

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月 16日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22390157

研究課題名（和文） 心筋症の分子病態解明に立脚した心不全治療戦略の開発

研究課題名（英文） Development of strategies for handling heart failure based on the molecular pathogenesis of cardiomyopathy

研究代表者

木村 彰方（KIMURA AKINORI）

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授

研究者番号：60161551

研究成果の概要（和文）：心筋症の分子病因と病態形成機構の解明と治療・予防戦略の策定を目的とした。①肥大型心筋症を起こす CARP 変異は伸展刺激なしに心筋細胞で核内移行を示した。②拡張型心筋症を起こすネブレット変異はサルコメア整合性を障害した。③拘束型心筋症、肥大型心筋症、拡張型心筋症を起こすミオパラジン変異はサルコメアおよび介在版を障害した。④拡張型心筋症を起こす BAG3 変異は心筋細胞のアポトーシスを促進した。⑤ミオシン脱リン酸化酵素による心筋収縮の Ca 感受性制御機構を解明した。⑥ラミン変異マウスを用いて Ca 増感剤による拡張型心筋症の発症予防効果を示した。

研究成果の概要（英文）：Identification of novel disease genes for cardiomyopathy and functional analyses of various cardiomyopathy-associated mutations were performed. We identified novel disease genes for cardiomyopathy, such that CARP mutations in hypertrophic cardiomyopathy, nebullette mutations and BAG3 in dilated cardiomyopathy, and myopalladin mutations in hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy and restrictive cardiomyopathy. Functional studies of the cardiomyopathy-associated mutations revealed that CARP mutations increased binding to titin and enhance the nuclear translocation. Nebulette mutations impaired sarcomerogenesis and BAG3 mutations increased susceptibility to stress-induced apoptosis. Myopalladin mutations impaired sarcomerogenesis. In addition, we revealed a molecular mechanism for calcium sensitivity of cardiac contraction by heart-specific small subunit of myosin phosphatase, M21. Moreover, it was demonstrated that a chemical enhancing calcium sensitivity of muscle contraction, SCH00013, could prolong the survival prognosis of dilated cardiomyopathy in lamina/C mutation knock-in mice, suggesting that the regulation of calcium sensitivity is a novel therapeutic/preventive strategy for heart failure associated with cardiomyopathy

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	5,600,000	1,680,000	7,280,000
2011年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
2012年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
年度			
年度			
総計	14,300,000	4,290,000	18,590,000

研究分野：人類遺伝学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：遺伝学、遺伝子、ゲノム、循環器・高血圧

1. 研究開始当初の背景

従来原因不明の心筋疾患とされていた特発性心筋症には、肥大型心筋症 (HCM)、拡張型心筋症 (DCM) を始めとするいくつかの臨床病型があるが、申請者らを含む国内外の研究者による最近 10 数年間の遺伝学的研究で、その原因が遺伝子異常にあることが明らかにされて来た。すなわち、HCM は心筋サルコメアやZ帯を構成する要素をコードする遺伝子の変異に起因し、DCM はサルコメア、Z帯ないしサルコレンマ構成要素の遺伝子変異に起因し得る。また、拘束心筋症(RCM)、不整脈原性右室心筋症(ARVC)、左室緻密化障害(LVNC)などのHCM, DCM 以外の心筋症の一部にもサルコメア、Z帯あるいはサルコレンマの遺伝子異常が見出される。従前の研究で解明された心筋症原因遺伝子は、HCM で 20 種、DCM で 25 種を数えるが、それらの原因遺伝子のいずれに変異が生じていても、それぞれ HCM あるいは DCM という共通病態を呈し、突然死や難治性心不全を来し死の転帰をとることがある。一方、同じ原因遺伝子の異なる変異が HCM、DCM、RCM、LVNC などの異なる心筋症病型や病態を呈することも明らかとなっている。このことは、心筋症病態と原因遺伝子とは必ずしも 1:1 対応ではないことを示し、それぞれの分子病因 (遺伝子変異) がいかなるメカニズムで心筋症・心不全病態をもたらすのかについての研究が国内外で進められている。

