

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：11101

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15875

研究課題名(和文)冠攣縮性狭心症における新たな機序解明：細胞内シグナル伝達物質 アレスチンの役割

研究課題名(英文)A new mechanism of coronary spastic angina: Possible role of beta-arrestin

研究代表者

花田 賢二 (Hanada, Kenji)

弘前大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：90632993

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：冠攣縮性狭心症の発症機序を解明するため、血管平滑筋細胞における、アレスチンの役割に焦点をあてて研究を行った。アレスチン1をノックダウンした血管平滑筋細胞では、冠攣縮を誘発する物質、アセチルコリンに対する細胞内のカルシウム濃度の上昇が亢進していた(一般に細胞内カルシウム濃度の上昇は平滑筋の収縮を亢進させる)。逆に、アレスチンを過剰発現させた場合、アセチルコリンに対する細胞内カルシウム濃度の上昇が低下した。以上より、アレスチン1は冠攣縮に対して抑制的に作用している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

冠攣縮性狭心症は日本人に多い疾患で、典型的には朝方の安静時胸痛を特徴とし、時に若年性の突然死の原因となる。冠拡張薬の内服により症状が改善することが多いが、少なからず難治例も存在し、対症療法であるため、内服薬を中断すると再発する。また、病因も未だ解明されていない。今回、我々は冠攣縮性狭心症の発症機序にアレスチンが関与している可能性を明らかにした。この疾患におけるアレスチンの役割が解明されることによって、将来的には新薬の開発の一助となる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the mechanism of coronary spastic angina, we focused on the role of beta-arrestin on vascular smooth muscle cells. The increase of intracellular calcium concentration in response to acetylcholine, an inducer of coronary spasm, was enhanced by beta-arrestin 1 knockdown (the concentration of intracellular calcium is commonly correlated with the strength of smooth muscle cell contraction). In contrast, overexpression of beta-arrestin 1 reduced the enhancement of intracellular calcium concentration in response to acetylcholine. Thus, beta-arrestin 1 may have inhibitory effect for coronary spasm.

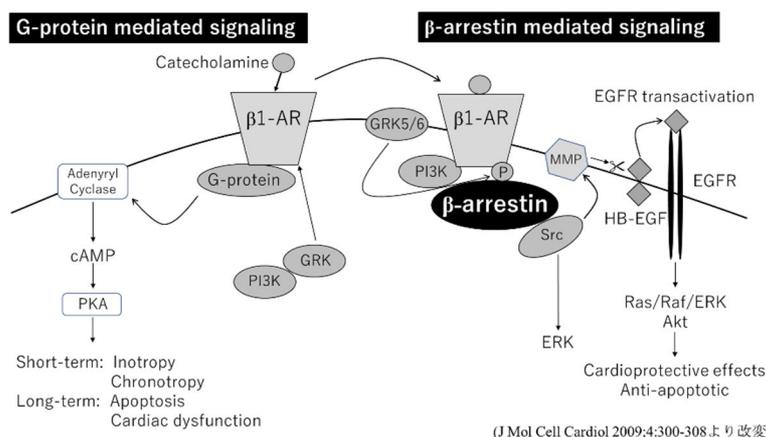
研究分野：循環器内科学

キーワード：冠攣縮性狭心症 アレスチン

1. 研究開始当初の背景

冠攣縮性狭心症は日本人に多い疾患で、典型的には朝方の安静時胸痛を特徴とし、時に若年性の突然死の原因となる。冠拡張薬の内服により症状が改善することが多いが、少なからず難治例も存在し、対症療法であるため、内服薬を中断すると再発する。また、病因も未だ解明されていない。我々は phospholipase C (PLC) 1 の活性が冠攣縮性狭心症患者で亢進していることを発見し(J Am Coll Cardiol 2000;36:1847-1852)、近年、PLC 1 の活性亢進マウスにおいて、冠攣縮性狭心症の診断に使用されるエルゴメトリンの投与によって冠攣縮が惹起されることを発見した(Circulation 2012;125:1027-1036)。その機序として、血管平滑筋細胞におけるカルシウム流入が亢進していることを世界で初めて報告した。

