

令和 4 年 5 月 14 日現在

機関番号：63905

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07085

研究課題名（和文）細胞骨格との連携に着目したミトコンドリア品質異常機構の解明と慢性疾患治療への応用

研究課題名（英文）Mechanism of mitochondrial quality defects focusing on the linkage with the cytoskeleton and its application to the treatment of chronic diseases

研究代表者

西村 明幸（Nishimura, Akiyuki）

生理学研究所・生体機能調節研究領域・特任准教授

研究者番号：00457152

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）：生体のエネルギー産生を担うミトコンドリアは、常に分裂と融合を繰り返すことで自身の品質（機能）を維持している。近年、様々な慢性疾患でミトコンドリアダイナミクスの破綻（特に、異常分裂）が報告されている。我々はこれまでにDrp1-filamin A複合体を介したミトコンドリア 細胞骨格間相互作用がミトコンドリア異常分裂を誘導することを見出している。そこで今回、Drp1-filamin A複合体形成が様々な慢性疾患で共通する分子メカニズムとして機能しているかについて検討を行い、タバコ副流煙による心筋障害、筋萎縮性側索硬化症や1型糖尿病モデルマウスなどの疾患発症に関与していることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ミトコンドリアダイナミクスの破綻は様々な慢性疾患で共通して確認されることから次世代創薬標的として注目されている。今回我々は、Drp1-filamin A複合体形成を介したミトコンドリア異常分裂を抑制する既承認薬シルニジピンが筋萎縮性側索硬化症や1型糖尿病マウスの症状を改善することを見出した。また、より薬効を高めたシルニジピン誘導体の開発にも着手しており、今後これら誘導体の薬効をマウス疾患モデルで検証していくことでミトコンドリア創薬研究をさらに進めていきたい。

研究成果の概要（英文）：Mitochondria, which are responsible for energy production in living organism, maintain their own quality (function) by continuously repeating fission and fusion cycle. Recently, disruption of mitochondrial dynamics (in particular abnormal fission) has been reported in various chronic diseases. We have previously found that mitochondria-cytoskeleton interactions through Drp1-filamin A complex induce abnormal mitochondrial hyperfission. In this study, we investigated whether Drp1-filamin A complex formation is a common molecular mechanism for various chronic disease, and found that Drp1-filamin A complex is involved in the progression of diseases such as cigarette sidestream smoke-induced cardiomyocyte dysfunction, amyotrophic lateral sclerosis and type 1 diabetes mouse models.

研究分野：生理科学

キーワード：ミトコンドリア品質 慢性疾患 心疾患

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

生体のエネルギー産生を担うミトコンドリアは、常に分裂と融合を繰り返すことで自身の品質(機能)を維持している。近年、様々な慢性疾患でミトコンドリアダイナミクスの破綻(特に、異常分裂)が報告されている。これまでに、ミトコンドリア分裂を制御する因子がいくつも同定され、これらを標的とした創薬研究が展開されてきた。しかしながら生理的に重要なミトコンドリア分裂を直接阻害する創薬概念では開発は困難とも理解されつつあり、生理的なミトコンドリア分裂と病態時の異常分裂の違いに着目した研究が必要とされた。

我々は、心筋梗塞初期に起こる心筋ミトコンドリアの異常分裂に着目し、ミトコンドリア分裂促進因子 Drp1 が疾患時特異的にアクチン結合タンパク質 Filamin A と複合体を形成することでミトコンドリア異常分裂を誘導することを見出している。また、既承認薬のスクリーニングからジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の1つであるシルニジピンが Drp1-Filamin A 複合体形成を阻害することを同定し、シルニジピン投与が ALS モデルマウスや 1 型糖尿病モデルマウスの病態を改善することも見出している。このことは、Drp1-Filamin A 複合体形成を基軸としたミトコンドリア異常分裂が様々なミトコンドリア関連慢性疾患の根底にあることを示唆している。

