

D. 考察

cardiacMLCK は、心臓における特異性、病態におけるかかわりなどから考慮してもわが国独自の創薬標的として先駆性のある分子である。今後もその遺伝子解析をすすめその心不全の病態との関係を検討していく。

E. 結論

ヒト心疾患症例・健診受診者における cardiacMLCK および関連分子の変異・SNP 検索を実施し複数の SNP を同定した。今後も検討を進めていく。

F. 健康危険情報

現在まで有害の事象なし

G. 研究発表

- 1、論文発表
 - 2、学会発表
- 以上、なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む。)

- 1、特許取得
- 2、実用新案登録
- 3、その他

特記すべき事項なし

分担研究報告書

大規模発現解析より得られた新規酵素心臓特異的ミオシン軽鎖キナーゼ

(cardiacMLCK)を利用した心不全治療薬・診断マーカーの開発

研究分担者 小室一成 千葉大学大学院医学研究院 教授

研究要旨

研究分担者は、心肥大、心不全の形成機序の解明などを中心に研究を進めてきた。本研究は、研究代表者らが同定した心臓特異的ミオシン軽鎖キナーゼ(cardiacMLCK)の心筋における生化学的役割から生理的機能を解析することを目的としている。分担研究者は自らの研究背景をもとに、研究代表者がすすめてある、当施設での cardiacMLCK に関する心疾患ヒト血液サンプルの解析に対する準備および研究分担者が作成したマウスの心不全発症機序における cardiacMLCK の役割を検討した。

A. 研究目的

初年度は、心不全発症マウスにおける cardiacMLCK の役割検討及び研究代表者らが計画するヒト心疾患患者の血液を利用した cardiacMLCK 関係の各項目を測定するための準備を行った。

B. 研究方法

1、PDK1-MerCre マウスにおける cardiacMLCK の役割検討

心臓特異的ミオシン軽鎖キナーゼ(cMLCK)と心不全の病態との関連性を意義づけるために、心臓特異的 3-phosphoinositide-dependent kinase-1 (PDK-1)ノックアウトマウス(PDK1-MerCre マウス)の心不全発症機序について検討を行った。

2、cardiacMLCK 関係の各項目のヒトサンプル測定

cardiacMLCK はその心臓特異的発現から多くの心疾患において発現の変化等がおこることが知られている。また心筋症例において様々なサルコメア関連タンパクの変異が報告されており cardiacMLCK の特異的なリン酸化基質であるミオシン軽鎖もサルコメアの構成タンパクの一つであることから、これまで家族性心筋症例における変異が報告されている。そのため、心筋症を初めとした心疾患症例において cardiacMLCK を焦点にあてた臨床サンプル測定を行う。

(倫理面への配慮)

疫学研究における倫理面への配慮においては、以下の点に留意して十分な注意を払う。

- 1)試料提供者の個人識別情報を含む情報の保護：診療情報を含めた個人情報と検体とは徹底した匿名化を行い、遺伝情報と個人情報の連結は個人識別情報管理者のみが可能となるように個人識別情報管理者をおいて情報を管理する。
- 2)試料提供者に対する予想される危険や不利益およびそれらが生じた場合の措置：試料採取時に注射針を刺す痛みはあるが、一般の血液検査の痛みと同じく、危険や不利益はないと考える。遺伝情報が外部に漏洩した場合、就職・結婚・保険への加入等に関して不利益をこうむる可能性が考えられる。これを防ぐために、個人識別情報管理者を置き、同管理者は試料の匿名化を行うとともに個人情報を厳重に管理・保管し、試料提供者のプライバシーを保護する。

C. 研究結果

1、PDK1-MerCre マウスにおける cardiacMLCK の役割検討

PDK1-MerCre マウスは心筋細胞のアポトーシスと β 受容体の脱感作によって心不全を発症することが明らかとなった。現在、この PDK1-MerCre マウ

スにおける cMLCK の発現と活性について解析を行っている。

2、cardiacMLCK 関係の各項目のヒトサンプル測定

ヒト心疾患患者の血液を利用した cardiacMLCK 関係の各項目を測定するための準備を行った。

D. 考察

cardiacMLCK は、心臓における特異性、病態におけるかわりなどから考慮してもわが国独自の創薬標的として先駆性のある分子である。心不全の病態と関連して鋭敏に変化することから考えても今後病態との関連が強く示唆される。研究代表者らの研究とあわせてさらに心不全・虚血心の病態との関連を検討していく。

E. 結論

cardiacMLCK の蛋白・遺伝子レベルでの発現と病態との関連を今後明らかにしていく。

F. 健康危険情報

現在まで有害の事象なし

G. 研究発表

1、論文発表

1.Zhu, W., Shiojima, I., (12 人略) Komuro, I.(2008)
IGFBP-4 is an inhibitor of canonical Wnt signalling required for cardiogenesis. Nature
454:345-349

