

令和元年5月22日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05296

研究課題名(和文)心不全および不整脈病態形成に関わる遺伝子異常と発現異常の解明と治療戦略の開発

研究課題名(英文)Molecular pathogenesis of heart failure and arrhythmia caused by gene abnormalities

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：心筋症関連遺伝子の変異を網羅的に検索するシステムを構築した。既知の原因遺伝子に変異がない肥大型心筋症多発家系の解析で、ゲノムメチル化と関連する遺伝子に変異を同定した。拡張型心筋症症例に見出されたRBM20変異は、RBM20タンパクがリン酸化されないために核移行せず、機能欠損が生じることを解明した。PP1M抑制性スモールサブユニットM21を心筋特異的に発現するマウス(高発現2系統、低発現1系統)の解析から、心筋リモデリング遺伝子群の発現亢進は心機能異常がないM21低発現系統でも見られ、心筋症・不整脈病態を示す高発現系のみで発現変化するのはMAPキナーゼもしくはTGFβのパスウェイであった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、遺伝性心筋症・遺伝性不整脈について、既知の原因遺伝子の変異を網羅的に検索するシステムを構築し、その有用性を示した。また、新たに見出した多数の病因変異の機能異常を解明した。とりわけ、RBM20変異による拡張型心筋症の病態形成機序やカルシウム感受性異常が肥大型心筋症の病態形成に至る機序を解明した。さらに、新規の原因遺伝子を複数同定した。これらの知見は、遺伝性心疾患の診断や病態解明に供するのみならず、一般の心不全・不整脈の病態解明ひいては治療法開発にも繋がる。

研究成果の概要(英文)：Targeted sequencing system for disease genes of hereditary cardiomyopathy and/or hereditary arrhythmia was developed. RBM20 mutations in dilated cardiomyopathy were demonstrated for functional alterations. A novel disease gene for hypertrophic cardiomyopathy was identified, which altered methylation status of several specific loci in genome DNA. Analysis of transgenic mice specifically expressing human M21 in the heart demonstrated that high expression of M21 lead to cardiomyocytes hypertrophy with myofibrillar disarrays and later development of systolic dysfunction resembling to dilated phase hypertrophic cardiomyopathy, while low expression of M21 did not. Gene expression study revealed that expression of cardiac remodeling genes were altered even in the hearts from mice with low expressing M21, while MAP kinase and TGFβ pathways were specifically changed only in the hearts from mice with high expression of M21.

研究分野：人類遺伝学

キーワード：遺伝学 遺伝子 ゲノム 循環器・高血圧 生体分子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

原因不明の心筋機能異常疾患と定義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って、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。これまでに解明された心筋症原因遺伝子は HCM で約 30 種、DCM で約 40 種あるが、これらの遺伝子のいずれに変異が生じて、それぞれ HCM あるいは DCM という共通病態を呈し、難治性心不全や致死性不整脈によって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に見出されることが報告されているが、申請者らは、同一原因遺伝子のいくつかの変異が HCM、DCM、RCM などの異なる心筋症病態をもたらすが、それぞれの遺伝子異常がもたらす機能変化は質的に異なることを明らかにした。このことは、心筋症病態と個々の原因遺伝子とは必ずしも 1:1 対応ではないことを示す。また、心筋症ではしばしば不整脈を伴うが、心筋症に付随しない不整脈でも遺伝子変異が病因となることが知られている。

申請者らは心筋症および不整脈の患者・多発家系を対象とした遺伝子解析研究を行い、多くの新規原因遺伝子を特定した。ここ 10 年間程度に限っても、世界に先駆けて同定した HCM 原因遺伝子は 5 種、家族性不整脈原因遺伝子は 4 種あり、それぞれの変異がもたらす機能変化を解明した。これらの先駆的研究から、申請者らは、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た。一方、国内外の研究者らは、収縮要素変異の機能解析から HCM 変異および DCM 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たと報告している。申請者らが明らかにした 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、心筋収縮の Ca 感受性異常は、心筋サルコメアの整合性異常や心筋リモデリング異常をもたらすため、ストレッチ反応あるいは Ca 感受性制御による心不全の病態修飾 (治療ないし予防) が可能であることが強く示唆される。