申請者らは、心筋症患者、多発家系を対象にした体系的遺伝子解析研究を実施し、これまでに多くの新規原因遺伝子を特定してきた。最近数年間に限っても、世界に先駆けて特定した HCM 原因遺伝子は 4 種、DCM 原因遺伝子は 9 種あり、また個々の原因遺伝子内に見出された変異がどのような機能変化を生じるかを明らかにした。申請者らはこれらの先駆的研究、ことに Z 帯構成要素変異の機能解析から、HCM は stiff sarcomere (硬いサルコメア) 病、DCM は loose sarcomere (緩いサルコメア) 病であるとの新たな概念を提唱している。さらに最近では、心筋細胞のストレッチ反応において核内に移行する I 帯-核シャトリング転写補因子 CARP の解析から、ストレッチ反応の亢進が HCM 病態形成に関わることを見出した。一方、国内外の研究グループは、サルコメア変異の機能解析から HCM 関連変異および DCM 関連変異はそれぞれ心筋収縮の Ca 感受性の亢進および低下を来すと報告している。

申請者らの独自の研究で明らかになった

Z 帯構成要素変異によるサルコメア硬度

(stiffness) の増加ないし減少は、それぞれ心筋ストレッチ反応の亢進ないし低下をもたらすが、この機能変化は心筋収縮の Ca 感受性が亢進ないし低下した状態に繋がる。また、心不全時には心筋の Ca 感受性が低下していることが報告されている。さらに、申請者らは Ca 感受性を亢進する新規の心筋特異的タンパク M21 を同定している。これらのことは、心筋ストレッチ反応制御あるいは Ca 感受性制御による心筋症・心不全の病態修飾 (治療ないし予防) が可能であることを示唆する。

一方、申請者らは α B-crystallin 変異、FHL2 変異、Cypher/ZASP 変異による機能変化は、サルコメア硬度や Ca 感受性の異常ではなく、シャペロン機能異常、ことに虚血などのエネルギー代謝ストレスに対する I 帯機能異常をもたらすことを明らかにした。高齢者の心疾患では心筋へのストレスが悪化要因であるが、代謝ストレス反応における I 帯機能に着目した心筋症・心不全病態の修飾が新たな治療法、予防法となる可能性がある。これとは別に、現時点で遺伝子異常が判明しているのは、明らかな家族歴を有する症例に限ってみても HCM では約 60%、DCM では約 20%であり、未知の原因遺伝子が存在する。

遺伝子異常に起因する特発性心筋症の研究は、希な疾患の病因と病態を解明するだけにはとどまらない。前述のように、1つの遺伝子変異 (病因変異) がもたらす多彩な病態形成機構 (心筋症) を理解することは、複数の病因が複雑に関わるが類似の病態を呈するより一般的な疾患 (心不全) の病態の理解とその治療・予防法の開発に通じる。

2. 研究の目的

本研究では、申請者らのこれまでの心筋症の分子病因と病態形成機構の解明基盤に立脚した心筋症・心不全病態の治療・予防戦略を策定することを目的として、Z帯-I帯機能連関に着目した心筋ストレッチ反応カスケードおよび心筋ストレス反応カスケードの解明とその制御法の開発、サルコメア機能連関に着目した心筋収縮の Ca 感受性制御法の開発、Ca 感受性亢進による心肥大と心筋細胞死の分子機序の解明、ならびに連鎖解析および候補遺伝子アプローチによる新規心筋症原因遺伝子の同定と心筋症発症機構の解明を行う。

3. 研究の方法

本研究計画では、(1) Z帯-I帯構成要素間の機能連関に着目した心筋ストレッチ反応機構の解明と制御、(2) ミオシン軽鎖のリン酸化に着目した心筋収縮のCa感受性制御機構の解明と制御、(3) 心筋におけるI帯構成要素の機能連関に着目した心筋ストレス反応機構と制御、(4) 心筋症の新たな病因と発症機構の解明を4つの柱とする。

このため、Z帯およびI帯構成要素に着目し、要素間結合に係るタンパクの同定と心筋負荷に対応する各要素間の機能連関を実証するとともに、心筋収縮のCa感受性制御を含めたこれら要素間の機能連関を機能修飾する方法を開発する。このような機能連関修飾は心筋症の主要病態である心不全や致死性不整脈等に対する治療ないし予防戦略となると考えられるが、その効果を細胞レベルならびにモデル動物を用いた *in vivo* レベルで検証する。