2、学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む。)

1、特許取得

2、実用新案登録

3、その他

以上、特記すべき事項なし

分担研究報告書

大規模発現解析より得られた新規酵素心臓特異的ミオシン軽鎖キナーゼ

(cardiacMLCK)を利用した心不全治療薬・診断マーカーの開発

研究分担者 筒井裕之 北海道大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

研究分担者は、心肥大、心不全の形成機序の解明、慢性心不全患者のデータベース構築などを中心に研究を進めてきた。本研究は、研究代表者らが同定した心臓特異的ミオシン軽鎖キナーゼ(cardiacMLCK)の心筋における生化学的役割さら生理的機能を解析することを目的としている。研究分担者は自らの研究背景をもとに、研究代表者がすすめつつある、当施設での cardiacMLCK に関する心疾患ヒト血液サンプルの解析に対する準備を行った。

A. 研究目的

初年度は研究代表者らが計画するヒト心疾患患者の血液を利用した cardiacMLCK 関係の各項目を測定するための準備を行った。

B. 研究方法

cardiacMLCK はその心臓特異的発現から多くの心疾患において発現の変化等がおこることが知られている。また心筋症症例において様々なサルコメア関連タンパクの変異が報告されており cardiacMLCK の特異的なリン酸化基質であるミオシン軽鎖もサルコメアの構成タンパクの一つであることから、これまで家族性心筋症症例における変異が報告されている。そのため、心筋症を初めとした心疾患症例において cardiacMLCK を焦点にあてた臨床サンプル測定を行う。

疫学研究における倫理面への配慮においては、以下の点に留意して十分な注意を払う。

- 1) 試料提供者の個人識別情報を含む情報の保護: 診療情報を含めた個人情報と検体とは徹底した匿名化を行い、遺伝情報と個人情報の連結は個人識別情報管理者のみが可能となるように個人識別情報管理者において情報を管理する。
- 2) 試料提供者に対する予想される危険や不利益およびそれらが生じた場合の措置: 試料採取時に注射針を刺す痛みはあるが、一般の血液検査の

痛みと同じく、危険や不利益はないと考える。遺伝情報が外部に漏洩した場合、就職・結婚・保険への加入等に関して不利益をこうむる可能性が考えられる。これを防ぐために、個人識別情報管理者を置き、同管理者は試料の匿名化を行うとともに個人情報に厳重に管理・保管し、試料提供者のプライバシーを保護する。

C. 研究結果

ヒト心疾患患者の血液を利用した cardiacMLCK 関係の各項目を測定するための準備を行った。

D. 考察

cardiacMLCK は、心臓における特異性、病態におけるかわりなどから考慮してもわが国独自の創薬標的として先駆性のある分子である。心不全の病態と関連して鋭敏に変化することから考えても今後病態との関連が強く示唆される。研究代表者らの研究とあわせてさらに心不全・虚血心の病態との関連を検討していく。

E. 結論

cardiacMLCK の蛋白・遺伝子レベルでの発現と病態との関連を今後明らかにしていく。

F. 健康危険情報

現在まで有害の事象なし

G. 研究発表

1、論文発表

- 1.Xu, Z., Okamoto, H., (3人略) Tsutsui, H.(2008). Pravastatin attenuates left ventricular remodeling and diastolic dysfunction in Angiotensin II-induced hypertensive mice. J Cardiovasc Pharmacol 51,62-70
- 2.Tsutsumi, T., Ide, T., (5人略), Tsutsui, H., (1人略) (2008). Modulation of the myocardial redox state by vagal nerve stimulation after experimental myocardial infarction. Cardiovasc Res 77,713-721
- 3.Wu, YW., Naya, M., (3人略) Tsutsui, H., (1人略) (2008). Heterogeneous reduction of myocardial oxidative metabolism in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy using C-11 acetate PET. Circ J 72,786-792
- 4.Sato, Y., Dong, J., (3人略) Tsutsui, H., (2人略) (2008). Impact of statins on modulation by insulin of expression of plasminogen activator inhibitor type-1. Coron Artery Dis 19,355-361
- 5.Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S: Oxidative stress and mitochondrial DNA damage in heart failure. Circ J Suppl,A31-A37, 2008