### 2. 研究の目的

(1) 環境化学物質曝露による心筋ミトコンドリアの異常分裂と心疾患リスク上昇機構。水俣病の原因物質として知られるメチル水銀を、神経毒性を誘導する閾値容量よりも 50 倍も低い濃度で曝露することでヒトの心筋梗塞発症リスクが 2.5 倍上昇することが報告されている。我々はこれまでにメチル水銀は Drp1-Filamin A 複合体形成を促進することで心筋ミトコンドリアの異常分裂を誘導し、それが心疾患リスク上昇に関与することを明らかにしてきた。一方、タバコ副流煙曝露も心疾患を始め様々な疾患のリスクに関与することが報告されている。そこでメチル水銀曝露だけでなくタバコ副流煙曝露による心疾患リスク上昇にも Drp1-Filamin A 複合体を介したミトコンドリア品質異常が関与しているのかを解き明かすことを目的とした。

(2) 様々な慢性疾患発症における Drp1-Filamin A 複合体形成の関与。これまでに様々な慢性疾患においてミトコンドリアダイナミクスの異常が報告されている。我々は Drp1-Filamin A 複合体形成を阻害するシルニジピンが ALS や糖尿病などの慢性疾患に対しても有効性を示すことを見出している。そこで、これら慢性疾患でみられるミトコンドリアダイナミクス異常の共通基盤として Drp1-Filamin A 複合体形成が関与しているかを検証することを目的とする。また、シルニジピンのカルシウムチャネル阻害活性を欠失させ、ミトコンドリア保護作用のみを持つ新たなシルニジピン誘導体を作製し、その薬理作用も検証する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 心筋細胞の形態・機能解析

ラット新生児(2日齢)から心臓を摘出し、コラゲナーゼ処置を行うことで心筋細胞を単離した。2%血清を含む DMEM で 3 日間培養した後、各種実験に使用した。ミトコンドリア形態は Mitotracker (Thermo 社)でミトコンドリアを染色し、ミトコンドリア断片長から評価を行った。ミトコンドリア膜電位は JC-1 プローブを用いて Green/red 比から評価を行った。心筋細胞老化は SA-β-gal 染色および p53 陽性細胞数から評価を行った。心筋細胞収縮はハイスピードカメラを用いた動画撮影を行い心筋細胞の収縮弛緩速度を測定した。タバコ副流煙含有培地(CSS)は静岡県立大学の伊吹裕子教授から分与いただいた。タバコ 5 本を燃焼させた際の煙を 100 ml DMEM にバブリングトラップした溶液を 100% CSS とし、1~2%に希釈して使用した。

#### (2) 筋萎縮性側索硬化症モデルマウスを用いた機能解析

筋萎縮性側索硬化症(ALS)モデルマウスとして SOD1 G93A トランスジェニックマウスを使用した。このマウスが ALS 症状を発症し始める生後 100 日齢からシルニジピン(20 mg/kg/day、浸透圧ポンプによる腹腔内持続投与)を投与し、ALS 症状の進行(筋力の低下と運動神経脱落)および突然死に対する抑制効果を検討した。また、ミトコンドリア過剰分裂や脱神経が観察される生後 60 日齢から薬物投与を開始し、1 か月投与後の神経細胞およびミトコンドリア形態観察を行った。この際、Drp1 や Filamin の発現量や複合体形成について real time PCR 解析や Proximity ligation assay により評価した。

#### (3) 糖尿病モデルマウスを用いた機能解析

膵臓β細胞を破壊するストレプトゾトシンを投与することで 1 型糖尿病モデルマウスを作製した。一方、2 型糖尿病モデルマウスとして ob/ob マウスを使用した。シルニジピン投与前後での

血糖値の変化を経時的に測定した。シルニジピン投与4週後に肝臓および骨格筋を回収し、電子顕微鏡観察、免疫染色、real time PCR 解析用などのサンプルを調整した。培養細胞実験系としてヒト肝癌由来細胞株 HepG2 を低グルコース培地 (5 mM glucose) と高グルコース培地 (50 mM glucose) で培養した際のミトコンドリア形態変化およびミトコンドリア局在型 ATP センサープロンプを用いた ATP 産生能を評価した。

#### 4. 研究成果

##### (1) タバコ副流煙曝露による心筋ミトコンドリアの機能・形態変化

ラット新生児から単離した心筋細胞に対して細胞死を誘導しない濃度 (1~2%) のタバコ副流煙 (CSS) で 24 時間処置を行い、ミトコンドリア形態およびミトコンドリア膜電位を評価した。その結果、CSS 曝露によって心筋ミトコンドリアの異常分裂および膜電位の低下が確認された。

