

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

## 厚生労働科学研究費補助金(創薬基盤推進研究事業)

### 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、心不全の分子メカニズムの基礎的研究をすすめるとともに利尿剤を使用した心不全治療の臨床試験を進めてきた。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。心不全の標的として非常に興味深い研究対象であり、血中濃度測定系の確立やその活性調整剤の開発が待たれる。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と厳重に管理・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. Ohta Y, Kinugawa S, Matsushima S, Ono T, Sobirin A, Inoue N, Yokota T, Hirabayashi K, Tsutsui H: Oxidative stress impairs insulin signal in skeletal muscle and causes insulin resistance in post-infarct heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (in press)
  2. Ikesue M, Matsui Y, Ohta D, Danzaki K, Ito K, Kanayama M, Kurotaki D, Morimoto J, Kojima T, Tsutsui H, Uede T: Syndecan-4 deficiency limits neointimal formation after vascular injury by regulating vascular smooth muscle cell proliferation and vascular progenitor cell mobilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (in press)
  3. Ohmura K, Ishimori N, Ohmura Y, Tokuhara S, Nozawa A, Horii S, Andoh Y, Fujii S, Iwabuchi K, Onoe K, Tsutsui H: Natural killer T Cells are involved in adipose tissues inflammation and glucose intolerance in diet-induced obese mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30(2):193-199, 2010
  4. Tsuchihashi-Makaya M, Furumoto T, Kinugawa S, Hamaguchi S, Goto K, Goto D, Yamada S, Yokoshiki H, Takeshita A, Tsutsui H; for the JCARE-CARD Investigators. Discharge use of angiotensin receptor blockers provides comparable effects with angiotensin-converting enzyme inhibitors on outcomes in patients hospitalized for heart failure. *Hypertens Res* 33(3):197-202, 2010
  5. Suga T, Okita K, Morita N, Yokota T, Hirabayashi K, Horiuchi M, Takada S, Omokawa M, Kinugawa S, Tsutsui H: Dose effect on intramuscular metabolic stress during low-intensity resistance exercise with blood flow restriction. *J Appl Physiol* 108(6):1563-1567, 2010
  6. Hamaguchi S, Furumoto T, Tsuchihashi-Makaya M, Goto K, Goto D, Yokota T, Kinugawa S, Yokoshiki H, Takeshita A, Tsutsui H; for the JCARE-CARD Investigators. Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2010 Jun 12. [Epub ahead of print]
  7. Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Yokoshiki H, Hamaguchi S, Yokota T, Goto D, Goto K, Takeshita A, Tsutsui H; The JCARE-CARD Investigators. Beta-blocker use at discharge in patients hospitalized for heart failure is associated with improved survival. *Circ J* 74(7):1364-1371, 2010
  8. Naya M, Chiba S, Iwano H, Yamada S, Katoh C, Manabe O, Yoshinaga K, Matsui Y, Tamaki N, Tsutsui H: Myocardial oxidative metabolism is increased due to haemodynamic overload in patients with aortic valve stenosis: assessment using 11C-acetate positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37(12):2242-2248, 2010
  9. Ylikallio E, Tyynismaa H, Tsutsui H, Ide T, Suomalainen A: High mitochondrial DNA copy number has detrimental effects in mice. *Hum Mol Genet* 19(13):2695-2705, 2010
  10. Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Goto D, Yokota T, Goto K, Yamada S, Yokoshiki H, Takeshita A, Tsutsui H; for the JCARE-CARD Investigators: Body mass index is an independent predictor of long-term outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan. *Circ J* 74(12):2605-2611, 2010
  11. Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, Goto K, Goto D, Yokota T, Yamada S, Yokoshiki H, Takeshita A, Tsutsui H: Spironolactone use at discharge was associated with improved survival in hospitalized patients with systolic heart failure. *Am Heart J* 160(6):1156-1162, 2010
- 2、学会発表
1. Tsutsui H: The medical treatment of myocardial dysfunction ESC2010, 2010年8月29日, Stockholm
  2. Tsutsui H: Mitochondrial oxidative stress in cardiac remodeling and failure CSDS, 2010年9月24日, 福岡
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定も含む)
- 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

