

機関番号：14101

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2010

課題番号：19390211

研究課題名（和文）強心作用に関する新しい分子機序の解明、病態との関連解析と新しい治療法への応用

研究課題名（英文）Novel molecular mechanisms for cardiotoxic action, their involvement in diseases and application for treatment

研究代表者

伊藤 正明 (Ito Masaaki)

三重大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：00223181

研究成果の概要（和文）：

心筋ミオシン制御軽鎖(MLC2)のリン酸化反応につき、その制御、機能ならびに病態との関連につき検討した。心筋 MLC2 のリン酸化は、心筋型ミオシン軽鎖キナーゼ(cMLCK)が触媒し、平滑筋型 MLCK(smMLCK)や ZIP キナーゼは関与しないことが明らかとなった。しかしながら、報告されている cMLCK が発現されていない動物種も存在することが抗体を用いた検討で明らかとなり、別の cMLCK (iso)form の存在も示唆された。cMLCK は smMLCK とは異なった生化学的分子性状を有していた。心筋ミオシンホスファターゼの心筋特異的トランスジェニックマウスでは、MLC2 リン酸化レベル低下と共に、心拡大、心機能低下がみられ、MLC2 リン酸化は正常心機能維持にとって重要であることが示唆された。エンドセリンなどのアゴニスト刺激により心筋培養細胞中に cMLCK の発現誘導がみられ、また高血圧心肥大などでその発現、MLC2 リン酸化が変化することより、MLC2 リン酸化が種々の病態に関与している可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

The regulatory mechanism, function and the involvement in pathologic conditions of cardiac myosin light chain (MLC2) phosphorylation were investigated. Cardiac MLC2 was found to be phosphorylated by cardiac myosin light chain kinase (cMLCK), but not by smooth MLCK nor ZIP-kinase. However, cMLCK was not detected in several animal species, suggesting the existence of another (iso)forms of cardiac MLCK. Biochemical characteristics of cMLCK were different from those of smMLCK including the enzyme kinetics and the sensitivity for antagonists. The overexpression of cardiac myosin phosphatase in heart induced a reduction of MLC2 phosphorylation levels concomitant with a Ca^{2+} desensitization of contraction and decreased LV contractility, resulting in LV enlargement. Thus the phosphorylation of cardiac MLC2 plays a significant role in maintaining normal cardiac function. Agonist stimulation including endothelin-1 induced the expression of cMLCK and increased the phosphorylation level of MLC2. In addition, the expression of cMLCK and the phosphorylation levels of MLC2 were varied in several animal models, suggesting the phosphorylation of MLC2 might be involved in the several pathologic conditions in heart.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	6,500,000	1,950,000	8,450,000
2008 年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2009 年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2010 年度	2,400,000	720,000	3,120,000
年度			
総計	14,200,000	4,260,000	18,460,000

研究分野：循環器内科学

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：心筋ミオシン、リン酸化、ミオシン軽鎖キナーゼ、ミオシンホスファターゼ、心不全

1. 研究開始当初の背景

ミオシン分子を構成する制御軽鎖(MLC2; Myosin Regulatory Light Chain)のリン酸化反応は、平滑筋の収縮を惹起するトリガーとなる分子反応である。Ca²⁺-カルモデュリン(CaM)依存性に活性化された平滑筋ミオシン軽鎖キナーゼ(smMLCK)が、平滑筋MLC2の19番目のセリン残基をリン酸化すると、ミオシン頭部に存在するATPaseがアクチン依存性に活性化され、ミオシンがアクチンファイバー上を滑り収縮が引き起こされる。また、リン酸化ミオシンを脱リン酸化する酵素“ミオシンホスファターゼ(MP)”は、Rhoキナーゼのリン酸化により活性制御を受け、この分子機構が平滑筋収縮のCa²⁺感受性を制御し、さらにこの異常が高血圧などの循環病態に関与していることなどが申請者らの研究を含めて明らかとなっている。

しかしながら、心筋におけるMLC2リン酸化の機能と病態との関連に関しては現在までほとんど認識されておらず、国内外を問わず研究がなされていない。わずかに、心尖部から心基部にかけてのMLC2リン酸化レベルの段階的な変化が心収縮に見られるねじれに関与すること、MLC2リン酸化が心筋細胞肥大の際に見られるサルコメア再構築に関与していることなどが報告されているにすぎない。また心不全の末期において、心筋MLC2リン酸化レベルが低下していることも一部報告され、MLC2リン酸化を上昇させることが新しい心不全の治療につながる可能性も考えられる。

