

令和 5 年 6 月 23 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03677

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・致死的不整脈の治療

研究課題名(英文) Treatment of heart failure, cardiac hypertrophy, and fatal arrhythmia by ryanodine receptor-bound calmodulin regulation

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) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：私たちは、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。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・心肥大・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証明するとともに、臨床的にも(RyR2安定化・CaM解離抑制作用を有する)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。

研究成果の学術的意義や社会的意義

「心不全・致死的不整脈の要因としてCa²⁺漏出が重要である」との考え方は多くの研究施設間でコンセンサスが得られているが、いかなるRyR2内の分子連関によりCa²⁺漏出を生じるかは明らかではない。その点、「点突然変異・酸化ストレス・(PKAまたはCaMKIIによる)過リン酸化が、共通してドメイン連関障害からCaM解離Ca²⁺漏出を引き起こし心不全・心肥大・重症不整脈の発症に深く寄与しており、CaM解離を抑制することが心不全・心肥大・重症不整脈の治療に有効である」との考え方は斬新かつ独創的であり、数多くの論文dataによりその正当性は裏付けられている。

研究成果の概要(英文)：We have found that the cardiac Ca²⁺ release channel (ryanodine receptor: RyR2) present in the sarcoplasmic reticulum (SR) of cardiomyocytes is dysfunctional, especially the RyR2-calmodulin (CaM)-linked disorder is associated with heart failure, cardiac hypertrophy, and fatal arrhythmias. reported that it is deeply involved in the onset of We will prove that enhancing the binding affinity of CaM to RyR2 can be a new comprehensive therapeutic strategy for heart failure, cardiac hypertrophy, and fatal arrhythmias through suppression of diastolic Ca²⁺ concentration elevation, and clinically (RyR2 To clarify the efficacy of dantrolene for heart failure and severe arrhythmia by conducting a multicenter, double-blind, randomized controlled trial (RCT).

研究分野：循環器内科学

キーワード：心不全 致死的不整脈 リアノジン受容体 カルモジュリン

1. 研究開始当初の背景

私たちは、点突然変異・交感神経系の過緊張・酸化ストレスなどの先天的・後天的因子に起因して RyR2 内の N-terminal (1-600a.a.)-central (2000-2500 a.a.) 間のドメイン連関障害 (zipping→unzipping)→CaM 解離→Ca²⁺漏出という一連の現象が生じ、心不全やカテコラミン誘発性心室頻拍 (CPVT) が誘導されること、また (骨格筋型 RyR1 の点突然変異病である) 悪性高熱症の特効薬であるダントロレンが、RyR1 のみならず RyR2 内の domain 連関障害も是正し CaM 解離を抑制し Ca²⁺漏出を阻止し、心不全・CPVT を抑制することを報告してきた (*Circulation* 2005, 2008, 2011, *J Am Coll Cardiol* 2009, *Circ Res* 2010, *BBRC*. 2010, *Cardiovasc Res* 2012)。さらに RyR2 からの CaM 解離を選択的に抑制することが Ca²⁺漏出を阻止したことから (BBRC 2014, *Heart Rhythm* 2016)、「CaM は RyR2 チャネル調節の鍵分子である」と考えた。RyR2 内 CaM 結合部位を変異させ 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あり、「CaM は RyR2 チャネル調節の鍵分子である」との考え方を支持する。そこで RyR2 チャネル制御に関して以下の仮説を立てた。仮説:RyR2 に対する点突然変異・酸化ストレス・交感神経系の過緊張は共通して、ドメイン連関障害→CaM 解離→Ca²⁺漏出を引き起こし、心不全・心肥大・致死的不整脈の発症を誘導し、逆に RyR2 からの CaM 解離を遺伝的または薬理的に抑制すれば発症を抑制しうる。この仮説を厳格に検証するため、RyR2 内 CaM 結合ドメイン (3584-3603 a.a.) の変異ペプチドを多数スクリーニングし、CaM の結合親和性が著しく高まる 1 アミノ酸変異 (V3599K) を見出した後、RyR2 V3599K knock-in (KI) マウスを独自に開発した (*JCI Insight*. 2019 Jun 6;4: 126112)。このマウスを R2474S CPVT 型マウスと交配させることにより、カテコラミン刺激時の CaM 解離は抑制され運動誘発性心室頻拍が消失するという興味深い結果を得た (*JCI Insight*. 2019 Jun 6;4: 126112)。この事実は、RyR2 からの CaM 解離が、CPVT の発症に決定的に関わることを示す。本研究では、この KI マウスを用いて前述の仮説を基礎的に検証するとともに、臨床的にもダントロレンを用いて明らかにする。

