

201008004B

# 厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤推進研究事業

心筋細胞死誘導による  
心不全発症の新規モデルマウスの開発

(H20-生物資源-一般-001)

平成20年度～22年度 総合研究報告書

研究代表者 赤澤 宏

平成23（2011）年3月

## 目 次

### I. 総合研究報告

心筋細胞死誘導による心不全発症の新規モデルマウスの開発 ----- 1

赤澤 宏

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 13

III. 研究成果の刊行物・別冊 ----- 25

心筋細胞死誘導による心不全発症の新規モデルマウスの開発

研究代表者 赤澤 宏 大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学 特任講師

研究要旨 心不全の創薬研究の推進のために、心不全発症の経過を自在にコントロールできる新規の心不全モデルマウスの作成を計画した。Chicken  $\beta$ -actin プロモーター/サイトメガロウイルスエンハンサーの下流に、loxP 配列で挟まれた  $\beta$ -galactosidase 遺伝子、その下流にヒト proHB-EGF 遺伝子を組み込んだトランスジーンを作製し、このトランスジーンが培養細胞系で機能することを確認した後に、トランスジェニックマウスを作成した。あわせて、タモキシフェンおよびジフテリア毒素の投与に関して、ジフテリア毒素受容体の発現誘導や心筋細胞死誘導の効率や安全性について検討し、投与プロトコルの最適化を行った。その結果、今回得られたモデルマウスでは、ジフテリア毒素受容体を発現する心筋細胞の割合が十分でなく、今後もデザインを変えて目的のマウスの作成を継続していく必要があるが、タモキシフェン投与によってジフテリア毒素受容体の発現が誘導され、ジフテリア毒素を筋肉内投与することで、心筋細胞死による心機能低下を誘導することが可能であることが確認できた。さらに、ジフテリア毒素による心筋細胞死誘導モデルは、心不全に合併する心房細動の誘発には適さないが、心室性不整脈の誘発に有用である可能性も明らかとなった。また、アンジオテンシン II 受容体ブロッカーを早期から投与することで、心臓リモデリングを抑制することが可能であることを、モデルマウスを用いて確認することも可能であった。このように、心筋細胞死誘導による心不全発症のモデルマウスは、心不全の病態解明や薬物治療の評価に有用性を発揮すると期待される。

(研究代表者)

赤澤 宏 大阪大学大学院医学系研究科  
循環器内科学特任講師

(研究分担者)

小室 一成 大阪大学大学院医学系研究科  
循環器内科学教授  
塩島 一朗 大阪大学大学院医学系研究科  
心血管再生医学寄附講座准教授

同定や薬効試験、安定性検定のためにモデル動物が必要である。心不全は、心筋障害や心筋細胞死をトリガーとして、残存心筋に過剰な血行力学的負荷がかかることで構築変化が生じ発症すると考えられる。また、心不全では心房細動を高率に併発するが、心房細動の発症によりさらに血行動態が悪化し、心不全を進行させることが知られている。

#### A. 研究目的

わが国では生活習慣の欧米化や高齢化にともない心不全患者が急増しているが、心不全の予後は依然として不良であり、心不全に対する創薬のニーズは非常に高い。創薬研究には、標的分子の

本研究の目的は、心筋細胞死誘導による心不全発症のモデルマウスを確立し、創薬に役立てることである。私たちはジフテリア毒素による心不全モデルマウスを作製した。ジフテリア毒素受容体はヘパリン結合性 EGF 様増殖因子前駆体

(proHB-EGF) であるが、マウス proHB-EGF はジフテリア毒素受容体として機能しない。心筋特異的にヒト proHB-EGF 遺伝子を発現するトランスジェニックマウスでは、ジフテリア毒素投与によって受容体を発現する心筋細胞が細胞死を生じる。しかし、このマウスでは約 17%の心筋細胞しかジフテリア毒素受容体を発現しておらず、量的に多様な心筋細胞死を誘導することができない。そこで、全ての心筋細胞でジフテリア毒素受容体の発現誘導が可能で、任意に心筋細胞死の割合を制御することで、心不全発症の経過を自在にコントロールできる新規モデルマウスの作製を計画した。

## B. 研究方法

### (1) 動物モデルの開発

Chicken  $\beta$ -actinプロモーター/サイトメガロウイルスエンハンサーの下流に、loxP配列で挟まれた $\beta$ -galactosidase遺伝子、その下流にヒト proHB-EGF遺伝子を組み込んだトランスジーンを作製した。このトランスジーンを用いてトランスジェニックマウス (CAG inducible proHBEGFマウス) を作製した。

### (2) 心不全誘導のプロトコールの検討

タモキシフェン投与によって心筋特異的に Cre 発現を誘導できる MerCreMer マウスを用いて、タモキシフェン投与による心機能に与える影響について検討を行った。これまでは、タモキシフェンを 20 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回、5 日間腹腔内投与することで、全ての心筋細胞において Cre/loxP による遺伝子組換えを誘導することができることを確認していたが、floxed アレルを有していないコントロールマウスにおいても一過性の心機能低下が生じる場合があった。

約 17%の心筋細胞においてジフテリア毒素受容体を恒常的に発現するモデルマウスの作製は完了している。このモデルマウスを用いて、ジフテリ

ア毒素を用量と投与回数を変えて投与し、心筋細胞死誘導の時間的・空間的な制御が可能であるか検討を行った。受容体を発現する心筋細胞を *in situ* hybridization 法により同定し、ジフテリア毒素投与後に生存している受容体発現細胞の推移を調べた。

### (3) 動物モデルに対する薬物治療の効果判定

約 17%の心筋細胞においてジフテリア毒素受容体を恒常的に発現するモデルマウスでは、ジフテリア毒素を筋肉内投与すると心不全を発症する。この系において、アンジオテンシン II 受容体ブロッカーであるオルメサルタンの心不全発症に対する抑制効果を検討した。

### (4) 心不全誘導による心房細動発症モデルの確立

CAG inducible proHBEGF マウス (02-6 ライン) とタモキシフェン投与によって心筋特異的に Cre 発現を誘導できる MerCreMer マウスを交配して得られた産仔に対して、タモキシフェン投与によるジフテリア毒素受容体の発現を誘導した後に、ジフテリア毒素を筋肉内投与し、心筋細胞死誘導を行った。