## 厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）

### 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、アディポサイトカインを標的とした心筋虚血や圧負荷時における心筋代謝の解析などを中心に研究を進めてきた。本年も糖尿病に伴う心不全における DPP4 の発現、バイオマーカーとしての可能性を検討した。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、cardiacMLCK の心不全における病態機構の役割を自らのアッセイ系で解析し、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

我々の作製した心不全の系においてミオシン軽鎖のリン酸化レベルを測定し cardiacMLCK のさまざまな病態での機能を推測する。

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

各種心不全モデルにおいてミオシン軽鎖の病態による変動が観察された。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. Inden Y, Ito R, Yoshida N, Kamiya H, Kitamura K, Kitamura T, Shimano M, Uchikawa T, Tsuji Y, Shibata R, Hirai M, Murohara T. Combined assessment of left ventricular dyssynchrony and contractility by speckled tracking strain imaging: A novel index for predicting responders to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2010; 7:655-661.
2. Shimano M, Ouchi N, Shibata R, Ohashi K, Pimentel DR, Murohara T, Walsh K. Adiponectin deficiency exacerbates cardiac dysfunction following pressure overload through disruption of an AMPK-dependent angiogenic response. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2010; 49: 210-220.
3. Kondo K, Shibata R, Unno K, Shimano M, Ishii M, Tetsutaro K, Shintani S, Walsh K, Ouchi N, Murohara T. Impact of a Single Intracoronary Administration of Adiponectin on Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in a Pig Model. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2010;3:166-173
4. Nishizawa T, Cheng XW, Jin Z, Obata K, Nagata K, Hirashiki A, Sasaki T, Noda A, Takeshita K, Izawa H, Shi GP, Kuzuya M, Okumura K, Murohara T. Ca<sup>2+</sup> channel blocker benidipine promotes coronary angiogenesis and reduces both left-ventricular diastolic stiffness and mortality in hypertensive rats. *J. Hypertens.* 2010;28:1515-1526.
5. Yamada S, Ishii H, Takahashi H, Aoyama T, Morita Y, Kasuga H, Kimura K, Ito Y, Takahashi R, Toriyama T, Yasuda Y, Hayashi M, Kamiya H, Yuzawa Y, Maruyama S, Matsuo S, Matsubara T, Murohara T. Prognostic value of reduced left ventricular ejection fraction at start of hemodialysis therapy on cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010;5: 5:1793-1798.
6. Hirashiki A, Izawa H, Cheng XW, Unno K, Ohshima S, Murohara T. Dobutamine-induced mechanical alterations is a marker of poor prognosis in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2010;37:1004-1009.

### 2. 学会発表

第14回日本心不全学会総会

2010年10月7日、東京

Yasuko Kureishi-Bando, Toshimasa Shigeta, Akio Monji, Xian-wu Cheng, Toyooki Murohara  
Insulin Resistance Suppresses Cardiac Autophagy

Through The AMPK/mTOR Pathway in Type 2 Diabetes. ポスター発表

第75回日本循環器学会総会

2011年3月19日、横浜(予定)

Yasuko Kureishi-Bando, Toshimasa Shigeta, Akio Monji, Xian-wu Cheng, Toyooki Murohara

Insulin Resistance Suppresses Cardiac Autophagy Through The AMPK/mTOR Pathway in Type 2 Diabetes. 口述発表

第75回日本循環器学会総会

2011年3月18日、横浜(予定)

Toshimasa Shigeta MD, Yasuko K Bando MD, PhD, Akio Monji MD, Xiang-wu Cheng MD, PhD, Toyooki Murohara MD, PhD, FAHA