以上より、心筋MLC2リン酸化は、心筋収縮のCa²⁺感受性を亢進させ、強心作用に結びつく新しい分子機序であること、心機能を維持する上で極めて重要な機能を有し、心不全の分子病態としても関与している可能性があること、その制御が新しい心不全の治療法としても応用できる可能性があることなどが疑われ、これらを解明することを目的に、本研究を立案・遂行することとなった。

2. 研究の目的

心筋ミオシン制御軽鎖(MLC2)リン酸化の心臓における制御、機能、病態との関連を解明し、その制御が心不全などに対する新しい治療法になりうる否かを検討することを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

① 心筋ミオシンホスファターゼトランスジェニックマウスの解析

心筋ミオシンホスファターゼ(cMP)を構成する調節サブユニットMYPT2の心筋特異的トランスジェニックマウスを作製したところ、触媒サブユニットPP1cの発現過剰も同時に引き起こされ、結果として心筋ミオシンホスファターゼのトランスジェニックマウス(cMP-Tg)が作製された。心筋MLC2リン酸化レベルと心機能の関連を解析する目的で、このマウスのフェノタイプ解析を行った。

② 心筋ミオシン軽鎖キナーゼの解析

最近、心筋特異的ミオシン軽鎖キナーゼ(cMLCK)の存在が報告された。本酵素は、今研究プロジェクトである心筋MLC2をリン酸化する上で非常に重要な分子と考えられる。しかしながら、cMLCKの分子性状はまだ十分に解明されていない。そこで、cMLCKのリコンビナント蛋白をバキュロウイルスのシステムを用いて発現・精製し、cMLCKの抗体を作成するなどの方法も用いて、cMLCKの分子性状を生化学的、免疫組織学的に解析した。

③ 心筋特異的cMLCKトランスジェニックマウスの作製とフェノタイプ解析

心筋におけるMLC2リン酸化の分化、発育段階からの機能、cMLCKの生理機能を解析する目的で、コンベンショナルなcMLCKの心筋特異的トランスジェニックマウス(cMLCK-Tg)を作製した。心筋特異的に発現する α MHCプロモーターにマウスcMLCKのcDNAのうち、C端側に存在する制御ドメインとN端側の一部を除いた領域のcDNAをつなぎ合わせてベクターを構築し、受精卵に注入することによりcMLCK-Tgを作製した。C端側の制御ドメインを導入していないため、constitutively active formとして機能すると想定した。

④ In vivoにおけるcMLCKの機能と種々の病態における役割

種々の心疾患モデル、MLC2のリン酸化レベルの異なる動物モデルを用いて、これら病態や心機能とMLC2リン酸化レベルとの関連を検討した。

4. 研究成果

① ミオシンホスファターゼトランスジェニックマウス(cMP-Tg)のフェノタイプ解析

cMP-Tgでは野生型(Wt)に比して、心筋MLC2リン酸化レベルの有意な低下が認められた。心エコー上、左室壁の菲薄化と左室拡大、収縮能低下が観察された。さらにカテーテルを用い計

測した収縮能、拡張能のパラメーターは総じて低下しており、心拍出係数の低下、左室拡張末期圧の上昇、左室収縮末期圧の低下が認められた。心室筋スキンドファイバーを用いた検討では、cMP-TgはWtに比し、収縮のCa²⁺感受性が低下していた。また、RT-PCRによる解析では、BNPと胎児遺伝子であるβ-ミオシン重鎖(MHC)のメッセージの発現亢進がcMP-Tgに認められ、cMP-Tgは前心不全状態であることが疑われた。光学顕微鏡レベルでは有意な差は見られなかったが、電子顕微鏡を用いた観察では、サルコメアや筋小胞体の変性、筋線維構造のdisarrayがcMP-Tgに認められたことから、MLC2リン酸化は正常なサルコメア構造の維持に必要であることも示唆された。

以上より、MLC2リン酸化は、心筋収縮のCa²⁺感受性を制御して、心機能維持に関与していることが判明した。

さらに、腹部大動脈縮窄による圧負荷をかけると、Wtの心臓が求心性心肥大を呈するのに対して、cMP-Tgでは遠心性心拡大を呈し、MLC2リン酸化が心負荷に適応する際にも機能することが疑われた。