2、学会発表

- 1.第72回日本循環器学会総会学術集会
(平成20年3月28日, 福岡)
シンポジウム“The role of Angiotensin II and reactive oxygen species on exercise capacity in heart failure”
- 2.第72回日本循環器学会総会学術集会
(平成20年3月28日, 福岡)
シンポジウム“Management of the “Real World” patients with heart failure in Japan ~JCARE and J-HOMECARE trial~”
- 3.第19回日本心エコー図学会学術集会
(平成20年4月12日, 神戸)
ランチョンセミナー“心血管リモデリング制御と高血圧・心不全治療”
- 4.第61回日本酸化ストレス学会学術集会
(平成20年6月19日, 京都)
ランチョンセミナー“心血管病におけるミトコンドリア酸化ストレスの役割”
- 5.第56回日本心臓病学会学術集会
(平成20年9月8日, 東京)
ランチョンセミナー“高血圧・心不全治療とRA系抑制薬～最新のエビデンスと将来展望～”
- 6.第56回日本心臓病学会学術集会
平成20年9月9日, 東京)
ランチョンセミナー“心腎連関をふまえた心血管病の治療戦略”
- 7.第31回日本高血圧学会総会
(平成20年10月10日, 札幌)
教育セッション“心保護を目指した高血圧の治療戦略”

- 8.日本心臓血管麻酔学会第13回学術大会
(平成20年11月1日, 沖縄)
特別講演“心不全の病態をふまえた治療戦略～理想的な周術期管理の実践のために～”
- 9.第19回日本臨床スポーツ医学会学術集会
(平成20年11月2日, 千葉)
モーニングセミナー“メタボリックシンドローム・心血管病と骨格筋機能不全”

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む。)

- 1、特許取得
- 2、実用新案登録
- 3、その他
以上、特記事項無し

分担研究報告書

大規模発現解析より得られた新規酵素心臓特異的ミオシン軽鎖キナーゼ

(cardiacMLCK)を利用した心不全治療薬・診断マーカーの開発

研究分担者 室原豊明 名古屋大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

研究分担者は、肥大型心筋症におけるミトコンドリア機能の解明などを中心に研究を進めてきた。本研究は、研究代表者らが同定した心臓特異的ミオシン軽鎖キナーゼ(cardiacMLCK)の心筋における生化学的役割さら生理的機能を解析することを目的としている。研究分担者は自らの研究背景をもとに、研究代表者がすすめつつある、当施設での cardiacMLCK に関する心疾患ヒト血液サンプルの解析に対する準備を行った。

A. 研究目的

初年度は研究代表者らが計画するヒト心疾患患者の血液を利用した cardiacMLCK 関係の各項目を測定するための準備を行った。

B. 研究方法

cardiacMLCK はその心臓特異的発現から多くの心疾患において発現の変化等がおこることが知られている。また心筋症症例において様々なサルコメア関連タンパクの変異が報告されており cardiacMLCK の特異的なリン酸化基質であるミオシン軽鎖もサルコメアの構成タンパクの一つであることから、これまで家族性心筋症症例における変異が報告されている。そのため、心筋症を初めとした心疾患症例において cardiacMLCK を焦点にあてた臨床サンプル測定を行う。

疫学研究における倫理面への配慮においては、以下の点に留意して十分な注意を払う。

- 1) 試料提供者の個人識別情報を含む情報の保護: 診療情報を含めた個人情報と検体とは徹底した匿名化を行い、遺伝情報と個人情報の連結は個人識別情報管理者のみが可能となるように個人識別情報管理者をおいて情報を管理する。
- 2) 試料提供者に対する予想される危険や不利益およびそれらが生じた場合の措置: 試料採取時に注射針を刺す痛みはあるが、一般の血液検査の

痛みと同じく、危険や不利益はないと考える。遺伝情報が外部に漏洩した場合、就職・結婚・保険への加入等に関して不利益をこうむる可能性が考えられる。これを防ぐために、個人識別情報管理者を置き、同管理者は試料の匿名化を行うとともに個人情報に厳重に管理・保管し、試料提供者のプライバシーを保護する

C. 研究結果

ヒト心疾患患者の血液を利用した cardiacMLCK 関係の各項目を測定するための準備を行った。

D. 考察

cardiacMLCK は、心臓における特異性、病態におけるかわりなどから考慮してもわが国独自の創薬標的として先駆性のある分子である。心不全の病態と関連して鋭敏に変化することから考えても今後病態との関連が強く示唆される。研究代表者らの研究とあわせてさらに心不全・虚血心の病態との関連を検討していく。