ジフテリア毒素投与後 7 日目にマウス心臓を摘出し、ランゲンドルフ灌流下に右房を電気刺激し、心房細動の誘発を行った。また平行して、横行大動脈縮窄術による圧負荷モデルでも同様に、術後 7 日目にマウス心臓を摘出し、ランゲンドルフ灌流下に右房を電気刺激し、心房細動の誘発を行った。

### (倫理面への配慮)

実験動物を用いる研究については、千葉大学動物実験指針および大阪大学動物実験指針に準拠して研究を実施した。特に、動物愛護と動物福祉の観点から実験動物使用は、目的に合致した最小限にとどめた。またその際、麻酔等手段により苦痛

を与えない等の倫理的配慮をおこない、実験者は、管理者と相互協力のもと適切な環境のもと飼育管理を行った。

## C. 研究結果

### (1) 動物モデルの開発と解析

Chicken  $\beta$ -actinプロモーター/サイトメガロウイルスエンハンサーの下流に、loxP配列で挟まれた $\beta$ -galactosidase遺伝子、その下流にヒトproHB-EGF遺伝子を組み込んだトランスジーンを作成した。このトランスジーンはCOS7細胞に遺伝子導入すると $\beta$ -galactosidase遺伝子が発現してX-gal染色で青染すること、およびCreの発現ベクターと共に遺伝子導入するとヒトproHB-EGF遺伝子の発現が誘導されることが確認されている。

このトランスジーンを用いてトランスジェニックマウス (CAG inducible proHBEGFマウス) を作成した。Germline transmissionが確認できたF1マウスにおいて、トランスジーンが発現パターンをX-gal染色により検討した。その結果、2回のインジェクションで得られたF1マウスのすべてのラインにおいて、トランスジーンが発現比率は8.9%~18.8%であった。これらの中でトランスジーンが発現比率が18.8%と最も高かったライン (02-6) のマウスを用いた検討を行った。

### (2) 心不全誘導のプロトコールの検討

コーンオイルに溶解したタモキシフェンを 20 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回、5 日間腹腔内投与した場合、投与後 3 日目から 14 日目にかけて一過性の心機能低下を認める個体があった。そこで、6 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回、14 日間腹腔内投与を行ったところ、このような一過性の心機能低下を認める個体は見られなくなった。MerCreMer マウスと Cre/loxP 系のインディケーターマウスである CAG-CAT-LacZ マウスとの交配を行った場合に、このプロトコールによるタモキシフェン投与

を行うことで、Cre/loxP による遺伝子組換えの誘導が可能であることも確かめられた。

ジフテリア毒素は 5%ラクトースを含む 10 mM sodium phosphate buffer (pH 7.4) に溶解し、心筋細胞においてジフテリア毒素受容体を恒常的に発現するモデルマウスの大腿筋へ筋肉内投与した。5  $\mu$ g/kg の 1 回投与ですべての DT 受容体発現細胞が 1 週間後に消失した。また、 $2 \times 10^{-2}$   $\mu$ g/kg を 2 週間毎に 5 回投与を行った場合にも、ジフテリア毒素受容体発現細胞はすべて消失することが確認された。

### (3) 動物モデルに対する薬物治療の効果判定

ジフテリア毒素の筋肉内投与 2 日前からオルメサルタン (1.5mg/kg/day) を浸透圧ポンプにて 28 日間投与した。オルメサルタン投与群では心筋細胞死誘導は変化なかったが、心内腔の拡大や心収縮の低下、心筋線維化が軽減され、心不全の進行が著明に遅延した。

### (4) 心不全誘導による心房細動発症モデルの確立

コントロール実験として行った横行大動脈縮窄術による圧負荷モデルでは、ランゲンドルフ灌流下の電気刺激によって、シャム手術を行ったマウスでは心房細動の誘発が見られなかったが、横行大動脈縮窄術を行ったマウスでは心房細動が再現性よく誘発された。

ジフテリア毒素による心筋細胞死誘導モデルでは、ランゲンドルフ灌流下の電気刺激によって、心室性頻拍および心室細動が先行して生じたために、心房細動の誘発が出来なかった。

## D. 考察

新規モデルマウス作製のためのトランスジーンが培養細胞系で機能することを確認した後に、トランスジェニックマウスの作製を行った。しかし、2回のインジェクションで得られたトランスジェ

ニックマウスでは、トランスジーンの発現に関して問題点が見つかった。Chicken  $\beta$ -actin プロモーター/サイトメガロウイルスエンハンサーではマウス心臓においてすべての心筋細胞でトランスジーン発現誘導が難しいと考えられる。しかし、今回用いたマウスにおけるトランスジーン発現率は 18.8% と低く、約 17% の心筋細胞においてジフテリア毒素受容体を恒常的に発現する既存のモデルマウスと差が見られない。

Chicken  $\beta$ -actin プロモーター/サイトメガロウイルスエンハンサーではマウス心臓においてすべての心筋細胞でトランスジーン発現誘導が難しいと考えられる。そこで、心筋特異的  $\alpha$ -myosin heavy chain プロモーターの下流に、loxP 配列で挟まれた  $\beta$ -galactosidase 遺伝子、その下流にヒト proHB-EGF 遺伝子を組み込んだトランスジーンを用いてトランスジェニックマウス ( $\alpha$  MHC inducible proHBEGF マウス) の作成を行っている。また、トランスジェニックマウスでは、トランスジーン発現が挿入された染色体の近傍のクロマチンの影響を受けるために、遺伝子発現誘導が目的通りに行われないう可能性がある。そこで、マウス proHBEGF 遺伝子をヒト proHBEGF 遺伝子に置き換えるノックインマウスの作成も開始している。今後は  $\alpha$  MHC inducible proHBEGF マウスあるいはヒト proHBEGF ノックインマウスと MerCreMer マウスとの交配を行うことで、目的とする心不全発症の新規モデルマウスを作成するために研究を継続していきたい。

また、過剰な Cre の核内移行が心機能に影響を与える可能性が考えられ、心機能に影響を与えるタモキシフェンの投与プロトコールに関しては、十分な注意が必要と考えられる。ジフテリア毒素は 5  $\mu$ g/kg の 1 回投与ですべての DT 受容体発現細胞を細胞死誘導可能である。また、 $2 \times 10^{-2}$   $\mu$ g/kg を 5 回に分割することでも、すべてのジフテリア