Activation of DPP4 promotes impaired coronary angiogenesis leading to myocardial ischemia in diabetic heart. 口述発表

第75回日本循環器学会総会

2011年3月18日、横浜(予定)

Akio Monji MD, Yasuko K Bando MD, PhD, Toshimasa Shigeta MD, Xiang-wu Cheng MD, PhD, Toyooki Murohara MD, PhD, FAHA

Carolic restriction restores mitochondrial degeneration and cardiac remodeling in diabetic heart: Role of mitophagy. 口述発表

## 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

厚生労働科学研究費補助金(創薬基盤推進研究事業)  
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 京都府立医科大学 准教授

研究要旨

臓器としての心臓は心筋細胞が非分裂性であるが故に独自の障害に対する適応反応を持つ。cardiacMLCK は心不全によって強く発現誘導がかかり心筋の収縮性自体を増加させることが可能であり、分裂しない心筋細胞にとって理想的な適応現象と考えられる。本年度はイヌの心不全モデルを作成し cardiacMLCK の発現量、MLC のリン酸化の程度を詳細に検討し、心不全における cardiacMLCK の発現上昇による心不全適応反応について解析を行った。これにより cardiacMLCK を標的とした創薬基盤を構築した。

A. 研究目的

本年度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

イヌペースング心不全モデルを使用した cardiacMLCK の発現解析

麻酔したビーグル犬にペースング装置を装着し rapid pacing を行い1、2、4週間後に心エコーでの解析、採取心筋細胞での cardiacMLCK の遺伝子発現、MLC のリン酸化レベルの解析を行った。

(倫理面への配慮)

動物を使用した実験は、動物に対して新たな重大な苦痛を強いものではないが、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動物に不利益な状況となる可能性は否定できない。薬剤の投与や外科的処置そのものにより、動物に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法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遺伝子改変マウスや大動物を用いた実験が必須であると考えられる。遺伝子改変マウスは遺伝的に不幸な転機をたどるマウスであるがこのマウスを用いて新たな分子の機能を詳細に解析することは心不全病態の更なる理解やそこから生まれる新たな診断・治療ツールの開発など大変有用で臨床的意義がある。詳細な観察と対処をおこない遺伝子改変マウスの詳細な表現型解析を進める予定である。また前述したように本研究課題は所定の段階を経ており、今後は遺伝子改変マウスや大動物を用いてその機能解析を行う以外に有用で詳細な実験手法は存在しない。これらの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。

またヒト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。

C. 研究結果

イヌペースング心不全モデルを使用した cardiacMLCK の発現解析

今回使用したモデルでは1週間のペースングでは血中のカテコラミンやBNPの濃度は増加したもののまだ顕著な心機能の低下は観察されない。しかし2週間、4週間のモデルではペースングの長さに応じて心筋の収縮性が著明に低下した。cardiacMLCK

の発現量の上昇はペーシング 1 週間では殆ど観察されず 2 週間、4 週間では有意に発現誘導され、さらに MLC のリン酸化レベルの上昇も観察された。

#### D. 考察

イヌペーシング心不全モデルはマウスなどの小動物の心不全モデルと比し、非常に再現性に優れている。今回このモデルで初期の急性期の心不全ではカテコラミンや BNP などの急性のストレス応答蛋白の発現が観察されたにも関わらず cardiacMLCK の発現誘導が見られず、顕著な心機能の低下がみられた慢性期にのみ発現上昇がみられたとは大変興味深い。cardiacMLCK の発現誘導には心機能の低下を感知する独自の発現誘導メカニズムが存在することが示唆され、cardiacMLCK を標的とする心不全治療創薬を考える上で重要な発見となった。

#### E. 結論

イヌペーシング心不全モデルにおいて cardiacMLCK は短期間の心不全をきたしていない負荷時には誘導されず長期間の負荷により心不全が惹起されたときに初めて誘導され心機能の低下に反応する独自のシグナル誘導メカニズムが示唆された。