E. 結論

cardiacMLCK の蛋白・遺伝子レベルでの発現と病態との関連を今後明らかにしていく。

F. 健康危険情報

現在まで有害の事象なし

以上、特記すべき事項無し

G. 研究発表

1、論文発表

- 1.Li P, Kondo T,(4 人略) Murohara T. Role of bradykinin, nitric oxide and angiotensin II type 2 receptor in imidapril-induced angiogenesis. Hypertension. 2008; 51: 252-258.
- 2.Shibata R, Numaguchi Y, (8 人略)Murohara T. Usefulness of adiponectin to predict myocardial salvage following successful reperfusion in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2008; 101: 1712-1715.
- 3.Shimano M, Shibata R, (7 人略) Murohara T. Circulating adiponectin levels in patients with atrial fibrillation. Circ J. 2008; 72: 1120-1124.
- 4.Sugiura T, Kondo T, Kureishi-Bando Y, Numaguchi Y, Yoshida O, Dohi Y, Kimura G, Ueda R, Rabelink T.J, Murohara T. Nifedipine improves endothelial function: role of endothelial progenitor cell. Hypertension. 2008; 52: 491-498.
- 5.Ishii H, Amano T, Matsubara T, Murohara T. Pharmacological intervention for prevention of left ventricular remodeling and improving prognosis in myocardial infarction. Circulation. 2008; 118: 2710-2718.
- 6.Amano T, Matsubara T,(12 人略) Murohara T. Abnormal glucose regulation is associated with lipid rich coronary plaque: relationship to insulin resistance. J. Am. Coll. Cardiol. Imag. 2008; 1: 39-45.

2、学会発表

第 72 回、日本循環器学会総会・学術集会

(平成 20 年 3 月 28~30 日)

一般演題、以下 3 件

- 1.Hirashiki A, Izawa H, (11 人略) Murohara T. Dobutamine-induced mechanical alternans could be a useful predictor of poor prognosis in ambulatory patients with idiopathic dilated cardiomyopathy
- 2.Unno K, Isobe S, (13 人略) Murohara T, Yokota M. Increased ^{99m}Tc-Sestamibi Washout reflects impaired myocardial contractile reserve and prolonged relaxation in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy.
- 3.Cheng XW, Okumura K, (11 人略) Murohara T, (1 人略) Superoxide-dependent activation of cathepsin system is associated with hypertensive myocardial remodeling and represents a target for AT1R blocker therapy.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む。)

- 1、特許取得
- 2、実用新案登録
- 3、その他

分担研究報告書

大規模発現解析より得られた新規酵素心臓特異的ミオシン軽鎖キナーゼ

(cardiacMLCK)を利用した心不全治療薬・診断マーカーの開発

研究分担者 浅沼博司 近畿大学附属病院 講師

研究要旨

研究分担者は主にマウスを利用した慢性心不全モデル・虚血心モデルを作成してその病態を解析してきた。本研究は、主任研究者らが同定した心臓特異的ミオシン軽鎖キナーゼ(cardiacMLCK)の心筋における生化学的役割さら生理的機能を解析することを目的としている。研究分担者はこれらの心不全モデル動物における役割を検討するとともに、研究代表者がすすめつつある、当施設での cardiacMLCK に関する心疾患ヒト血液サンプルの解析に対する準備を行った。

A. 研究目的

初年度は研究代表者と協力してマウス心不全モデルを作成することによりその病態における cardiacMLCK の役割を検討することを目的とした。また研究代表者らが計画するヒト心疾患患者の血液を利用した cardiacMLCK 関係の各項目を測定するための倫理申請などの準備を行った。

B. 研究方法

1、各種の心疾患モデル動物における cardiacMLCK の役割検討

cardiacMLCKは心不全の病態と関連する遺伝子として最初に同定された。そのため、心不全の病態を反映してその蛋白量等、遺伝子発現量が変化することが予想される。分担研究者はマウス大動脈狭窄モデル、虚血心モデルなどを作成し、各種心不全の重症指標と cardiacMLCK の発現との関連の検討を行った。

(倫理面への配慮)

マウスを使用した実験は、動物に対して重大な苦痛を強いるものではないが、使用する薬剤や外科的処置によっては、その投与や処置により不利益な状況となる可能性は否定できない。外科的処置そのものにより、予想外の身体的異常が見られたときにはすぐに中止し、復元可能な障害の場合はたとえば運動制限の場合は飼育状況の改善や食餌の改善によりその苦痛の軽減を図る。もし復元不可

能な予想外の重大な障害が生じ、その苦痛を和らげる手段がない場合は速やかに安楽死させることを考慮する。新たな分子の機能解析には様々な手法が考えられるが、cardiacMLCK に関しては、生化学的実験手法、培養細胞を用いた実験手法、小型魚類等の下等生物を用いた実験手法と全ての段階を経てきており、今後の更なる研究の発展にはマウスを用いた実験が必須であると考えられる。動物実験は各施設の実験ガイドラインにしたがって計画書を作成、承認を得て施行している。

C. 研究結果

1、各種の心疾患モデル動物における cardiacMLCK の役割検討

各心疾患モデル動物において cardiacMLCK は病態に応じてその発現が遺伝子レベルでも蛋白レベルでも巧みに制御されていることが明らかとなった。

D. 考察

cardiacMLCK は、心臓における特異性、病態におけるかわりなどから考慮してもわが国独自の創薬標的として先駆性のある分子である。心不全の病態と関連して鋭敏に変化することから考えても今後病態との関連が強く示唆される。研究代表者らの研究とあわせてさらに心不全の病態との関連を検討していく。

