

## 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

## 1.特許取得

特記なし

## 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

## G. 研究発表

### 1.論文発表

1. Tsutsui H., Kinugawa S., Matsushima S.. Mitochondrial oxidative stress and dysfunction in myocardial remodelling. Cardiovasc. Res 81 :449-456, 2009
2. Naya M., Tsukamoto T. (7 人略) Tsutsui H. Myocardial beta-adrenergic receptor density assessed by 11C-CGP12177 PET predicts improvement of cardiac function after carvedilol treatment in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Nucl Med 50(2):220-225, 2009
3. Suga T., Okita K. (8 人略) Tsutsui H. Intramuscular metabolism during low-intensity resistance exercise with blood flow restriction. J Appl Physiol 106: 1119-1124, 2009
4. Matsushima S., Kinugawa S. (4 人略) Tsutsui H. Increased myocardial NAD (P) H oxidase-derived superoxide causes the exacerbation of post-infarct heart failure in type2diabetes. Am J Physiol Heart Circ Physiol 297:409-416, 2009
5. Yokota T., Kinugawa S. (12 人略) Tsutsui H. Oxidative stress in skeletal muscle impairs mitochondrial respiration and limits exercise capacity in type 2 diabetic mice.. Am J Physiol Heart Circ Physiol 297:1069-1077, 2009

### 2.学会発表

1. 筒井裕之「心血管病におけるミトコンドリア酸化ストレスの役割」第 82 回日本薬理学会年会, 2009 年 3 月 16 日, 横浜 (シンポジウム)
2. Tsutsui H. Diagnosis and Management of Stress Cardiomyopathy (Takotsubo Cardiomyopathy) American College of Cardiology 09, 2009 年 3 月 30 日, Orlando (シンポジウム)
3. 絹川真太郎, アリ・ソビリン, 筒井裕之「心筋梗塞後左室リモデリングおよび心不全における慢性炎症の役割」第 13 回日本心不全学会学術集会, 2009 年 10 月 31 日, 福岡 (シンポジウム)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

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

本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

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. Morikawa S., Sone T. (7人略) Murohara T.. Renal protective effects and the prevention of contrast-induced nephropathy by atrial natriuretic peptide. J. Am. Coll. Cardiol. 53, 1040-1046 (2009)

2. Unno K., Shibata R. (8人略) Murohara T.. Adiponectin acts as a positive indicator of left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Heart (in press) (2009)

3. Numaguchi Y., Ishii M. (5人略) Murohara T.. Ablation of Angiotensin IV Receptor Attenuates Hypofibrinolysis via PAI-1 Downregulation and Reduces Occlusive Arterial Thrombosis. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 29, 2102-2108 (2009)

### 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

現在のところなし

### 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

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

本年度もは研究代表者と協力してイヌ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

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、マウスにおいて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

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妙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. Asanuma H., Kitakaze M.. Carperitide and adiponectin—how are they connected each other to benefit acute decompensated heart failure? *Circ J.* 73, 2206–7(2009).
2. Sasaki H., Asanuma H. (5人略) Asakura M., Kim J., Minamino T., Takashima S. (4人略) Kitakaze M.. Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase. *Circulation.* 119, 2568–77 (2009).
3. Takahama H., Minamino T., Asanuma H. (7人略) Asakura M., Kim J., Takashima S. (3人略) Kitakaze M.. Prolonged targeting of ischemic/reperfused myocardium by liposomal adenosine augments cardioprotection in rats. *J Am Coll Cardiol.* 53, 709–17.(2009).

##### 2. 学会発表

1. Maeda M, Hasegawa T, Kanzaki H, Kim J, Ohara T, Asakura M, Asanuma H., Takahama H, Amaki M, Hashimura K, Kitakaze M. American Heart Association, Scientific Session 2009 (Nov. 14–18, 2009, Orlando, USA)  
“Increased Aortic Stiffness is a Risk of Left Ventricular Diastolic Dysfunction Even in Normotensive Subjects.”
2. 高濱博幸, 南野哲男, 佐々木英之, 藤田雅史, 朝倉正紀, 浅沼博司, 北風政史  
第57回日本心臓病学会学術集会  
(平成21年9月18–20日、北海道)  
一般演題  
リポソーム化アデノシンを用いた新しい心筋梗塞薬物治療薬の開発 –イヌ虚血再灌流モデルによる検討–

#### 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

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 第一三共株式会社抗体医薬研究所 所長

研究要旨

研究分担者は、発見当初より、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、cardiacMLC ELISA の高感度化、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・臨床サンプル測定を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て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い心不全関連遺伝子の抽出を研究代表者と共に行った。