② 心筋ミオシン軽鎖キナーゼ(cMLCK)の解析

cMLCKとsmMLCKの心室MLC2(MLC2v)に対するKm値(μM)は、各々、7.44、14.2、Vmax値(nmol/min/mg)は、各々、6.06、860であり、cMLCKはsmMLCKと比較してMLC2vに対する親和性は高いものの、最大酵素反応速度は約1/100と低い値を呈した。MLCK活性をcell freeで試験管内で検討したところ、smMLCK活性は完全にCa²⁺/CaM依存性を示すが、cMLCKはCa²⁺/CaM非依存性にある程度の酵素活性が見られ、その活性はCa²⁺/CaM依存性に3.5倍上昇した。ヒトMLC2vにおけるcMLCKのリン酸化部位を同定するため、リン酸化の可能性が疑われる、15番目と19番目のセリン残基を各々アラニンに置換した変異ミュータントを大腸菌にて発現して精製し、試験管内でリン酸化を検討したところ、15番目のセリンをアラニンに置換したMLC2vはcMLCKによるリン酸化反応が全く認められないのに対し、19番目の置換ミュータントは野生型と同レベルまでリン酸化されることより、MLC2vの15番目セリン残基がcMLCKのリン酸化部位と同定された。smMLCK阻害薬ML-9のcMLCKに対する効果を検討したところ、smMLCKに対する効果とは対照的に、cMLCKには阻害効果を有しないことも明らかとなった。

マウス心筋でのcMLCK、smMLCKの発現量をウェスタンブロット法にて定量したところ、cMLCKはsmMLCKと比し、約12.9倍多く発現さ

れていることが判明した。免疫蛍光染色による細胞内局在の検討では、cMLCKは細胞質に瀰漫性に局在することが示された。さらに、ラット培養心筋細胞を用いて、アゴニスト刺激によるcMLCKの発現レベル調節を検討したところ、エンドセリン-1、フェニレフリン刺激において発現亢進が認められ、MRLC2vリン酸化レベルも上昇した。

cMLCKに対し3種類の異なるエピトープを有する抗体を作製し、種々の動物心筋におけるcMLCKの発現を検討した。cMLCKは、マウス、ラット心筋では発現が確認されたが、牛、ブタ及び犬ではその発現は認められなかった。また、マウスにおいて、cMLCKの発現が認められない亜種(mouse/cMLCK⁻)の存在も明らかとなった。

cMLCKの発現が認められるマウス(mouse/cMLCK⁺)の左室乳頭筋を用い、電気刺激、細胞外Ca²⁺濃度の変化によるMLC2vのリン酸化レベルを検討したが、これらの変化ではMLC2vの有意なリン酸化レベルの変化は見られなかった。同様に、skinned後のCa²⁺濃度の変更でもMLC2vのリン酸化レベルを検討したが、そのリン酸化レベルは変化しなかった。以上のことから、ex vivoでのMLC2vリン酸化はCa²⁺濃度に依存しないことが示唆された。また左室乳頭筋に、ML-7、ML-9及びSM-1などのsmMLCK阻害薬、及びRhoキナーゼ阻害薬Y-27632を作用させても、MLC2vリン酸化レベルは変化しなかった。SM-1はZIPキナーゼを抑制することも報告されている。

以上より、心筋におけるMLC2リン酸化には、smMLCK、ZIPキナーゼやRhoキナーゼは関与せず、主にcMLCKが関わっていることが考えられた。

③ 心筋特異的cMLCKトランスジェニックマウスの作製とフェノタイプ解析

Constitutively activeなcMLCKフラグメントのコンベンショナルなトランスジェニックマウス(cMLCK-Tgマウス)を作製した。4ライン作製し、その内2ラインを野生型マウスと交配させ解析に用いた。導入した遺伝子の過剰発現は心筋で確認されたが、Wtと比してcMLCK活性の上昇は確認されず、また心筋RLCリン酸化レベルもWtと変化はなく、生命予後にも有意差を認めなかった。cMLCK活性が見られなかった原因は不明であった。

④ In vivoにおけるcMLCKの機能と種々の病態における役割

cMLCKが心筋に発現しているマウス(mouse/cMLCK⁺)と発現していないマウス(mouse/

cMLCK⁻の心筋MLC2リン酸化レベルを検討したところ、mouse/cMLCK⁺では49.6%、mouse/cMLCK⁻では32.6%と、有意にmouse/cMLCK⁻のリン酸化レベルは低下していた。心筋MLC2をリン酸化することが報告されているsmMLCKおよびZIPキナーゼの発現は、両群間で有意差を認めなかった。mouse/cMLCK⁻においてMLC2をリン酸化している酵素は不明であり、この点は引き続き検討する予定である。

心筋の光学顕微鏡レベルでは両群間で有意差を認められなかったが、電子顕微鏡による解析ではmouse/cMLCK⁻にて変形した不整形ミトコンドリアが多く、ミトコンドリアの分布も疎であり、また筋小胞体もはっきりしなかった。この所見からはcMLCKがサルコメアのみならず、心筋代謝にも関与する可能性が考えられるが、この点に関しては今後の見当が必要である。