また、ミトコンドリア機能としてミトコンドリア呼吸能を評価したところ、基礎酸素消費量、最大酸素消費量ともに CSS 曝露で低下がみられたことから、CSS 曝露により心筋ミトコンドリアの機能が低下していることが明らかとなった。我々はこれまでにミトコンドリアの機能低下は心筋細胞の早期老化を誘導することを見出している。そこで SA-β-gal および p53 を指標に心筋細胞老化を評価したところ、タバコ副流煙曝露で心筋早期老化が誘導された (図 1)。

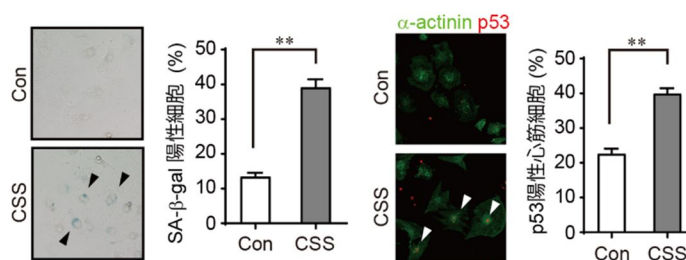


図1. タバコ副流煙曝露による心筋細胞の早期老化。心筋細胞をタバコ副流煙 (CSS) を含む培地で24時間培養し、心筋細胞老化をSA-β-gal染色 (左) およびp53陽性細胞 (右) から評価した。

##### (2) タバコ副流煙曝露による Drp1-filamin A 複合体を介した心筋ミトコンドリア品質低下

タバコ副流煙曝露によって誘導される心筋ミトコンドリア品質の低下に Drp1-filamin A 複合体が関与しているかを検証するためにまずは Drp1-filamin A 複合体形成を阻害するシルニジピンを用いた薬理実験を行った。その結果、CSS 曝露によるミトコンドリア過剰分裂、膜電位低下および心筋細胞老化はシルニジピン添加により抑制されることが明らかとなった (図 2A)。次に siRNA を用いて Drp1 および filamin A を発現抑制したところ CSS 曝露による心筋細胞老化は顕著に抑制された。また、Drp1-filamin A 複合体形成を PLA アッセイにより評価したところ、CSS 曝露により PLA ドット数は増加し、シルニジピン処置を行うことでキャンセルされることが明らかとなった。以上の結果から、CSS 曝露により Drp1-filamin A 複合体形成を介したミトコンドリア過剰分裂が誘導されることが明らかとなった (図 2B)。

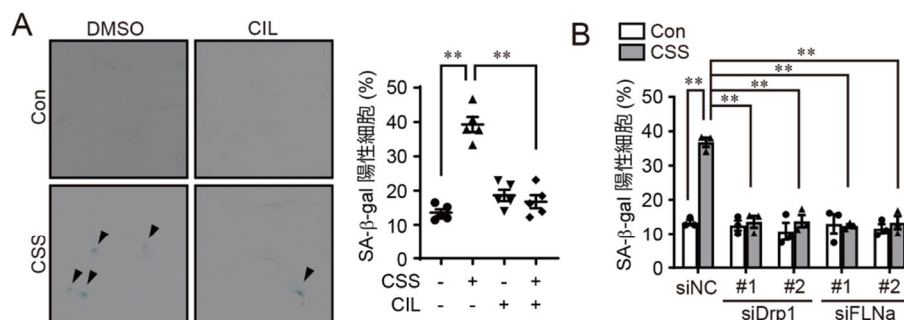


図2. タバコ副流煙曝露による心筋細胞の早期老化に対する Drp1-filamin A 複合体の関与。(A) シルニジピン (CIL) で前処置した心筋細胞での CSS 誘導性心筋細胞老化。(B) コントロール siRNA (siNC)、Drp1 に対する siRNA (siDrp1 #1, #2)、filamin A に対する siRNA (siFLNa #1, #2) を導入した心筋細胞での CSS 誘導性心筋細胞老化。