#### 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. Takahama H, Asanuma H, Sanada S, Fujita M, Sasaki H, Wakeno M, Kim J, Asakura M, Takashima S, Minamino T, Komamura K, Sugimachi M, Kitakaze M. A histamine H2 receptor blocker ameliorates development of heart failure in dogs independently of  $\alpha$ -adrenergic receptor blockade. *Basic Res Cardiol*. 105:787-794, 2010.
2. Asanuma H, Kitakaze M. Hypothetical mechanism of the improvement by adaptive servo-ventilation of the pathophysiology of heart failure associated with sleep-disordered breathing. *Circ J* 74: 2056-2057, 2010.

##### 2. 学会発表

1. World Congress of the International Society for Heart Research 2010 (2010 年 5 月・京都)

Yoshida A, Asanuma H, Sasaki H, Sanada S, Yamazaki S, Asakura M, Kitakaze M.

Inhalation of Hydrogen Gas Reduced Infarct Size following Ischemia and Reperfusion in Dogs.

2. European Society of Cardiology Congress 2010 (2010 年 8 月・スウェーデンストックホルム)

Yoshida A, Asanuma H, Sasaki H, Sanada S, Yamazaki S, Takashima S, Minamino T, Asakura M, Kitakaze M. Inhalation of Hydrogen Gas Reduced Infarct Size Following Ischemia and Reperfusion via Mitochondrial KATP Channels in Canine Hearts.

#### 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

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）  
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

研究分担者らは cardiacMLCK の発見当初より、研究代表者とともに共同研究を継続しており、本研究班においては主に cardiacMLCK の血中高感度 ELISA 系の確立および特許権の維持にかかわる役割に従事してきた。本年度は引き続き高感度 ELISA 系の確立のための抗体の供給および特許維持のための各分担研究者からデータ収集を行った。

A. 研究目的

cardiacMLCK の血中濃度測定のための高感度 ELISA 系の確立のための抗体の供給および特許維持のための各分担研究者からデータ収集を目的とした。

B. 研究方法

cardiacMLCK 抗体の供給

抗体を供給し研究代表者らの ELISA 作製に供与した。

(倫理面への配慮)

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

cardiacMLCK 抗体の供給を行った。また特許維持のため各分担研究者からデータ収集を行った。

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

cardiac MLCK血中濃度測定のためのELISA高感度化に貢献した。特許権の維持にかかわる作業を行った。

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

2. 学会発表

以上、特記すべき事項なし

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]  山本博之 高島成二 北風政史	心不全概論	川名正敏 北風政史 小室一成 室原豊明 山崎 力 山下武志	カラー版 循環器病 学—基礎と臨床—	西村書店	日本	2010	290-296
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	149-150
[高島 成二]  高島成二	心臓のカルシウム 動態	北風政史	症例に活かす心機能 評価	羊土社	日本	2010	22-25
高島成二	心筋ミオシンの リン酸化・活性化と 心機能制御	山口 徹 高本眞一 小室一成 佐地 勉	Annual Review 循環器 2010	中外医学社	日本	2010	16-21

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
[南野 哲男]							
南野哲男	重症心不全を理解する —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]							
朝倉正紀 北風政史	拡張型心筋症	筒井裕之	心不全	羊土社	日本	2010	141-145
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 — $\beta$ 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 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	272-275
[筒井 裕之] 筒井裕之	CKD と心血管病を理解 する ステップアップを めざして	筒井裕之	CKD と心血管病を理 解する ステップアッ プをめざして	中山書店	日本	2010	1、 171-178
筒井裕之	Cardio Diabetic Frontier ～心血管病と糖尿病を 統一的に理解する新た な視点を求めて～	筒井裕之	Cardio Diabetic Frontier ～心血管病と糖尿病を 統一的に理解する 新たな視点を求めて ～	メディカルレ ビュー社	日本	2010	3、29-34、 62-68、 184-190
筒井裕之	患者抄録で極める循環 器病シリーズ3 心不全	筒井裕之	患者抄録で極める循 環器病シリーズ3 心不全	羊土社	日本	2010	21-23、 305-307
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	日本	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	日本	2009	53-58
筒井裕之	心不全	小川 聡	内科学書	中山書店	日本	2009	91-101
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	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	心血管病薬物治療 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