毒素受容体発現細胞を細胞死誘導することが可能であった。実際に、心筋特異的ジフテリア毒素受容体発現マウス (CAG inducible proHBEGF マウス) において、タモキシフェン投与によってジフテリア毒素受容体の発現が誘導された。さらに、ジフテリア毒素を筋肉内投与することで、心筋細胞死による心機能低下を誘導することが可能であった。

一方で、心筋細胞死誘導による心不全モデルマウスにおいて、アンジオテンシン II 受容体ブロッカーは早期からの投与によって、心臓リモデリングを抑制することが可能であることが示唆された。

本研究で得られたマウスでは、ジフテリア毒素受容体を発現する心筋細胞の割合が十分でなく、今後もデザインを変えて目的のマウスの作成を継続していく必要があるが、実際に、タモキシフェン投与によってジフテリア毒素受容体の発現が誘導された。さらに、ジフテリア毒素を筋肉内投与することで、心筋細胞死による心機能低下を誘導することが可能であることが確認できた。さらに、ジフテリア毒素による心筋細胞死誘導モデルは、心房細動の誘発には適さないが、心室性不整脈の誘発に有用である可能性も明らかとなった。心筋細胞死誘導による心不全モデルマウスにおいて、アンジオテンシン II 受容体ブロッカーを早期から投与することで、心臓リモデリングを抑制することが可能であることを確認することも可能であった。心筋細胞死誘導による心不全発症のモデルマウスは、心不全の病態解明や薬物治療の評価にさらに有用性を発揮すると期待される。

## E. 結論

ジフテリア毒素投与により心筋細胞死を特異的に、さらに任意にコントロールすることができる心不全発症の新規モデルマウスの作成を行った。あわせて、タモキシフェンおよびジフテリア毒素の投与に関して、ジフテリア毒素受容体の発現誘

導や心筋細胞死の誘導について効率や安全性について検討し、投与プロトコールの最適化を行った。その結果、今回得られたモデルマウスでは、ジフテリア毒素受容体を発現する心筋細胞の割合が十分でなく、今後もデザインを変えて目的のマウスの作成を継続していく必要があるが、タモキシフェン投与によってジフテリア毒素受容体の発現が誘導され、ジフテリア毒素を筋肉内投与することで、心筋細胞死による心機能低下を誘導することが可能であることが確認できた。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

(平成 20 年度)

### 1. 論文発表

- Yasuda N, Akazawa H, Qin Y, Zou Y Komuro I. A novel mechanism of mechanical stress-induced angiotensin II type 1 receptor activation without the involvement of angiotensin II. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 37, 393-399, 2008.
- Ajima R, Akazawa H, Kodama M, Takeshita F, Otsuka A, Kohno T, Komuro I, Ochiya T, Yokota J. Deficiency of Myo18B in mice results in embryonic lethality with cardiac myofibrillar aberrations. *Genes Cells.* 13, 987-999, 2008.
- Fujita T, Ohtsuka M, Uchida E, Yamaguchi H, Nakajima T, Akazawa H, Takano H, Nakaya H, Komuro I. Takayasu arteritis evaluated by multi-slice computed tomography in an old man. *Int J Cardiol.* 2008;125:286-7.
- Utsumi T, Ohtsuka M, Uchida E, Yamaguchi H, Nakajima T, Akazawa H, Takano H, Nakaya H, Komuro I. Abdominal aortic pseudoaneurysm caused by prolonged methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sepsis. *Int J Cardiol.* 2008; 128:294-5.
- Minamino T, Komuro I. Vascular aging: insights from studies on cellular senescence, stem cell aging, and progeroid syndromes. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5:637-48.
- Toko H, Minamino T, Komuro I. Role of heart shock transcriptional factor 1 and heart shock proteins in cardiac hypertrophy. *Trends Cardiovasc Med.* 2008;18:88-93.
- Nishi J, Minamino T, Miyauchi H, Nojima A, Tateno K, Okada S, Orimo M, Moriya J, Fong GH, Sunagawa K, Shibuya M, Komuro I. Vascular endothelial growth factor receptor-1 regulates postnatal angiogenesis through inhibition of the excessive activation of Akt. *Circ Res.* 2008;103: 261-268.
- Kami D, Shiojima I, Makino H, Matsumoto K, Takahashi Y, Ishii R, Naito AT, Toyoda M, Saito H, Watanabe M, Komuro I, Umezawa A. Gremlin enhances the determined path to cardiomyogenesis. *PLoS ONE.* 2008;3:e2407.
- Zhu W, Shiojima I, Ito Y, Li Z, Ikeda H, Yoshida M, Naito, AT, Nishi JI, Ueno H, Umezawa A, Minamino T, Nagai T, Kikuchi A, Asashima M, Komuro I. IGFBP-4 is an inhibitor of canonical Wnt signalling required for cardiogenesis. *Nature.* 2008;454:345-9.
- Monzen K, Ito Y, Naito AT, Kasai H, Hiroi Y, Hayashi D, Shiojima I, Yamazaki T, Miyazono K, Asashima M, Nagai R, Komuro I. A crucial role of a high mobility group protein HMGA2 in cardiogenesis. *Nat Cell Biol.* 2008;10:567-574.