4. 研究成果

Z帯-I帯構成要素間の機能連関に着目した心筋ストレッチ反応機構の解明と制御

肥大型心筋症はストレッチ反応の亢進、逆に拡張型心筋症はストレッチ反応の低下として捉えることが出来る。心筋のストレッチ反応には、Z帯-I帯連関が中心的な役割を果たしていることから、そこに関わる要素の機能や要素間の結合について検討した。ネブレットは心筋におけるアクチン線維の整合性を規定する分子であるが、欧米人及び日本人集団を対象とした遺伝子解析から、心筋症発端患者に見出された4種類の変異 (K60N, Q128R, G202R, A592E) について、トランスジェニックマウスを用いて、*in vivo* での機能異常を検討したところ、いずれのミスセンス変異とも心筋症に合致した病理組織像と病態を呈した。特徴的な変化は、これらの遺伝子改変マウスにおいて、変異ごとに程度は異なるものの、Z帯構成要素 (MLP, ZASP, ACTN2, MYPN 等) やI帯構成要素 (cTnI, cTnT, aTM 等) の発現低下が観察されたことである。また、ラット心筋由来細胞株 H9c2 を用いて、正常もしくは変異ネブレットを導入し、間歇的伸展負荷をかけたところ、正常ネブレットは核周辺から末梢に移動してZ帯構成に関わるのに対して、変異ネブレットでは末梢への移動が遅延していた。このことは、Z帯-I帯連関がストレッチ反応としてのZ帯再構成 (リモデリング) を担っていること、またネブレットがこのストレッチ反応において主要な役割を果たすことを示す。一方、本研究の過程で心筋症発端患者にネブレット遺伝子の1塩基欠失変異を認めた。この変異はフレームシフトによってネブレット分子のC末部分 (Z帯領域) が欠損するものであり、

患者はヘテロ接合であった。家系解析を実施したところ、家系内の複数の発症者が当該変異を保有していないため、この変異は心筋症の原因ではないことが判明した。すなわち、ネブレットのZ帯領域欠損分子の存在は、心筋機能に大きな影響を与えないことが明らかとなった。

これとは別に、Z帯構成要素である ZASP の変異が拡張型心筋症の原因となることを報告しているが、なかでも心筋に強く発現するドメインの変異は PGM1 結合性が低下すること、代謝ストレス時には PGM1 が Z帯に移行することを見出し、代謝ストレス反応の異常が拡張型心筋症の病態形成に関わると考えられる。これらの ZASP 変異を有する患者は不整脈を伴うことが知られており、その原因は不明であったが、ZASP 変異が存在すると心筋 Na チャネル (Nav1.5) の機能低下が生じること、ZASP 変異があっても Nav1.5 との直接結合性の変化は生じないことを細胞レベルで明らかにした。これらのことから、ZASP は Z帯複合体形成を介して Nav1.5 の機能制御に関わるものと考えられた。

ミオシン軽鎖のリン酸化に着目した心筋収縮のCa感受性制御機構の解明と制御

ミオシン軽鎖のリン酸化制御が心筋の収縮制御に関わること、この制御にはミオシン脱リン酸化酵素 MLCP が関与することを以前に報告している。また、MLCP のラージサブユニットは骨格筋では MYPT2 (M130)、平滑筋では MYPT1 (M110) であり、スモールサブユニットは M20 であることが知られている。我々は心筋 MLCP が M110 と心筋特異的に発現する M21 (M21-A および M21-B の2種類のアイソフォームがある) によって構成されることを以前に示しているが、MLCP の機能制御におけるリン酸化の役割は不明であった。本研究では、MYPT1 は主に M21-A、MYPT2 は主に M21-B と結合することを明らかにした。また、MYPT1 の Ser-852 が M21-A との結合に必須であること、M21-A が存在すると MYPT1 の Thr-696 がリン酸化されること、このリン酸化は Rho キナーゼ (ROCK) によって阻害されることを明らかにした。さらに、M21 が ROCK に結合し、その活性を亢進することを見出した。このことは、M21 による心筋収縮制御が MYPT1 および ROCK との結合に依存することを示すが、当該結合に必要な最小ドメインとして S-852 周辺を同定した。

