

平成 29 年 6 月 17 日現在

機関番号：23803
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2014～2016
課題番号：26460071
研究課題名(和文) 心不全発症における転写複合体制御メカニズム解明による新規治療ターゲットの探索

研究課題名(英文) Identifying the novel therapeutic targets by investigating the regulatory mechanism of transcription complex during the development of heart failure

研究代表者
森本 達也 (Morimoto, Tatsuya)
静岡県立大学・薬学部・教授

研究者番号：50390779
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：我々は内因性ヒストンアセチル化酵素(HAT)活性を有する p300 と GATA 転写因子群の協力(p300/GATA経路)が心不全発症における遺伝子発現調節に極めて重要であることを示した。さらに、新規p300/GATA経路結合蛋白である、PRMT5/MEP50複合体、SWI/SNF 複合体、NuRD複合体及びN-CoR/SMRT複合体が、p300/GATA経路と機能的複合体を形成し、心筋細胞肥大、さらには心不全の発症・進展を制御することを見出した。

研究成果の概要(英文)：GATA4 forms a large complex with an intrinsic histone acetyltransferase, p300 and these factors are involved in transcriptional regulation during myocardial cell hypertrophy. Moreover, novel p300/GATA4 binding partners, PRMT5/MEP50 complex, SWI/SNF complex, NuRD complex, and N-CoR/SMRT complex form a functional complex with p300/GATA4 and suppress hypertrophic responses in cardiomyocytes and development of heart failure.

研究分野：循環器

キーワード：心筋細胞肥大 心不全 GATA4 p300

1. 研究開始当初の背景

これまでの研究成果を踏まえ着想に至った経緯

心不全は高血圧性心疾患、弁膜症、虚血性心疾患など種々の心疾患の共通最終像であり、この問題を解決することは臨床的に極めて重要である。心不全の発症においては種々の遺伝子発現が変化することが報告されている。**心不全の治療のためにもっとも必要とされていることは、治療薬のターゲットとなる共通の核内経路を解明することである。**

我々はこれまでに、心不全発症における心筋細胞・核内情報伝達機構の解明と治療の応用を目的として、多くの研究成果をあげてきた。**(A)p300/GATA4経路の心不全発症における役割**

我々は心不全発症において、心筋特異的転写因子GATA4が重要な役割を果たしていること (*J Biol Chem.* 1999;274:12811-8、*J Biol Chem.* 1999;274:34096-102)、GATA4の結合因子として、ERK(*J Biol Chem.* 2000;275:13721-6)、FOG2 (*J Biol Chem.* 2004;279:37640-50)があり、GATA4上流には Calcineurin-NFATc (*J Biol Chem.* 2001;276:34983-9) 及び Rho-ROCK (*J Biol Chem.* 2002;277:8618-25)が存在していることも見出した。次に我々は内因性ヒストンアセチル化酵素 (HAT) 活性を有する p300 と転写因子GATA4の協力 (p300/GATA4経路) が心不全発症における遺伝子発現調節に極めて重要であり、p300のHAT活性が心不全治療の重要なターゲットなる可能性を示した (*Mol Cell Biol.* 2003; 23: 3593-606、*Circulation.* 2006; 113: 679-690、*J Biol Chem.* 2008;283:9828-35)。

さらに我々はp300特異的HAT阻害作用を持つクルクミンが心不全の進行を抑制することを高血圧性心疾患ならびに心筋梗塞後の2つの慢性心不全ラットモデルにおいて証明した (*J Clin Invest.* 2008;118:868-878)。

(B)新規 p300/GATA4 結合蛋白の同定

以上より、p300/GATA4 複合体の全容を解明することにより、新たな治療ターゲットの同定から、より画期的な薬物治療の開発につながる可能性がある。そこで **FLAG-HA 2つのタグのついた GATA4 を HeLa 細胞に発現させ、心筋特異的蛋白コンプレックスを精製し解析した。**GATA4 複合体のタンデム・アフィニティー精製をおこない、マスペクトメトリーと蛋白データベースから、**GATA4 複合体を構成する蛋白を網羅的に解析し、73個の結合蛋白を同定した** (*J Biol Chem.* 2010;285:9556-68、次頁図1)。73個の結合蛋白の中には、転写に重要な役割を果たしている蛋白が含まれていた。転写の伸長反応の促進に關与する Positive transcription elongation factor-b (**P-TEFb**)のキナーゼである **Cdk9**、ATP 依存的にクロマチン構造を変化させ転写を制御するクロマチンリモデリング因子である **SWI/SNF 複合体**の構成因子 **Ini1**、クロ