- Balcazar N, Sathyamurthy A, Elghazi L, Gould A, Weiss A, Shiojima I, Walsh K, Bernal-Mizrachi E. mTORC1 activation regulates  $\beta$ -cell mass and proliferation by modulation of cyclin D2 synthesis and stability. *J Biol Chem*. 2009;284:7832-42.
  - Akazawa H, Komuro I. “Change Can Happen” by PKA: Proteasomes in in vivo Hearts. *J Mol Cell Cardiol*. 2009;46:445-447.
  - Akazawa H, Yasuda, N, Komuro I. Mechanisms and functions of agonist-independent activation in the angiotensin II type 1 receptor. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;302:140-147.
  - Takano H, Komuro I. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and cardiovascular diseases. *Circ J*. 2009;73:214-220.
2. 学会発表
- 赤澤 宏. 第5回GPCR研究会（東京：2008年5月9日）：「インバースアゴニストによるアンジオテンシンII受容体活性の抑制機構」
  - Akazawa H. Keystone Symposia; GPCRs (May 18-23, 2008, Killarney, Ireland): “Conformational switch of angiotensin II type 1 receptor underlying mechanical stress-induced activation.”
  - 小室一成. 第17回アジア太平洋心臓病学会イブニングセミナー（京都：2009年5月21日）：“Molecular mechanism and new therapy for heart failure.”
  - 小室一成. 第51回日本糖尿病学会年次学術集会（東京：2008年5月23日）：“心血管イベント抑制から考えた糖尿病治療 -Lessons from PERISCOPE”
  - Komuro I. The 2<sup>nd</sup> Oriental Congress of Cardiology (May 30-June 1, 2008, Shanghai, China): “Molecular Mechanisms of Heart Failure.”
  - 小室一成. 第50回日本老年医学会学術集会（千葉：2008年6月19日）：“高血圧治療における血管保護の重要性”
  - 小室一成. 第21回東海心筋代謝研究会（愛知：2008年7月4日）：“心不全モデルマウスから考える分子メカニズム”
  - 小室一成. 第27回高血圧シンポジウム-基礎から臨床まで-（大阪：2008年7月12日）：“心肥大から心不全発症の分子機序”
  - 小室一成. 第45回日本臨床分子医学会学術集会（大阪：2008年7月24日）：“心不全発症の分子機序”
  - Shiojima I. Basic Cardiovascular Sciences Conference 2008 (July 28-31, 2008, Keystone, USA)：“IGFBP-4 is an inhibitor of canonical Wnt signaling required for cardiogenesis.”
  - 塩島一朗. Molecular Cardiovascular Conference（北海道：2009年9月5-7日）：“IGFBP-4-mediated Wnt inhibition is required for cardiac myogenesis.”
  - Komuro I. Stems of the Heart: Myocardial and Vascular Rebirth (Sep 11-13, 2008, Boston, USA): “A Novel Cardiomyocyte Differentiation Factor.”
  - 小室一成. 日本血管生物医学会 プレスセミナー（東京：2008年9月24日）：“心肥大はなぜ恐いか！？ 癌より怖い心不全”
  - 赤澤 宏. 第12回日本心不全学会学術集会（東京：2008年10月16-18日）：“Homeostatic role of PDK-1 in the regulation of beta-adrenergic response and cell survival in the hearts.”
  - 小室一成. 第8回日本再生医療学会総会（東京：2009年3月6日）：“老化という視点から考



える血管疾患と血管新生」

- ・ 赤澤 宏. 第 73 回日本循環器学会学術集会 (大阪: 2009 年 3 月 20-22 日): “Homeostatic role of Atg7 in normal and stressed hearts.”

(平成 21 年度)

1. 論文発表

- ・ Akazawa H, Komuro I. “Change can happen” by PKA: Proteasomes in *in vivo* hearts. *J Mol Cell Cardiol*. 2009;46:445-447.
- ・ Akazawa H, Yasuda N, Komuro I. Mechanisms and functions of agonist-independent activation in the angiotensin II type 1 receptor. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;302:140-147.
- ・ Ito K, Akazawa H, Tamagawa M, Furukawa K, Ogawa W, Yasuda N, Kudo Y, Liao C, Yamamoto R, Sato T, Molkenin JD, Kasuga M, Noda T, Nakaya H, Komuro I. PDK1 coordinates survival pathways and  $\beta$ -adrenergic response in the heart. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:8689-94.
- ・ Moriya J, Minamino T, Tateno K, Shimizu N, Kuwabara Y, Sato Y, Saito Y, Komuro I. Long-term outcome of therapeutic neovascularization using peripheral blood mononuclear cells for limb ischemia. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2:245-54.
- ・ Orimo M, Minamino T, Miyauchi H, Tateno K, Okada S, Moriya J, Komuro I. Protective role of SIRT1 in diabetic vascular dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:889-94.
- ・ Kayama Y, Minamino T, Toko H, Sakamoto M, Shimizu I, Takahashi H, Okada S, Tateno K, Moriya J, Yokoyama M, Nojima A, Yoshimura M, Egashira K, Aburatani H, Komuro I. Cardiac 12/15 lipoxygenase-induced inflammation is involved in

heart failure. *J Exp Med*. 2009; 206:1565-1574.

- ・ Matsuura K, Honda A, Nagai T, Fukushima N, Iwanaga K, Tokunaga M, Shimizu T, Okano T, Kasanuki H, Hagiwara N, Komuro I. Transplantation of cardiac progenitor cells ameliorates cardiac dysfunction after myocardial infarction in mice. *J Clin Invest*. 2009;119: 2204-2217.
- ・ Qin Y, Yasuda N, Akazawa H, Ito K, Kudo K, Liao CH, Yamamoto R, Miura S, Saku K, Komuro I. Multivalent ligand-receptor interactions elicit inverse agonist activity of AT<sub>1</sub> receptor blockers against stretch-induced AT<sub>1</sub> receptor activation. *Hypertens Res*. 2009;32:875-83.
- ・ Minamino T, Orimo M, Shimizu I, Kunieda T, Yokoyama M, Ito T, Nojima A, Nabetani A, Oike Y, Matsubara H, Ishikawa F, Komuro I. A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. *Nat Med*. 2009;15:1082-1087.
- ・ Ikeda H, Shiojima I, Ozasa Y, Yoshida M, Holzenberger M, Kahn CR, Walsh K, Igarashi T, Abel ED, Komuro I. Interaction of myocardial insulin receptor and IGF receptor signaling in exercise-induced cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*. 2009;47:664-75.
- ・ Yoshida M, Shiojima I, Ikeda H, Komuro I. Chronic doxorubicin cardiotoxicity is mediated by oxidative DNA damage-ATM-p53-apoptosis pathway and attenuated by pitavastatin through the inhibition of Rac1 activity. *J Mol Cell Cardiol*. 2009;47:698-705.
- ・ Liao CH, Akazawa H, Tamagawa M, Ito K, Yasuda N, Kudo Y, Yamamoto R, Ozasa Y, Fujimoto M, Wang P, Nakauchi H, Nakaya H, Komuro I. Cardiac mast cells cause atrial fibrillation through PDGF-A-mediated fibrosis in pressure-overloaded