##### (3) タバコ副流煙曝露による Drp1-filamin A 複合体形成の分子メカニズム解析

我々はこれまでに Drp1 システイン 624 番のイオウ付加 (ポリ硫黄化) 修飾が filamin A との相互作用を負に制御していることを見出している。そこで CSS 曝露が Drp1 Cys624 のポリ硫黄化修飾に及ぼす影響について検討を行った。まずポリ硫黄化修飾の基質となるシステインパー sulfid に代表される超硫黄分子の動態を超硫黄検出プローブ SSip-1 で評価したところ、CSS 曝露により超硫黄分子は減少することが明らかとなった。一方、H<sub>2</sub>S などの硫化物量は増加していたことから CSS 曝露により超硫黄分子は硫化物へ代謝されていることが明らかとなった。次に Drp1 のポリ硫黄化について検証したところ、CSS 曝露により Drp1 ポリ硫黄化の減少がみられ

た。CSSは超硫黄分子の低下による Drp1 Cys624 の脱硫黄化を介してミトコンドリア機能を抑制しているのかを検討するために、CSS 曝露とともに超硫黄分子ドナーである  $\text{Na}_2\text{S}_3$  の添加実験を行った。その結果、CSS 曝露による心筋ミトコンドリアの異常分裂、ミトコンドリア膜電位低下および心筋細胞老化は  $\text{Na}_2\text{S}_3$  添加でキャンセルされることが明らかとなった。また、CSS 曝露による心筋細胞の収縮機能障害も  $\text{Na}_2\text{S}_3$  添加で改善されることが明らかとなった。以上の結果から、タバコ副流煙曝露による Drp1 Cys624 の脱硫黄化が Drp1-filamin A 複合体形成を介したミトコンドリア形態・機能障害および心筋細胞老化に関与することが明らかとなった。

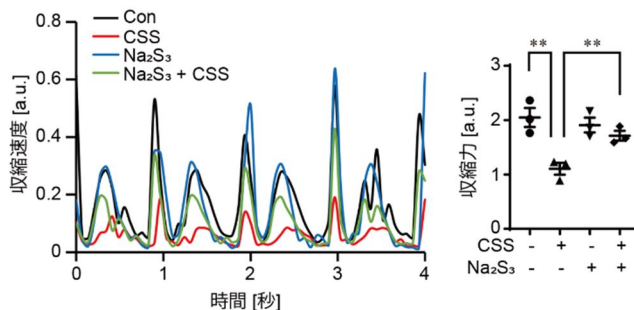


図3. タバコ副流煙曝露による心筋細胞収縮阻害に対する超硫黄ドナーの効果。心筋細胞を超硫黄ドナー ( $\text{Na}_2\text{S}_3$ ) と CSS で処置した後、ハイスピードカメラを用いて収縮速度を測定した。

#### (4) 筋萎縮性側索硬化症における Drp1-filamin A 複合体の関与

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) モデルマウスである SOD1 G93A トランスジェニックマウスは生後 100 日目程度から ALS 用症状が発症し、150 日程度で死亡する。100 日目からシルニジピンを投与したところ 50% 生存日数が 10 日ほど伸びることが明らかとなった。次に、ミトコンドリア過剰分裂や脱神経が観察される生後 60 日齢から薬物投与を開始し、1 か月投与後の神経細胞およびミトコンドリア形態観察を行ったところ、筋萎縮、脱神経は軽減されることが明らかとなった。また、ALS モデルマウスの運動ニューロンでは野生型マウスと比較してミトコンドリアの断片化および Drp1-filamin A 複合体形成が促進されていることが明らかとなった (図 4)。ALS では、運動ニューロンのみならずグリア細胞や骨格筋の病態も重要と考えられている。シルニジピンがどの細胞のミトコンドリア動態異常を抑制することで ALS 症状を改善しているのかについて今後検討を行っていく。

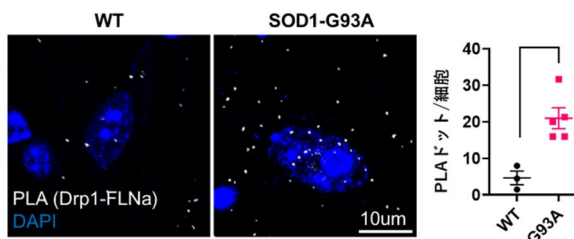


図4. 脊髄前角運動ニューロンにおける Drp1-filamin A 相互作用の定量解析。PLA ドット (Drp1-filamin A 相互作用)

