

令和 2 年 6 月 16 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04178

研究課題名(和文) リアノジン受容体結合カルモジュリン制御による心不全・心肥大・不整脈の包括的治療

研究課題名(英文) Comprehensive treatment of heart failure, cardiac hypertrophy, and arrhythmia by controlling ryanodine receptor bound calmodulin

研究代表者

矢野 雅文 (YANO, Masafumi)

山口大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：90294628

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：リアノジン受容体結合カルモジュリンを遺伝的に制御したマウスの作成に成功した。このマウスはCPVT型KIマウスとの交配で完全に不整脈を抑制できた。またTAC手術においてほとんど心不全死がなく、心機能を保ったまま、心肥大も起きなかった。臨床研究においては、ダントロレンの心不全・重症不整脈に対する有効性を証明する多施設共同二重盲検ランダム化比較試験(SHO-IN trial)は現在登録症例が150を超えた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

重症心不全における致死的不整脈を抑制するこれまでとは全く異なる方法を解明した。心肥大について、その機序にリアノジン受容体結合カルモジュリンの核内移行があるという全く新しい肥大の機序を明らかにした。さらに心肥大はなくても心機能は保たれ、よい代償性肥大などというものはないことを示した。

研究成果の概要(英文)：We have succeeded in creating mice genetically increasing the affinity of calmodulin to ryanodine receptor. This mouse was able to suppress arrhythmia completely by mating with CPVT type KI mouse. There was almost no death from heart failure after TAC surgery, and cardiac hypertrophy did not occur while maintaining cardiac function. In clinical studies, the multicenter, double-blind, randomized SHO-IN trial demonstrating the efficacy of dantrolene for heart failure and severe arrhythmias currently has more than 150 enrolled cases.

研究分野：循環器内科学

キーワード：リアノジン受容体 カルモジュリン 心肥大

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

研究代表者らは、不全心筋では過剰な交感神経刺激や酸化ストレスが慢性的に継続すると、RyR2 から拡張期に異常な Ca²⁺leak が生じて拡張期 Ca²⁺濃度の上昇をきたすが(Circulation 2000)、その発症の主因が、カテコラミン誘発性心室頻拍 (CPVT) でみられる点突然変異が集中した 2 か所(N-terminal:1-600, central:2000-2500)のドメイン間の連関障害;Unzipping にあることを見出した(Circulation 2005)。その後、ダントロレンや JTV519 はドメイン連関障害を改善させることにより心不全の進行や致死性不整脈を抑制することも報告した (Circulation 2008, J Am Coll Cardiol 2009)。さらに、この N-terminal - central (N-C) domain 連関障害は、カルモジュリン(CaM: RyR2 と結合しチャネル活性を抑制)の binding domain (CaMBD:3583-3603)と、CaM と相同性の極めて高い CaM-like domain (CaMLD: 4064-4210)との異常な連関を誘導し、CaM の RyR2 からの解離を引き起こす結果、Ca²⁺漏出を生じることを見出した(Cardiovasc Res 2010, BBRC. 2010, Cardiovasc Res 2012)。さらに最近、RyR2 からの CaM の解離は、頻拍誘発性心不全、CPVT、大動脈縮窄 (TAC) など多岐にわたる病態で認められ (BBRC 2014, Heart Rhythm 2016)、CaM の解離を抑制することが RyR2 安定化につながることから CaM は RyR2 チャネル調節の鍵分子であると考えた。RyR2 内 CaM 結合部位を変異し CaM が RyR2 に結合できなくしたマウスでは著明な心拡大と肥大、収縮能の低下を呈し生後 3 週間以内に死亡したという他施設からの報告もこの考え方を支持する。