[浅沼 博司]							
浅沼博司 北風政史	冠動脈疾患 冠血流の 生理学と虚血	川名正敏 北風政史 小室一成 室原豊明 山崎 力 山下武志	カラー版循環器病学 —基礎と臨床—	西村書店	日本	2010	592-606
浅沼博司 北風政史	心筋保護を考えた 薬剤選択	北風政史	循環器臨床サピア8 心不全の急性期対応	中山書店	日本	2010	135-137
浅沼博司 北風政史	抗血小板薬	北風政史	循環器治療薬ハンド ブック	中外医学社	日本	2010	281-296
浅沼博司 北風政史	虚血性心疾患治療薬と してのβ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	β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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	頁	出版年
[北風 政史] 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	147	83-94	2011
Mori M Kanzaki H (8人略) Kitakaze M	Impact of reduced left atrial functions on diagnosis of paroxysmal atrial volume curve determined by two-dimensional speckle tracking	J Cardiol	57	89-94	2011
Motoki H Nakatani S (2人略) Kitakaze M	Heterogeneous contraction of the left ventricle demonstrated by 2-dimensional strain imaging	J.Echocardiography	8	33-39	2010
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
Toh N Kanzaki H (7人略) Kitakaze M	Left atrial volume combined with atrial pump function identifies hypertensive patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation	Hypertension	55	1150-1156	2010
Kato S T Komamura K (9人略) Asakura M (1人略) Kitakaze M	Cumulative Episodes of Rejection Altered Myocardial Sarcoplasmic Reticulum Ca <sup>2+</sup> -ATPase and Ryanodine Receptor-2 mRNA Expression in Heart Transplant Recipients	International Heart Journal	51	259-263	2010
Liao Y Xuan W (3人略) Asakura M (1人略) Takashima S Kitakaze M	Antihypertrophic effects of adiponectin on cardiomyocytes are associated with the inhibition of heparin-binding epidermal growth factor signaling	Biochem. Biophys. Res. Commun.	393	519-525	2010

Nakano A (8人略) Asanuma H Asakura M Minamino T (2人略) Kitakaze M Takashima S	AMPK controls the speed of microtubule polymerization and directional cell migration via CLIP-170 phosphorylation	Nature Cell Biology	12	583-590	2010
Fu HY (9人略) Asanuma H Asakura M Takashima S (1人略) Kitakaze M Minamino T	Ablation of C/EBP homologous protein attenuates ER-mediated apoptosis and cardiac dysfunction induced by pressure overload	Circulation	122	361-369	2010
Sasaoka T (8人略) Asakura M (10人略) Kitakaze M	Improved long-term performance of pulsatile extracorporeal left ventricular assist device	J Cardiol	56	220-228	2010
Higo S (7人略) Asakura M Asanuma H (1人略) Minamino T Kitakaze M Takashima S	Isoform-specific intermolecular disulfide bond formation of heterochromatin protein 1 (HP1)	J Biol Chem	285	31337-31347	2010
Takahama H Asanuma H (5人略) Asakura M Takashima S Minamino T (2人略) Kitakaze M	A histamine H <sub>2</sub> receptor blocker ameliorates development of heart failure in dogs independently of $\beta$ -adrenergic receptor blockade	Basic Res Cardiol	105	787-794	2010
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 (10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 Fujita M (4 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
Fu HY Minamino T Tsukamoto O (5 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 Sanada S (3 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 Shintani Y Yamazaki S (6 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
Yamano T Nakatani S Kanzaki H Toh N Amaki M (5 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

