserveを増加させることが知られている。従って、TSP1の発現が低下するような遺伝子多型 Ala/Ala を有する症例では、冠動脈血流が増加すると期待され、 $\beta$ 遮断薬に対する responder となるという仮説が成り立つ。

NET T-182C 遺伝子多型に関しては、現在、多型の生物学的機序が明らかにできておらず、今後の検討が必要ではあるが、NETはシナプス間隙のNEの再取り込みを担う遺伝子であることから、今後の展開が期待される。

## E. 結論

遺伝子情報に基づいた心不全に対する

$\beta$ 遮断薬療法の個別適正化を実現するためには、遺伝子多型判定を臨床現場で行うための多型判定機器が必要である。本研究では、機器により判定する遺伝子多型として、ADRA2C del322-325 遺伝子多型、TSP1 Thr523Ala 遺伝子多型、NET T-182C 遺伝子多型を抽出した。現在、NET T-182C 遺伝子多型に関しては等温増幅のためのアッセイ条件を確立したが、残る二つについても同様の等温増幅法を検討中である。等温増幅の条件が決定されれば、既存の遺伝子多型判定機器システムを利用することが可能となり、機器作製に向けた技術的ハードルは格段に低くなるであろう。この点からも、本研究の成果は、今後は、企業とのタイアップによって飛躍的に実用化へと向うものと考えている。J-CHFのサンプルを用いたデータ解析による本研究成果の confirm により、外部妥当性と得ることとなり、その結果、企業との提携を促進するであろう。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Nonen, S., Yamamoto, I., Liu, J., Maeda, M., Motomura, T., Igarashi, T., Fujio, Y., Azuma, J. (2008) Adrenergic  $\beta_1$  receptor polymorphism (Ser49Gly) is associated with obesity in typell diabetic patients.

Biol. Pharm. Bull. 35. 295-298

2. Myrand, S. P., Sekiguchi, K., Man, X., Lin, X., Tzeng, R.-Y., Teng, C.-H., Hee, B., Kikkawa, H., Lin, C.-Y., Eddy, S. M., Dostalík, J., Mount, J., Azuma, J., Fujio, Y., Jang, I.-J., Shin, S.-G., Bleavins, M. R., Williams, J. A.,

- Paulauskis, J. D., Wilner, K. (2008) Pharmacokinetics/ Genotype association for major cytochrome P450 enzymes in native, 1<sup>st</sup>, and 3<sup>rd</sup> generation Japanese populations: comparison with Korean, Chinese, and Caucasian populations. *Clin. Pharmacol. Ther.* **84**, 347-361
3. Nonen, S., Okamoto, H., Fujio, Y., Takemoto, Y., Yoshiyama, M., Hamaguchi, T., Matsui, Y., Yoshikawa, J., Kitabatake, A., Azuma, J. (2008) Polymorphisms of norepinephrine transporter and adrenergic receptor  $\alpha_{1D}$  are associated with the response to  $\beta$ -blockers in dilated cardiomyopathy. *Pharmacogenomics J.* **8** 78-84
4. Maeda, M., Yamamoto, I., Fukuda, M., Motomura, T., Nishida, M., Nonen, S., Fujio, Y., Kasayama, S., Azuma, J. (2008) MTHFR gene polymorphism is susceptible to diabetic retinopathy but not to diabetic nephropathy in Japanese type 2 diabetic patients. *J. Diabetes Complications* **22**, 119-125
5. Ito, T., Kimura, Y., Uozumi, Y., Takai, M., Muraoka, S., Matsuda, T., Ueki, K., Yoshiyama, M., Ikawa, M., Okabe, M., Schaffer, S. W., Fujio, Y., Azuma, J. (2008) Taurine depletion caused by knocking out the taurine transporter gene leads to cardiomyopathy with cardiac atrophy. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **44**, 927-937.
6. Yamamoto, Y., Hoshino, Y., Ito, T., Nariai, T., Mohri, T., Obana, M., Hayata, N., Uozumi, Y., Maeda, M., Fujio, Y., Azuma, J. (2008) Atrogin-1 ubiquitin ligase is upregulated by doxorubicin via p38 MAP kinase in cardiac myocytes. *Cardiovasc. Res.* **79**, 89-96.
7. Hayata, N., Fujio, Y., Yamamoto, Y., Iwakura, T., Obana, M., Takai, M., Mohri, T., Nonen, S., Maeda, M., Azuma, J. (2008) Connective tissue growth factor induces cardiac hypertrophy through Akt signaling. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **370**, 274-278
8. Koyama, T., Nakaoka, Y., Fujio, Y., Hirota, H., Nishida, K., Sugiyama, S., Okamoto, K., Yamauchi-Takahara, K., Yoshimura, M., Mochizuki, S., Hori, M., Hirano, T., Mochizuki, N. (2008) Interaction of scaffolding adaptor protein Gab1 with tyrosine phosphatase SHP2 negatively regulates IGF-I-dependent myogenic differentiation via ERK1/2 signaling pathway. *J. Biol. Chem.* **283**, 24234-24244
9. Mohri, M., Fujio, Y., Iwakura, T., Matsuda, K., Maeda, M., Azuma, J. (2009) Signals through glycoprotein 130 regulate the endothelial differentiation of cardiac stem cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* In press
2. 学会発表
1. Yasushi Fujio "Cytokine" American Heart Association, Scientific Session 2008 (New Orleans) Nov.8-12, 2008
2. Nonen S, Okamoto H, Fujio Y, Takemoto Y, Yoshiyama M, Terasaki F, Yoshikawa J, Kitabatake A, Azuma J. "Combined Genotype of Norepinephrine Transporter T-182C and Alpha2c Adrenergic Receptor Deletion Polymorphisms is Associated with the Response to Beta-blockers in Dilated Cardiomyopathy" The 9th World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics (CPT2008), July 27-August 1, 2008 (Quebec, Canada)