心筋におけるI帯構成要素の機能連関に着目した心筋ストレス反応機構と制御

前述したように、Z帯構成要素である ZASP が PGM1 との結合を介して心筋代謝ストレス反応に関与しているが、I帯構成要素である FHL2 や α クリスタリンも心筋代謝ストレス

反応に関わる。これらの要素の変異はいずれも拡張型心筋症の原因となるが、我々は原因遺伝子変異が未知の症例において、 α クリスタリンに結合する BAG3 に 2 種類のミスセンス変異 (R218W, L426P) を見出した。その機能解析を実施したところ、変異 BAG3 を導入したラット心筋細胞ではサルコメア整合性異常と BAG3 の核内集積が観察されたが、それと同時に、低血清培養下でのアポトーシスの亢進を認めた。さらに、正常もしくは変異 BAG3 遺伝子を安定に発現する H9c2 細胞株を樹立し、これを用いて、ドキシソルビシンへの感受性を検討したところ、変異 BAG3 はアポトーシスを亢進することが確認された。これらのことは、I 帯構成要素である BAG3 が、代謝ストレス反応としての心筋細胞死を抑制する機能を担うことを示す。

心筋症の新たな病因と発症機構の解明

心筋症の原因としては、サルコメア変異が主体であることが明らかになっている。そこでわが国における肥大型心筋症症例の体系的なサルコメア遺伝子解析を実施したところ、遺伝性肥大型心筋症発端患者の約 45% にサルコメア収縮要素の変異が検出された。また、変異陽性者のうち約 5% は複数のサルコメアに同時に変異を有しており、それらの症例は単一変異例よりも重症の傾向にあった。さらに、変異の分布には大きな地域差が認められた。

一方、変異が見出されない症例を対象とした候補遺伝子解析によって、前述のネブレット変異以外に、ミオパラジン変異が心筋症の原因となることを明らかにした。特記すべきことは、同一の変異が異なる心筋症病型に観察されたことである。なかでも Y20C 変異については、トランスジェニックマウスを用いた解析で、この変異が肥大型心筋症様病態と心筋リモデリングの促進を来すことが明らかになった。さらに、ミオパラジンの CARP 結合ドメイン内のミスセンス変異は、CARP 結合性を大きく変えた。一方、CARP 結合ドメインはインタクトであるが、ネブレット結合ドメインやアクチニン結合ドメインを欠損する終止変異については、患者心筋組織ならびにラット心筋細胞を用いた解析で、サルコメア整合性異常と低血清培養下での心筋細胞のアポトーシスをもたらすことが明らかになった。このことは、ミオパラジンもネブレットや BAG3 同様に心筋の代謝ストレス反応の維持に関わることを示す。

これらとは別に、以前に肥大型心筋症の原因となる CARP の 3 種類のミスセンス変異 (P52A, T123M, I280V) を報告しているが、これらの変異による心筋収縮機能への影響をラット心筋細胞を用いた組織構築系を用いて検討した。その結果、T123M 変異は収縮

力を増強すること、P52A および I280V 変異は収縮力には影響しないが細胞内での分解が亢進すること、I280V 変異は弛緩時間の延長をもたらすことが明らかになった。このことは、CARP 変異は心筋の収縮・弛緩機能にそれぞれ異なる作用をもつことを示すことから、3 種類のミスセンス変異に共通する機能変化である核移行亢進とタイチン N2A 領域結合増強が心肥大をもたらす共通機構であることを示唆する。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 19 件) すべて査読有