これらとは別に、遺伝性不整脈に関する遺伝子解析の知見として、心房性あるいは心室性不整脈患者・家系でサルコメア構成要素変異を見出し、それらの変異が特徴的な機能異常を示すことを報告した。また、不整脈関連サルコメア構成要素変異も、細胞レベルで高発現させるとサルコメア整合性異常をもたらすため、不整脈と心筋症には原因遺伝子のオーバーラップがあるが、いかなる機序で心筋症や不整脈の異なる病態をもたらすのかは不明である。

さらに、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いても、HCM で約 60%、DCM で約 30%、不整脈で約 50% であるため、未知の原因遺伝子が存在すると考えられる。

本研究は、申請者らが行ってきた特発性心筋症および家族性不整脈の病因変異の同定と機能解析の実績を基盤とする。これまでの研究から、異なる原因遺伝子の変異によって病態が形成される共通基盤として、(1) 心筋ストレッチ反応異常、(2) 心筋収縮の Ca 感受性異常、(3) 心筋代謝ストレス反応異常の 3 機構を解明し、(4) これらの異常が心筋細胞死をもたらすこと、(5) 心筋症・不整脈に共通するサルコメア整合性異常を解明したため、それらの病態発現機序をさらに深く掘り下げるとともに、病態修飾法の開発を試みるものである。

2. 研究の目的

本研究では、これまでに申請者が行って来た遺伝性心筋症および遺伝性不整脈の病因となる遺伝子異常の同定と、それによる病態形成機序の解明をさらに進めるとともに、心不全・不整脈病態の治療・予防戦略を策定することを目的とする。具体的には、(1) エクソーム解析と候補遺伝子解析による心筋症・不整脈の新規原因遺伝子の同定と機能異常発現機序、(2) Ca 感受性異常に起因する心筋リモデリング異常と刺激伝導異常機序、(3) サルコメア整合性異常がもたらす心筋細胞死の関連機序、(4) 心筋における代謝ストレス反応カスケードをそれぞれ解明し、得られた知見に立脚した治療ないし予防戦略を開発する。

3. 研究の方法

本研究計画では、(1) 心筋症・不整脈の新規原因遺伝子の同定と機能異常発現機序、(2) Ca 感受性異常に起因する心筋リモデリング異常と刺激伝導異常形成機序、(3) サルコメア整合性異常がもたらす心筋細胞死の発現機序、(4) 代謝ストレス反応カスケードの解明を柱とする。

(1) 心筋症および不整脈の新規原因遺伝子の同定と機能異常発現形成機序の解明:

連鎖解析による新規心筋症原因遺伝子の同定と機能解析: 既知の原因遺伝子に変異がない HCM 多発家系を対象とした連鎖解析で新規原因遺伝子座をマップし、この家系で網羅的エクソーム解析を行って、原因候補遺伝子 (ゲノムメチル化関連遺伝子) を特定した。また、既知の原因遺伝子に変異がない他の心筋症患者について当該遺伝子の変異を検索し、別の変異を同定している。そこで、これらの変異を有する患者群でゲノムのメチル化を網羅的に解析し、メチル化が大きく異なるローカスを同定する。網羅的エクソーム解析による新規不整脈原因遺伝子の同定: 既知の原因遺伝子に変異がない進行性房室ブロック多発家系で網羅的エクソーム解析を行い、原因遺伝子の候補を選択する。また、これとは別の進行性房室ブロック多発家系の試料を収集しているため、前記の方法で同定された原因候補遺伝子について変異検索を行う。

さらに、その他の家族性房室ブロック患者についても変異検索を行うことで、原因候補遺伝子の絞り込みを行い、新規原因遺伝子を同定する。候補遺伝子解析による心筋症および不整脈の新規原因遺伝子の同定：既知の心筋症原因遺伝子および不整脈原因遺伝子との機能連関を指標にして候補遺伝子を選択し、既知の原因遺伝子に変異がない集団を対象に遺伝子変異を検索する。