アレスチンは、7回膜貫通型 G タンパク共役受容体(G-protein coupled receptor, GPCR)のリサイクリングに介在する分子として発見されたが、近年、下図のように G-protein とは別の独自のシグナル伝達経路に不可欠な役割を果たしていることが発見され、精力的に研究されている。GPCR に Agonist が結合すると、古典的には対応する G-protein が活性化されることに引き続いて Second messenger が増加し、様々な細胞内シグナル伝達分子が活性化され、生理作用をもたらす。(右図、左の経路)。と同時に、G-protein とは別の独立したシグナル伝達経路(右図、右の経路)も活性化され、

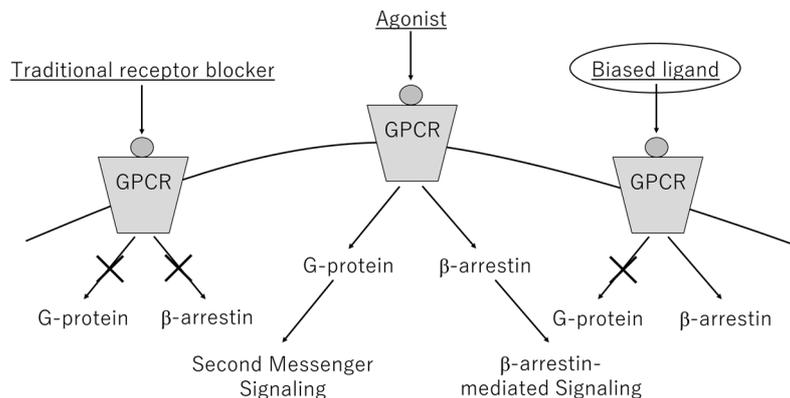


アレスチン、Src、Matrix metalloproteinase (MMP)、Epidermal growth factor receptor (EGFR) の活性化を介して様々な生理的作用をもたらす。例えば、 β_1 -Adrenergic receptor (β_1 AR)においては、Agonist (カテコラミン)が受容体に結合すると、Gs が Adenylyl cyclase を活性化し、cAMP の増加を介して Protein kinase A を活性化させることにより、短期的には心収縮力の増強や心拍数の増加をもたらすが(J Mol Cell Cardiol 2009;4:300-308)、慢性的な刺激は心収縮力の低下や心拡大、アポトーシスをもたらす。一方、 β_1 AR に対する Agonist の結合は、Gs だけではなく、GPCR kinase (GRK) 5、6 を介して アレスチンを GPCR に結合させることにより、Src、MMP を介して EGFR を活性化させ、心保護作用、抗アポトーシス作用を発揮することが報告されている。また、アンジオテンシン II (AngII) type 1a receptor (AT1R)においても、同様の アレスチン依存性のシグナル伝達経路が存在し、その活性化は、抗アポトーシス作用や心筋収縮増強作用を有することが報告されている。このように、アレスチンはその独自のシグナル伝達経路を介して様々な GPCR において様々な生理的、病的な作用を有していることが報告され、現在も世界中で研究が進められている。しかしながら、冠攣縮性狭心症の発症機序に重要な役割を果たしているアセチルコリン M3 受容体において、アレスチンが細胞内シグナル伝達や、カルシウムシグナリングにどのような作用、役割を持っているのか、明らかにされていない。