- 1) Choi JO, You CW, Nah JC, Park JR, Lee BS, Choi BY, Cho BY, Lee SC, Park SW, Kimura A, Park JE. Long-term outcome of four Korean families with hypertrophic cardiomyopathy caused by four different mutations. *Clin Cardiol.* 2010; 33(7): 430-438.
- 2) Hitomi N, Kubo T, Kitaoka H, Hirota T, Hamada T, Hoshikawa E, Hayato K, Okawa M, Kimura A, Doi YL. A frameshift deletion mutation in the cardiac myosin-binding protein C gene was associated with dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol.* 2010; 56(2): 189-196.
- 3) Purevjav E, Varela J, Morgado M, Kearney DL, Li H, Taylor MD, Arimura T, Moncman CL, McKenna W, Labeit S, Vatta M, Bowles NE, Kimura A, Boriek AM, Towbin JA. Nebulette mutations are associated with dilated cardiomyopathy and endocardial fibroelastosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56(18): 1493-1502.
- 4) Shichi D, Arimura T, Ishikawa T, Kimura A. Heart-specific small subunit of myosin light chain phosphatase activates Rho-associated kinase and regulates phosphorylation of myosin phosphatase target subunit 1. *J Biol Chem.* 2010; 285(44): 33680-33690.
- 5) Li Z, Ai T, Samani K, Xi Y, Tzeng HP, Xie M, Wu S, Ge S, Taylor MD, Dong JW, Cheng J, Ackerman MJ, Kimura A, Sinagra G, Brunelli L, Faulkner G, Vatta M. A ZASP missense mutation, S196L, leads to cytoskeletal and electrical abnormalities in a mouse model of cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010; 3(6): 646-656.

- 6) Kimura A. Contribution of genetic factors to the pathogenesis of dilated cardiomyopathy: the cause of dilated cardiomyopathy: genetic or acquired? (genetic-side). *Circ J*. 2011; 75(7): 1756-1765.
- 7) Kubo T, Kitaoka H, Okawa M, Baba Y, Hirota T, Hayato K, Yamasaki N, Matsumura Y, Otsuka H, Arimura T, Kimura A, Doi YL. Genetic screening and double mutation in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*. 2011; 75(11): 2654-2659.
- 8) Arimura T, Ishikawa T, Nunoda S, Kawai S, Kimura A. Dilated cardiomyopathy-associated BAG3 mutations impair the Z-disc assembly and enhance the sensitivity to apoptosis in cardiomyocytes. *Hum Mutat*. 2011; 32(12): 1481-1491.
- 9) Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Sato M, Hosaka Y, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe H, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Aizawa Y, Shimizu W, Makita N. Electrocardiographic characteristics and SCN5A mutations in idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011; 4(6): 874-881.
- 10) Otsuka H, Arimura T, Abe T, Kawai H, Aizawa Y, Kubo T, Kitaoka H, Nakamura H, Nakamura K, Okamoto H, Ichida F, Ayusawa M, Nunoda S, Isobe M, Matsuzaki M, Doi YL, Fukuda K, Sasaoka T, Izumi T, Ashizawa N, Kimura A. Prevalence and distribution of sarcomeric gene mutations in Japanese patients with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*. 2012; 76(2): 453-461.
- 11) Purevjav E, Arimura T, Augustin S, Huby A-C, Takagi K, Nunoda S, Kearney DL, Taylor MD, Terasaki F, Bos JM, Ommen SR, Shibata H, Takahashi M, Itoh-Satoh M, McKenna W, Murphy RT, Labeit S, Yamanaka Y, Machida N, Park JE, Alexander PMA, Weintraub RG, Kitaura Y, Ackerman MJ, Kimura A, Towbin JA. Molecular basis for clinical heterogeneity in inherited cardiomyopathies due to myopalladin mutations. *Hum Mol Genet*. 2012; 21(9): 2039-2053.
- 12) Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Sato M, Hosaka Y, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe H, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Aizawa Y, Shimizu W, Makita N. Similarities and differences in genetic and clinical characteristics between early repolarization syndrome and Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012; 5(2): e60-e61.
- 13) Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, Makiyama T, Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W, Makita N. Clinical characteristics and risk of arrhythmia recurrences in patients with idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization. *Int J Cardiol*. 2012; 159(3): 238-240.
- 14) Xi Y, Ai T, De Lange E, Li Z, Wu G, Brunelli L, Kyle WB, Cheng J, Ackerman MJ, Kimura A, Weiss JN, Qu Z, Kim JJ, Faulkner G, Vatta M. Loss-of-function of hNav1.5 by ZASP1-D117N associated with intraventricular conduction disturbances in left ventricular noncompaction. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012; 5(5): 1017-1026.
- 15) Sato A, Sakamoto N, Ando K, Kaneshiro T, Uekita H, Sugimoto K, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S, Sato M, Tamagawa K, Arimura T, Kimura A, Takeishi Y. Dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy caused by two different sarcomere mutations, treated with surgical left ventricular reconstruction and cardiac resynchronization therapy with a defibrillator. *Intern Med*. 2012; 51(18): 2559-2564.
- 16) Ishikawa T, Sato A, Marcou CA, Tester DJ, Ackerman MJ, Crotti L, Schwartz PJ, On YK, Park JE, Nakamura K, Hiraoka M, Nakazawa K, Sakurada H, Arimura T, Makita N, Kimura A. A novel disease gene for Brugada syndrome: sarcolemmal membrane-associated protein gene mutations impair intracellular trafficking of hNav1.5. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012; 5(6): 1098-1107.