#### (5) 糖尿病モデルにおける Drp1-filamin A 複合体の関与

1 型糖尿病モデルの発症における Drp1-filamin A 複合体の関与について検証を行うために、ストレプトゾトシン (STZ) 投与モデルにおけるシルニジピンの効果を調べた。STZ 投与による血圧上昇はシルニジピン投与により顕著に減少することが明らかとなった。そこでシルニジピン投与 4 週間後の時点で肝臓を摘出し電子顕微鏡でミトコンドリア形態を観察した。STZ 投与マウスでは膨潤した異常形態のミトコンドリアが数多く見られたがシルニジピン投与により形態異常が改善することが明らかとなった。また、肝臓組織切片での Drp1-filamin 複合体の形成を PLA アッセイで評価したところ、STZ 投与マウスで PLA は増加し、シルニジピンを投与することでキャンセルされることが明らかとなった (図 5)。高血糖がミトコンドリア形態に及ぼす効果を検討するために肝癌由来 HepG2 細胞を低グルコース培地と高グルコース培地で培養しミトコンドリア形態・機能を評価したところ、高血糖刺激でミトコンドリアの異常分裂および ATP 産生能の低下がみられた。

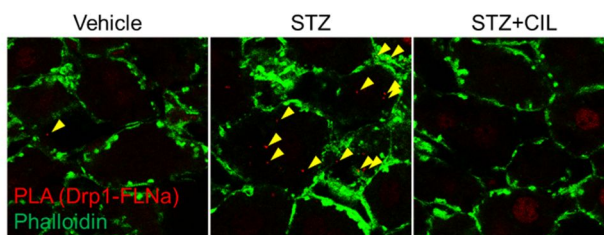


図5. 肝臓組織切片における Drp1-filamin A 相互作用。PLA ドット (赤色) は STZ 投与モデルマウスで増加し、シルニジピン (CIL) 投与により抑制された。

次に 2 型糖尿病モデルである ob/ob マウスに対するシルニジピンの薬効を評価したところ、シルニジピンによる血統改善効果は確認できなかった。ob/ob マウス肝臓のミトコンドリア形態を電子顕微鏡で観察したところ、ob/ob マウスでは STZ マウスでみられたようなミトコンドリアの形態異常が確認できなかった。よってシルニジピンは STZ モデルのような Drp1-filamin A を介したミトコンドリア形態・機能異常がみられる疾患モデルに対して有効性を示すことが予想された。糖尿病モデルの種類によって Drp1-filamin A 複合体形成が誘導される分子メカニズムについて今後検討を行っていく。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Shimoda Kakeru, Nishimura Akiyuki, Sunggip Caroline, Ito Tomoya, Nishiyama Kazuhiro, Kato Yuri, Tanaka Tomohiro, Tozaki-Saitoh Hidetoshi, Tsuda Makoto, Nishida Motohiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Modulation of P2Y6R expression exacerbates pressure overload-induced cardiac remodeling in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13926
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-70956-5	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 該当する
1. 著者名 Nishiyama Kazuhiro, Toyama Chiemi, Kato Yuri, Tanaka Tomohiro, Nishimura Akiyuki, Nagata Ryu, Mori Yasuo, Nishida Motohiro	4. 巻 44
2. 論文標題 Deletion of TRPC3 or TRPC6 Fails to Attenuate the Formation of Inflammation and Fibrosis in Non-alcoholic Steatohepatitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 431 ~ 436
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b20-00903	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 Nishiyama Kazuhiro, Tanaka Tomohiro, Nishimura Akiyuki, Nishida Motohiro	4. 巻 14
2. 論文標題 TRPC3-Based Protein Signaling Complex as a Therapeutic Target of Myocardial Atrophy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Molecular Pharmacology	6. 最初と最後の頁 123 ~ 131
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2174/1874467213666200407090121	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 Nishida Motohiro, Tanaka Tomohiro, Mangmool Supachoke, Nishiyama Kazuhiro, Nishimura Akiyuki	4. 巻 9
2. 論文標題 Canonical Transient Receptor Potential Channels and Vascular Smooth Muscle Cell Plasticity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Lipid and Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 124 ~ 124
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.12997/jla.2020.9.1.124	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 Sudi Suhaini Binti, Tanaka Tomohiro, Oda Sayaka, Nishiyama Kazuhiro, Nishimura Akiyuki, Sunggip Caroline, Mangmool Supachoke, Numaga-Tomita Takuro, Nishida Motohiro	4. 巻 9
2. 論文標題 TRPC3-Nox2 axis mediates nutritional deficiency-induced cardiomyocyte atrophy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9785
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-46252-2	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 該当する