2. 研究の目的

心筋細胞内 Ca²⁺ホメオスタシスの破綻は、心機能低下や致死的不整脈を介して心不全の病態を著明に悪化させる。研究代表者らは最近、心筋細胞の筋小胞体 (SR)に存在する心筋型 Ca²⁺放出チャネル (リアノジン受容体: RyR2)の機能異常、特に RyR2-カルモジュリン(CaM)連関障害が心不全・心肥大・致死的不整脈の発症に深く関与することを報告した。本研究の目的は、RyR2 への CaM の結合親和性の増強が、拡張期 Ca²⁺濃度上昇の抑制を介して心不全・致死的不整脈に対する新たな包括的治療戦略となりうるかを実験的に証明するとともに、臨床的にも (RyR2 安定化作用を有する)ダントロレンの心不全・重症不整脈に対する有効性を多施設共同二重盲検ランダム化比較試験 (RCT) により明らかにするものである。

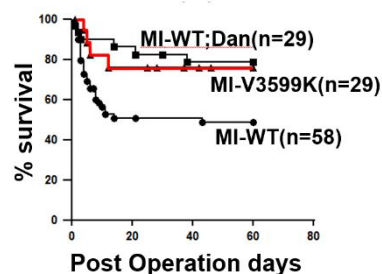
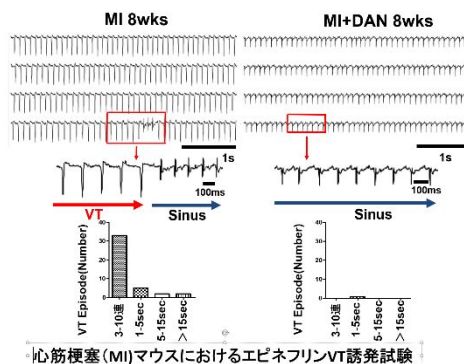
3. 研究の方法

野生型 (WT) マウスおよび前述の CaM HA マウスを用いて、左冠動脈結紮により心筋梗塞 (MI) を作成した後、左室機能、心筋細胞収縮能、Ca²⁺放出能、RyR2-CaM 連関、心肥大シグナル伝達、催不整脈性、生存率を解析することにより、RyR2-CaM 連関障害の心不全・心肥大・致死的不整脈に及ぼす決定的役割を解明する。さらに CaM like domain に変異を持ち CaM が常時解離したモデルである CPVT 型 N4103K KI マウスにおいて TAC, MI 作成が WT マウスに比べ逆に心機能を悪化させるか否かについても検討する。さらに多施設共同二重盲検ランダム化比較試験 (RCT) において、RyR2 に対する CaM の親和性を高め RyR2 を安定化するダントロレンの心不全・重症不整脈への臨床的効果を検討する。

4. 研究成果

後天的要因 (圧負荷、心筋梗塞) に伴う心不全、心肥大、致死的不整脈の発症を RyR2 からの CaM 解離抑制により阻止しうるかの検証: a) 胸部大動脈狭窄 (TAC) による慢性圧負荷あるいは b) LAD 結紮による心筋梗塞 (MI) 負荷をマウスに適用し、左室機能、心筋細胞収縮能、Ca²⁺放出能、RyR2-CaM 連関、心肥大シグナル伝達、催不整脈性、生存率を解析する。その際、(RyR2 V3599K KI による) 遺伝的および (ダントロレンによる) 薬理的な CaM 解離抑制の、心機能・催不整脈性・予後に及ぼす効果を検討する。

- (1) MI マウスモデル: WT マウスに対するダントロレン慢性投与群 (MI-WT+DAN)、RyR2 V3599K 群 (MI-V3599K) とともに、MI 作成後にみられるカテコラミン負荷誘発性の心室頻拍は生じず、左室リモデリング、心筋細胞肥大も抑制され、予後は著明に改善した。



ダントロレン慢性投与およびV3599K変異の生存率への影響

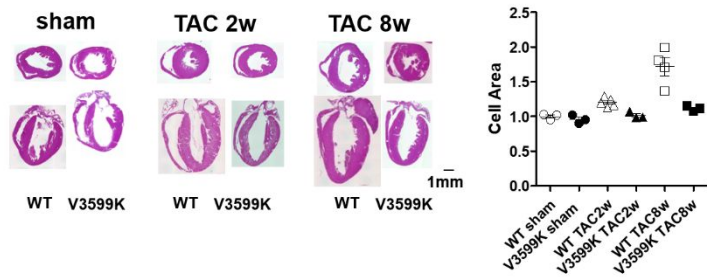
(2) TAC マウスモデル： RyR2 V3599K KI マウスでは TAC による心拡大、心肥大がほぼ完全に抑制されていた。さらに、WT マウスでは、TAC 2 週後の早期から CaM が RyR2 から解離しているのに比し RyR2 V3599K KI マウスでは CaM 解離が抑制されていた。興味深いことに WT マウスでは CaM 解離に伴い CaM が核内に移行していたが、RyR2 V3599K KI マウスでは抑制されていた。