<p>[高島 成二]</p> <p>Hamaoka M (2人略) Takashima S (2人略)</p>	<p>Anti-human HB-EGF monoclonal antibodies inhibiting ectodomain shedding of HB-EGF and Diphtheria Toxin binding.</p>	<p>J Biochem</p>	<p>148</p>	<p>55-69</p>	<p>2010</p>
<p>Higo S (7人略) Asakura M Asanuma H (1人略) Kitakaze M Takashima S</p>	<p>Isoform-specific intermolecular disulfide bond formation of heterochromatin protein 1 (HP1)</p>	<p>J Biol Chem</p>	<p>285</p>	<p>31337-31347</p>	<p>2010</p>
<p>Nakano A (8人略) Asanuma H Asakura M Minamino T (2人略) Kitakaze M Takashima S</p>	<p>AMPK controls the speed of microtubule polymerization and directional cell migration via CLIP-170 phosphorylation</p>	<p>Nature Cell Biology</p>	<p>12</p>	<p>583-590</p>	<p>2010</p>
<p>Yamauchi K (5人略) Takashima S (1人略)</p>	<p>FGF8 FGF8 signaling regulates growth of midbrain dopaminergic axons by inducing semaphorin 3F</p>	<p>J Neurosci.</p>	<p>29</p>	<p>4044-4055</p>	<p>2009</p>
<p>Yamamoto M Standley DM Takashima S (9人略)</p>	<p>A single polymorphic amino acid on Toxoplasma gondii kinase ROP16 determines the direct and strain-specific activation of Stat3</p>	<p>The Journal of experimental medicine</p>	<p>206</p>	<p>2747-2760.</p>	<p>2009</p>
<p>Sasaki H Asanuma H (5人略) Asakura M (1人略) Minamino T Takashima S (4人略) Kitakaze M</p>	<p>Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase</p>	<p>Circulation</p>	<p>119</p>	<p>2568-2577</p>	<p>2009</p>
<p>Takahama H Minamino T Asanuma H (7人略) Asakura M (1人略) Takashima S (3人略) Kitakaze M</p>	<p>Prolonged targeting of ischemic/reperfused myocardium by liposomal adenosine augments cardioprotection in rats</p>	<p>J Am Coll Cardiol</p>	<p>53</p>	<p>709-717</p>	<p>2009</p>



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
[南野 哲男]  Fu HY (9 人略) Asanuma H Asakura M Takashima S (1 人略) Kitakaze M Minamino T	Ablation of C/EBP homologous protein attenuates ER-mediated apoptosis and cardiac dysfunction induced by pressure overload	Circulation	122	361-369	2010
Minamino T Komuro I Kitakaze M.	Endoplasmic reticulum stress as a therapeutic target in cardiovascular disease	Circ Res	107	1071-82	2010