2. 研究の目的

そこで、我々は、アセチルコリン M3 受容体における アレスチンの役割に焦点を当て、その細胞内シグナル伝達機構や、細胞内カルシウムシグナリングの解明を本研究の目的として本研究を行った。次頁図のように GPCR に対する Agonist には、G-protein と アレスチン、どちらの経路も活性化させるものだけではなく、G-protein の経路は阻害しながら、アレスチンの経路のみを活性化させる Agonist(Biased agonist)が存在し、AT1R における TRV120027 は、G-protein を活性化させずに アレスチンの経路のみを活性化させ、心収縮力を増強させて末

梢血管抵抗を減らす作用が明らかになっており、心不全治療薬として現在試験が進行中である。(J Mol Cell Cardiol 2009;4:300-308)。アセチルコリン M3 受容体における アレスチンの役割が明らかとなれば、このような Biased agonist、あるいは Biased antagonist を開発することによって、冠攣縮性狭心症に対する新しい薬剤の開発につながることも期待される。これは、今までとは違う機序の冠攣縮性狭心症に対する治療薬の開発を意味し、今まで冠拡張薬の投与による対症療法しかなかった治療に新たな一石を投じることになり、また一部の難治性の患者の突然死のリスクを減らすことができる可能性があるということからも、非常に有意義であると考えられる。



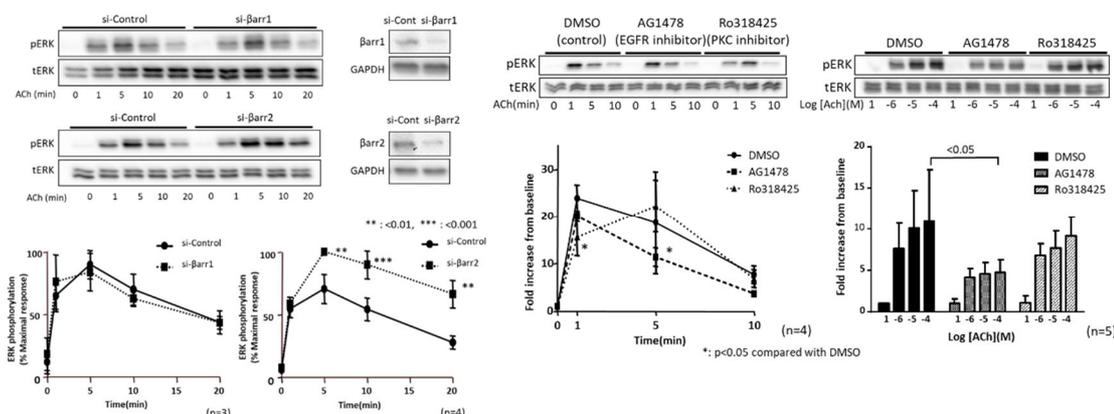
冠攣縮性狭心症に対する新しい薬剤の開発につながることも期待される。これは、今までとは違う機序の冠攣縮性狭心症に対する治療薬の開発を意味し、今まで冠拡張薬の投与による対症療法しかなかった治療に新たな一石を投じることになり、また一部の難治性の患者の突然死のリスクを減らすことができる可能性があるということからも、非常に有意義であると考えられる。

3. 研究の方法

- 1) まずは preliminary study として HEK293 細胞を使用し、siRNA を用いて アレスチン 1 または アレスチン 2 をノックダウンし、アセチルコリン(1mM)に対する細胞内カルシウム濃度の上昇を Fura-2 を用いて測定し、コントロール siRNA と比較した。また、アセチルコリンによる Extracellular-related kinase 1/2 (ERK)のリン酸化が、アレスチン 1 または アレスチン 2 のノックダウンにより影響されるかどうか、ウエスタンブロット法を用いて比較検討した。さらに、EGFR 阻害薬 AG1478、Protein kinase C(PKC)阻害薬 Ro318425 での前投与の影響についても比較検討した。
- 2) HEK293 細胞に GFP が付加された EGFR のプラスミドをトランスフェクションし、アセチルコリンで刺激して EGFR が transactivation されるかどうか、その細胞内局在を蛍光顕微鏡を用いて検討した。
- 3) 野生型のマウスの大動脈から単離培養した血管平滑筋細胞(Passage 2-3)を用いて、アレスチン 1 または アレスチン 2 のノックダウンが、アセチルコリン刺激(1mM)による細胞内カルシウム濃度にどのような影響を与えるのか、検討した。また、カルシウムフリーのバッファー、あるいはカルシウムチャンネル拮抗薬ジルチアゼムを含んだバッファーでも同様に測定を行った。さらに、アレスチン 1 のプラスミドを血管平滑筋細胞にトランスフェクションし、同様に細胞内カルシウム濃度の測定を行った。
- 4) 上記 3) の血管平滑筋細胞をアセチルコリンで刺激し、Myosin light chain(MLC)および Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II(CaMKII)のリン酸化を、ウエスタンブロット法を用いて検討した。