(2) Ca 感受性異常に起因する心筋リモデリング異常と刺激伝導異常形成機序の解明：

M21 高発現マウスを用いた心筋リモデリングと不整脈の解析：申請者らは、ミオシン軽鎖の脱リン酸化酵素 (PP1M) のスモールサブユニット (M21) が筋収縮の Ca 感受性を制御することを細胞レベルで証明し、心筋の新たな Ca 感受性制御機構として世界で初めて報告した。また、His-tag を付加した M21 遺伝子を導入して、これを高発現するトランスジェニックマウス (M21-TGM_H) を複数系統樹立し、心筋収縮の Ca 感受性が亢進することを *in vivo* で証明するとともに、M21-TGM_H が心筋線維化、心不全、洞性徐脈、房室ブロックを来すなど、心筋症のよい動物モデルとなる可能性を示した。そこで、PP1M の活性制御を担う ROCK 阻害剤を投与することで、心不全病態や不整脈発症への影響を検討する。さらに、M21-TGM_H の心筋における遺伝子発現を網羅的に解析し、M21 によって発現変動する遺伝子を同定する。一方、M21-TGM_L についても、その心臓における網羅的な遺伝子解析を行い、M21-TGM_H との比較によって、M21 の発現量に依存して生じるリモデリング心筋において特異的に発現が変化するターゲット遺伝子とそれらが構成する機能パスウェイを同定する。

(3)サルコメア整合性異常をもたらす心筋細胞死の発現機序の解明：

サルコメア整合性異常と心筋細胞死の関連のさらなる検証：申請者らは、拡張型心筋症の病因となる BAG3 変異を導入した心筋細胞 (ラット心筋細胞および培養心筋細胞株 H9c2) で、サルコメア整合性異常とともに低血清培養やドキシソルビシン投与による心筋細胞死が亢進することを報告している。また、不整脈を合併する心筋症患者で MYH6 遺伝子変異を見出し、この MYH6 変異を導入した心筋細胞でもサルコメア整合性異常と細胞死の亢進生じることを報告した。これらのことは、サルコメア整合性の維持と心筋細胞死の抑制が密接に関連することを示唆する。そこで、サルコメア整合性異常と心筋細胞死との関連をさらに明確にする目的で、拡張型心筋症患者に見出した遺伝子 Y における変異による機能異常を検討する。

(4)心筋ストレス反応カスケードの解明：

Z 帯-I 帯タンパク変異の機能解析：申請者らは、心筋症患者に見出した MYPN (ミオパラジン) 変異が NBLT (ネブレット) との結合性を減弱すること、変異 MYPN をラット心筋細胞に導入するとサルコメア整合性異常が生じることを報告したが、このことは MYPN (Z 帯) -NBLT (I 帯) の機能連関異常がサルコメア整合性異常に繋がることを示唆する。一方、洞性不整脈についても、MYPN-NBLT 連関に関わる I 帯タンパク遺伝子に変異を見出している。そこで、当該 I 帯タンパク遺伝子の正常および変異遺伝子をラット心筋細胞に導入し、当該タンパクの分布、サルコメア整合性、細胞形態、遺伝子発現の変化を検討し、心房不整脈における Z 帯-I 帯連関異常の意義を明確にする。冠動脈疾患形成機序の解明：虚血性心疾患による心筋虚血は心筋への代謝ストレスの典型である。申請者らは、網羅的ゲノム解析によって MKL1 遺伝子の多型が虚血性心疾患 (冠動脈硬化症) と関連すること、当該多型は MKL1 の高発現を来すことを報告している。そこで本研究では、MKL1 高発現による動脈硬化病態形成機序を *in vitro*, *in vivo* レベルで検討する。