「CaM 解離 Ca²⁺漏出」が心肥大発現につながる機序の解明：

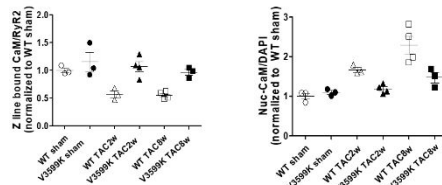
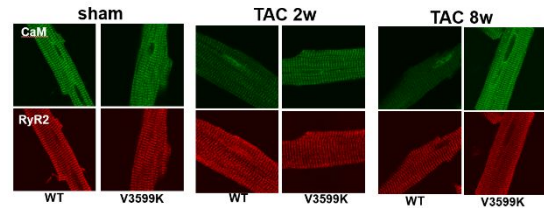
単離心筋細胞に対して収縮 (Ca²⁺放出) 期：Ps、拡張 (Ca²⁺取り込み) 期：Pd の各時相で選択的圧負荷 (200mmHg) が可能な密閉培養チャンバーを独自に作成し、「圧負荷が直接心筋細胞に作用して Ca²⁺解離 Ca²⁺漏出を介して肥大のスイッチがはいる」との仮説を検証する。この際、収縮の影響を除外するため、収縮阻害薬の 2, 3-butanedione monoxime (BDM) を添加し、無収縮下で Ca²⁺ transient のみ生じる状況で実験を行い、以下、 を検証する。

圧負荷が CaM 解離 Ca²⁺漏出を引き起こすか？：WT マウスでは Ca²⁺放出期の圧負荷 (Ps) により活性酸素種 (ROS) が増大し (DCFH-DA:2', 7'-Dichlorodihydrofluorescein diacetate にて測定) RyR2 からの CaM の解離および核内移行と Ca²⁺ spark が認められ、Ca²⁺ 取り込み期の圧負荷 (Pd) では認められなかった。またこれらの異常は、抗酸化薬:N-acetylcysteine (NAC) またはダントロレンの添加で抑制され、RyR2 V3599K KI マウスでは薬剤を添加せずとも抑制されていた。これらの結果から「収縮 (Ca²⁺ 放出) 期の圧負荷 細胞内酸化ストレス増大 CaM 解離 Ca²⁺ 漏出」という経路が示唆された。

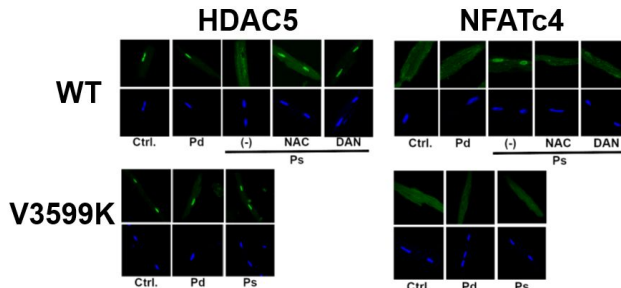
ダントロレンの心不全・重症不整脈に対する有効性を証明する多施設共同二



V3599K変異のTAC後左室リモデリング・心筋細胞肥大への影響
V3599KマウスではTAC後の左室肥大および心筋細胞肥大が抑制された



V3599K変異のTAC後RyR2からのCaM解離に及ぼす効果
WTマウスではTAC後にRyR2からCaMは解離し核内移行したが、V3599Kマウスでは抑制されていた。



心筋細胞に対する(収縮期:Psまたは拡張期:Pd)圧負荷時の心肥大シグナル(HDAC5,NFATc4)に及ぼすV3599K変異の効果

WT細胞では(拡張期ではなく)収縮期圧負荷時にのみHDAC5の核外移行、NFATc4の核内移行が生じ、NACまたはダントロレンの添加により抑制された。V3599K細胞ではこれらの心肥大シグナルは抑制された。各上段:HDAC5またはNFATc4、各下段:DAPIによる核染色