4. 研究成果

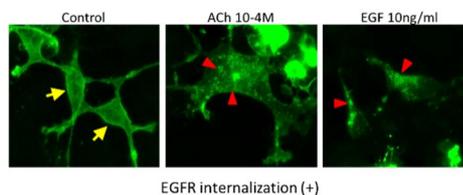
- 1) HEK293 細胞では、アレスチン 1 のノックダウンによりアセチルコリンに対する細胞内カルシウムの上昇がコントロールと比較して亢進していた。一方、アレスチン 2 のノックダウンでは細胞内カルシウム濃度への影響はなかった。また、下図のように Mitogen-activated



protein kinase のひとつである ERK のリン酸化が アレスチン 2 のノックダウンによって

亢進するのに対して、 アレスチン1のノックダウン

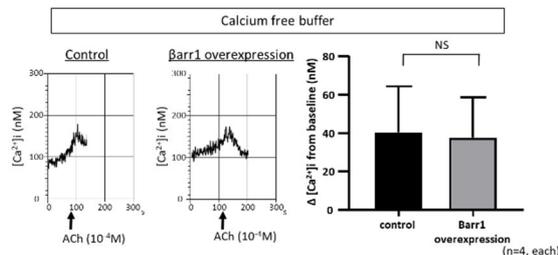
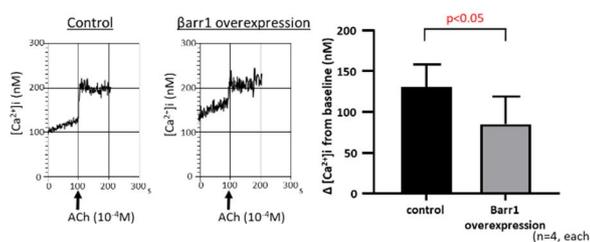
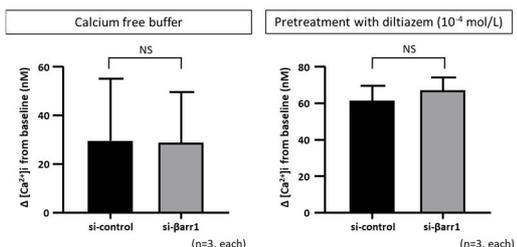
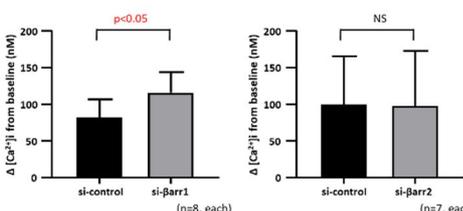
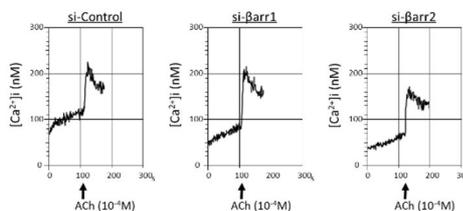
ンでは ERK のリン酸化への効果は認めなかった。AG1478(EGFR inhibitor)、および Ro318428(PKC inhibitor)の前投与によって、アセチルコリンによる ERK のリン酸化が抑制された。さらに、蛍光顕微鏡を用いた検討では、EGFR は Epidermal growth factor の刺激のみならず、アセチルコリン刺激によっても、活性化されて細胞膜から細胞内へ局在変化することを発見した。以上より、 アレスチンは HEK293 細胞においてアセチルコリンによる細胞内カルシウム濃度の調整に関与していることが示唆された。また、EGFR は AR や AT1R においては アレスチンの下流シグナルであり、カテコラミンや AngII によって transactivate される。アセチルコリン受容体においても、EGFR はアセチルコリンによって transactivate され、細胞内シグナル伝達やカルシウムシグナリングに関与している可能性が示唆された。