2. 研究の目的

本研究では、独自に開発した「RyR2 からの CaM の解離」を遺伝的に抑制した KI マウス (RyR2 V3599K KI マウス) を用いて、「RyR2 からの CaM 解離」を選択的に抑制することが、心不全・心肥大・致死的不整脈の是正につながるか、を実験的に厳格に検証するとともに、臨床的にもダントロレンを用いて、「RyR2 からの CaM 解離」の抑制が、心不全・重症不整脈に対して有効であるか? を、多施設共同二重盲検ランダム化比較試験 (RCT) により世界で初めて明らかにすることを目的とする。一方、RyR2 は心血管系のみならず、脳を含め広範な組織でも小胞体 (ER) に分布しているため、酸化ストレスなどの後天的因子に起因して「RyR2 からの CaM 解離→Ca²⁺漏出」が生じ ER ストレス病の共通の target となっている可能性がある。実際に、RyR2 V3599K KI マウスを、理化学研究所の西道・斉藤らが作成した次世代型アルツハイマー病マウス: AppNL-G-F {アミロイド β 前駆体タンパク質の 4 カ所 7 アミノ酸が変異; *Nat Neurosci* 2014; 17:661-3}、と交配させ AppNL-G-F/RyR2 V3599K double homo マウスを作成したところ、AppNL-G-F マウスと比し AppNL-G-F/RyR2 V3599K double homo マウスでは、短期記憶は改善、海馬の神経細胞数は増加、ER ストレスマーカーである ATF6, GRP78 の発現は抑制されていた。このような RyR2 安定化による ER ストレス病治療という概念は申請者ら独自のものであり、既存の概念にとらわれない画期的な治療法の開発につながると思われる。

3. 研究の方法

(1) 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。

(2) 「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 i) 圧負荷が CaM 解離→Ca²⁺漏出を引き起こすか? ii) 「CaM 解離→Ca²⁺漏出」が心肥大を引き起こすか? を検証する。

(3) 片腎摘出 (UNX) + 塩分負荷およびミネラルコルチコイドタブレット植え込み (DOCA-salt) に

よる高血圧拡張障害ラットモデルを作成する。ダントロレン慢性（内服）投与 WT ラットにおいて、心エコーによる左室収縮、拡張機能、単離心筋細胞での心筋細胞収縮能、Ca²⁺放出能、RyR2-CaM 連関を検証する。

(4) 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) : まず私たちは、十分量の β 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。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) が進行中である。

4. 研究成果

(1) TAC マウスにおいては、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。また予後が著しく改善された (図 1)。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べ 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 (図 2)。

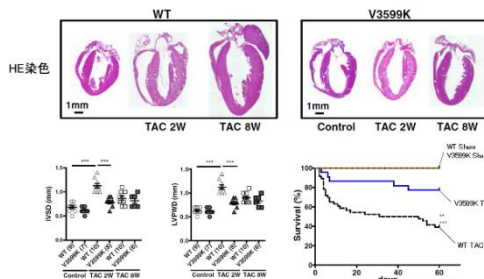


図1. TACモデルにおいてRyR2 V3599K KIマウスは心室肥大と心不全の発症を抑制した。

さらに、CaM の RyR2 からの解離を誘発するメカニズムを解析するため、単離培養心筋細胞に、収縮期と拡張期と分離して圧負荷をかけたところ収縮期の圧負荷においてのみ、RyR2 から CaM の解離を誘発した。一方で RyR2 V3599K KI マウスの単離心筋細胞は収縮期の圧負荷でも RyR2 からの CaM の解離を抑制した (図 3)。

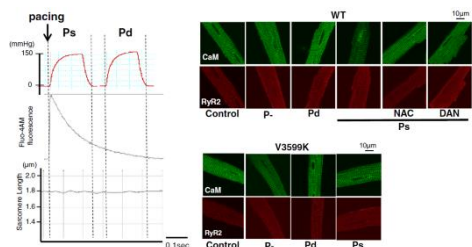


図3. WTマウスの単離心筋細胞は収縮期の圧負荷のみ、RyR2からCaMの解離を誘発した。一方でRyR2 V3599K KIマウスの単離心筋細胞は収縮期の圧負荷でもRyR2からのCaMの解離を抑制した。