2、cardiacMLCK 抗体の作成

昨年度までに使用した抗体を供給し研究代表者らの ELISA 作製に供与した。

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細胞導入を行い、今年度はマウスの作製を目指した。

(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。

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

あらたな心不全関連遺伝子を見出しさらに機能解析をおこない、成果を論文化した。

2、cardiacMLCK 抗体の作成

ELISA の高感度化に貢献した。

3、 cardiacMLCK 遺伝子欠損マウスの作製

当方でのマウスの作製は失敗におわり、変わりに研究代表者らが作製に成功したため本計画は中止した。

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解析論文として発表した。

2、cardiac MLCK血中濃度測定ELISA高感度化に貢献した。

3、cardiacMLCK遺伝子改変用動物の作製は断念した。

#### 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

Min K.D, Asakura M (7人略) Asanuma H, Yamazaki S, Minamino (5人略) Furukawa H, Isomura T, Takashima S, Mochizuki N, Kitakaze M. Identification of genes related to heart failure using global gene expression profiling of human failing myocardium. Biochem Biophys Res Commun. 393, 55-60.(2010).

##### 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

心臓特異的キナーゼの心不全診断および治療への応用

公開番号： 特開2009-242388

公開日： 2009年10月22日

出願番号： 特願2009-056423

出願人： 国立循環器病センター総長 第一三共株式会社

出願日： 2009年03月10日

発明人： 北風政史、高島成二、瀬口理、朝倉正紀、大塚敏明、中丸健治、合田明日香

##### 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	心不全	小川 龍 島崎修次 飯野靖彦 五十嵐 隆 福島亮治	経静脈治療オーダー マニュアル	株式会社大塚製薬工場	日本	2009	176-182
北風政史	心臓力学とは何か？	北風政史	重症心不全の予防と 治療	中外医学社	日本	2009	1-12
北風政史	慢性心不全の内科的 治療—ACEI, ARB	北風政史	重症心不全の予防と 治療	中外医学社	日本	2009	228-233
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
高島成二	心臓サルコメア構築に 必須な新規ミオシンキ ナーゼ	小室一成	メディカルビューポイ ント	メディカルビ ュー社	日本	2009	3-4
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
南野哲男	重症心不全を理解する ー心筋代謝の面から	北風政史	重症心不全の予防と 治療	中外医学社	日本	2009	251-261
朝倉正紀 北風政史	心不全	市田公美 細山田 真	薬学性のための新 臨床医学	廣川書店	日本	2009	126-130
朝倉正紀 北風政史	虚血性心疾患	小室一成 北風政史 室原豊明 山下武志	ファーマナビゲータ ー $\beta$ 遮断薬編	メディカル レビュー社	日本	2009	50-59
朝倉正紀 北風政史	拡張型心筋症	荻野 均 鎌倉史郎 河野雄平 北風政史 後藤葉一 小林順二郎 内藤博昭 中西宣文 成富博章 宮本 亨 八木原俊克 吉政康直	最新循環器診療 マニュアル	中山書店	日本	2009	189-192
朝倉正紀 北風政史	$\alpha \beta$ 遮断薬と利尿薬	多嶋尚子 及川真一	糖尿病治療の エビデンス	文光堂	日本	2008	129-133
朝倉正紀 北風政史	hANP	山口 徹 苅尾七臣 筒井裕之	心血管薬物治療 マニュアル	中山書店	日本	2008	272-275

朝倉正紀 北風政史	心不全	高橋隆一	日本臨床増刊) 医薬品副作用学	日本臨床社	日本	2007	445-449
朝倉正紀 北風政史	心筋梗塞合併時の 薬物療法	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	メディカル レビュー社	日本	2007	288-289
朝倉正紀 北風政史	心筋症と遺伝子発現	松森 昭	新一目で見る循環器 病シリーズ-心筋症	メジカル ビュー社	日本	2007	299-302
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 高本眞一 中澤 誠 小室一成	Annual Review2007 循環器	中外医学社	日本	2007	69-78
井手友美 筒井裕之	ミトコンドリア活性酸素 生成とシグナル制御	赤池孝章 鈴木敬一郎 内田浩二	活性酸素シグナルと 酸化ストレス	羊土社	東京	2009	38-42
筒井裕之	心不全治療薬・強心薬	山田信博	治療薬イラストレイテ ッド改訂版 一目でわかる薬理作 用と疾患別処方例	羊土社	東京	2009	53-58
筒井裕之	心不全	小川 聡	内科学書	中山書店	東京	2009	91-101