3. 上野由香子, 南畝晋平, 岡本洋, 藤尾慈, 竹本恭彦, 葭山稔, 寺崎文生, 大塚薫, 岩尾洋, 東純一: 心不全治療における $\beta$ 遮断薬反応性の個人差と Thrombospondin1 遺伝子多型との関連: 第29回日本臨床薬理学会年会, 2008年12月4日~6日(東京)

4. 松本恭尚, 南畝晋平, 岡本洋, 藤尾慈, 竹本恭彦, 葭山稔, 寺崎文生, 大塚薫, 岩尾洋, 東純一: Complement component 4 遺伝子コピー数多型と拡張型心筋症による

心不全治療における $\beta$ 遮断薬反応性個人差との関連: 第29回日本臨床薬理学会年会, 2008年12月4日~6日(東京)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得・出願

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし



## 別紙 4

## 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
北畠 顕、 岡本 洋	うっ血性心不全 第3版	高久史麿、尾形悦郎、 コンパクト版編集： 和田 攻、橋本信也、 編集： 大藤正雄、沖田 極、 柏崎禎夫、春日雅人、 木村 健、吉良枝郎、 黒川清、西元寺克禮、 齋藤 厚、篠原幸人、 貫和敏博、細田瑳一、 溝口秀昭、矢崎義雄	新臨床内 科学コン パクト版	医学書院	東京	2008	150-154
北畠 顕、 岡本 洋	うっ血性心不全 第8版	高久史麿、尾形悦郎、	新臨床内 科学	医学書院	東京	2008	406-418
岡本 洋	重症肺疾患に伴 う虚血性心筋症 にβ-blockerを導 入し得た一例	山口 徹	心臓	丸善	東京	2008	780
渡辺武史、 神垣光徳、 伊藤直史、 横田美紀、 渡辺安寿 香、 池田大輔、 坂上慎二、 辻野一三、 徳原 教、 岡本 洋、 筒井裕之、 西村正治	抗結核薬とステ ロイドの併用が 著効した結核性 心膜炎の1症例	山口 徹	心臓	丸善	東京	2008	26-34
岡本 洋	拘束型心筋症の 生命予後		治療学	ライフサ イエンス	東京	2008	121-126
岡本 洋	日本人の高血圧 治療に新たな可 能性を拓く選択 的アルドステロ ンブロッカー		Medical Tribune	金芳堂	東京	2008	1-3

岡本 洋	BNP ガイド下での循環器疾患の診断・治療	BNP ガイド下での循環器疾患の診断・治療	東ソーパ イオサイ エンス	東京	2008	1-6
------	-----------------------	-----------------------	---------------------	----	------	-----