(2) 心筋梗塞マウスにおいては、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 (図 4)。

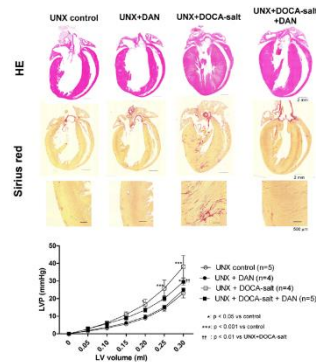


図5. UNX+DOCA-salt高血圧拡張不全ラットモデルへのダントロレンの効果。

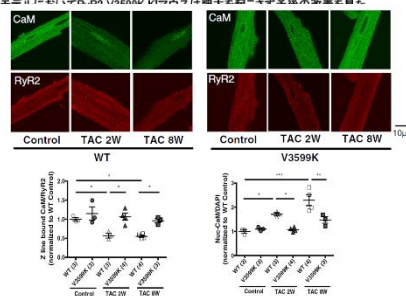


図2. TACモデルにおいてRyR2 V3599K KIマウスはRyR2からのCaMの解離を抑制した。

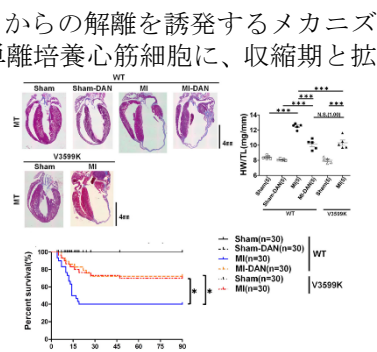


図4. 心筋梗塞モデルにおいてRyR2 V3599K KIマウスは左室リモデリングを起こさず予後の改善を見た。

(3) UNX+DOCA-salt WT ラットでは、心重量、肺重量、左室繊維化はいずれも増加し、左室 static compliance は低下した。一方、ダントロレン慢性投与により、心重量、肺重量、左室繊維化はいずれも減少し、左室の static compliance は正常化した (図 5)。

(4) 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) は登録症例が 300 例となり、登録を終了した。

(引用文献)

- ①Yano M, Okuda S, Oda T, Tokuhisa T, Tateishi H, Mochizuki M, Noma T, Doi M, Kobayashi S, Yamamoto T, Ikeda Y, Ohkusa T, Ikemoto N, Matsuzaki M. Correction of defective interdomain interaction within ryanodine receptor by antioxidant is a new therapeutic strategy against heart failure. *Circulation*. 2005 Dec 6;112(23):3633-43.
- ②Yamamoto T, Yano M, Xu X, Uchinoumi H, Tateishi H, Mochizuki M, Oda T, Kobayashi S, Ikemoto N, Matsuzaki M. Identification of target domains of the cardiac ryanodine receptor to correct channel disorder in failing hearts. *Circulation*. 2008 Feb 12;117(6):762-72.

③Suetomi T, Yano M, Uchinoumi H, Fukuda M, Hino A, Ono M, Xu X, Tateishi H, Okuda S, Doi M, Kobayashi S, Ikeda Y, Yamamoto T, Ikemoto N, Matsuzaki M. Mutation-linked defective interdomain interactions within ryanodine receptor cause aberrant Ca² release leading to catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.

Circulation. 2011;124(6):682-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023259.

④Kobayashi S, Yano M, Suetomi T, Ono M, Tateishi H, Mochizuki M, Xu X, Uchinoumi H, Okuda S, Yamamoto T, Koseki N, Kyushiki H, Ikemoto N, Matsuzaki M. Dantrolene, a therapeutic agent for malignant hyperthermia, markedly improves the function of failing cardiomyocytes by stabilizing interdomain interactions within the ryanodine receptor. *J Am Coll Cardiol*. 2009 May 26;53(21):1993-2005.

⑤Uchinoumi H, Yano M, Suetomi T, Ono M, Xu X, Tateishi H, Oda T, Okuda S, Doi M, Kobayashi S, Yamamoto T, Ikeda Y, Ohkusa T, Ikemoto N, Matsuzaki M. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia is caused by mutation-linked defective conformational regulation of the ryanodine receptor. *Circ Res*. 2010 Apr 30;106(8):1413-24.

⑥Xu X, Yano M, Uchinoumi H, Hino A, Suetomi T, Ono M, Tateishi H, Oda T, Okuda S, Doi M, Kobayashi S, Yamamoto T, Ikeda Y, Ikemoto N, Matsuzaki M. Defective calmodulin binding to the cardiac ryanodine receptor plays a key role in CPVT-associated channel dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010 Apr 9;394(3):660-6.