筒井裕之	慢性心不全	刈尾七臣 筒井裕之	心血管薬物治療 マニュアル	中山書店	日本	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	心血管薬物治療 マニュアル	中山書店	日本	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	日本	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	日本	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	日本	2007	405-413
浅沼博司 北風政史	虚血性心疾患治療薬と しての $\beta$ 遮断薬の作用 機序	荻原俊男 築山久一郎 松崎益徳 島田和幸	$\beta$ 遮断薬のすべて	先端医学社	日本	2009	244-250
浅沼博司 北風政史	循環器系の身体所見	北風政史	重症心不全の予防と 治療	中外医学社	日本	2009	62-71
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 高本眞一 中澤 誠 小室一成	Annual Review 2007 循環器	中外医学社	日本	2007	18-26

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	頁	出版年
Min K Asakura M (7人略) Asanuma H (1人略) Minamino T (5人略) Furukawa H (1人略) Takashima S (1人略) Kitakaze M	Identification of genes related to heart failure using global gene expression profiling of human failing myocardium	Biochem. Biophys. Res. Commun.	393	55-60	2010
Utsunomiya H Nakatani S (5人略) Kitakaze M	A simple method to predict impaired right ventricular performance and disease severity in chronic pulmonary hypertension using strain rate imaging.	International journal of cardiology		Sep. 9 [Epub ahead of print]	2009
Amaki M (6人略) Kitakaze M	Usefulness of three-dimensional echocardiography in assessing right ventricular function in patients with primary pulmonary hypertension.	Hypertension Res	32	419-422	2009
Tsukamoto O Fujita M (9人略) Minamino T Asakura M (3人略) Kitakaze M	Natriuretic peptides enhance the production of adiponectin in human adipocytes and in patients with chronic heart failure	Journal of the American College of Cardiology	53	2070-2077	2009
Sasaki H Asanuma H (5人略) Asakura M (1人略) Minamino T Takashima S (4人略) Kitakaze M	Metformin prevents progression of heart failure in dogs: Role of AMP-activated protein kinase	Circulation	119	2568-2577	2009
Takahama H Minamino T Asanuma H (7人略) Asakura M (1人略) Takashima S (3人略) Kitakaze M	Prolonged targeting of ischemic/reperfused myocardium by liposomal adenosine augments cardioprotection in rats	J Am Coll Cardiol	53	709-717	2009

Minamino T Kitakaze M	ER stress in cardiovascular diseases.	Journal of molecular and cellular cardiology.		Nov. 12 [Epub ahead of print]	2009
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
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

Yamauchi K Mizushima S (4 人略) Takashima S (1 人略)	FGF8 FGF8 signaling regulates growth of midbrain dopaminergic axons by inducing semaphorin 3F	J Neurosci.	29	4044-4055	2009
Yamamoto M Standley DM Takashima S (9 人略)	A single polymorphic amino acid on Toxoplasma gondii kinase ROP16 determines the direct and strain-specific activation of Stat3	The Journal of experimental medicine	206	2747-2760.	2009
Sasaki H Asanuma H (5 人略) Asakura M (1 人略) Minamino T Takashima S (4 人略) Kitakaze M	Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase	Circulation	119	2568-2577	2009
Takahama H Minamino T Asanuma H (7 人略) Asakura M (1 人略) Takashima S (3 人略) Kitakaze M	Prolonged targeting of ischemic/reperfused myocardium by liposomal adenosine augments cardioprotection in rats	J Am Coll Cardiol	53	709-717	2009
Shintani Y Takashima S (2 人略) Kitakaze M	Extracellular protein kinase CK2 is a novel associating protein of neuropilin-1	Biochemical and biophysical research communications.	385	618-623	2009
Asai M Tsukamoto O Minamino T Asanuma H (5 人略) Asakura M, Takashima S (1 人略) Kitakaze M	PKA rapidly enhances proteasome assembly and activity in in vivo canine hearts	Journal of molecular and cellular cardiology.	46	452-462	2009
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 NUAK2	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
Sawada T Minamino T (9 人略) Asanuma H Asakura M Takashima S Kitakaze M Komuro I	X-box binding protein 1 regulates brain natriuretic peptide through a novel AP1/CRE-like element in cardiomyocytes.	J. Mol. Cell. Cardiol.		Feb. 26 [Epub ahead of print]	2009
Sasaki H Asanuma H (5 人略) Asakura M (1 人略) Minamino T Takashima S (4 人略) Kitakaze M	Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase	Circulation	119	2568-2577	2009
Takahama H Minamino T Asanuma H (7 人略) Asakura M (1 人略) Takashima S (3 人略) Kitakaze M	M.Prolonged targeting of ischemic/reperfused myocardium by liposomal adenosine augments cardioprotection in rats	J Am Coll Cardiol	53	709-717	2009