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
Izumi Y, Okatani H, Shiota M, Nkao T, Ise R, Kito G, Miura K, Iwao H.	Effects of Metoprolol on Epinephrine-Induced Takotsubo-Like Left Ventricular Dysfunction in Non-Human Primates.	Hypertens Res		In press	2009
Toyo-oka K, Mori D, Yano Y, Shiota M, Iwao H, Goto H, Inagaki M, Hiraiwa N, Muramatsu M, Wynshaw-Boris A, Yoshiki A, Hirotsune S.	Protein phosphatase 4 catalytic subunit regulates Cdk1 activity and microtubule organization via NDEL1 dephosphorylation.	J Cell Biol	6	1133-1147	2008
Teramoto K, Negoro N, Kitamoto K, Iwai T, Iwao H, Okamura M, Miura K.	Microarray analysis of glomerular gene expression in murine lupus nephritis.	J Pharmacol Sci	106	56-67	2008
Yoshikawa T, Akiyoshi Y, Susumu T, Tokado H, Fukuzaki K, Nagata R, Samukawa K, Iwao H, Kito G.	Ginsenoside Rb1 reduces neurodegeneration in the peri-infarct area of a thromboembolic stroke model in non-human primates.	J Pharmacol Sci	107	32-40	2008
Shiota M, Kusakabe H, Hikita Y, Nakao T, Izumi Y, Iwao H.	Molecular network analysis in pleiotropic effects of statin.	J Pharmacol Sci	107	15-19	2008
Tanaka F, Tominaga K, Shiota M, Ochi M, Kuwamura H, Tanigawa T, Watanabe T, Fujiwara Y, Oshitani N, Higuchi K, Iwao H, Arakawa T.	Interleukin-10 gene transfer to peritoneal mesothelial cells suppresses peritoneal dissemination of gastric cancer cells due to a persistently high concentration in the peritoneal cavity.	Oncology Reports	17	781-786	2008
Iwai T, Kitamoto K, Teramoto K, Machida Y, Tamada S, Yukimura T, Iwao H, Nakatani T, Miura K.	Cobalt Protoporphyrin Attenuates Rat Obstructive Nephropathy: Role of Cellular Infiltration.	Urology	72	432-438	2008

Nonen S, Okamoto H, Fujio Y, Takemoto Y, Yoshiyama M, Hamaguchi T, Matsui Y, Yoshikawa J, Kitabatake A, Azuma J.	Polymorphisms of norepinephrine transporter and adrenergic receptors $\alpha 1D$ are associated with the response to beta-blockers in dilated cardiomyopathy.	Pharmacogenomics J	8	78-84	2008
Xu Z, Okamoto H, Akino M, Onozuka H, Matsui Y, Tsutsui H.	Pravastatin Attenuates Left Ventricular Remodeling and Diastolic Dysfunction in Angiotensin II-Induced Hypertensive Mice.	J Cardiovasc Pharmacol	51	62-70	2008
Arimura T, Martijn Bos J., Sato A, Toru Kubo, Okamoto H, Doi Y, Michael J, Ackerman, Kimura A.	Cardiac ankyrin repeat protein mutations in hypertrophic cardiomyopathy.	J Am Coll Cardiol		In press	2009
Ehara S, Naruko T, Shirai N, Itoh A, Hai E, Sugama Y, Ikura Y, Ohsawa M, Okuyama T, Shirai N, Yamashita H, Itabe H, Haze K, Yoshiyama M, Ueda M.	Small coronary calcium deposits and elevated plasma levels of oxidized low density lipoprotein are characteristic of acute myocardial infarction.	J Atheroscler Thromb	15	75-81	2008
Hirata K, Pulerwitz T, Sciacca R, Otsuka R, Oe Y, Fujikura K, Oe H, Hozumi T, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Di Tullio M, Homma S.	Clinical utility of new real time three-dimensional transthoracic echocardiography in assessment of mitral valve prolapse.	Echocardiography	25	482-488	2008
Hyodo E, Hirata K, Hirose M, Kamimori K, Kawarabayashi T, Shimada K, Yoshikawa J, Yoshiyama M.	Clinical use of Doppler echocardiography and Doppler tissue imaging in the estimation of myocardial ischemia during dobutamine stress echocardiography.	J Am Soc Echocardiogr	21	331-336	2008
Ito T, Kimura Y, Uozumi Y, Takai M, Muraoka S, Matsuda T, Ueki K, Yoshiyama M, Ikawa M, Okabe M, Schaffer SW, Fujio Y, Azuma J.	Taurine depletion caused by knocking out the taurine transporter gene leads to cardiomyopathy with cardiac atrophy.	J Mol Cell Cardiol	44	927-937	2008
Maeda K, Takagi M, Tatsumi H, Nakagawa E, Yoshiyama M.	The effects of nifekalant hydrochloride on the QT dispersion after direct-current defibrillation.	Osaka City Med J	54	11-19	2008



