

## 2、cardiacMLCK およびその関連分子の変異もしくは SNP の検索

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いる。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り、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 の変異もしくは SNP の存在する可能性が考えられている。我々は各研究分担者の施設を含め、これまで原因が明らかにされていない心筋症症例を中心に、倫理委員会の承認および患者の承諾を得た上で、その cardiacMLCK および関連分子の変異もしくは SNP の検索を行うこととした。

## 3、cardiacMLCK と平行して発現変動する遺伝子のプロファイリング

cardiacMLCK は不全心において患者の肺動脈圧に連動して遺伝子発現制御を受けることが明らかになった。同様の手法を利用して患者の病態情報と連動して発現制御を受ける遺伝子群の検索を行い、新たな心不全関連遺伝子の同定および解析をおこなった。

### (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。

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、cardiacMLCK 遺伝子欠損マウスの解析

cardiacMLCK の欠損マウスはヘテロで約半分、ホモにおいてほぼすべての cardiacMLCK の発現抑制がみられた。またこの cardiacMLCK の発現量と強い相関をもって MLC のリン酸化レベルの低下が観察された。このことは MLC の心筋細胞内でのリン酸化レベルは cardiacMLCK の発現量に強く依存することを示唆する。さらに cardiacMLCK を欠損したマウスは心重量の増大、心筋収縮性の低下などヒト心筋症と類似した表現型を示した。この結果は cardiacMLCK の活性と心不全の病態との相関を示唆し、cardiacMLCK の活性調整による心不全治療の可能性を示す新たな証拠となった。

### 2、cardiacMLCK およびその関連分子の変異もしくは SNP の検索

原因の特定されていない心筋症を中心とした心疾患症例が認められたときには随時それらの症例の cardiacMLCK もしくはその関連分子の変異もしくは SNP 検索を倫理委員会の承諾のもとに行った。100例あまりの心不全孤発例を対象とした SNP 検索では心不全と有意な相関を示す cardiacMLCK の exon および intron の SNP およびハプロタイプは検出でき

なかった。しかし、心筋症の家系において cardiacMLCK の突然変異が2例同定された。本突然変異は2例とも cardiacMLCK のアミノ酸変異をきたしていたため双方の変異 cardiacMLCK のリコンビナント蛋白を合成し活性測定を行った。結果、2家系のうち1家系にみられた変異をもつ cardiacMLCK が変異を持たない酵素に比し約70%の活性しか持たないことが示された。このことは cardiacMLCK の欠損マウスの解析結果と合わせて cardiacMLCK の活性低下がヒト心筋症の原因となりうることを明確に示した。ヒト心筋症の原因としての cardiacMLCK の重要性が明らかとなったことで今後も心筋症症例において cardiacMLCK の遺伝子解読を行うことは臨床的に意義深いと考えられる。またこれらの変異がみられた症例に関しては独自の有効な治療法が確立できると考えられる。

### 3、cardiacMLCK と平行して発現変動する遺伝子のプロファイリング

12 例の心不全患者と2例の正常心の遺伝子発現プロファイリングにより各種の患者病態パラメータと相関する 14 種の遺伝子を同定した。さらにこの中から心筋細胞における強制発現により、カテコラミンなどの薬剤に対して異なる反応を示す遺伝子や、形態変化をきたす遺伝子を抽出した。さらにこれらの遺伝子の強制発現及びノックアウトマウスを作製した。このうち2種の遺伝子改変マウスに関しては血圧の変動が見られ心血管系での重要な役割が示唆された。

### D. 考察

cardiacMLCK の活性増強剤を創薬の対象とするにはいまだその特異性などに課題は残されるものの、マウスおよびヒトで観察されたその心筋収縮性における重要性は明らかである。今後これらの薬剤をスクリーニングする優れたアッセイ系の開発が待たれる。また cardiacMLCK と同様な手法で同定された心不全に特有の発現誘導をきたす遺伝子は新たな創薬標的となることが期待される。

### E. 結論

cardiacMLCK の遺伝子欠損マウスにおいて MLC のリン酸化レベルの低下に平行して心機能の低下が観察された。またヒト家族性心筋症症例において cardiacMLCK の変異が発見され、変異による cardiacMLCK の活性低下が観察された。cardiacMLCK の心不全治療創薬標的としての可能性が示された。また心不全心の発現プロファイル

の解析により新たな創薬標的が同定された。

### 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

後頁参照

#### 2、学会発表

別添報告参照

### 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

厚生労働科学研究費補助金(創薬基盤推進研究事業)  
総合研究報告書

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

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 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**

後頁参照

**2. 学会発表**

別添報告参照

**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)  
総合研究報告書

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、ミトコンドリア機能の解明、およびアディポサイトカインを中心とする心筋代謝の各種の心疾患における重要性を解明してきた。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。上記の心筋代謝の病態解析を進める上で、ミトコンドリアからの ATP 産生、ATP 産生を感知する AMPKなどを介したミオシン ATPase 活性制御の重要性が明らかになってきた。その中で、研究代表者らが発見した cardiacMLCK の生理機能はミオシン ATPase の活性制御という新しい心不全治療への道を開く可能性を秘めるものとして注目し、基礎実験をすすめてつつ分担研究を行ってきた。さらに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てつつある、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

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、さらに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。

また 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。ま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

後頁参照

##### 2、学会発表

別添報告参照

#### 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

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。研究分担者はマウスおよびイヌの心不全モデルを作成し cardiacMLCK の発現量、MLC の燐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

各種の心不全モデル動物を使用することによる cardiacMLCK の発現解析を詳細におこなう。

#### 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大動脈狭窄モデル、虚血心モデル、イヌペースング心不全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)

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。

#### 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 MLC のリン酸化レベルと相関して巧妙に制御されていることが明らかとなった。

#### D. 考察

イヌペース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おりより詳細な cardiacMLCK の発現解析が可能であった。これらのモデルでは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ことは大変興味深い。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

各種の動物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  
後頁参照

2、学会発表  
別添報告参照

#### 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)  
総括研究報告書

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 系の確立のための抗体作成、心不全発現解析データの差異解析、cardiacMLCK 遺伝子改変マウスの作製および cardiacMLCK 関連の特許権の維持のためのデータ集約を行った。

### 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

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細胞導入を行い、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

各種の抗体を作成供給し、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。

②cardiac MLCK血中濃度測定ELISA高感度化に

貢献した。

③cardiacMLCK遺伝子改変用動物の作製は断念した。

④cardiacMLCK関連特許にかかわるデータ集約を行った。

#### 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  
後頁参照

2、学会発表  
別添報告参照

#### 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 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]							
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 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 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	

雑誌

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 NUA2	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)</p> <p>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)</p> <p>Asakura M</p> <p>Asanuma H (1人略)</p> <p>Kitakaze M</p> <p>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)</p> <p>Asanuma H</p> <p>Asakura M</p> <p>Minamino T (2人略)</p> <p>Kitakaze M</p> <p>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)</p> <p>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</p> <p>Standley DM</p> <p>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</p> <p>Asanuma H (5人略)</p> <p>Asakura M (1人略)</p> <p>Minamino T</p> <p>Takashima S (4人略)</p> <p>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</p> <p>Minamino T</p> <p>Asanuma H (7人略)</p> <p>Asakura M (1人略)</p> <p>Takashima S (3人略)</p> <p>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 NUA2	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>