⑦Hino A, Yano M, Kato T, Fukuda M, Suetomi T, Ono M, Murakami W, Susa T, Okuda S, Doi M, Kobayashi S, Yamamoto T, Koseki N, Kyushiki H, Ikemoto N, Matsuzaki M. Enhanced binding of calmodulin to the ryanodine receptor corrects contractile dysfunction in failing hearts.

Cardiovasc Res. 2012; 96(3):433-43. doi: 10.1093/cvr/cvs271.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Fujii Shohei, Kobayashi Shigeki, Chang Yaowei, Nawata Junya, Yoshitomi Ryosuke, Tanaka Shinji, Kohno Michiaki, Nakamura Yoshihide, Ishiguchi Hironori, Suetomi Takeshi, Uchinomi Hitoshi, Oda Tetsuro, Okuda Shinichi, Okamura Takayuki, Yamamoto Takeshi, Yano Masafumi	4. 巻 178
2. 論文標題 RyR2-targeting therapy prevents left ventricular remodeling and ventricular tachycardia in post-infarction heart failure	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Molecular and Cellular Cardiology	6. 最初と最後の頁 36 ~ 50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yjmcc.2023.03.007	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 Nawata Junya, Yamamoto Takeshi, Tanaka Shinji, Yano Yasutake, Uchida Tomoyuki, Fujii Shohei, Nakamura Yoshihide, Suetomi Takeshi, Uchinomi Hitoshi, Oda Tetsuro, Kobayashi Shigeki, Yano Masafumi	4. 巻 34
2. 論文標題 Dantrolene improves left ventricular diastolic property in mineralcorticoid-salt-induced hypertensive rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 101449 ~ 101449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2023.101449	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 Yano Yasutake, Kobayashi Shigeki, Uchida Tomoyuki, Chang Yaowei, Nawata Junya, Fujii Shohei, Nakamura Yoshihide, Suetomi Takeshi, Uchinomi Hitoshi, Oda Tetsuro, Yamamoto Takeshi, Yano Masafumi	4. 巻 642
2. 論文標題 Stabilizing cardiac ryanodine receptor with dantrolene treatment prevents left ventricular remodeling in pressure-overloaded heart failure mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 175 ~ 184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.12.063	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 -

1. 著者名 Fujioka Riko, Yamamoto Takeshi, Maruta Akihiro, Nakamura Yoshihide, Tominaga Naomi, Inamitsu Masako, Oda Tetsuro, Kobayashi Shigeki, Yano Masafumi	4. 巻 652
2. 論文標題 Herpud1 modulates hypertrophic signals independently of calmodulin nuclear translocation in rat myocardium-derived H9C2 cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 61 ~ 67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2023.02.038	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 -

1. 著者名 Kobayashi Shigeki, Yamamoto Takeshi, Yoshiga Yasuhiro, Okamura Takayuki, Kawano Reo, Yano Masafumi	4. 巻 15
2. 論文標題 Stabilizing Tetrameric Structure of Ryanodine Receptor Cures Lethal Arrhythmia in Heart Failure	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 e011220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCEP.122.011220	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 -

1. 著者名 Uchida Tomoyuki, Oda Tetsuro, Yamamoto Takeshi, Inamitsu Masako, Sakai Chihiro, Uchinoumi Hitoshi, Suetomi Takeshi, Nakamura Yoshihide, Okamoto Yoko, Tateda Satomi, Fujii Shohei, Tanaka Shinji, Nawata Junya, Okamura Takayuki, Kobayashi Shigeki, Yano Masafumi	4. 巻 628
2. 論文標題 Endoplasmic reticulum stress promotes nuclear translocation of calmodulin, which activates phenotypic switching of vascular smooth muscle cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 155 ~ 162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.08.069	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 -

1. 著者名 Nawata Takashi, Sakai Hiroki, Honda Takeshi, Otsuka Marina, Fujita Hina, Uchinoumi Hitoshi, Kobayashi Shigeki, Yamamoto Takeshi, Asagiri Masataka, Yano Masafumi	4. 巻 624
2. 論文標題 Dantrolene, a stabilizer of the ryanodine receptor, prevents collagen-induced arthritis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 141 ~ 145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.07.111	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 -