- mouse hearts. *J Clin Invest.* 2010;120:242-53.
- Moriya J, Minamino T, Tateno K, Okada S, Uemura A, Shimizu I, Yokoyama M, Nojima A, Okada M, Koga H, Komuro I. Inhibition of semaphorin as a novel strategy for therapeutic angiogenesis. *Circ Res.* 2010;106:391-398.
  - Mizote I, Yamaguchi O, Hikoso S, Takeda T, Taneike M, Oka T, Tamai T, Oyabu J, Matsumura Y, Nishida K, Komuro I, Hori M, Otsu K. Activation of MTK1/MEKK4 induces cardiomyocyte death and heart failure. *J Mol Cell Cardiol.* 2010;48:302-309.
2. 学会発表
- 小室一成. 第 46 回日本臨床分子医学会学術集会 (東京: 2009 年 4 月 12 日): 「心不全の新しい発症機序と治療」
  - 小室一成. 第 17 回アジア太平洋心臓病学会イブニングセミナー (京都: 2009 年 5 月 21 日): “Molecular mechanism and new therapy for heart failure.”
  - 小室一成. 13<sup>th</sup> Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology (ISHNE 2009) ファイアサイドセミナー (神奈川: 2009 年 6 月 4 日): “Regeneration therapy for heart failure.”
  - 小室一成. 日本循環器学会北海道地方会教育セッション (北海道: 2009 年 6 月 13 日): 「心不全の新しい発症機序と治療」
  - 小室一成. 第 19 回日本心臓核医学会総会学術大会 (東京: 2009 年 6 月 26 日): 「糖尿病における心臓の異常について」
  - 小室一成. The 9th World Congress on Inflammation (東京: 2009 年 7 月 9 日): “Regeneration therapy for heart failure.”
  - 赤澤 宏. 第 15 回日本遺伝子治療学会年次学術集会 (大阪: 2009 年 7 月 9-11 日): “PDK1 as a therapeutic target for gene therapy to coordinate survival pathways and  $\beta$ -adrenergic response in failing hearts.”
  - 小室一成. 第 15 回日本遺伝子治療学会年次学術集会 (大阪: 2009 年 7 月 9-11 日): “Molecular mechanisms and novel treatments for heart failure.”
  - 小室一成. 第 15 回日本心臓リハビリテーション学会 (東京: 2009 年 7 月 18 日): 「骨格筋の再生を介した単核球による PAD 治療」
  - Komuro I. Basic Cardiovascular Sciences Conference 2009 Scientific Sessions: Molecular Mechanisms of Cardiovascular Diseases (Jul 20-23, 2009, Las Vegas, USA): “Wnt-IGFBP4 signaling in the heart.”
  - 小室一成. 第 57 回日本心臓病学会学術集会 (北海道: 2009 年 9 月 19 日): 「心不全の新しい発症機序と再生治療」
  - Komuro I. Advances in Heart Development: From Molecules to Cures (Sep 28-Oct 3, 2009, Nice, France): “Wnt signaling regulates cardiomyocyte differentiation and cardiac remodeling.”
  - 小室一成. 第 23 回日本臨床内科医学会 (埼玉: 2009 年 10 月 11 日): 「心不全の新しい発症機序と再生治療」
  - 小室一成. 第 40 回日本内科学会九州支部生涯教育講演会 (福岡: 2009 年 11 月 1 日): 「心不全の新しい発症機序と再生治療」
  - Komuro I. The Third International Conference on Cell Therapy (Nov 12, 2009, Seoul, Korea): “Long-term outcome of therapeutic neovascularization using peripheral blood mononuclear cells for limb ischemia.”

- Komuro I. Zhongshan Lecture (Dec 7, 2009, Shanghai, China): “The role of statin in the treatment of heart failure.”
  - 赤澤 宏. 第 26 回国際心臓研究学会 (ISHR) 日本部会 (北海道 : 2009 年 12 月 4-5 日) : “Agonist-independent activation of angiotensin II receptor in the pathogenesis of left ventricular remodeling.”
  - Komuro I. SIRIC International Forum 2009: Theme: Imaging for Shedding light to Atherosclerosis (Dec 11, 2009, Seoul, Korea): “Senescence as a cause of atherosclerosis and therapeutic angiogenesis using peripheral blood mononuclear cells.”
  - 小室一成. 第 23 回日本冠疾患学会ランチョンセミナー (大阪 : 2009 年 12 月 19 日) : 「心血管発症抑制を目指した糖尿病治療戦略」
  - 赤澤 宏. 第 39 回日本心臓血管作動物質学会 (愛知 : 2010 年 2 月 5 日) : 「アゴニスト非依存的なアンジオテンシン II 受容体活性化の分子機構と役割」
  - Akazawa H. Gordon Research Conference Angiotensin (Feb 21-26, 2010, Ventura, USA): “Cardiac overexpression of angiotensin II type 1 receptor induces ventricular remodeling independently of angiotensin II.”
  - Komuro I. Gordon Research Conference Angiotensin (Feb 21-26, 2010, Ventura, USA): “Molecular and therapeutic implications of stretch-sensing by the AT<sub>1</sub> receptor.”
  - 赤澤 宏. 第 74 回日本循環器学会学術集会 (京都 : 2010 年 3 月 5-7 日) : 「メカニカルストレスによる AT<sub>1</sub> 受容体活性化と心肥大」
  - 赤澤 宏. International Symposium on Cardiovascular Endocrinology and Metabolism 2010 (Mar 31-Apr 1, 2010, Nara, Japan) : “Agonist-independent activation of angiotensin II receptor in cardiovascular remodeling.”
- (平成 22 年度)
1. 論文発表
    - Shimizu I, Minamino T, Toko H, Okada S, Ikeda H, Yasuda N, Tateno K, Moriya J, Yokoyama M, Nojima A, Koh GY, Akazawa H, Shiojima I, Kahn CR, Abel ED, Komuro I. Excessive cardiac insulin signaling exacerbates systolic dysfunction induced by pressure overload in rodents. *J Clin Invest.* 2010;120:1506-1514.
    - Ueda K, Takano H, Niitsuma Y, Hasegawa H, Uchiyama R, Oka T, Miyazaki M, Nakaya H, Komuro I. Sonic hedgehog is a critical mediator of erythropoietin-induced cardiac protection in mice. *J Clin Invest.* 2010;120:2016-2029.
    - Sawada T, Minamino T, Fu HY, Asai M, Okuda K, Isomura T, Yamazaki S, Asano Y, Okada K, Tsukamoto O, Sanada S, 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.* 2010;48:1280-1289.
    - Naito AT, Okada S, Minamino T, Iwanaga K, Liu ML, Sumida T, Nomura S, Sahara N, Mizoroki T, Takashima A, Akazawa H, Nagai T, Shiojima I, Komuro I. Promotion of CHIP-mediated p53 degradation protects the heart from ischemic injury. *Circ Res.* 2010;106:1692-1702.
    - Sandoval JC, Nakagawa-Toyama Y, Masuda D, Tochino Y, Nakaoka H, Kawase R, Yuasa-Kawase M, Nakatani K, Inagaki M, Tsubakio-Yamamoto K,