<p>Sawada T Minamino T (9人略) Asanuma H Asakura M Takashima S Kitakaze M Komuro I</p>	<p>X-box binding protein 1 regulates brain natriuretic peptide through a novel AP1/CRE-like element in cardiomyocytes.</p>	<p>J. Mol. Cell.Cardiol.</p>	<p>48</p>	<p>1280-1289</p>	<p>2010</p>
<p>Sasaki H Asanuma H (5人略) Asakura M (1人略) Minamino T Takashima S (4人略) Kitakaze M</p>	<p>Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase</p>	<p>Circulation</p>	<p>119</p>	<p>2568-2577</p>	<p>2009</p>
<p>Takahama H Minamino T Asanuma H (7人略) Asakura M (1人略) Takashima S (3人略) Kitakaze M</p>	<p>M.Prolonged targeting of ischemic/reperfused myocardium by liposomal adenosine augments cardioprotection in rats</p>	<p>J Am Coll Cardiol</p>	<p>53</p>	<p>709-717</p>	<p>2009</p>
<p>Asai M Minamino T Asanuma H (5人略) Asakura M, Takashima S (1人略) Kitakaze M</p>	<p>PKA rapidly enhances proteasome assembly and activity in in vivo canine hearts</p>	<p>Journal of molecular and cellular cardiology.</p>	<p>46</p>	<p>452-462</p>	<p>2009</p>
<p>Kato H Takashima S (8人略) Minamino T Kitakaze M (1人略)</p>	<p>Identification of p32 as a novel substrate for ATM in heart</p>	<p>Biochem Biophys Res Commun</p>	<p>366</p>	<p>885-891</p>	<p>2008</p>
<p>Fu HY Minamino T (6人略) Takashima S (1人略) Kitakaze M</p>	<p>Overexpression of endoplasmic reticulum-resident chaperone attenuates cardiomyocyte death induced by proteasome inhibition</p>	<p>Cardiovasc Res</p>	<p>79</p>	<p>600-610</p>	<p>2008</p>

<p>[朝倉 正紀] 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</p>	<p>Identification of genes related to heart failure using global gene expression profiling of human failing myocardium</p>	<p>Biochem. Biophys. Res. Commun.</p>	<p>393</p>	<p>55-60</p>	<p>2010</p>
<p>Sasaki H Asanuma H (5人略) Asakura M (1人略) Minamino T Takashima S (4人略) Kitakaze M.</p>	<p>Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase</p>	<p>Circulation</p>	<p>119</p>	<p>2568-2577</p>	<p>2009</p>
<p>Asakura M Kitakaze M</p>	<p>Global gene expression profiling in the failing myocardium.</p>	<p>Circ J</p>	<p>73</p>	<p>1568-1576</p>	<p>2009</p>
<p>Takahama H Minamino T Asanuma H (7人略) Asakura M (1人略) Takashima S (3人略) Kitakaze M</p>	<p>M.Prolonged targeting of ischemic/reperfused myocardium by liposomal adenosine augments cardioprotection in rats</p>	<p>J Am Coll Cardiol</p>	<p>53</p>	<p>709-717</p>	<p>2009</p>
<p>Fujita M Asakura M (4人略) Asanuma H (6人略) Kitakaze M</p>	<p>Activation of ecto-5'-nucleotidase in the blood and hearts of patients with chronic heart failure</p>	<p>Journal of Cardiac Failure</p>	<p>14</p>	<p>426-430</p>	<p>2008</p>
<p>Liao Y Zhao H Ogai A Kato H Asakura M Kim J Asanuma H Minamino T Takashima S Kitakaze M</p>	<p>Atorvastatin slows the progression of cardiac remodeling in mice with pressure overload and inhibits epidermal growth factor receptor activation</p>	<p>Hypertens Res</p>	<p>31</p>	<p>335-344</p>	<p>2008</p>

[簡井 裕之] Ohta Y (7人略) Tsutsui H	Oxidative stress impairs insulin signal in skeletal muscle and causes insulin resistance in post-infarct heart failure	Am J Physiol Heart Circ Physiol		In press	2010
Ikesue M (8人略) Tsutsui H Uede T	Syndecan-4 deficiency limits neointimal formation after vascular injury by regulating vascular smooth muscle cell proliferation and vascular progenitor cell mobilization	Arterioscler Thromb Vasc Biol		In press	2010
Hamaguchi S (8人略) Tsutsui H	Spirolactone use at discharge was associated with improved survival in hospitalized patients with systolic heart failure	Am Heart J	160(6)	1156-1162	2010
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 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
Suga T (9人略) Tsutsui H	Intramuscular metabolism during low-intensity resistance exercise with blood flow restriction.	J Appl Physiol	106	1119-1124	2009
Matsushima S (5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 (15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