E. 結論

各種心不全モデル動物において cardiacMLCK の蛋白・遺伝子レベルでの発現と病態との関連が明らかとなった。

F. 健康危険情報

現在まで有害の事象なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Asai, M., Tsukamoto, O., Minamino, T., Asanuma, H., (5人略) Asakura, M., (1人略) Kitakaze, M. (2008). PKA rapidly enhances proteasome assembly and activity in vivo canine hearts. *J Mol Cell Cardiol.* 46:452-462.
2. Zhao, H., Liao, Y., Minamino, T., Asano, Y., Asakura, M., Kim, J., Asanuma, H., Takashima, S., Hori, M., Kitakaze, M., (2008). Inhibition of cardiac remodeling by pravastatin is associated with amelioration of endoplasmic reticulum stress. *Hypertens Res.* 31, 1977-87.
3. Ohara T, Kim J, Asakura M, Asanuma H. (5人略) Kitakaze M. Plasma adiponectin is associated with plasma brain natriuretic peptide and cardiac function in healthy subjects. *Hypertens Res.* 2008;31:825-831
4. Fujita, M., Asakura, M., (4人略) Asanuma, H., (3人略) Kitakaze, M. (2008). Activation of ecto $-5'$ -nucleotidase in the blood and hearts of patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 14, 426-430.
5. Liao, Y., Zhao, H., (2人略) Asakura, M., Kim, J., Asanuma, H., Minamino, T., Takashima, S., Kitakaze, M. (2008). Atorvastatin slows the progression of cardiac remodeling in mice with pressure overload and inhibits epidermal growth factor receptor activation. *Hypertens Res* 31, 335-344.

2. 学会発表

第72回日本循環器学会総会・学術集会
(平成20年3月28-30日、福岡)

1. シンポジウム(11) 高血圧と脳・心・腎関連

Management of Hyperphosphatemia is an Important Novel Therapeutic Target in Chronic Heart Failure.

2. 一般演題

Miglitol, a Novel Alpha-Glucosidase Inhibitor, Improves Left Ventricular Function in Dogs with Pacing-Induced Heart Failure.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

以上、特記すべき事項なし

分担研究報告書

大規模発現解析より得られた新規酵素心臓特異的ミオシン軽鎖キナーゼ

(cardiacMLCK)を利用した心不全治療薬・診断マーカーの開発

研究分担者 古川秀比古 第一三共株式会社創薬基盤研究所 所長

研究要旨

研究分担者は、心臓特異的ミオシン軽鎖キナーゼ(cardiacMLCK)に関連した研究を主任研究者と共に共同して進めてきた。cardiacMLCKの心臓特異性は顕著で心不全の病態との関連も示唆される。主任研究者が精製を進めている関連蛋白とあわせて創薬標的として大変興味深い分子である。本年度は、cardiacMLCK抗体の作成、過去の心不全サンプルの遺伝子発現の再解析を通じて本研究に貢献した。

A. 研究目的

cardiacMLCKの発見のもととなった、重症心不全患者の発現遺伝子解析データを再解析することにより重症度と相関する遺伝子を新たに抽出する。またcardiacMLCKの抗体等の作成を行い研究代表者らの実験・臨床サンプル測定への補助を行うことを目的とした。

B. 研究方法

1、重症心不全患者の遺伝子発現プロファイルの再解析

cardiacMLCKの発見にいたった重症心不全の発現プロファイルは12人の心筋の発現を解析したものである。貴重なデータであるが臨床データとあわせた解析は技術的に非常に困難である。そこで新たな解析ツールを使用することにより再度解析を行

C. 研究結果

1、重症心不全患者の遺伝子発現プロファイルの再解析

過去の試料を利用した再解析により、さらに74個の心不全関連因子が同定された。今後、研究代表者とこれらについても解析を進める予定である。

2、cardiacMLCK抗体の作成

各種抗体の作成に成功した、特異性や感度については今後検討予定である。

3、cardiacMLCK遺伝子欠損マウスの作製

い心不全関連遺伝子の抽出を研究代表者と共同で行った。

2、cardiacMLCK抗体の作成

cardiacMLCKの生体内での解析には特異的な抗体の作成が必須である。ペプチドあるいはリコンビナント蛋白を利用して複数の抗体の作成を行った。

3、cardiacMLCK遺伝子改変マウスの作成

研究代表者と独立にcardiacMLCKの遺伝子改変マウスの作成に向けたベクター構築、ES細胞導入を行った。

(倫理面への配慮)