4. 研究成果

(1)心筋症・不整脈の新規原因遺伝子の同定と機能異常発現機序：

既知の心筋症関連遺伝子の変異を網羅的に検索するシステムを構築し、これを用いて、成人の肥大型心筋症では約半数にサルコメア関連変異が見出されること、一方で小児期発症の肥大型心筋症では約 80%でサルコメア関連変異等が見出されることが判明した。また、家系解析を行った小児期発症肥大型心筋症では、約 1/3 は新生変異症例、約 1/3 は重複変異例であった。成人の肥大型心筋症では重複変異例が 3%程度であったことと比較すると、重複変異例は早期に発症する可能性が高いことが示唆された。また、心室中隔に肥大が著明な MVQ (mid-ventricular obstruction) 型肥大型心筋症では通常 肥大型心筋症とは大きく異なり、サルコメア関連変異症例は少数に過ぎなかった。これとは別に、特異な病態を呈した肥大型心筋症、拡張型心筋症の症例で病院変異を同定できたことから、網羅的変異検索システムの有用性が証明された。

一方で、既知の原因遺伝子のいずれにも変異が見出されなかった肥大型心筋症多発家系を対象として、マイクロサテライト解析によって原因遺伝子座を約 6.7Mb の領域にマップした。そこで、当該家系の罹患者 2 名、非罹患者 2 名についてエクソーム解析を実施し、当該遺伝子座内の遺伝子 X に疾患と連鎖する変異を同定した。また、他の患者家系について当該遺伝子の変異を検索したところ、別の変異を有する患者を複数同定した。当該遺伝子はゲノムメチル化と関連することが知られていたことから、上記 2 変異を有する罹患者を各 3 名、家系内非罹患者 3 名、一般健常者 6 名について、血液 DNA を用いて、網羅的メチル化解析を実施し、複数の遺伝子領域でメチル化が特異的に変化していることを同定した。

加えて、既知の原因遺伝子に変異がない不整脈症例の解析から IRX3 変異が新規の不整脈原因遺伝子であることを明らかにした。これとは別に、既知の原因遺伝子に変異がない進行性伝導

障害の多発家系の2家系について、網羅的ゲノム解析とエクソーム解析を実施し、それぞれ複数の候補遺伝子座を同定した。

これとは別に、拡張型心筋症患者についても既知の原因遺伝子変異を網羅的に探索し、複数の症例で RBM20 変異を見出した。家族性拡張型心筋症症例に見出された変異はリン酸化ドメイン (RSRSP ストレッチ) に存在したが、当該変異があると RBM20 タンパクがリン酸化されず、このため核に移行しないことで機能欠損が生じることを証明した。一方で、別の症例に見出した RBM20 変異は、片親ダイソミー (uniparental disomy) となっており、このため変異のホモ接合体と同様に機能低下が生じることを明らかにした。

(2)Ca 感受性異常に起因する心筋リモデリング異常と刺激伝導異常機序：

PP1M の抑制性スモールサブユニットである M21 を心筋特異的に発現するトランスジェニックマウスの3系統 (高発現2系統、低発現1系統) を樹立した。高発現2系統はいずれも心筋収縮の Ca 感受性が亢進していることが確認できたが、いずれの系統とも、心筋細胞肥大、錯綜配列の出現、経過にともなう心収縮力の進行性低下 (拡張相への移行)、心室内伝導障害など、ヒトの肥大型心筋症と同様の病態を呈した。また、これらの系統のマウスで、心肥大や心機能異常が出現する前の心臓における網羅的発現解析を実施したところ、いわゆる心筋リモデリング遺伝子群の発現亢進は、心機能異常がない M21 低発現系統でも見られた。このことは、肥大型心筋症の基本病態は心筋リモデリング遺伝子群の発現異常ではないことを示唆する。一方で、高発現系のみで発現する遺伝子群は MAP キナーゼパスイエイもしくは TGF β パスイエイに含まれることから、これらのパスイエイが肥大型心筋症の病態に特異的に関与することが示唆された。