ダントロレンの心不全・重症不整脈に対する有効性を証明する多施設共同二重盲検ランダム化比較試験 (SHO-IN trial)



重盲検ランダム化比較試験 (SHO-IN trial): まず研究代表者らは、十分量の遮断薬およびアミオダロンが投与された後も持続性心室頻拍が頻発する連続9症例中8例で心室頻拍の停止を確認した (UMIN005200 (New England Journal of Medicine, revise 中)。この臨床経験に基づき、ダントロレンの心不全・重症不整脈に対する有

効性を証明する多施設共同二重盲検ランダム化比較試験 (SHO-IN trial; 300 症例) (デザイン論文: Journal of Cardiology, in press) が進行中であり 2019 年 10 月現在、約 150 例が登録されている。対象は左室駆出率が 40% 未満で、BNP150 以上または 1 年以内の持続性 VT または VF の既往のある収縮不全患者であり、主要評価項目は死亡、致死的な不整脈 (持続性 VT, VF) または心不全増悪による入院である (複合エンドポイント)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Sufu-Shimizu Y, Okuda S, Kato T, Nishimura S, Uchinoumi H, Oda T, Kobayashi S, Yamamoto T, Yano M.	4. 巻 524
2. 論文標題 Stabilizing cardiac ryanodine receptor prevents the development of cardiac dysfunction and lethal arrhythmia in Ca ²⁺ /calmodulin-dependent protein kinase II c transgenic mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 431-438
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.01.107	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hamada Y, Yamamoto T, Nakamura Y, Sufu-Shimizu Y, Nanno T, Fukuda M, Ono M, Oda T, Okuda S, Ueyama T, Kobayashi S, Yano M.	4. 巻 21
2. 論文標題 G790del mutation in DSC2 alone is insufficient to develop the pathogenesis of ARVC in a mouse model.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep	6. 最初と最後の頁 100711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2019.100711	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kajii T, Kobayashi S, Shiba S, Fujii S, Tamitani M, Kohno M, Nakamura Y, Nanno T, Kato T, Okuda S, Uchinoumi H, Oda T, Yamamoto T, Yano M.	4. 巻 521
2. 論文標題 Dantrolene prevents ventricular tachycardia by stabilizing the ryanodine receptor in pressure-overload induced failing hearts.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 57-63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.10.071	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nakamura Y, Yamamoto T, Kobayashi S, Tamitani M, Hamada Y, Fukui G, Xu X, Nishimura S, Kato T, Uchinoumi H, Oda T, Okuda S, Yano M.	4. 巻 4
2. 論文標題 Ryanodine receptor-bound calmodulin is essential to protect against catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 126112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.126112.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishimura S, Yamamoto T, Nakamura Y, Kohno M, Hamada Y, Sufu Y, Fukui G, Nanno T, Ishiguchi H, Kato T, Xu X, Ono M, Oda T, Okuda S, Kobayashi S, Yano M.	4. 巻 15
2. 論文標題 Mutation-linked, excessively tight interaction between the calmodulin binding domain and the C-terminal domain of the cardiac ryanodine receptor as a novel cause of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heart Rhythm	6. 最初と最後の頁 905-914
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2018.02.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oda T, Yamamoto T, Kato T, Uchinoumi H, Fukui G, Hamada Y, Nanno T, Ishiguchi H, Nakamura Y, Okamoto Y, Kono M, Okuda S, Kobayashi S, Bers DM, Yano M	4. 巻 125
2. 論文標題 Nuclear translocation of calmodulin in pathological cardiac hypertrophy originates from ryanodine receptor bound calmodulin	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Mol Cell Cardiol	6. 最初と最後の頁 87-97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yjmcc.2018.10.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Okuda Shinichi, Sufu-Shimizu Yoko, Kato Takayoshi, Fukuda Masakazu, Nishimura Shigehiko, Oda Tetsuro, Kobayashi Shigeki, Yamamoto Takeshi, Morimoto Sachio, Yano Masafumi	4. 巻 496