遺伝子発現プロファイルの解析はすでに各施設の倫理委員会の承認をえて得られたものである。また免疫動物の扱いに関しては施設の倫理規定にのっとり適正に行い、動物に負担をかけないよう飼育状態の工夫、苦痛の軽減に努めた。

cardiacMLCK遺伝子改変マウスに向けたES細胞の作成には失敗した。研究代表者がES細胞の確立に成功したため本実験は中止とした。ベクター構築に問題があり長腕、短腕を長くする研究代表者らの方法が適していたとおもわれる。

D. 考察

cardiacMLCKはその特異性、心不全との関連から創薬候補として魅力的である。今後も解析を研究代表者と共同に進める。

E. 結論

1、重症心不全患者の遺伝子プロファイル解析によりあらたな心不全関連因子の同定に成功した。

2、cardiacMLCK 特異抗体を作成した。

3、cardiacMLCK 遺伝子改変用の ES 作成には失敗し断念した。

F. 健康危険情報

現在まで有害の事象なし

G. 研究発表

1、論文発表

1.Nakayama-Hamada M, Suzuki A, Furukawa H, (2人略)Citrullinated fibrinogen inhibits thrombin-catalysed fibrin polymerization. (2008) Journal of biochemistry.144(3):393-398.

2、学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む。)

1、特許取得

特許出願中 2 件

特許出願準備中 1 件

2、実用新案登録

現在のところなし

3、その他

特記すべき事項なし

研究成果の刊行に関する一覧表

(代表及び研究分担者の業績一覧)

課題名：大規模発現解析より得られた新規酵素心臓特異的ミオシン軽鎖キナーゼ(cardiacMLCK)を利用した心不全治療薬・診断マーカーの開発

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
北風政史	はじめに	北風政史	心不全診療 skill Up マニュアル	羊土社	日本	2008	18-29
北風政史	“心血管疾患診療の エクセレンス” 心筋疾患	相澤義房 今泉 勉 島本和明 友池仁暢 永井良三 松崎益徳	日本医学会雑誌 137特別号(1)	日本医学会	日本	2008	140-150
北風政史	心不全をどうとらえる か—その過去・現在・ そして未来—	北風政史	心不全の診かた・ 考えかた	医学書院	日本	2007	251-261
北風政史	Value-Doctor's Comment	植田真一郎	ランダム化臨床試験 を読み解く	メディカル トリビューン	日本	2006	143
高島成二	ミオシンキナーゼ による心筋構造の 制御機構		蛋白質・核酸・酵素	共立出版	日本	2008	701-709
高島成二	VEGFシグナルと neuropilin	小室一成	医学のあゆみ	医歯薬出版	日本	2007	1043-1047
高島成二 堀 正二	HB-EGF は慢性心不全 の新しいターゲット 治療となるか	矢崎義雄	心不全	日本臨床	日本	2007	588-593
高島成二 堀 正二	EGF 受容体ファミリー の生理機能と心不全	松崎益徳	医学のあゆみ	医歯薬出版	日本	2007	1339-1343

高島成二	不整脈源性右室 心筋症の遺伝子異常		Cardiac Practice	メディカル ビュー社	日本	2006	31-34
赤澤 宏 小室一成	第5土曜特集 レニン・アンジオ テンシン系のすべて 「メカニカルストレスに よるAT1受容体活性化 と心肥大形成」	小室一成	医学のあゆみ 288巻第5号	医歯薬出版	日本	2009	410-414
赤澤 宏 小室一成	第4章 発症機序・病態 「アンジオテンシンⅡ」	熊谷裕生 小室一成 堀内正嗣 森下竜一	高血圧ナビゲーター 第2版	メディカル レビュー社	日本	2008	82-83
康田典鷹 赤澤 宏 小室一成	第7章治療 「インバース アゴニスト」	熊谷裕生 小室一成 堀内正嗣 森下竜一	高血圧ナビゲーター 第2版	メディカル レビュー社	日本	2008	282-283
赤澤 宏 小室一成	Ⅱ. 病因と病態 「3. オートファジー と心不全」	山口 徹 高本真一 中澤 誠 小室一成	Annual Review2007 循環器	中外医学社	日本	2007	69-78
小室一成	心臓財団虚血性心 疾患セミナー 循環器薬の使い方 「アンジオテンシンⅡ受 容体拮抗薬の使い方」	「心臓」 編集委員会	心臓 vol.38,8月号	日本心臓 財団	日本	2006	859-860
小室一成	第70回記念日本循環 器学会総会・学術集 ランチョンセミナー 「血管の老化 とアンジオテンシンⅡ」		日経メディカル	日経BP社	日本	2006	119-122
筒井裕之	慢性心不全	刈尾七臣 筒井裕之	心血管病薬物治療 マニュアル	中山書店	東京	2008	45-52
筒井裕之 絹川真太郎	急性心不全	刈尾七臣 筒井裕之	心血管病薬物治療 マニュアル	中山書店	東京	2008	36-44