1. 著者名 Mikawa M, Sakai C, Yamamoto T, Nakamura Y, Tanaka S, Tominaga N, Inamitsu M, Oda T, Kobayashi S, Yano M.	4. 巻 30
2. 論文標題 Herpud1 suppress angiotensin II induced hypertrophy in cardiomyocytes.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep.	6. 最初と最後の頁 101248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2022.101248	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 Tanaka S, Yamamoto T, Mikawa M, Nawata J, Fujii S, Nakamura Y, Kato T, Fukuda M, Suetomi T, Uchinomi H, Oda T, Okuda S, Okamura T, Kobayashi S, Yano M.	4. 巻 S1547
2. 論文標題 Stabilization of RyR2 maintains right ventricular function, reduces the development of ventricular arrhythmias, and improves prognosis in pulmonary hypertension.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heart Rhythm.	6. 最初と最後の頁 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2022.02.003.	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 Yoshitomi R, Kobayashi S, Yano Y, Nakashima Y, Fujii S, Nanno T, Ishiguchi H, Fukuda M, Yoshiga Y, Okamura T, Suga K, Kawano R, Yano M.	4. 巻 108
2. 論文標題 Enhanced oxidative stress and presence of ventricular aneurysm for risk prediction in cardiac sarcoidosis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heart	6. 最初と最後の頁 429-437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/heartjnl-2021-320244.	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 Nakamura Y, Yamamoto T, Xu X, Kobayashi S, Tanaka S, Tamitani M, Saito T, Saido TC, Yano M.	4. 巻 11
2. 論文標題 Enhancing calmodulin binding to ryanodine receptor is crucial to limit neuronal cell loss in Alzheimer disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 7289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-86822-x.	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 Tamitani M, Yamamoto T, Yamamoto N, Fujisawa K, Tanaka S, Nakamura Y, Uchinomi H, Oda T, Okuda S, Takami T, Kobayashi S, Sakaida I, Yano M.	4. 巻 23
2. 論文標題 Dantrolene prevents hepatic steatosis by reducing cytoplasmic Ca ²⁺ level and ER stress.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep.	6. 最初と最後の頁 100787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2020.100787	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 Kohn M, Kobayashi S, Yamamoto T, Yoshitomi R, Kajii T, Fujii S, Nakamura Y, MD, Kato T, Uchinomi H, Oda T, Okuda S, Watanabe K, Mizukami Y, Yano M.	4. 巻 3
2. 論文標題 Enhancing calmodulin binding to cardiac ryanodine receptor completely inhibits pressure-overload induced hypertrophic signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Commun Biol.	6. 最初と最後の頁 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01443-w	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5件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Takeshi Suetomi, Shinichi Okuda, Satomi Tateda, Yoko Okamoto, Hitoshi Uchinomi, Tetsuro Oda, Shigeki Kobayashi, Takeshi Yamamoto, Masafumi Yano
2. 発表標題 Sterile inflammation through Ca ²⁺ / Calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) signaling is essential for adverse cardiac remodeling
3. 学会等名 第38回国際心臓研究学会日本部会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomoyuki Uchida, Tetsuro Oda, Takeshi Suetomi, Takeshi Yamamoto, Shigeki Kobayashi, Yoshihide Nakamura, Shohei Fujii, Hitoshi Uchinomi, Shinji Tanaka, Jyunya Nawata, Masafumi Yano
2. 発表標題 Enhancing calmodulin binding affinity to ryanodine receptor type2 can be a therapeutic target for heart failure with preserved ejection fraction
3. 学会等名 第38回国際心臓研究学会日本部会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shohei Fujii, Shigeki Kobayashi, Yaowei Chang, Jyunya Nawata, Shinji Tanaka, Yoshihide Nakamura, Takeshi Suetomi, Hitoshi Uchinomi, Tetsuro Oda, Takeshi Yamamoto, Masafumi Yano
2. 発表標題 RyR2-targeting therapy improves left ventricular remodeling after myocardial infarction
3. 学会等名 第38回国際心臓研究学会日本部会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shinji Tanaka , Takeshi Yamamoto , Jyunya Nawata , Shohei Fujii , Yoshihide Nakamura , Hitoshi Uchinoumi , Tetsuro Oda , Shigeki Kobayashi , Masafumi Yano
2. 発表標題 Stabilization of RyR2 maintains right ventricular function, and improves prognosis in pulmonary hypertension
3. 学会等名 第38回国際心臓研究学会日本部会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshihide Nakamura , Takeshi Yamamoto , Shinji Tanaka , Hitoshi Uchinoumi , Tetsuro Oda , Masafumi Yano
2. 発表標題 Improving Ca2+ handling prevent doxorubicin induced cardiomyopathy in mice
3. 学会等名 第38回国際心臓研究学会日本部会総会
4. 発表年 2021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・講師 (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・医学部・教授(連携講座) (15501)	

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
---------	---------