マチン構築因子 **Chromatin Assembly Factor-1 (CAF-1)**、**Nucleosome Remodeling and Deacetylase (NuRD) 複合体**、Protein Arginine Methyltransferase 5 (**PRMT5**) とその活性制御因子である **Methylome protein 50 (MEP50)**、**Receptor for activated C kinase 1 (RACK1)**、**N-CoR/SMRT 複合体**の構成因子 **Transducin beta-like protein 1 (TBL1)** などが含まれていた (次頁図2)。これらの中で、Cdk9の役割を検討したところ、**Cdk9は肥大刺激によりp300をリン酸化することによりそのHAT活性を制御し、心筋細胞肥大反応を増強することを見出した** (*J Biol Chem.* 2010;285:9556-68)。

図1 73個の新規GATA4結合蛋白を同定した

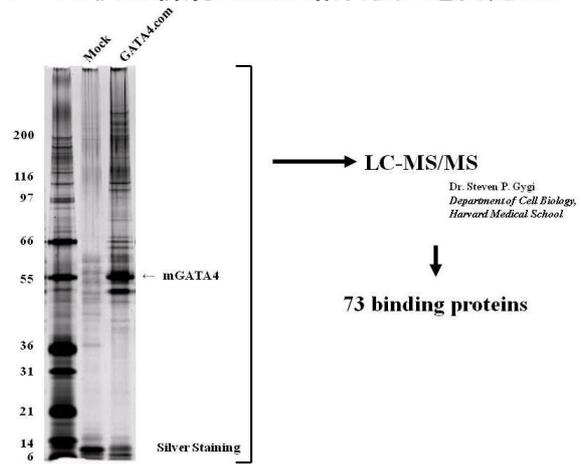
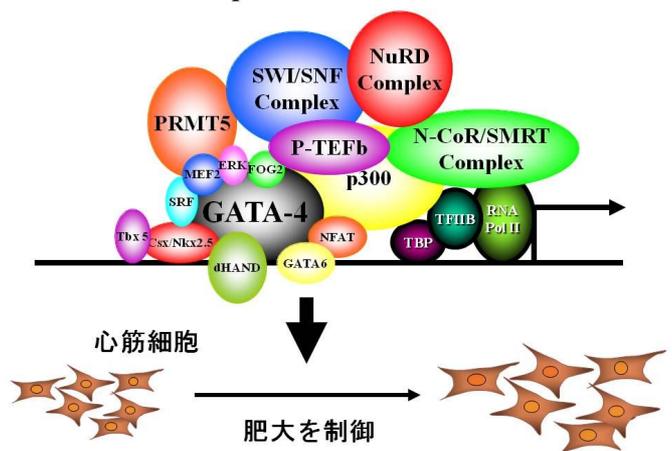


図2 p300/GATA4複合体



本研究に關連する国内・国外の研究動向及び位置づけ

心筋細胞肥大を引き起こす細胞内情報伝達路については多数報告されている。なかでも、心筋細胞肥大にGATA転写因子群が重要な役割を果たしているということを示す結果が我々以外のグループからも多数報告されている (*Mol Cell Biol.* 2001;21:7460-9、*J Biol Chem.*; 2001;276:37178-85、*Mol Cell Biol.* 2000;20:7550-8、*EMBO J.* 2000;19:2046-55、*Genes Dev.* 2001;15:839-44、*J Biol Chem.* 1999;274:8231-9)。さらに、GATA4を心臓に

過剰発現させると心肥大を来すことより、GATA4 が心肥大の核内情報伝達路の重要な分子であることが示唆される (*J Biol Chem.* 2001;276:30245-53)。

p300 のノックアウトマウスは心機能不全を呈し (*Cell.* 1998;93:361-72) HAT 活性を無くした p300 の HAT ドメインを knock-in させたマウスも心不全により死亡する (*EMBO J.* 2003;22:5175-85)。逆に、我々の研究と同様に p300 を心臓に過剰発現させると、その発現量に比例して心筋細胞肥大から心不全へ進行し、マウスは死亡する (*Circulation.* 2008;118:934-46)。以上から、p300 が心臓の発生、分化、増殖に重要な役割を果たしていることがわかる。しかしながら、**p300/GATA4 経路の活性化機構や心不全発症メカニズムに関する詳細な研究は行われていない**