1. 著者名 Nishiyama Kazuhiro, Numaga Tomita Takuro, Fujimoto Yasuyuki, Tanaka Tomohiro, Toyama Chiemi, Nishimura Akiyuki, Yamashita Tomohiro, Matsunaga Naoya, Koyanagi Satoru, Azuma Yasu Taka, Ibuki Yuko, Uchida Koji, Ohdo Shigehiro, Nishida Motohiro	4. 巻 176
2. 論文標題 Ibutilast attenuates doxorubicin induced cytotoxicity by suppressing formation of TRPC3 channel and NADPH oxidase 2 protein complexes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 3723 ~ 3738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.14777	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 Nishimura Akiyuki, Shimoda Kakeru, Tanaka Tomohiro, Toyama Takashi, Nishiyama Kazuhiro, Shinkai Yasuhiro, Numaga-Tomita Takuro, Yamazaki Daiju, Kanda Yasunari, Akaike Takaaki, Kumagai Yoshito, Nishida Motohiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Depolysulfidation of Drp1 induced by low-dose methylmercury exposure increases cardiac vulnerability to hemodynamic overload	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science Signaling	6. 最初と最後の頁 eaaw1920
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scisignal.aaw1920	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 Numaga Tomita Takuro, Shimauchi Tsukasa, Oda Sayaka, Tanaka Tomohiro, Nishiyama Kazuhiro, Nishimura Akiyuki, Birnbaumer Lutz, Mori Yasuo, Nishida Motohiro	4. 巻 33
2. 論文標題 TRPC6 regulates phenotypic switching of vascular smooth muscle cells through plasma membrane potential dependent coupling with PTEN	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 9785 ~ 9796
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201802811R	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 Tanaka T, Nishimura A, Nishiyama K, Goto T, Numaga-Tomita T, Nishida M	4. 巻 472
2. 論文標題 Mitochondrial dynamics in exercise physiology	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pflugers Arch.	6. 最初と最後の頁 137-153
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 Numaga-Tomita T, Oda S, Nishiyama K, Tanaka T, Nishimura A, Nishida M	4. 巻 471
2. 論文標題 TRPC channels in exercise-mimetic therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pflugers Arch.	6. 最初と最後の頁 507-517
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 該当する

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 西村明幸、下田翔、田中智弘、西山和宏、加藤百合、西田基宏
2. 発表標題 新規硬さセンサーGPCRsの同定と筋組織における役割の解明
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西村明幸
2. 発表標題 ミトコンドリア品質による心筋リモデリング機構
3. 学会等名 CVMW2020 心血管代謝週間
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akiyuki Nishimura, Kakeru Shimoda, Tomohiro Tanaka, Kazuhiro Nishiyama, Motohiro Nishida
2. 発表標題 Pathology-dependent Aberrant Interaction between Mitochondria and Actin Cytoskeleton Causes Cardiac Fragility
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 Akiyuki Nishimura, Kakeru Shimoda, Tomohiro Tanaka, Kazuhiro Nishiyama, Motohiro Nishida
2. 発表標題 Mitochondrial quality control in cardiac homeostasis and disease
3. 学会等名 第98回 日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西村明幸、田中智弘、下田翔、西山和宏、西田基宏
2. 発表標題 ミトコンドリア分裂促進因子Drp1の脱イオウ化を介した心筋脆弱性機構
3. 学会等名 第29回日本循環薬理学会・第55回高血圧関連疾患モデル学会合同学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akiyuki Nishimura, Kakeru Shimoda, Tomohiro Tanaka, Kazuhiro Nishiyama, Motohiro Nishida
2. 発表標題 pathology-dependent aberrant interaction between mitochondria and actin cytoskeleton causes cardiac fragility.
3. 学会等名 第50回生理研国際シンポジウム
4. 発表年 2019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
---------	---------