絹川真太郎 筒井裕之	心不全	磯部光章 佐々木成	心腎関連の病態理解 と診療	羊土社	東京	2008	50-56
絹川真太郎 筒井裕之	拡張型心筋症の 治療戦略	磯部光章 松崎益徳	新・心臓病診療 プラクティス 10 心筋症を識る・ 診る・治す	文光堂	東京	2007	203-209
筒井裕之	心不全	杉本恒明 矢崎義雄	内科学 第9版	朝倉書店	東京	2007	405-413
絹川真太郎 筒井裕之	心不全の分類	増山 理	エキスパートを めざす循環器診療 1. 心不全・ショック	南江堂	東京	2006	6-13
浅沼博司 朝倉正紀 北風政史	心腎連関を考慮した 新しい心不全治療 の可能性 —血中リン濃度低下に よる心不全改善 効果の検討—	日本循環器 学会	循環器専門医	南江堂	日本	2008	265-272
朝倉正紀 浅沼博司 北風政史	冠血流調節と心筋虚血	杉本恒明 矢崎義雄	内科学 第9版	朝倉書店	日本	2008	487-490
浅沼博司 北風政史	心筋虚血と心筋代謝 異常	伊藤 浩 吉川純一	新・心臓病診療 プラクティス 10 心筋症を識る・ 診る・治す	文光堂	日本	2008	128-135
浅沼博司 北風政史	酸化ストレスと心筋 虚血・再灌流障害	横山光宏 藤田敏郎	酸化ストレスと 心血管病	日本医学 出版	日本	2007	215-223
浅沼博司 北風政史	カルシウム拮抗薬	丸山幸夫 石橋敏幸	血管保護の新戦略	ライフサイ エンス	日本	2007	177-181
浅沼博司 北風政史	I 循環器の生物学 Ca 拮抗薬の多面的 作用	山口 徹 高本真一 中澤 誠 小室一成	Annual Review 2007 循環器	中外医学社	日本	2007	18-26

浅沼博司 北風政史	冠循環と心筋虚血・ 心筋壊死	奥村 謙	シミュレーション内科 心筋梗塞・狭心症を 探る	文光堂	日本	2006	18-23
--------------	-------------------	------	-------------------------------	-----	----	------	-------

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	頁	出版年
Fu HY Minamino T (6人略) Takashima S (1人略) Kitakaze M	Overexpression of endoplasmic reticulum-resident chaperone attenuates cardiomyocyte death induced by proteasome inhibition	Cardiovasc Res	79	600-610	2008
Fujita M Asakura M (4人略) Asanuma H (6人略) Kitakaze M	Activation of ecto-5'-nucleotidase in the blood and hearts of patients with chronic heart failure	Journal of Cardiac Failure	14	426-430	2008
Harada K Ogai A (1人略) Kitakaze M Matsubara H (2人略)	Crossveinless-2 controls bone morphogenetic protein signaling during early cardiomyocyte differentiation in P19 cells	The Journal of biological chemistry	283	26705-26713	2008
Kato H Takashima S (8人略) Minamino T Kitakaze M (1人略)	Identification of p32 as a novel substrate for ATM in heart	Biochem Biophys Res Commun	366	885-891	2008
Li F Zhao H (1人略) Takashima S (3人略) Kitakaze M	Higher mortality in heterozygous neuropilin-1 mice after cardiac pressure overload	Biochem Biophys Res Commun	370	317-321	2008
Yamamoto H Takashima S (8人略) Minamino T (2人略) Kitakaze M	Identification of a novel substrate for TNFalpha-induced kinase NIAK2	Biochem Biophys Res Commun	365	541-547	2008
Yamano T Nakatani S (8人略) Kitakaze M	Exercise-induced changes of functional mitral regurgitation in asymptomatic or mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy	Am J Cardiol	102	481-485	2008

Seguchi O Takashima S (1人略) Asakura M (3人略) Minamino T (1人略) Furukawa H (9人略) Kitakaze M	A cardiac myosin light chain kinase regulates sarcomere assembly in the vertebrate heart	J Clin Invest	117	2812-2824	2007
Kitakaze M Asakura M Kim J (1人略) Asanuma H (3人略) Minamino T (13人略) J-WIND Investigators	Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction(J-WIND):two randomised trials	Lancet	370	1483-1493	2007
Kim J Ogai A Nakatani S (7人略) Kitakaze M	Impact of blockade of histamine H ₂ receptors on chronic heart failure revealed by retrospective and prospective randomized studies	J Am Coll Cardiol.	48	1378-1384	2006
Wakeno M, Minamino T (11人略) Kitakaze M	Long-term stimulation of adenosine A2b receptors begun after myocardial infarction prevents cardiac remodeling in rats	Circulation	114	1923-1932	2006
Kinugawa T Fujita M (6人略) Kitakaze M	Catabolism of adenine nucleotides favors adenosine production following exercise in patients with chronic heart failure	Journal of Cardiac Failure	12	720-725	2006