2. 研究の目的

以上より、p300/GATA 経路が心不全の進行に重大な役割を果たし、心不全治療薬の標的となる可能性が示唆された。しかし、p300/GATA 経路の相互関係並びに詳細な活性化メカニズムは未だ不明である。そこで本研究の目的は、**p300/GATA4 の複合体を網羅的に解析し、心不全発症メカニズムを詳細に解明し、心不全の新しい治療ターゲットを模索することである。**

研究期間内に明らかにする点

新規 GATA4 結合蛋白の肥大反応制御に対する役割を *in vitro* および *in vivo* で検討する。

- 1) 初代培養心筋細胞を用いて、GATA4 結合蛋白を過剰発現あるいはノックダウンし、p300/GATA4 経路転写制御メカニズムを解明する。酵素活性を有する蛋白については、その活性を消失した変異体を用いて肥大反応における役割を検討する。また肥大反応刺激による、結合蛋白と p300/GATA4 との結合の変化やその局在の変化を観察する。
- 2) 心筋梗塞や高血圧による心不全ラットモデルを用いて、GATA4 結合蛋白の発現量や局在の変化、さらには p300/GATA4 との結合の変化を観察し、生体内での役割を検討する。
- 3) GATA4 結合蛋白を心臓に過剰発現したり、ノックアウトした遺伝子改変マウスを作成する。これら遺伝子改変マウスが心不全を発症するかどうかを検討する。さらにこれらマウスに大動脈縮搾術や心筋梗塞手術を行い、心不全の発症、進展に対する役割を検討する。

以上より、心不全治療のターゲット分子を同定する。

3. 研究の方法

GATA4 結合蛋白の網羅的解析による心不全発症メカニズムの解明：培養心筋細胞での実験

我々は GATA4 結合蛋白を 73 個同定しているが、その中でも**プレリミナリーな実験**を行い、(1) p300/GATA4 と直接結合し、(2) p300/GATA4 による心肥大反応を変化させる、**クロマチン修飾因子・転写制御因子**について実験を進めていく。すなわち、**PRMT5/MEP50 複合体、SWI/SNF 複合体、NuRD 複合体、N-CoR/SMRT 複合体**による心不全発症メカニズムを解明する。

PRMT5/MEP50 複合体の解析

我々はすでに、アルギニンメチルトランスフェラーゼの 1 つである PRMT5 およびその制御因子である MEP50 が、**p300 を非対称的にジメチル化する、p300 による GATA4 のアセチル化を抑制する、p300/GATA4 によって相乗的に誘導される心肥大因子の転写反応を抑制する、心筋細胞において、心肥大促進因子であるフェニレフリンによって誘導される心肥大因子の転写反応及び心筋細胞肥大を抑制する、**ことを見出している。これらのことから PRMT5/MEP50 複合体は、生体において、心肥大反応のブレーキとして機能しており、その活性が変化することで、心不全の進行に関与していると考えられるが、その詳細な分子メカニズムや動物レベルの役割は不明である。すなわち、(i) p300 のメチル化が HAT 活性に影響を与えるか、(ii) 心肥大・心不全の進行に PRMT5 の活性がどう変化するか、が不明な点である。そこで本研究では、**PRMT5/MEP50 複合体による p300/GATA4 転写経路抑制分子メカニズムを検討する。**

(a) 培養心筋細胞を用いた PRMT5 / MEP50 複合体の機能の解明

培養心筋細胞を用いて、フェニレフリン刺激などによる肥大反応時の PRMT5 の (1) 発現量変化、(2) 細胞内局在、(3) 酵素活性、(4) MEP50 との結合、(5) p300/GATA4 との結合などについて検討し、その役割を検討する。

(b) PRMT5/MEP50 複合体による p300/GATA4 転写経路制御メカニズムの解明

p300 の欠損変異体を作成し、PRMT5 のメチル化標的部位の同定を行う。さらに特定されたアルギニン残基をグリシンやリジンに置換した変異体を作成し、p300 のメチル化が、その HAT 活性に影響を与えるかどうか、さらには心肥大反応に影響を与えるかどうかを検討する。