- 17) Ishikawa T, Takahashi N, Ohno S, Sakurada H, Nakamura K, On YK, Park JE, Makiyama T, Horie M, Arimura T, Makita N, Kimura A. Novel SCN3B mutation associated with Brugada syndrome affects intracellular trafficking and function of Nav1.5. *Circ J*. 2013; 77(4): 959-967.
- 18) Crocini C, Arimura T, Reischmann S, Eder A, Braren I, Hansen A, Eschenhagen T, Kimura A, Carrier L. Impact of ANKRD1 mutations associated with hypertrophic cardiomyopathy on contraction parameters of engineered heart tissue. *Basic Res Cardiol*. In Press (doi: 10.1007/s00395-013-0349-x)
- 19) Arimura T, Onoue K, Takahashi-Tanaka Y, Ishikawa T, Kuwahara M, Setou M, Shigenbu S, Yamaguchi K, Bertrand AT, Machida N, Takayama K, Fukusato M, Tanaka R, Somekawa T, Nakano T, Yamane Y, Kuba K, Imai Y, Saito N, Bonne G, Kimura A. Nuclear accumulation of androgen receptor in gender difference of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C mutations. *Cardiovasc Res*, In Press (doi: 10.1093/cvr/cvt106)
- [学会発表] (計 24 件)
- 1) Arimura T, Kimura A: Cardiac ankyrin repeat protein gene (ANKRD1) mutations in hypertrophic cardiomyopathy. XXth World Congress of the International Society for Heart Research 2010 Kyoto, Kyoto, Japan, May 13, 2010.
- 2) Ishikawa T, Arimura T, Sato A, Makita N, Aizawa Y, Ushinohama H, Aizawa Y, Kimura A: Novel mechanisms of trafficking defect caused by KCNQ1 mutations found in long QT syndrome. XXth World Congress of the International Society for Heart Research 2010 Kyoto, Kyoto, Japan, May 13, 2010.
- 3) Kimura A: Molecular etiology of idiopathic cardiomyopathy. XXth World Congress of the International Society for Heart Research 2010 Kyoto, Kyoto, Japan, May 14, 2010.
- 4) Arimura T, Kimura A: A novel calcium sensitizer, SCH00013, improves left ventricular dysfunction and survival prognosis of dilated cardiomyopathy in a mouse model. XXth World Congress of the International Society for Heart Research 2010 Kyoto, Kyoto, Japan, May 14, 2010.
- 5) Arimura T, Shichi D, Ishikawa T, Kimura A: Heart-specific Small Subunit of Myosin Light Chain Phosphatase Activates Rho-associated Kinase and Regulates Phosphorylation of Myosin Phosphatase Target Subunit 1. The 13th Cardiovascular Genomics and Atherosclerosis Symposium Satellite Meeting, Seoul, Korea, Oct. 2, 2010.
- 6) Kimura A. Plenary session Cardiomyopathy UP to DATE. Molecular basis of cardiomyopathies: recent advances. The 74th annual scientific meeting of the Japanese Circulation Society, March 6, 2010, Kyoto.
- 7) 木村彰方. 教育講演 心筋症の遺伝子診断. 第14回日本心不全学会学術集会, 2010年10月8日, 東京
- 8) 大塚春奈, 有村卓朗, 久保亨, 土居義典, 木村彰方. 家族性肥大型心筋症患者における原因遺伝子変異解析. 第55回日本人類遺伝学会, 2010年10月28日, 大宮.
- 9) 有村卓朗, 木村彰方. 新規カルシウム増感剤 SCH00013 による拡張型心筋症病態の治療効果の検討. 第55回日本人類遺伝学会, 2010年10月30日, 大宮.
- 10) Kimura A, An J, Hinohara K, Nakajima T. Coronary artery disease-associated gene MKL1 is involved in the differentiation of macrophage. The 14th Cardiovascular Genomics and Atherosclerosis Symposium, Seoul, Korea, October 28, 2011.
- 11) Arimura T, Ishikawa T, Kimura A. Dilated cardiomyopathy-associated BAG3 mutations impair the sarcomere assembly and increase the sensitivity to apoptosis. The 14th Cardiovascular Genomics and Atherosclerosis Symposium, Seoul, Korea, October 28, 2011.
- 12) Ishikawa T, Arimura T, Kimura A. Role of sarcolemmal membrane-associated protein (SLMAP) gene in Brugada syndrome. The 14th Cardiovascular Genomics and Atherosclerosis Symposium, Seoul, Korea, October 28, 2011.
- 13) 木村彰方. 心筋症の遺伝子異常と分子病態. 第73回東京心臓の会, 2011年6月11日, 東京.
- 14) Arimura T, Kimura A. Heart-specific Small Subunit of Myosin Light Chain Phosphatase Activates Rho-associated Kinase and Regulates Phosphorylation of Myosin Phosphatase Target Subunit 1.