Matsumura Y, Saracino G, Sugioka K, Tran H, Greenberg NL, Wada N, Toyono M, Fukuda S, Hozumi T, Thomas JD, Yoshikawa J, Yoshiyama M, Shiota T.	Determination of regurgitant orifice area with the use of a new three-dimensional flow convergence geometric assumption in functional mitral regurgitation.	J Am Soc Echocardiogr	21	1251-1256	2008
Nakagawa E, Takagi M, Tatsumi H, Yoshiyama M.	Successful radiofrequency catheter ablation for electrical storm of ventricular fibrillation in a patient with Brugada syndrome.	Circ J	72	1025-1029	2008
Nakata S, Yokoi Y, Matsumoto R, Shirai N, Otsuka R, Sugioka K, Yoshitani H, Ehara S, Kataoka T, Yoshiyama M.	Long-term cardiovascular outcomes following ischemic heart disease in patients with and without peripheral vascular disease.	Osaka City Med J	54	21-30	2008
Oe H, Hozumi T, Murata E, Matsuura H, Negishi K, Matsumura Y, Iwata S, Ogawa K, Sugioka K, Takemoto Y, Shimada K, Yoshiyama M, Ishikura Y, Kiso Y, Yoshikawa J.	Arachidonic acid and docosahexaenoic acid supplementation increases coronary flow velocity reserve in Japanese elderly individuals.	Heart	94	316-321	2008
Ogawa K, Hozumi T, Sugioka K, Iwata S, Otsuka R, Takagi Y, Yoshitani H, Yoshiyama M, Yoshikawa J.	Automated assessment of left atrial function from time-left atrial volume curves using a novel speckle tracking imaging method.	J Am Soc Echocardiogr	22	63-69	2008
Okura H, Kubo T, Asawa K, Toda I, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Yoshida K.	Elevated E/E' predicts prognosis in congestive heart failure patients with preserved systolic function.	Circ J	73	86-91	2009
Okura H, Takada Y, Kubo T, Asawa K, Taguchi H, Toda I, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Yoshida K.	Functional mitral regurgitation predicts prognosis independent of left ventricular systolic and diastolic indices in patients with ischemic heart disease.	J Am Soc Echocardiogr	21	355-360	2008
Okuyama T, Ehara S, Shirai N, Sugioka K, Ogawa K, Oe H, Kitamura H, Itoh T, Otani K, Matsuoka T, Inoue Y, Ueda M, Hozumi T, Yoshiyama M.	Usefulness of three-dimensional automated quantification of left ventricular mass, volume, and function by 64-slice computed tomography.	J Cardiol	52	276-284	2008