2. 論文標題 CaMKII-mediated phosphorylation of RyR2 plays a crucial role in aberrant Ca ²⁺ release as an arrhythmogenic substrate in cardiac troponin T-related familial hypertrophic cardiomyopathy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1250 ~ 1256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.01.181	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato Takayoshi, Yamamoto Takeshi, Nakamura Yoshihide et.al	4. 巻 14
2. 論文標題 Correction of impaired calmodulin binding to RyR2 as a novel therapy for lethal arrhythmia in the pressure-overloaded heart failure	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Heart Rhythm	6. 最初と最後の頁 120 ~ 127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2016.10.019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshiga Yasuhiro, Shimizu Akihiko, Ueyama Takeshi, Ono Makoto, Fukuda Masakazu, Fumimoto Tomoko, Ishiguchi Hironori, Omuro Takuya, Kobayashi Shigeki, Yano Masafumi	4. 巻 72
2. 論文標題 Strict sequential catheter ablation strategy targeting the pulmonary veins and superior vena cava for persistent atrial fibrillation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 128-134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2018.01.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishiguchi Hironori, Kobayashi Shigeki, Myoren Takeki, Kohno Michiaki, Nanno Takuma, Murakami Wakako, Oda Seiko, Oishi Keishi, Okuda Shinichi, Okada Munemasa, Suga Kazuyoshi, Yano Masafumi	4. 巻 10
2. 論文標題 Urinary 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine as a Myocardial Oxidative Stress Marker Is Associated With Ventricular Tachycardia in Patients With Active Cardiac Sarcoidosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Circulation: Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 e006764
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCIMAGING.117.006764	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujimura Tatsuhiro, Okamura Takayuki, Tateishi Hiroki, Nakamura Takeshi, Yamada Jutarō, Oda Tetsuro, Mochizuki Mamoru, Nishimura Shigehiko, Nishimura Takashi, Yano Masafumi	4. 巻 -
2. 論文標題 Serial changes in the side-branch ostial area after main-vessel stenting with kissing balloon inflation for coronary bifurcation lesions, assessed by 3D optical coherence tomography	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 European Heart Journal - Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjci/jex213	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ueyama Takeshi, Shimizu Akihiko, Yoshiga Yasuhiro, Ono Makoto, Fumimoto Tomoko, Yano Masafumi	4. 巻 3
2. 論文標題 Macroreentrant form of an adenosine 5'-triphosphate sensitive atrial tachycardia arising from the vicinity of the atrioventricular node involving the tricuspid and mitral annuli as its reentrant circuit	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 HeartRhythm Case Reports	6. 最初と最後の頁 289 ~ 293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrcr.2017.03.001	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Yoko Sufu-Shimizu, Shinichi Okuda, Yoko Okamoto, Takayoshi Kato, Hitoshi Uchinoumi, Tetsuro Oda, Shigeki Kobayashi, Takeshi Yamamoto, Masafumi Yano
2. 発表標題 Stabilization of CaMKII-phosphorylated RyR2 By Dantrolene Prevents the Development of Age-related Cardiomyopathy in CaMKII c Transgenic Mice
3. 学会等名 AHA Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hitoshi Uchinoumi, Xiaoqiong Dong, Ivanita Stefanon, Mena Said, Rogerio Faustino, Razvan L Cornea, Univ of Minnesota, Xander H.t. Wehrens, Takeshi Yamamoto, Masafumi Yano, Donald M Bers
2. 発表標題 The Difference of Calmodulin-Ryanodine Receptor Affinity Between N-terminal, Central and C-terminal RyR2-CPVT Knock-in Mice