SWI/SNF 複合体の解析

SWI/SNF 複合体に含まれる **Ini1/hSNF5 を過剰発現させると、p300/GATA4 による肥大反応を抑制することを見出した**が、その詳細なメカニズムは不明である。SWI/SNF 複合体のコアであり、ATP 依存性のヌクレオソームリモデリング活性を有する BRG1/ Brm を過剰発現したり、ノックダウンすることで、SWI/SNF 複合体による p300/GATA4 を介した肥大反応抑制メカニズムを解明していく。

NuRD 複合体の解析

NuRD 複合体に含まれる **RbAp48/46 を過剰発現させると、p300/GATA4 による肥大反応を抑制**することを見出したが、その詳細なメカニズムは不明である。NuRD 複合体の構成因子である ATP 依存性のヌクレオソームリモデリング活性を有する Mi-2 β やヒストン脱アセチル化酵素活性を持つ HDAC1/2 を過剰発現させたり、ノックダウンすることで、NuRD 複合体による p300/GATA4 を介した肥大反応に対するメカニズムを解明していく。

N-CoR/SMRT 複合体の解析

N-CoR/SMRT 複合体に含まれる **TBL1 を過剰発現させると、p300/GATA4 による肥大反応を抑制**することを見出したが、その詳細なメカニズムは不明である。N-CoR/SMRT 複合体には、TBL1 だけでなくヒストン脱アセチル化酵素活性を持つ HDAC3 も含まれている。そこで、HDAC3 の過剰発現や、ノックダウンによる p300/GATA4 への影響をみたり、TBL1 が HDAC3 を p300/GATA4 経路にリクルートするかなどを検討することにより、N-CoR/SMRT 複合体による p300/GATA4 経路による肥大反応抑制メカニズムを解明していく。

GATA4 結合蛋白の網羅的解析による心不全発症メカニズムの解明：動物モデルでの実験

(1) 心筋梗塞ラット、高血圧性心疾患ラットによる解析

心筋梗塞ラットや食塩感受性ダールラットの心不全期に心臓を取り出し、結合蛋白の発現量の変化、p300/GATA4 との結合能の変化などを検討する。また、心不全の重症度、ステージ別による変化も検討する。心不全モデルによる検討により、GATA4 結合蛋白の心不全発症に関するメカニズムを解明していく。

(2) 野生型および酵素活性を消失させた PRMT5 過剰発現トランスジェニックマウス及びノックアウトマウスによる心不全発症メカニズムの検討

メチル化酵素活性を持ち、治療ターゲット候補の1つである PRMT5 が、心不全発症に関与しているかどうかを動物レベルで検討する。心臓特異的に PRMT5 を発現させるため、 α -MHC プロモーターの下流に野生型の PRMT5 及び PRMT5 の酵素活性欠損変異体を組み込んだベクターを作成し、トランスジェニックマウスを作成する。また Cre/loxP システムを用いて心臓特異的に PRMT5 をノックアウトしたマウスを作成する。これら遺伝子改変マウスが心不全を発症するかどうかを検討する。さらにこれらマウスに大動脈縮窄術や心筋梗塞手術を行い、心エコー検査にて心臓機能を評価し、心不全の発症、進展に対

する役割を検討する。また心臓を摘出し、生化学及び組織学的な解析も行う。さらに、p300 を心臓に過剰発現するマウスは心肥大から心不全を発症するが、このマウスと PRMT5 過剰発現マウスをかけあわせ、心不全の発症、進展の変化を検討する。これらの研究から、(1) *in vivo* での心不全発症における PRMT5 の役割の検討、(2) その分子メカニズムを明らかにし、心不全治療への応用を目指す。

4. 研究成果

PRMT5/MEP50 複合体は、p300 を非対称的にジメチル化する、p300 による GATA4 のアセチル化を抑制する、p300/GATA4 によって相乗的に誘導される心肥大因子の転写反応を抑制する、心筋細胞において、心肥大促進因子であるフェニレフリンによって誘導される心肥大因子の転写反応及び心筋細胞肥大を抑制した。次に、SWI/SNF 複合体に含まれる Ini1/hSNF5 や NuRD 複合体に含まれる RbAp48/46 を過剰発現させると、p300/GATA4 による肥大反応を抑制することを見出した。さらに、N-CoR/SMRT 複合体に含まれる TBL1 を過剰発現させると、HDAC を p300/GATA4 にリクルートすることにより肥大反応を抑制することを見出した。