Okuyama T, Ehara S, Shirai N, Sugioka K, Yamashita H, Kataoka T, Naruko T, Itoh T, Otani K, Matsuoka T, Inoue Y, Ueda M, Yoshikawa J, Hozumi T, Yoshiyama M.	Assessment of aortic atheromatous plaque and stiffness by 64-slice computed tomography is useful for identifying patients with coronary artery disease.	Circ J	72	2021-2027	2008
Sugioka K, Hozumi T, Iwata S, Oe H, Okuyama T, Shirai N, Yamashita H, Ehara S, Kataoka T, Yoshikawa J, Ueda M, Yoshiyama M.	Morphological but not functional changes of the carotid artery are associated with the extent of coronary artery disease in patients with preserved left ventricular function.	Stroke	39	1597-1599	2008
Takeshita H, Shimada Y, Kobayashi Y, Nishioka H, Ehara S, Kataoka T, Yoshiyama M.	Impact of body mass index and Framingham risk score on coronary artery plaque.	Osaka City Med J	54	31-39	2008
Wake R, Muro T, Hozumi T, Matsumoto R, Kataoka T, Nakamura Y, Takemoto Y, Takagi M, Suehiro S, Yoshiyama M.	Multiple cardiac thrombi and thromboembolism in a heparin-induced thrombocytopenia antibody-positive patient with heart failure.	Am J Emerg Med	26	e1065-e1067	2008
Yoshida K, Shimada K, Tanaka A, Jissho S, Tanaka H, Yoshiyama M, Yoshikawa J.	Quantitative analysis of myocardial contrast enhancement by first-pass 64-multidetector computed tomography in patients with coronary heart disease.	Circ J	73	116-124	2009
Otsuka K, Terasaki F, Ikemoto M, Fujita S, Tsukada B, Katashima T, Kanzaki Y, Sohmiya K, Kono T, Toko H, Fujita M, Kitaura Y.	Suppression of inflammation in rat autoimmune myocarditis by S100A8/A9 through modulation of the proinflammatory cytokine network.	Eur J Heart Fail	11	229-237	2009
Miyamoto S, Ueda M, Ikemoto M, Naruko T, Itoh A, Tamaki S, Nohara R, Terasaki F, Sasayama S, Fujita M.	Increased serum levels and expression of S100A8/A9 complex in infiltrated neutrophils in atherosclerotic plaque of unstable angina.	Heart	94	1002-1007	2008
Nonen S, Yamamoto I, Liu J, Maeda M, Motomura T, Igarashi T, Fujio Y, Azuma J.	Adrenergic $\beta$ 1 receptor polymorphism (Ser49Gly) is associated with obesity in type II diabetic patients.	Biol Pharm Bull	35	295-298	2008

Myrand SP, Sekiguchi K, Man X., Lin X, Tzeng R-Y, Teng C-H, Hee B, Kikkawa H, Lin C-Y, Eddy SM, Dostalík J, Mount J, Azuma J, Fujio Y, Jang I-J, Shin S-G, Bleavins MR, Williams JA, Paulauskis JD, Wilner K.	Pharmacokinetics/Genotype association for major cytochrome P450 enzymes in native, 1 <sup>st</sup> , and 3 <sup>rd</sup> generation Japanese populations: comparison with Korean, Chinese, and Caucasian populations.	Clin Pharmacol Ther	84	347-361	2008
Maeda M, Yamamoto I, Fukuda M, Motomura T, Nishida M, Nonen S, Fujio Y, Kasayama S, Azuma J.	MTHFR gene polymorphism is susceptible to diabetic retinopathy but not to diabetic nephropathy in Japanese type 2 diabetic patients.	J Diabetes Complicatio	22	119-125	2008
Yamamoto Y, Hoshino Y, Ito T, Nariai T, Mohri T, Obana M, Hayata N, Uozumi Y, Maeda M, Fujio Y, Azuma J.	Atrogin-1 ubiquitin ligase is upregulated by doxorubicin via p38 MAP kinase in cardiac myocytes.	Cardiovasc Res	79	89-96	2008
Hayata N, Fujio Y, Yamamoto Y, Iwakura T, Obana M, Takai M, Mohri T, Nonen S, Maeda M, Azuma J.	Connective tissue growth factor induces cardiac hypertrophy through Akt signaling.	Biochem Biophys Res Commun	370	274-278	2008
Koyama T, Nakaoka Y, Fujio Y, Hirota H, Nishida K, Sugiyama S, Okamoto K, Yamauchi-Takahara K, Yoshimura M, Mochizuki S, Hori M, Hirano T, Mochizuki N.	Interaction of scaffolding adaptor protein Gab1 with tyrosine phosphatase SHP2 negatively regulates IGF-I-dependent myogenic differentiation via ERK1/2 signaling pathway.	J Biol Chem	283	24234-24244	2008
Mohri M, Fujio Y, Iwakura T, Matsuda K, Maeda M, Azuma J.	Signals through glycoprotein 130 regulate the endothelial differentiation of cardiac stem cells.	Arterioscler Thromb Vasc Biol		In press	2009