- 2) 次に、野生型マウスの大動脈から単離培養した血管平滑筋細胞を用いて実験を行った。 アレスチン 1 のノックダウンにより、アセチルコリンによる細胞内カルシウム濃度の上昇 (baseline からの増加分)が、コントロールと比較して有意に亢進していた。一方で、 -アレスチン 2 のノックダウンにおいては、コントロールと差を認めなかった。

アレスチン 1 のノックダウンによる細胞内カルシウム濃度上昇の亢進の機序を検討するため、細胞内カルシウム濃度の測定を、カルシウムを含まないバッファー、およびジルチアゼムの前投与下において行った。 アレスチン 1 のノックダウンによる細胞内カルシウム濃度上昇の亢進は、カルシウムを含まないバッファー、あるいはジルチアゼムの前投与下では消失した。これらの結果から、 アレスチン 1 のノックダウンにより、カルシウムチャネルを介した細胞外からのカルシウム流入が亢進することがアセチルコリンによる細胞内カルシウム濃度上昇の亢進の機序であることが示唆された。

-アレスチン 1 のプラスミドを血管平滑筋細胞にトランスフェクションして過剰発現させ、アセチルコリンで刺激して細胞内カルシウム濃度を測定した。ノックダウンとは反対に、アセチルコリンに対する細胞内カルシウム濃度の上昇がコントロールと比較して有意に抑制された。この抑制は、カルシウムを含まないバッファーにおいては消失した。



- 3) 次に、 アレスチン 1 のノックダウンによる細胞内カルシウム濃度上昇の亢進の機序を検討するため、野生型マウスの大動脈から単離培養した血管平滑筋細胞をアセチルコリンで刺激し、 アレスチン 1 のノックダウンによる MLC および CaMKII のリン酸化に対する効果をウエスタンブロット法を用いて検討した。アセチルコリンによる MLC および CaMKII のリン酸化は、 アレスチン 1 のノックダウンとコントロールとの間に有意な差を認めなかった。

- 4) 以上の結果より、 アレスチンはアセチルコリンによる細胞内カルシウム濃度の調整に重要な役割を果たしており、細胞膜カルシウムチャネルを介した細胞内へのカルシウム流入に対して抑制的に働いていることが示唆された。続いて、in vivo の系において、 アレスチン 1 または アレスチン 2 のノックアウトマウスに対してアセチルコリン、またはエルゴノビ

ンを投与して、冠攣縮が誘発されるかどうかを検討する予定であった。しかし、ノックアウトマウスを譲渡していただく予定であったアメリカ合衆国における新型コロナウイルス感染症の拡大に加えて、その後当施設の動物実験施設が改修工事となり、検疫室が使用できずマウスをアメリカの研究室から搬入することができなかった。