3. 学会等名 AHA Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshihide Nakamura, Takeshi Yamamoto, Shigeki Kobayashi, Masaki Tamitani, Yoriomi Hamada, Go Fukui, Xiaojuan Xu, Shigehiko Nishimura, Takayoshi Kato, Hitoshi Uchinoumi, Tetsuro Oda, Shinichi Okuda, Masafumi Yano
2. 発表標題 Critical Role of Ryanodine Receptor Bound Calmodulin to Prevent Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia
3. 学会等名 AHA BCVS 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoko Sufu, Shinichi Okuda, Yoko Okamoto, Tetsuro Oda, Shigeki Kobayashi, Takeshi Yamamoto, Masafumi Yano
2. 発表標題 Stabilization of CaMKII-phosphorylated RyR2 Prevents the Development of Age-related Car-diomyopathy Caused by Transgenic CaMKII c Overexpression
3. 学会等名 第82回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshihide Nakamura, Takeshi Yamamoto, Go Fukui, Hironori Ishiguchi, Hitoshi Uchinoumi, Tetsuro Oda, Shinichi Okuda, Shigeki Kobayashi, Masafumi Yano
2. 発表標題 Dantrolene Prevents Right Ventricular Hypertrophy without Reducing Pulmonary Arterial Pressure in Monocrotaline-Induced PAH in Mice
3. 学会等名 第82回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Michiaki Kono, Shigeki Kobayashi, Toshiro Kajii, Takuma Nanno, Hironori Ishiguchi, Hitoshi Uchinoumi, Tetsuro Oda, Shinichi Okuda, Takeshi Yamamoto, Masafumi Yano
2. 発表標題 Ryanodine Receptor Targeting Therapy Inhibits Cardiomyocyte Hypertrophy and Relaxation Impairment in the Compensated Pressure-Overloaded Heart
3. 学会等名 第82回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoko S Shimizu, Shinichi Okuda, Yoko Okamoto, Shigehiko Nishimura, Takayoshi Kato, Tetsuro Oda, Shigeki Kobayashi, Takeshi Yamamoto and Masafumi Yano
2. 発表標題 Stabilization of Camkii-Phosphorylated Ryr2 by Dantrolene Prevents the Development of Age-Related Cardiomyopathy Caused by Camkii C Overexpression
3. 学会等名 90th Scientific Session of American Heart Association (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hitoshi Uchinoumi, Ivanita Stefanon, Yi Yang, Mena Said, Xiaoqiong Dong, Rogerio Faustino, Jose L Puglisi, Ye Chen-Izu, Razvan L Cornea, Xander H Wehrens, Wayne S Chen, Takeshi Yamamoto, Yano Masafumi and Donald M Bers
2. 発表標題 Channel Pore Mutation of RyR2 Cause Calcium Leak Independent of FKBP12.6-RyR2 and Calmodulin-RyR2 Affinity in R4496C/+ Knock-in Mouse
3. 学会等名 90th Scientific Session of American Heart Association (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Go Fukui, Takeshi Yamamoto, Michiaki Kono, Yoshihide Nakamura, Takuma Nanno, Yoriomi Hamada, Yoko Sufu, Hironori Ishiguchi, Shigehiko Nishimura, Hitoshi Uchinomi, Tetsuro Oda, Shinichi Okuda, Shigeki Kobayashi and Masafumi Yano
2. 発表標題 Effect of Site Dependent RyR Stabilizers; a Clue to Trace a Signal Transmission Pathway Inside the RyR Molecule
3. 学会等名 90th Scientific Session of American Heart Association (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshihide Nakamura, Takeshi Yamamoto, Michiaki kono, Yoriomi Hamada, Go Fukui, Yoko Sufu, Takuma Nanno, Hironori Ishiguchi, Shigehiko Nishimura, Tetsuro Oda, Shinichi Okuda, Shigeki Kobayashi, Masafumi Yano
2. 発表標題 Dantrolene Prevents Right Ventricular Hypertrophy Without Reducing Pulmonary Arterial Pressure In Monocrotaline-induced PAH In Mice
3. 学会等名 90th Scientific Session of American Heart Association (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	小田 哲郎 (ODA Tetsuro) (40569290)	山口大学・医学部附属病院・助教 (15501)	
研究分担者	山本 健 (YAMAMOTO Takeshi) (50363122)	山口大学・大学院医学系研究科・教授 (15501)	
研究分担者	小林 茂樹 (KOBAYASHI Shigeki) (90397993)	山口大学・大学院医学系研究科・准教授 (15501)	