- 第75回日本循環器学会学術集会, 2011年8月3日, 横浜.
- 15) 有村卓朗, 石川泰輔, 布田伸一, 河合祥雄, 木村彰方. BAG3変異は心筋細胞のZ帯整合性異常とアポトーシス感受性増強を介して拡張型心筋症を引き起こす. 第56回日本人類遺伝学会, 2011年11月10日, 幕張.
- 16) 石川泰輔, 有村卓朗, 蒔田直昌, 木村彰方. ブルガダ症候群患者に見出されたSCN3B遺伝子V110I変異とその機能解析. 第56回日本人類遺伝学会, 2011年11月10日, 幕張.
- 17) 木村彰方. 心筋症: 遺伝子異常からみた分子病態. 第20回小児心筋疾患学会ランチョンセミナー, 2011年11月19日, 東京.
- 18) Arimura T, Kimura A. Novel molecular mechanisms of idiopathic cardiomyopathy. 第28回国際心臓研究学会日本部会シンポジウム, 2011年12月3日, 東京.
- 19) Kimura A. Cardiomyopathy as a disease of abnormalities in sensing for stretch and metabolic stress in cardiac sarcomere. 4th Sensing Biology Symposium. Tokyo. Jan. 30, 2012
- 20) Arimura T, Bonne G, Kimura A: Impact of testosterone on progression of dilated cardiomyopathy in a Lmna-mutation knock-in mouse model. The 9th Japanese-French Symposium for "Muscular Dystrophy", September 8, 2012, Tokyo, Japan.
- 21) Ishikawa T, Sato A, Arimura T, Sakurada H, Makita N, Kimura A: A novel mechanism of Brugada syndrome: Mutation of sarcolemmal membrane-associated protein (SLMAP) gene impaired hNav1.5 function. The 76th Annual Meeting of the Japanese Circulation Society, March 16, 2012, Fukuoka, Japan.
- 22) Arimura T, Ishikawa T, Nunoda S, Kawai S, Kimura A: Dilated cardiomyopathy-associated BAG3 mutations impair the Z-disc assembly and enhance sensitivity to apoptosis in cardiomyocytes. The 76th Annual Meeting of the Japanese Circulation Society, March 17, 2012, Fukuoka, Japan.
- 23) 有村卓朗, 石川泰輔, 木村彰方: 肥大型心筋症および拡張型心筋症におけるタイチンA/M帯変異の意義. 第57回日本人類遺伝学会, 2012年10月26日, 東京.

- 24) 石川泰輔, 佐藤光希, 有村卓朗, 蒔田直昌, 木村彰方: ブルガダ症候群患者に見出されたSLMAP変異とその機能解析. 第57回日本人類遺伝学会, 2012年10月26日, 東京.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

http://www.tmd.ac.jp/mri/mri-mpath/index_j.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木村 彰方 (KIMURA AKINORI)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授
研究者番号: 60161551