- 5) 冠攣縮性狭心症患者において、アレスチン1またはアレスチン2の遺伝子変異を認めるかどうか、遺伝子配列を解析することによって検討したが、正常対照と比較して有意なアミノ酸配列の変異を伴う遺伝子変異は認めなかった。ただ、他の要因によるアレスチンの発現の変化や下流シグナルへの関与の可能性もあり、アレスチンの冠攣縮性狭心症の病態における関与を否定するものではないと考えられる。
- 6) 前述のとおり、アレスチンは様々なGPCRにおいて生理的、病的な作用を有することが報告されている。本研究においては、*in vivo*の系では検討することができなかったものの、アレスチンはアセチルコリン受容体における細胞内カルシウムシグナリングを介して冠攣縮性狭心症の病態に関与している可能性が示唆された。アセチルコリンは冠攣縮性狭心症の診断に一般的に使用されている薬剤であり、正常冠動脈では内皮細胞からの一酸化窒素(NO)の産生を介して血管平滑筋を弛緩させ、冠動脈を拡張させる。一方で、冠攣縮性狭心症患者では、冠攣縮を惹起して胸痛発作を引き起こす。その機序として、アセチルコリンによる血管平滑筋細胞の収縮亢進に加えて、内皮細胞障害によるNO分泌の低下が報告されている。今後、血管平滑筋細胞のアセチルコリン受容体の細胞内カルシウムシグナリングにおけるアレスチンの関与の詳細な機序についてさらなる検討が必要であると同時に、血管内皮細胞のアセチルコリン受容体においてもアレスチンがNO分泌に関与している可能性も考えられ、内皮細胞における役割についても同時に検討していく必要がある。また、アレスチンノックアウトマウスが搬入され次第、冠攣縮の誘発の有無についても検討する必要がある。
- 7) 現在まで、冠攣縮性狭心症の病態にアレスチンが関与していることを示した報告はない。冠攣縮性狭心症は日本人に多く、循環器内科領域では日常診療で対応する頻度も高い。この疾患におけるアレスチンの役割を解明することによって、将来的には新薬の開発の一助となる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Masato Narita, Kenji Hanada, Yosuke Kawamura, Hiroaki Ichikawa, Shuntaro Sakai, Yoshikazu Yokono, Maiko Senoo, Noritomo Narita, Michiko Shimada, Tomohiro Osanai, Ken Okumura, Hirofumi Tomita	4. 巻 -
2. 論文標題 Rivaroxaban attenuates cardiac hypertrophy via inhibition of protease-activated receptor-2 signaling in renin-overexpressing hypertensive mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension Research	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） なし	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 Ishida Yuji, Kitayama Kazutaka, Hanada Kenji, Shibutani Shuji, Nishizaki Kimitaka, Kinjo Takahiko, Endo Tomohide, Suzuki Akiko, Tateyama Shunta, Nishizaki Fumie, Sukekawa Takanori, Tanaka Makoto, Osanai Tomohiro, Okumura Ken, Tomita Hirofumi	4. 巻 -
2. 論文標題 Diltiazem inhibits coronary spasm via inhibition of Cav1.2 phosphorylation and protein kinase C activation in a mouse model of coronary spastic angina	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Heart Journal	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） なし	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 Yokono Yoshikazu, Hanada Kenji, Narita Masato, Tatara Yota, Kawamura Yousuke, Miura Naotake, Kitayama Kazutaka, Nakata Masamichi, Nozaka Masashi, Kato Tomo, Kudo Natsumi, Tsushima Michiko, Toyama Yuichi, Itoh Ken, Tomita Hirofumi	4. 巻 9
2. 論文標題 Blockade of PAR 1 Signaling Attenuates Cardiac Hypertrophy and Fibrosis in Renin Overexpressing Hypertensive Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e015616
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/JAHA.119.015616	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 Kudo Natsumi, Hanada Kenji, Kawamura Yosuke, Nakata Masamichi, Nozaka Masashi, Kitayama Kazutaka, Miura Naotake, Tanaka Makoto, Osanai Tomohiro, Tomita Hirofumi.	4. 巻 70
2. 論文標題 Mutational analysis of -arrestin in Japanese patients with coronary spastic angina.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hirosaki Medical Journal	6. 最初と最後の頁 148-155