次に心不全モデルである食塩感受性ダールラットを用いて検討したところ、心不全の進行に伴い、これら新規系都合タンパクと p300/GATA4 との結合が変化することを見出さした。

PRMT5 を心臓に過剰発現するマウスを作成し、大動脈縮窄術を施行したところ、圧負荷による心不全への進行を増悪することを見出した。また、加齢に伴い、PRMT5 の心臓での発現量が増加することから、このマウスを長期に飼育したところ、加齢に伴い、肥大が亢進し、収縮能が低下した。さらに、この過程においてヒストンのアセチル化が亢進することを見出さした。反対に、PRMT5 を心臓特異的にノックダウンしたマウスを作成した。このマウスは、生後 4 週齢で心機能が低下し、6~8 週齢で 100%が死亡した。心不全発症のメカニズムについては不明であるため、PRMT5 の p300/GATA4 制御機構だけでなく、新たなターゲット分子の同定を試みている。今後さらに、このモデルマウスを用いて PRMT5 の役割を検討することで、p300/GATA4 経路の詳細な制御メカニズムの解明につながり、新規心不全治療薬の開発へと発展する可能性が示唆された。

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3件)

1. Hidetoshi Suzuki, Yasufumi Katanasaka,

Yoichi Sunagawa, Yusuke Miyazaki, Masatoshi Funamoto, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto: Tyrosine phosphorylation of RACK1 triggers cardiomyocyte hypertrophy by regulating the interaction between p300 and GATA4.

Biochim. Biophys. Acta., 1862, 1544-1557 (2016)

- Yoichi Sunagawa, Yasufumi Katanasaka, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto: Functional Analysis of GATA4 Complex, a Cardiac Hypertrophy-response Transcriptional Factor, Using a Proteomics Approach. *Yakugaku Zasshi*, 136, 151-156 (2016)
- Yasufumi Katanasaka, Hidetoshi Suzuki, Yoichi Sunagawa, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto: Regulation of Cardiac Transcription Factor GATA4 by Post-Translational Modification in Cardiomyocyte Hypertrophy and Heart Failure. *Int. Heart. J.*, 57, 672-675 (2016)

[学会発表](計 34 件)