- Ohama T, Nishida M, Ishigami M, Komuro I, Yamashita S. Fenofibrate reduces postprandial hypertriglyceridemia in CD36 knockout mice. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17:610-618.
- Toko H, Takahashi H, Kayama Y, Okada S, Minamino T, Terasaki F, Kitaura Y, Komuro I. ATF6 is important under both pathological and physiological states in the heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;49:113-120.
  - Taneike M, Yamaguchi O, Nakai A, Hikoso S, Takeda T, Mizote I, Oka T, Tamai T, Oyabu J, Murakawa T, Nishida K, Shimizu T, Hori M, Komuro I, Shirasawa T, Mizushima N, Otsu K. Inhibition of autophagy in the heart induces age-related cardiomyopathy. *Autophagy*. 2010;6:600-606.
  - Fu HY, Okada K, Liao Y, Tsukamoto O, Isomura T, Asai M, Sawada T, Okuda K, Asano Y, Sanada S, Asanuma H, Asakura M, Takashima S, Komuro I, Kitakaze M, Minamino T. Ablation of C/EBP homologous protein attenuates endoplasmic reticulum-mediated apoptosis and cardiac dysfunction induced by pressure overload. *Circulation*. 2010;122:361-369.
  - Nakaoka Y, Shioyama W, Kunimoto S, Arita Y, Higuchi K, Yamamoto K, Fujio Y, Nishida K, Kuroda T, Hirota H, Yamauchi-Takahara K, Hirano T, Komuro I, Mochizuki N. SHP2 mediates gp130-dependent cardiomyocyte hypertrophy via negative regulation of skeletal alpha-actin gene. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;49:157-164.
  - Toko H, Takahashi H, Kayama Y, Oka T, Minamino T, Okada S, Morimoto S, Zhan DY, Terasaki F, Anderson ME, Inoue M, Yao A, Nagai R, Kitaura Y, Sasaguri T, Komuro I. Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent kinase II $\delta$  causes heart failure by accumulation of p53 in dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2010;122:891-899.
  - Sandoval JC, Nakagawa-Toyama Y, Masuda D, Tochino Y, Nakaoka H, Kawase R, Yuasa-Kawase M, Nakatani K, Inagaki M, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, Matsuyama A, Nishida M, Ishigami M, Komuro I, Yamashita S. Molecular mechanisms of ezetimibe-induced attenuation of postprandial hypertriglyceridemia. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17:914-924.
  - Higo S, Asano Y, Kato H, Yamazaki S, Nakano A, Tsukamoto O, Seguchi O, Asai M, Asakura M, Asanuma H, Sanada S, Minamino T, Komuro I, Kitakaze M, Takashima S. Isoform-specific intermolecular disulfide bond formation of heterochromatin protein 1 (HP1). *J Biol Chem*. 2010;285:31337-31347.
  - Minamino T, Komuro I, Kitakaze M. Endoplasmic reticulum stress as a therapeutic target in cardiovascular disease. *Circ Res*. 2010;107:1071-1082.
  - Akazawa H, Yasuda N, Miura S, Komuro I. Assessment of inverse agonism for the angiotensin II type 1 receptor. *Methods Enzymol*. 2010;485:25-35.
  - Naito AT, Shiojima I, Komuro I. Wnt signaling and aging-related heart disorders. *Circ Res*. 2010;107:1295-1303.
  - Tokunaga M, Liu ML, Nagai T, Iwanaga K, Matsuura K, Takahashi T, Kanda M, Kondo N, Wang P, Naito AT, Komuro I. Implantation of cardiac progenitor cells using self-assembling peptide improves cardiac function after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;49:972-983.