これとは別に、PP1M が Rho キナーゼ (ROCK) によって抑制されることから、ROCK インヒビターを M21 高発現系マウスに投与したところ、肥大型心筋症病態が大きく改善したものの、不整脈病態には変化がなかった。さらに、MLC のリン酸化状態を調べたところ、M21 高発現系マウスではリン酸化 MLC の総量は増えているものの、非リン酸化 MLC との量比には違いがなかった。これらのことは、PP1M の制御による心筋症治療の可能性を示すが、PP1M のターゲットは MLC のリン酸化ではないことを示唆した。

(3)サルコメア整合性異常をもたらす心筋細胞死の関連機序：

既知の原因遺伝子のいずれにも変異がない拡張型心筋症を対象とした候補遺伝子アプローチによって、遺伝子 Y に変異を見出した。家系解析を行うと、当該遺伝子変異は、拡張型心筋症患者以外に、洞性不整脈患者にも存在した。そこで、この変異を心筋細胞に導入するとサルコメア整合性が異常となった。さらに、当該変異が導入された細胞で、ミトコンドリア機能異常、活性酸素 (ROS) 産生亢進、オートファジー亢進を認めた。当該遺伝子がコードするタンパクはサルコメア構造物ではなく、細胞質内に存在するものであった。これらのことから、遺伝子 Y はサルコメア関連ではない、新規の拡張型心筋症・洞性不整脈の原因遺伝子であると考えられた。

(4)心筋における代謝ストレス反応カスケードの解明：

不整脈患者に見出された1帯要素遺伝子のスプライシング変異について解析した。家系解析を行うと、当該変異は洞性不整脈と連鎖していた。また、当該変異を導入したノックアウトマウスは心電図上で QT 延長と洞性不整脈を示した。

これとは別に、網羅的ゲノム解析によって MKL1 遺伝子多型が冠動脈疾患と関連することを見出したが、動脈硬化層の病理解析から、新生内膜中の活性化マクロファージが MKL1 を高発現することを見出した。そこで、マクロファージ特異的にヒト MKL1 を高発現するトランスジェニックマウス (MKL1-Tg) を樹立したところ、当該マウスにおいてはマクロファージの増殖・分化異常 (骨髄由来マクロファージの増殖亢進と炎症型マクロファージ (M1) への分化亢進) が生じていた。ついて、動脈硬化モデルである ApoE ノックアウトマウス (ApoE-KO) と掛け合わせて動脈硬化の進展を検討したところ、MKL1 は ApoE-KO の動脈硬化を著しく促進することが判明した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 13 件)

1. An J, Naruse TK, Hinohara K, Soejima Y, Sawabe M, Nakagawa Y, Kuwahara K, Kimura A. MRTF-A regulates proliferation and survival properties of pro-atherogenic macrophages. *J Mol Cell Cardiol*, In Press
2. Watanabe T, Kimura A, Kuroyanagi H. Alternative splicing regulator RBM20 in cardiomyopathy. *Front Mol Biosci* 2018; 5:105. (doi: 10.1016/j.micinf.2018.10.001)
3. Inagaki N, Hayashi T, Takei Y, Tanimoto K, Chikamori T, Kimura A. Clinical and genetic background of hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction. *J Hum Genet* 2018; 63(12): 1273-1276. (doi: 10.1038/s10038-018-0509-9)
4. Hayashi T, Tanimoto K, Yamada K, Tsuda E, Ayusawa M, Nunoda S, Hosaki A, Kimura A. Genetic background of Japanese patients with pediatric hypertrophic and restrictive cardiomyopathy. *J Hum Genet* 2018; 63(9): 989-996. (doi: 10.1038/s10038-018-0479-y)
5. Murayama R, Kimura K, Togo-Ohno M, Yamasaki-Kato Y, Naruse TK, Yamamoto T, Hayashi T, Ai T, Vatta M, Iizuka M, Saito M, Wani S, Hiraoka Y, Kimura A, Kuroyanagi H. Phosphorylation of the RSRSP stretch is critical for splicing regulation by