- 刀坂泰史、若林弘樹、櫻井涼賀、宮崎雄輔、砂川陽一、和田啓道、長谷川浩二、森本達也: アルギニンメチル化酵素 PRMT5 は加齢に伴う心肥大を促進する。 **第 16 回日本抗加齢医学会総会** 2016.6.10-12, 神奈川
- 宮崎雄輔、刀坂泰史、北條祐也、砂川陽一、和田啓道、島津章、長谷川浩二、森本達也: PRMT5 は p300 をメチル化し心肥大を誘発する。 **第 2 回 J-ISCIP 学術集会** 2016.6.25-26, 徳島
- 天野七菜、刀坂泰史、永井陽介、砂川陽一、和田啓道、島津章、長谷川浩二、森本達也: 新規 GATA4 結合タンパク質 WDR5 による心筋細胞肥大反応抑制機構の解析。 **第 2 回 J-ISCIP 学術集会** 2016.6.25-26, 徳島
- 清水聡史、依光奈津美、砂川陽一、刀坂泰史、和田啓道、島津章、長谷川浩二、森本達也: 心筋細胞肥大に関する転写因子 GATA4 は Zinc フィンガードメインで直接結合し、ホモ二量体を形成する。 **第 2 回 J-ISCIP 学術集会** 2016.6.25-26, 徳島
- 筒井優介、櫻井涼賀、刀坂泰史、砂川陽一、和田啓道、島津章、長谷川浩二、森本達也: トランスジェニックマウスを用いた圧負荷心不全における PRMT5 の機能解析。 **第 2 回 J-ISCIP 学術集会** 2016.6.25-26, 徳島
- 本多大樹、刀坂泰史、北條祐也、宮崎雄輔、砂川陽一、和田啓道、島津章、長谷川浩二、森本達也: アルギニンメチル化酵素 PRMT5 は p300 をメチル化する。 **第 2 回 J-ISCIP 学術集会** 2016.6.25-26, 徳島
- 若林弘樹、刀坂泰史、櫻井涼賀、砂川陽一、和田啓道、島津章、長谷川浩二、森本達也: アルギニンメチル化酵素 PRMT5 は老化における心機能低下を促進する。 **第 2 回 J-ISCIP 学術集会** 2016.6.25-26, 徳島
- 砂川陽一、船本雅文、刀坂泰史、和田啓道、長谷川浩二、森本達也: 心筋細胞肥大時における GATA4 のアセチル化とリン酸化のクロストークについて。 **第 6 2 回日本薬学会東海支部 総会・大会** 2016.7.9, 愛知
- Yusuke Tsutsui, Yusuke Miyazaki, Yasufumi Katanasaka, Yoichi Sunagawa, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto: PRMT5/MEP50 Regulates Cardiomyocyte Hypertrophy by Inhibiting p300-Induced Acetylation of GATA4. **European Society of Cardiology Congress 2016** 2016.8.28-30, Roma, Italy
- 宮崎雄輔、刀坂泰史、北條祐也、砂川陽一、船本雅文、和田啓道、長谷川浩二、森本達也: アルギニンメチルトランスフェラーゼ PRMT5 は p300 をメチル化することで心筋細胞肥大を抑制する。 **Molecular Cardiovascular Conference II** 2016 2016.9.2-3, 東京
- 筒井優介、刀坂泰史、宮崎雄輔、北條祐也、砂川陽一、和田啓道、長谷川浩二、森本達也: PRMT5 特異的阻害剤は p300 のメチル化を抑制することで心筋細胞肥大を制御する。 **第 135 回日本薬理学会 関東支部会** 2016.10.8, 静岡
- Yusuke Miyazaki, Yasufumi Katanasaka, Yoichi Sunagawa, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa and Tatsuya Morimoto: PRMT5 methylates p300 and induce cardiac hypertrophy. **ISCIP2016** 2016.10.13-16, Beijing, China
- 天野七菜、刀坂泰史、永井陽介、砂川陽一、和田啓道、長谷川浩二、森本達也: WDR5 による p300/GATA4 誘導性心肥大反応の抑制機構の検討。 **日本薬学会東海支部大会 合同学術大会 2016** 2016.10.30, 岐阜
- 宮崎雄輔、刀坂泰史、砂川陽一、船本雅文、和田啓道、長谷川浩二、森本達也: RACK1 のチロシンリン酸化は心肥大反応を促進する。 **日本薬学会東海支部大会 合同学術大会 2016** 2016.10.30, 岐阜
- 若林弘樹、刀坂泰史、櫻井涼賀、砂川陽一、和田啓道、長谷川浩二、森本達也: 心臓特異的 PRMT5 過剰発現マウスは加齢に伴い心機能が低下した。 **日本薬学会東海支部大会 合同学術大会 2016** 2016.10.30, 岐阜
- 船本雅文、刀坂泰史、砂川陽一、宮崎雄輔、和田啓道、長谷川浩二、森本達也: ARB は RACK1 のリン酸化を抑制して心肥大を制御する。 **日本薬学会東海支部大会 合同学術大会 2016** 2016.10.30, 岐阜