- Li L, Zhou N, Gong H, Wu J, Lin L, Komuro I, Ge J, Zou Y. Comparison of angiotensin II type 1-receptor blockers to regress pressure overload-induced cardiac hypertrophy in mice. *Hypertens Res*. 2010;33:1289-1297.
  - Aoki A, Ozaki K, Sato H, Takahashi A, Kubo M, Sakata Y, Onouchi Y, Kawaguchi T, Lin TH, Takano H, Yasutake M, Hsu PC, Ikegawa S, Kamatani N, Tsunoda T, Juo SH, Hori M, Komuro I, Mizuno K, Nakamura Y, Tanaka T. SNPs on chromosome 5p15.3 associated with myocardial infarction in Japanese population. *J Hum Genet*. 2011;56:47-51.
  - Ohno K, Amano Y, Kakuta H, Niimi T, Takakura S, Orita M, Miyata K, Sakashita H, Takeuchi M, Komuro I, Higaki J, Horiuchi M, Kim-Mitsuyama S, Mori Y, Morishita R, Yamagishi S. Unique "delta lock" structure of telmisartan is involved in its strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;404:434-437.
  - Akazawa H, Komuro I. Navigational error in the heart leads to premature ventricular excitation. *J Clin Invest*. 2011;121:513-516.
  - Sanada S, Komuro I. Costarring statins with ARBs: going to be a smash hit? *Circ J*. 2011;75:540-541.
  - Ikeda H, Shiojima I, Oka T, Yoshida M, Maemura K, Walsh K, Igarashi T, Komuro I. Increased Akt-mTOR signaling in lung epithelium is associated with respiratory distress syndrome in mice. *Mol Cell Biol*. 2011;31:1054-1065.
  - Shioyama W, Nakaoka Y, Higuchi K, Minami T, Taniyama Y, Nishida K, Kidoya H, Sonobe T, Naito H, Arita Y, Hashimoto T, Kuroda T, Fujio Y, Shirai M, Takakura N, Morishita R, Yamauchi-Takahara K, Kodama T, Hirano T, Mochizuki N, Komuro I. Docking protein Gab1 is an essential component of postnatal angiogenesis after ischemia via HGF/c-met signaling. *Circ Res*. 2011;108:664-675.
2. 学会発表
- 赤澤 宏. 第47回日本臨床分子医学会学術集会(東京:2010年4月10-11日):「アンジオテンシンII受容体活性化の新しいパラダイム」
  - 赤澤 宏. 20<sup>th</sup> World Congress of the International Society for Heart Research 2010(京都:2010年5月13-16日):”Up-regulation of cardiac angiotensin II receptor induces ventricular remodeling independently of angiotensin II.”
  - 小室一成. 第53回日本腎臓学会学術総会(兵庫:2010年6月16-18日):「心腎連関を考えたARBによる降圧療法の重要性」
  - Akazawa H. Basic Cardiovascular Sciences Conferences 2010 Scientific Sessions: Technological and Conceptual Advances in Cardiovascular Disease (July 19-22, 2010, Rancho Mirage, USA): “Constitutive activity of angiotensin II receptor contributes to cardiac remodeling independently of angiotensin II.”
  - Komuro I. Basic Cardiovascular Sciences Conference 2010 Scientific Sessions: Technological and Conceptual Advances in Cardiovascular Disease (Jul 19-22, 2010, Rancho Mirage, USA): “Wnt Signaling and Age-Associated Diseases.”
  - 小室一成. 第58回日本心臓病学会学術集会(東京:2010年9月17-19日):「心房細動発生の新しい機序とエビデンス」
  - 赤澤 宏. 第33回日本高血圧学会総会(福岡:2010年10月15-17日):「アンジオテンシンII受容体のアゴニスト非依存的活性化と心不全」
  - 赤澤 宏. 第33回日本高血圧学会総会(福岡:2010年10月15-17日):「心臓リモデリングにおける

アンジオテンシンII受容体自律的活性の病因的役割」

- ・ 小室一成. 第33回日本高血圧学会総会（福岡：2010年10月15-17日）：「高血圧治療の新たな治療戦略 -ARB/CCB配合剤への期待- 心肥大の形成を抑制するにはどうしたらよいか」
- ・ 赤澤 宏. 第18回日本血管生物医学会学術集会（大阪：2010年12月1-3日）：“Agonist-independent activation of angiotensin II receptor in the pathogenesis of cardiac remodeling.”
- ・ 小室一成. 第18回日本血管生物医学会学術集会（大阪：2010年12月1-3日）：「降圧は心血管病の最高の予防である -併用療法を必要とする高血圧患者の治療戦略」
- ・ Komuro I. Keystone Symposia; Mechanisms of Cardiac Growth, Death and Regeneration (Feb 22-27, 2011, Keystone, USA): “p53 as a Mediator of Cardiovascular Diseases.”
- ・ 赤澤 宏. 第75回日本循環器学会学術集会（以下の通り開催予定であったが、東日本大震災により中止となった。神奈川：2011年3月18-20日）：“Agonist-dependent and -independent activation of angiotensin II receptor in the pathogenesis of cardiovascular remodeling.”

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yasuda N, <u>Akazawa H</u> , Qin Y, Zou Y <u>Komuro I</u>	A novel mechanism of mechanical stress-induced angiotensin II type 1 receptor activation without the involvement of angiotensin II.	<i>Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.</i>	37	393-399	2008
Ajima R, <u>Akazawa H</u> , Kodama M, Takeshita F, Otsuka A, Kohno T, <u>Komuro I</u> , Ochiya T, Yokota J	Deficiency of Myo18B in mice results in embryonic lethality with cardiac myofibrillar aberrations.	<i>Genes Cells.</i>	13	987-999	2008
Fujita T, Ohtsuka M, Uchida E, Yamaguchi H, Nakajima T, <u>Akazawa H</u> , Takano H, Nakaya H, <u>Komuro I</u>	Takayasu arteritis evaluated by multi-slice computed tomography in an old man.	<i>Int J Cardiol.</i>	125	286-287	2008
Utsumi T, Ohtsuka M, Uchida E, Yamaguchi H, Nakajima T, <u>Akazawa H</u> , Takano H, Nakaya H, <u>Komuro I</u>	Abdominal aortic pseudoaneurysm caused by prolonged methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> sepsis.	<i>Int J Cardiol.</i>	128	294-295	2008
Minamino T, <u>Komuro I</u>	Vascular aging: insights from studies on cellular senescence, stem cell aging, and progeroid syndromes.	<i>Nat Clin Pract Cardiovasc Med.</i>	5	637-648	2008
Toko H, Minamino T, <u>Komuro I</u>	Role of heart shock transcriptional factor 1 and heart shock proteins in cardiac hypertrophy.	<i>Trends Cardiovasc Med.</i>	18	88-93	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishi J, Minamino T, Miyachi H, Nojima A, Tateno K, Okada S, Orimo M, Moriya J, Fong GH, Sunagawa K, Shibuya M, <u>Komuro I</u>	Vascular endothelial growth factor receptor-1 regulates postnatal angiogenesis through inhibition of the excessive activation of Akt.	<i>Circ Res.</i>	103	261-268	2008
Kami D, <u>Shiojima I</u> , Makino H, Matsumoto K, Takahashi Y, Ishii R, Naito AT, Toyoda M, Saito H, Watanabe M, <u>Komuro I</u> , Umezawa A	Gremlin enhances the determined path to cardiomyogenesis.	<i>PLoS ONE</i>	3	e2407	2008
Zhu W, <u>Shiojima I</u> , Ito Y, Li Z, Ikeda H, Yoshida M, Naito AT, Nishi J, Ueno H, Umezawa A, Minamino T, Nagai T, Kikuchi A, Asashima M, <u>Komuro I</u>	IGFBP-4 is an inhibitor of canonical Wnt signalling required for cardiogenesis.	<i>Nature</i>	454	345-349	2008
Monzen K, Ito Y, Naito AT, Kasai H, Hiroi Y, Hayashi D, <u>Shiojima I</u> , Yamazaki T, Miyazono K, Asashima M, Nagai R, <u>Komuro I</u>	A crucial role of a high mobility group protein HMGA2 in cardiogenesis.	<i>Nat Cell Biol.</i>	10	567-574	2008