- RNA-Binding Motif Protein 20 (RBM20) through nuclear localization. *Sci Rep* 2018; 8: 8970 (doi:10.1038/s41598-018-26624-w)
6. Arimura T, Muchir A, Kuwahara M, Morimoto S, Ishikawa T, Nakao S, Machida N, Tanaka R, Yamane Y, Hayashi T, Kimura A. Overexpression of heart-specific small subunit of myosin light chain phosphatase results in heart failure and conduction disturbance. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*, 2018; 314(6):H1192-H1202. (doi: 10.1152/ajpheart.00696.2017)
 7. Yamaguchi T, Suzuki T, Sato T, Takahashi A, Watanabe H, Kadowaki A, Natsu M, Inagaki H, Arakawa S, Nakaoka S, Koizumi Y, Seki S, Adachi S, Fukao A, Fujiwara T, Natsume T, Kimura A, Komatsu M, Shimizu S, Ito H, Suzuki Y, Penninger JM, Yamamoto T, Imai Y, Kuba K. The CCR4-NOT deadenylase complex controls Atg7-dependent cell death and heart function. *Sci Signal* 2018; 11(516): ean3638. (#; equal contribution) (doi: 10.1126/scisignal.aan3638)
 8. Tsujii N, Hayashi T, Hayashi T, Kimura A, Nishikubo T. Barth syndrome associated with triple mutation. *Pediatr Int* 2018; 60(4): 385-387. (doi: 10.1111/ped.13517)
 9. Harada H, Hayashi T, Nishi H, Kusaba K, Koga Y, Koga Y, Nonaka I, Kimura A. Phenotypic expression of a novel desmin gene mutation: hypertrophic cardiomyopathy followed by systemic myopathy. *J Hum Genet* 2018; 63(2): 249-254. (doi: 10.1038/s10038-017-0383-x)
 10. Sato T, Sato C, Kadowaki A, Watanabe H, Ho L, Ishida J, Yamaguchi T, Kimura A, Fukamizu A, Penninger JM, Reversade B, Ito H, Imai Y, Kuba K. ELABELA-APJ axis protects from pressure overload heart failure and Angiotensin II-induced cardiac damage. *Cardiovasc Res*. 2017; 113(7): 760-769. (doi: 10.1093/cvr/cvx061)
 11. Gregson, JM, Freitag DF, Surendran P, Nathan O, Stitzel NO, Chowdhury R, Burgess S, Kaptoge S, Gao P, Staley JR, Willeit P, Nielsen SF, Caslake M, Trompet S, Polfus LM, Kuulasmaa K, Kontto J, Perola M, Blankenberg S, Veronesi G, Gianfagna F, Männistö S, Kimura A, Reilly DF, Mijatovic V, Munroe PB, Ehret GB, Uria-Nickelsen P, Malarstig A, Dehghan A, Sasaoka T, Kato N, Yamada Y, Kee F, Müller-Nurasyid M, Ferrières J, Arveiler D, Salomaa V, Thompson SG, Jukema JW, Packard CJ, Majumder AAS, Alam DS, Deloukas P, Schunkert H, Samani NJ, Kathiresan S, Nordestgaard BG, Saleheen D, Howson JMM, Angelantonio ED, Butterworth AS, Danesh J. Genetic invalidation of Lp-PLA2 as a therapeutic target: lessons for future cardiovascular trials. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24(5): 492-504. (doi: 10.1177/2047487316682186)
 12. Kawai H, Morimoto S, Takakuwa Y, Ueda A, Inada K, Sarai M, Arimura T, Mutoh T, Kimura A, Ozaki Y. Hypertrophic cardiomyopathy accompanied by spinocerebellar atrophy with a novel mutation in troponin I gene. *Int Heart J*. 2016; 57(4): 507-510. (doi: 10.1536/ihj.15-444)
 13. Oikawa M, Sakamoto N, Kobayashi A, Suzuki A, Yoshihisa A, Yamaki T, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S, Kiko Y, Nakano H, Hayashi T, Kimura A, Takeishi Y. Familial hypertrophic obstructive cardiomyopathy with the GLA E66Q mutation and Zebra body. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016; 16(1): 83. (doi: 10.1186/s12872-016-0262-y)

〔学会発表〕(計8件)