17. Satoshi Shimizu, Natsumi Yorimitsu, Yoichi Sunagawa, Yasufumi Katanasaka, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto: Acetylation of GATA4 is required for the formation of GATA4 Homo-dimerization .**The 3rd International Conference on Pharma-Food** 2016.11.18 , 静岡
 18. Nana Amano, Yasufumi Katanasaka, Yoichi sunagawa, Hiromichi Wada, Akira Shimatsu, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto: WD repeat-containing protein 5 inhibits p300/GATA4-induced hypertrophic response . **The 3rd International Conference on Pharma-Food** 2016.11.18 , 静岡
 19. Natsumi Yorimitsu, Yoichi Sunagawa, Satoshi Shimizu, Yasufumi Katanasaka, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto: Overexpression of GATA4 dimerization domain inhibited p300/GATA4-dependent hypertrophic genes transcription . **The 3rd International Conference on Pharma-Food** 2016.11.18 , 静岡
 20. Satoshi Shimizu, Natsumi Yorimitsu, Yoichi Sunagawa, Masafumi Funamoto, Yasufumi Katanasaka, Hiromichi Wada, Akira Shimatsu, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto: Acetylated form of GATA4 is required for GATA4 homo-dimerization . **第 11 回静岡健康・長寿学術フォーラム** 2016.11.25-26 , 静岡
 21. Natsumi Yorimitsu, Yoichi Sunagawa, Satoshi Shimizu, Yasufumi Katanasaka , Hiromichi Wada, Koji Hasegawa , Tatsuya Morimoto: Homo-dimerization domain of GATA4 involved in p300/GATA4 -dependent hypertrophic gene activations . **第 11 回静岡健康・長寿学術フォーラム** 2016.11.25-26 , 静岡
 22. Hiroki Honda, Yasufumi Katanasaka, Yusuke Miyazaki, Yoichi Sunagawa, Hiromichi Wada, Akira Shimazu, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto: EPZ015666, a specific PRMT5 inhibitor, represses PE-induced cardiomyocyte hypertrophy . **第 11 回静岡健康・長寿学術フォーラム** 2016.11.25-26 , 静岡
 23. Satoshi Shimizu, Natsumi Yorimitsu, Yoichi Sunagawa, Yasufumi Katanasaka, Hiromichi Wada, Akira Shimatsu, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto: Homo-dimerization domain of GATA4 is Formed through C-terminal Zinc Finger Domain . **International Society of Cardiomyopathies and Heart Failure Congress 2016** 2016.12-2-4 , 京都
 24. 若林弘樹、刀坂泰史、櫻井涼賀、砂川陽一、和田啓道、長谷川浩二、森本達也: PRMT5 心臓特異的過剰発現マウスにおける左心室収縮能への影響 . **第 26 回日本循環薬理学会** 2016.12.2 , 長野
 25. Hiroki Wakabayashi, Yasufumi Katanasaka, Ryoga Sakurai, Yoichi Sunagawa, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto: Heart-specific PRMT5 overexpression accelerates pressure overload-induced cardiac hypertrophy and heart failure . **第 33 回国際心臓研究学会日本部会 (ISHR2016)** 2016.12.16-17 , 東京
 26. Tatsuya Morimoto, Yoichi Sunagawa, Yasufumi Katanasaka, Koji Hasegawa: Molecular Pathogenesis of Ventricular Hypertrophy . **International Society of Cardiomyopathies and Heart Failure Congress 2016** 2016.12.2 , 京都
 27. Satoshi Shimizu, Natsumi Yorimitsu, Yoichi Sunagawa, Masafumi Funamoto, Yasufumi Katanasaka, Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto: The dimerization domain of GATA4 is involved in the activation of hypertrophic responses . **第 81 回日本循環器学会学術集会** 2017.3.17-19 , 石川
 28. 清水聡史、依光奈津美、砂川陽一、刀坂泰史、和田啓道、長谷川浩二、森本達也: 心筋特異的転写因子 GATA4 の二量体形成にはC末のZFドメインが重要である . **日本薬学会第 137 回年会** 2017.3.24-27 , 宮城
 29. 宮崎雄輔、鈴木秀敏、刀坂泰史、砂川陽一、船本雅文、和田啓道、長谷川浩二、森本達也: RACK1 のチロシン脱リン酸化は心筋細胞肥大反応を抑制した . **日本薬学会第 137 回年会** 2017.3.24-27 , 宮城
 30. 村田騰行、天野七菜、刀坂泰史、永井陽介、砂川陽一、和田啓道、島津章、長谷川浩二、森本達也: p300/GATA4 依存的な心肥大反応における WDR5/MLL1 メチル化酵素複合体の機能解析 . **日本薬学会第 137 回年会** 2017.3.24-27 , 宮城
 31. 船本雅文、鈴木秀敏、刀坂泰史、砂川陽一、宮崎雄輔、和田啓道、長谷川浩二、森本達也: 生体内における新規 GATA4 結合因子である RACK1 のチロシンリン酸化を介した心肥大反応制御機構の解明 . **日本薬学会第 137 回年会** 2017.3.24-27 , 宮城
- 〔その他〕
ホームページ等
<http://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/~byoutai/>
- 6 . 研究組織
(1)研究代表者
森本 達也 (Morimoto Tatsuya)
静岡県立大学薬学部分子病態学 教授
研究者番号 : 5039 0779