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Tanaka Makoto, Osanai Tomohiro, Homma Yoshimi, Hanada Kenji, Okumura Ken, Tomita Hirofumi	4. 巻 1
2. 論文標題 IQGAP1 activates PLC 1 by direct binding and moving along microtubule with DLC 1 to cell surface	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FASEB BioAdvances	6. 最初と最後の頁 465 ~ 480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fba.2019-00020	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 Narita Noritomo, Hanada Kenji, Senoo Maiko, Kato Tomo, Kudo Natsumi, Yokono Yoshikazu, Tsushima Michiko, Toyama Yuichi, Narita Masato, Tomita Hirofumi	4. 巻 69
2. 論文標題 Involvement of β -arrestin in endothelin receptor signaling: a possible role in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hirosaki Medical Journal	6. 最初と最後の頁 146-154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 北山 和敬, 三浦 尚武, 奈川 大輝, 濱舘 美里, 川村 陽介, 中田 真道, 野坂 匡史, 花田 賢二, 富田 泰史
2. 発表標題 Carvedilol Suppresses Coronary Spasm in A-kinase Anchoring Protein 150 Knockout Mice: Possible Role of CaMKII in Coronary Spastic Angina
3. 学会等名 第 85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野坂匡史, 花田 賢二, 川村 陽介, 中田 真道, 北山 和敬, 三浦 尚武, 濱舘 美里, 奈川 大輝, 長内 智宏, 富田 泰史
2. 発表標題 Effect of Non-selective β -adrenergic Receptor Blocker Carvedilol for Coronary Spasm
3. 学会等名 第 85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川村陽介, 花田 賢二, 島田 美智子, 酒井 峻太郎, 鹿内 駿, 山崎 堅, 北山 和敬, 奈川 大輝, 濱舘 美里, 三浦 尚武, 野坂 匡史, 中田 真道, 長内 智宏, 富田 泰史
2. 発表標題 Possible Protective Effects of SGLT2 Inhibitor Empagliflozin on Renal Impairment in Renin-overexpressing Hypertensive Transgenic Mice
3. 学会等名 第 8 5回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshihiro Kimura, Natsumi Yamada, Kenji Hanada, Hiroaki Ichikawa, Tomohiro Osanai, Ken Okumura, Hirofumi Tomita
2. 発表標題 p122RhoGAP/DLC-1 Overexpression Enhances Intracellular Calcium Concentration via Increase in Calcium Release From Endoplasmic Reticulum: Potential Role for Coronary Spastic Angina
3. 学会等名 第 8 5回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naotake Miura, Kenji Hanada, Shuntaro Sakai, Shun Shikanai, Shogo Hamaura, Ken Yamazaki, Kazutaka Kitayama, Misato Hamadate, Yosuke Kawamura, Masashi Nozaka, Tomohiro Osanai, Hirofumi Tomita
2. 発表標題 Differential Effects of Beta-arrestins 1 and 2 on Endothelin Receptor Signaling: Possible Role in the Pathogenesis of Pulmonary Arterial Hypertension
3. 学会等名 第 8 5回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yosuke Kawamura, Kenji Hanada, Michiko Shimada, Hirofumi Tomita
2. 発表標題 Empagliflozin Significantly Increases Urine Volume, and Decreases Systolic Blood Pressure and Body Weight in Hypertensive Ren-TG Mice.
3. 学会等名 第 8 5回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masashi Nozaka, Kenji Hanada, Hirofumi Tomita
2. 発表標題 Effect of Non-selective α -adrenergic Receptor Blocker Carvedilol for Coronary Spasm: Its Potential Therapeutic Role in Coronary Spastic Angina.