1. Sato T, Watanabe H, Yamaguchi T, Kimura A, Fukamizu A, Penninger J, Bruno R, Ito H, Imai Y, Kuba K. ELABELA, a novel APJ ligand, inhibits pressure overload- and angiotensin II-induced cardiac remodeling. 第21回日本心不全学会学術集会 2017.10.14 秋田
2. Harada H, Nonaka I, Kusaba K, Nishi H, Koga Y, Koga Y, Hayashi T, Kimura A. A miserable phenotype of hypertrophic cardiomyopathy carrying a novel homozygous missense mutation of desmin gene. 第21回日本心不全学会学術集会 2017.10.13 秋田
3. Kimura A. Genetic basis and molecular pathogenesis of primary cardiomyopathy. 第21回日本心不全学会学術集会 2017.10.12 秋田
4. 木村 彰方. 拡張型心筋症における遺伝子異常と分子病態. 第3回心筋症研究会 2017.04.22 岐阜
5. Inagaki N, Hayashi T, Takei Y, Chikamori T, Yamashina A, Kimura A. Genetic analysis of hypertrophic cardiomyopathy with mid-ventricular obstruction phenotype. 第81回日本循環器学会 2017.03.18 金沢
6. Paku Y, Watanabe M, Iwasaki Y, Kobayashi M, Inagaki N, Hirayama K, Hayashi T, Kimura A, Yamashina A. A TTN frameshift mutation found in a patient with dilated cardiomyopathy. 第81回日本循環器学会 2017.03.17 金沢
7. 林 丈晴、谷本幸介、木村彰方. 若年、小児発症の肥大型及び拘束型心筋症の原因遺伝子解析. 第2回日本心筋症研究会 2016.05.14 松本
8. 渡邊俊介、義久精臣、安齋文弥、菅野優紀、上岡正志、鈴木聡、及川雅啓、小林淳、國井

浩行、林丈晴、木村彰方、竹石恭知. トロポミオシン 1(TPM1) 遺伝子にミスセンス変異を伴った若年性肥大型心筋症の一家系. 第 2 回 日本心筋症研究会 2016.05.14 松本

〔図書〕(計 8 件)

1. 木村彰方: 基礎科学の進歩: 心筋症における遺伝子解析の進歩. 循環器専門医, 印刷中
2. 木村彰方: 循環器疾患と遺伝子異常: 特発性拡張型心筋症. 内科学書(改訂第 9 版), 印刷中
3. 木村彰方: 心筋症の最新治療: 遺伝子診断. 先端医療シリーズ 50 循環器疾患の最新医療, 印刷中
4. 木村彰方: 遺伝子異常と心筋疾患, 第 5 1 回河口湖心臓討論会. 心臓 2018; 50(4): 438-449.
5. 木村彰方: 心筋症の原因遺伝子異常. 日本臨床 2018: 76 (supple 9): 391-399.
6. 木村彰方: 心筋症の原因遺伝子. 診断モダリティとしての心筋病理(心筋生検研究会編). 南江堂, 54-56, 2017
7. 木村彰方: 拡張型心筋症って、私の子どもにも遺伝しますか? 患者さんからよく尋ねられる内科診療の FAQ. 内科 2017; 120(3): 592-594.
8. 木村彰方: 冠動脈疾患の遺伝因子. 最新冠動脈疾患学(上)日本臨床 2016; 74(4): 135-141.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

プレスリリース(計 2 件)

1. 「拡張型心筋症の原因変異が分子ばねタンパク質の発現に影響するしくみを解明」モデルマウスによる病態解明と治療法開発へ前進, 2018 年 6 月(東京医科歯科大学)
http://www.tmd.ac.jp/press-release/20180613_1/index.html
2. 「心不全と不整脈を来す心筋症の新たなモデルマウスを作製」Rho キナーゼ阻害剤による心不全治療の可能性を示唆, 2018 年 4 月(東京医科歯科大学)
http://www.tmd.ac.jp/archive-tmdu/kouhou/20180426_1.pdf

6. 研究組織

(1) 研究分担者
該当なし

(2) 研究協力者
該当なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。