Fu HY Minamino T (6 人略) Takashima S (1 人略) Kitakaze M	Overexpression of endoplasmic reticulum-resident chaperone attenuates cardiomyocyte death induced by proteasome inhibition	Cardiovasc Res	79	600-610	2008
Kato H Takashima S (8 人略) Minamino T Kitakaze M (1 人略)	Identification of p32 as a novel substrate for ATM in heart	Biochem Biophys Res Commun	366	885-891	2008
Yamamoto H Takashima S (8 人略) Minamino T (2 人略) Kitakaze M	Identification of a novel substrate for TNFalpha-induced kinase NUA2	Biochem Biophys Res Commun	365	541-547	2008
Seguchi O Takashima S (1 人略) Asakura M (3 人略) Minamino T (1 人略) Furukawa H (9 人略) Kitakaze M	A cardiac myosin light chain kinase regulates sarcomere assembly in the vertebrate heart	J Clin Invest	117	2812-2824	2007
Shintani Y Takashima S (9 人略) Kitakaze M (1 人略)	Glycosaminoglycan modification of neuropilin-1 modulates VEGFR2 signaling.	Embo J	25	3045-3055	2006
Takahama H Minamino T Asanuma H (7 人略) Asakura M Kim J Takashima S (3 人略) Kitakaze M	MProlonged targeting of ischemic/reperfused myocardium by liposomal adenosine augments cardioprotection in rats	J Am Coll Cardiol		in press	2008

Fu HY Minamino T (6 人略) Takashima S (1 人略) Kitakaze M	Overexpression of endoplasmic reticulum-resident chaperone attenuates cardiomyocyte death induced by proteasome inhibition	Cardiovasc Res	79	600-610	2008
Myoishi M Hao H Minamino T (9 人略) Kitakaze M	Increased endoplasmic reticulum stress in atherosclerotic plaques associated with acute coronary syndrome	Circulation		Aug 20; [Epub ahead of print]	
Wakeno M Minamino T (11 人略) Kitakaze M	Long-term stimulation of adenosine A2b receptors begun after myocardial infarction prevents cardiac remodeling in rats	Circulation	114	1923-1932	2006
Hirata A Minamino T Asanuma H (7 人略) Takashima S (3 人略) Kitakaze M (1 人略)	Erythropoietin enhances neovascularization of ischemic myocardium and improves left ventricular dysfunction after myocardial infarction in dogs	J Am Coll Cardiol	48	176-184	2006
Tsukamoto O Minamino T (2 人略) Takashima S (8 人略) Asanuma H (1 人略) Kitakaze M	Depression of proteasome activities during the progression of cardiac dysfunction in pressure-overloaded heart of mice	Biochem Biophys Res Commun	340	1125-1133	2006
Ohara T Kim J Asakura M Asanuma H (5 人略) Kitakaze M.	Plasma adiponectin is associated with plasma brain natriuretic peptide and cardiac function in healthy subjects	Hypertens Res	31	825-831	2008
Fujita M Asakura M (4 人略) Asanuma H (6 人略) Kitakaze M	Activation of ecto-5'-nucleotidase in the blood and hearts of patients with chronic heart failure	Journal of Cardiac Failure	14	426-430	2008

Liao Y Zhao H (2 人略) Asakura M Kim J Asanuma H Minamino T Takashima S Kitakaze M	Atorvastatin slows the progression of cardiac remodeling in mice with pressure overload and inhibits epidermal growth factor receptor activation	Hypertens Res	31	335-344	2008
Kitakaze M Asakura M Kim J (1 人略) Asanuma H (3 人略) Minamino T (13 人略) J-WIND Investigators	Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction(J-WIND):two randomised trials	Lancet	370	1483-1493	2007
Seguchi O Takashima S (1 人略) Asakura M (3 人略) Minamino T (1 人略) Furukawa H (9 人略) Kitakaze M	A cardiac myosin light chain kinase regulates sarcomere assembly in the vertebrate heart	J Clin Invest	117	2812-2824	2007
Liu Y Asakura M (7 人略)	Sox17 is essential for the specification of cardiac mesoderm in embryonic stem cells	Proc. Natl Acad Sci U S A	104	3859-3864	2007
Sano M Izumi Y (1 人略) Asakura M (16 人略)	Menage-a-trois 1 is critical for the transcriptional function of PPARgamma coactivator 1	Cell Metab	5	129-142	2007
Hirayama A Kusuoka H (2 人略) Asakura M (7 人略)	Usefulness of plasma brain natriuretic peptide concentration for predicting subsequent left ventricular remodeling after coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction	Am J Cardiol	98	453-457	2006