Asai M Tsukamoto O Minamino T Asanuma H (5 人略) Asakura M, Takashima S (1 人略) Kitakaze M	PKA rapidly enhances proteasome assembly and activity in in vivo canine hearts	Journal of molecular and cellular cardiology.	46	452-462	2009
Minamino T Kitakaze M	ER stress in cardiovascular diseases.	Journal of molecular and cellular cardiology.		Nov. 12 [Epub ahead of print]	2009
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
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
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

Min K Asakura M (7 人略) Asanuma H (1 人略) Minamino T (5 人略) Furukawa H (1 人略) Takashima S (1 人略) Kitakaze M	Identification of genes related to heart failure using global gene expression profiling of human failing myocardium	Biochem. Biophys. Res. Commun.		Feb. 17 [Epub ahead of print]	2009
Sasaki H Asanuma H (5 人略) Asakura M (1 人略) Minamino T Takashima S (4 人略) Kitakaze M.	Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase	Circulation	119	2568-2577	2009
Asakura M Kitakaze M	Global gene expression profiling in the failing myocardium.	Circ J	73	1568-1576	2009
Takahama H Minamino T Asanuma H (7 人略) Asakura M (1 人略) Takashima S (3 人略) Kitakaze M	M.Prolonged targeting of ischemic/reperfused myocardium by liposomal adenosine augments cardioprotection in rats	J Am Coll Cardiol	53	709-717	2009
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 Ogai A Kato H 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 (2 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
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
Kayama Y Minamino T (12 人略) Komuro I	Cardiac 12/15 lipoxygenase-induced inflammation is involved in heart failure	J Exp Med	206	1565-1574	2009
Ikeda H. Shiojima I (7 人略) Komuro I	Interaction of myocardial insulin receptor and IGF receptorsignaling in exercise-inducedcardiac hypertrophy	J Mol Cell Cardiol	47	664-675	2009
Ito K. Akazawa H. (12 人略 ) Komuro I	PDK1 coordinates survival pathways and beta-adrenergic response in the heart	Proc Natl Acad Sci USA	106	8689-8694	2009
Zhu W Shiojima I (12 人略) Komuro I	IGFBP-4 is an inhibitor of canonical Wnt signalling required for cardiogenesis	Nature	454	345-349	2008
Monzen K. Ito Y (9 人略) Komuro I	A crucial role of a high mobility group protein HMGA2 in cardiogenesis	Nat Cell Biol	10	567-574	2008
Yasuda N Miura S (16 人略) Komuro I	Conformational switch of angiotensin II type 1 receptor underlying mechanical stress-induced activation	EMBO Rep	9	179-186	2008
Sano M Minamino T (14 人略) Komuro I	p53-induced inhibition of Hif-1 causes cardiac dysfunction during pressure overload	Nature	446	444-448	2007

Tsutsui H Kinugawa S Matsushima S	Mitochondrial oxidative stress and dysfunction in myocardial remodelling	Cardiovasc Res	81	449-456	2009
Naya M Tsukamoto T (7人略) Tsutsui H	Myocardial beta-adrenergic receptor density assessed by <sup>11</sup> C-CGP12177 PET predicts improvement of cardiac function after carvedilol treatment in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy.	J Nucl Med	50(2)	220-225	2009
Suga T Okita K (8人略) Tsutsui H	Intramuscular metabolism during low-intensity resistance exercise with blood flow restriction.	J Appl Physiol	106	1119-1124	2009
Matsushima S Kinugawa S (4人略) Tsutsui H	Increased myocardial NAD (P) H oxidase-derived superoxide causes the exacerbation of post-infarct heart failure in type 2 diabetes.	Am J Physiol Heart Circ Physiol	297	409-416	2009
Yokota T Kinugawa S (14人略) Tsutsui H	Oxidative stress in skeletal muscle impairs mitochondrial respiration and limits exercise capacity in type 2 diabetic mice.	Am J Physiol Heart Circ Physiol	297	1069-1077	2009
Tsutsumi T Ide T Tsutsui H (1人略)	Modulation of the myocardial redox state by vagal nerve stimulation after experimental myocardial infarction	Cardiovasc Res	77	713-721	2008
Wu YW Naya M (5人略) Tsutsui H (1人略)	Heterogeneous reduction of myocardial oxidative metabolism in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy using C-11 acetate PET	Circ J	72	786-792	2008
Makita N Behr E (13人略) Tsutsui H (3人略)	The E1784K mutation in SCN5A is associated with mixed clinical phenotype of type 3 long QT syndrome	J Clin Invest	118	2219-2229	2008
Naya M Tsukamoto T (5人略) Tsutsui H	Olmesartan, but not amlodipine, improves endothelium-dependent coronary dilation in hypertensive patients	J Am Coll Cardiol	50	1144-1149	2007