3. 学会等名 第 8 5回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Natsumi Kudo, Kenji Hanada, Yosuke Kawamura, Masamichi Nakata, Masashi Nozaka, Kazutaka Kitayama, Naotake Miura, Makoto Tanaka, Tomohiro Osanai, Hirofumi Tomita
2. 発表標題 Mutational Analysis of β -arrestin in Japanese Patients with Coronary Spastic Angina.
3. 学会等名 第 8 4 回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yokono Y, Hanada K, Narita M, Tataru Y, Kawamura Y, Miura N, Kitayama K, Nakata M, Nozaka M, Kato T, Kudo N, Tsushima M, Toyama Y, Itoh K, Tomita H.
2. 発表標題 Blockade of Protease Activated Receptor-1 Signaling Attenuates Cardiac Hypertrophy and Fibrosis in Renin- Overexpressing Hypertensive Mice.
3. 学会等名 第 8 4 回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Narita M, Hanada K, Yokono Y, Senoo M, Narita N, Kudo N, Kato T, Nozaka M, Kawamura Y, Tanaka M, Shimada M, Osanai T, Okumura K, Tomita H.
2. 発表標題 Inhibitory Effects of Rivaroxaban, a Direct Factor Xa Inhibitor, on Cardiac Hypertrophy and Fibrosis in Renin-Overexpressing Hypertensive Mice.
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Narita N, Hanada K, Kawamura Y, Nozaka M, Kato T, Kudo N, Yokono Y, Senoo M, Narita M, Tanaka M, Osanai T, Okumura K, Tomita H.
2. 発表標題 Carvedilol Suppresses Coronary Spasm in A-Kinase Anchoring Protein 150 Knockout Mice: Its Novel Therapeutic Role in Coronary Spastic Angina
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kudo N, Kimura Y, Hanada K, Kato T, Tsushima M, Toyama Y, Yokono Y, Senoo M, Narita N, Narita M, Yonekura M, Ichikawa H, Tanaka M, Osanai T, Okumura K, Tomita H.
2. 発表標題 p122RhoGAP/DLC-1 Overexpression Enhances Intracellular Calcium Concentration and Causes Coronary Spasm: Potential Role for Coronary Spastic Angina
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 工藤奈津美, 木村嘉宏, 花田賢二, 加藤朋, 對馬迪子, 外山佑一, 横野良和, 妹尾麻衣子, 成田憲紀, 成田真人, 米倉学, 市川博章, 長内智宏, 奥村謙, 富田泰史
2. 発表標題 p122RhoGAP/DLC-1 Overexpression Enhances Intracellular Calcium Concentration and Causes Coronary Spasm: Potential Role for Coronary Spastic Angina
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 妹尾麻衣子, 花田賢二, 成田真人, 成田憲紀, 加藤朋, 工藤奈津美, 横野良和, 野坂匡史, 奥村謙, 長内智宏, 富田泰史
2. 発表標題 -Arrestin 1 Negatively Regulates Intracellular Calcium Concentration in Acetylcholine M3 Receptor: Its Possible Role in Coronary Spastic Angina
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澁谷修司、遠藤知秀、西崎史恵、花田賢二、横山公章、横田貴志、富田泰史
2. 発表標題 Mutational Analysis of SUR2 Gene in Japanese Patients with Coronary Spastic Angina
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横野良和、成田真人、花田賢二、野坂匡史、加藤朋、工藤奈津美、對馬廸子、外山祐一、妹尾麻衣子、成田憲紀、米倉学、長内智宏、富田泰史
2. 発表標題 Blockade of PAR 1 Signaling Attenuates Cardiac Hypertrophy and Fibrosis in Renin Overexpressing Hypertensive Mice
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横野良和、成田真人、妹尾麻衣子、成田憲紀、米倉学、花田賢二、島田美智子、田中真実、長内智宏、富田泰史
2. 発表標題 レニン過剰発現マウスを用いたプロテアーゼ活性化受容体シグナル伝達抑制を介した心保護作用の検討
3. 学会等名 第41回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2018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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------