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Balcazar N, Sathyamurthy A, Elghazi L, Gould A, Weiss A, <u>Shiojima I</u> , Walsh K, Bernal-Mizrachi E	mTORC1 activation regulates $\beta$ -Cell mass and proliferation by modulation of cyclin D2 synthesis and stability.	<i>J Biol Chem.</i>	284	7832-7842	2009
<u>Akazawa H</u> , <u>Komuro I</u>	“Change Can Happen” by PKA: Proteasomes in in vivo Hearts.	<i>J Mol Cell Cardiol.</i>	46	445-447	2009
<u>Akazawa H</u> , Yasuda N, <u>Komuro I</u>	Mechanisms and functions of agonist-independent activation in the angiotensin II type 1 receptor.	<i>Mol Cell Endocrinol.</i>	302	140-147	2009
Takano H, <u>Komuro I</u>	Peroxisome proliferator activated receptor gamma and cardiovascular diseases.	<i>Circ J.</i>	73	214-220	2009
Ito K, <u>Akazawa H</u> , Tamagawa M, Furukawa K, Ogawa W, Yasuda N, Kudo Y, Liao C, Yamamoto R, Sato T, Molkentin JD, Kasuga M, Noda T, Nakaya H, <u>Komuro I</u>	PDK1 coordinates survival pathways and $\beta$ -adrenergic response in the heart.	<i>Proc Natl Acad Sci USA.</i>	125	286-287	2009
Moriya J, Minamino T, Tateno K, Shimizu N, Kuwabara Y, Sato Y, Saito Y, <u>Komuro I</u>	Long-term outcome of therapeutic neovascularization using peripheral blood mononuclear cells for limb ischemia.	<i>Circ Cardiovasc Interv.</i>	2	245-254	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Orimo M, Minamino T, Miyachi H, Tateno K, Okada S, Ito K, <u>Komuro I</u>	Protective role of SIRT1 in diabetic vascular dysfunction.	<i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i>	29	889-894	2009
Kayama Y, Minamino T, Toko H, Sakamoto M, Shimizu I, Takahashi H, Okada S, Tateno K, Moriya J, Yokoyama M, Nojima A, Yoshimura M, Egashira K, Aburatani H, <u>Komuro I</u>	Cardiac 12/15 lipoxygenase-induced inflammation is involved in heart failure.	<i>J Exp Med.</i>	206	1565-1574	2009
Matsuura K, Honda A, Nagai T, Fukushima N, Iwanaga K, Tokunaga M, Shimizu T, Okano T, Kasanuki H, Hagiwara N, <u>Komuro I</u>	Transplantation of cardiac progenitor cells ameliorates cardiac dysfunction after myocardial infarction in mice.	<i>J Clin Invest.</i>	119	2204-2217	2009
Qin Y, Yasuda N, <u>Akazawa H</u> , Ito K, Kudo K, Liao CH, Yamamoto R, Miura S, Saku K, <u>Komuro I</u>	Multivalent ligand-receptor interactions elicit inverse agonist activity of AT <sub>1</sub> receptor blockers against stretch-induced AT <sub>1</sub> receptor activation.	<i>Hypertens Res.</i>	32	875-883	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Minamino T, Orimo M, Shimizu I, Kunieda T, Yokoyama M, Ito T, Nojima A, Nabetani A, Oike Y, Matsubara H, Ishikawa F, <u>Komuro I.</u>	A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance.	<i>Nat Med.</i>	15	1082-1087	2009
Ikeda H, <u>Shiojima I.</u> Ozasa, Y, Yoshida M, Holzenberger M, Kahn CR, Walsh K, Igarashi T, Abel ED, <u>Komuro I</u>	Interaction of myocardial insulin receptor and IGF receptor signaling in exercise-induced cardiac hypertrophy.	<i>J Mol Cell Cardiol.</i>	47	664-675	2009
Yoshida M, <u>Shiojima I.</u> Ikeda H, <u>Komuro I</u>	Chronic doxorubicin cardiotoxicity is mediated by oxidative DNA damage-ATM-p53-apoptosis pathway and attenuated by pitavastatin through the inhibition of Rac1 activity.	<i>J Mol Cell Cardiol.</i>	47	698-705	2009
Liao CH, <u>Akazawa H.</u> Tamagawa M, Ito K, Yasuda N, Kudo Y, Yamamoto R, Ozasa Y, Fujimoto M, Wang P, Nakauchi H, Nakaya H, <u>Komuro I</u>	Cardiac mast cells cause atrial fibrillation through PDGF-A-mediated fibrosis in pressure-overloaded mouse hearts.	<i>J Clin Invest.</i>	120	242-253	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Moriya J, Minamino T, Tateno K, Okada S, Uemura A, Shimizu I, Yokoyama M, Nojima A, Okada M, Koga H, <u>Komuro I</u>	Inhibition of semaphorin as a novel strategy for therapeutic angiogenesis.	<i>Circ Res.</i>	106	391-398	2010
Mizote I, Yamaguchi O, Hikoso S, Takeda T, Taneike M, Oka T, Tamai T, Oyabu J, Matsumura Y, Nishida K, <u>Komuro I</u> , Hori M, Otsu K	Activation of MTK1/MEKK4 induces cardiomyocyte death and heart failure.	<i>J Mol Cell Cardiol.</i>	48	302-309	2010
Shimizu I, Minamino T, Toko H, Okada S, Ikeda H, Yasuda N, Teteno K, Moriya J, Yokoyama M, Nojima A, Koh GY, <u>Akazawa H</u> , <u>Shiojima I</u> , Kahn CR, Abel ED, <u>Komuro I</u>	Excessive cardiac insulin signaling exacerbates systolic dysfunction induced by pressure overload in rodents.	<i>J Clin Invest.</i>	120	1506-1514	2010
S Ueda K, Takano H, Niituma Y, Hasegawa H, Uchiyama R, Oka T, Miyazaki M, Nakaya H, <u>Komuro I</u>	Sonic hedgehog is a critical mediator of erythropoietin- induced cardiac protection in mice.	<i>J Clin Invest.</i>	120	2016-2029	2010