肥大が認められる高血圧モデルラットSHRの心臓におけるcMLCKの発現、MLC2vリン酸化レベルは、WKYと比べ有意な差は認められなかった。Dahl食塩感受性ラット(Dahl S)では、非感受性ラット(Dahl R)に比べ、心筋MLC2リン酸化レベルに有意差はないものの高い傾向がみられ、さらにDahl Sにヒドロクロチアジドを投与し降圧させた場合は、MLC2リン酸化レベルの上昇がみられた。高血圧や心不全の病態でRLCリン酸化レベルに違いがみられ、MLC2のリン酸化が循環器病態に関与してい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14件)

1. Senga M, Fujii E, Sugiura S, Yamazato S, Sugiura E, Nakamura M, Miyahara M, Ito M. Efficacy of linear block at the left atrial roof in atrial fibrillation. *J. Cardiol.* 55:322-327 (2010) 査読有
2. Takamura T, Dohi K, Onishi K, Kurita T, Tanabe M, Tanigawa T, Isaka N, Ito M. Left ventricular contraction-relaxation coupling in normal, hypertrophic, and failing myocardium quantified by speckle-tracking global strain and strain rate imaging. *J. Am. Soc. Echocardiol.* 23: 747-754 (2010) 査読有
3. Kurita T, Matsuoka K, Hoshida K, Nakamori S, Ichikawa Y, Tanigawa T, Onishi K, Nakamura T, Sakuma H, Ito M. Unique myocardial fibrosis pattern by late gadolinium enhanced magnetic resonance imaging in a patient with isolated noncompaction of the ventricular myocardium. *Circ. J.* 74:381-382 (2010) 査読有
4. Mizutani H, Okamoto R, Moriki N, Konishi K, Taniguchi M, Fujita S, Dohi K, Onishi K, Suzuki M, Satoh S, Makino N, Itoh T, Hartshorne DJ, Ito M. Overexpression of myosin phosphatase reduced Ca²⁺ sensitivity of contraction and impairs cardiac function. *Circ. J.* 74:120-128 (2010) 査読有
5. Kurita T, Sakuma H, Onishi K, Ishida M, Kitagawa K, Yamanaka T, Tanigawa T, Kitamura T, Takeda K, Ito M. Regional myocardial perfusion reserve determined by quantitative analysis of myocardial perfusion MRI showed a good correlation with coronary flow velocity reserve by doppler flow wire. *Eur. Heart J.* 30: 444-452 (2009) 査読有
6. Sugimoto T, Tanigawa T, Onishi K, Fujimoto N, Matsuda A, Nakamori S, Matsuoka K, Nakamura T, Koji T, Ito M. Serum intact parathyroid hormone levels predict hospitalization for heart failure. *Heart* 95:395-398 (2009) 査読有
7. Fujimoto N, Onishi K, Dohi K, Tanabe M, Kurita T, Takamura T, Yamada N, Nobori T, Ito M. Hemodynamic characteristics of patients with diastolic heart failure and hypertension. *Hypertens. Res.* 31:1727-1735 (2008) 査読有
8. Yamashiro S, Yamakita Y, Totsukawa G, Goto H, Kaibuchi K, Ito M, Hartshorne DJ, Matsumura F. Myosin phosphatase targeting subunit regulates mitosis by antagonizing polo-like kinase1. *Dev. Cell* 14:787-797 (2008) 査読有
9. Iwasaki H, Okamoto R, Kato S, Konishi K, Mizutani H, Yamada N, Isaka N, Nakano T, Ito M. High glucose induces plasminogen activator inhibitor-1 expression through Rho/Rho-kinase-mediated NF- κ B activation in bovine aortic endothelial cells. *Atherosclerosis.* 196: 22-28 (2008) 査読有
10. Motoyasu M, Kurita T, Onishi K, Uemura S, Tanigawa T, Okinaka T, Takeda K, Nakano T, Ito M, Sakuma H. Correlation between late gadolinium enhancement and diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy assessed by magnetic resonance imaging. *Circ. J.* 72: 378-383 (2008) 査読有
11. Kato S, Onishi K, Yamanaka T, Dohi K, Yamada N, Wada H, Ito M. Exaggerated hypertensive response to exercise in patients with diastolic heart failure. *Hypertens. Res.* 31: 679-684 (2008) 査読有
12. Dohi K, Onishi K, Gorcsan J III, López-Candales A, Takamura T, Ota S, Yamada N, Ito M. Role of radial strain and displacement imaging to quantify wall motion dyssynchrony

in patients with left ventricular mechanical dyssynchrony and chronic right ventricular pressure overload. *Am. J. Cardiol.* 101: 1206-1212 (2008) 査読有

13. Takamura T, Onishi K, Sugimoto T, Kurita T, Fujimoto N, Dohi K, Tanigawa T, Isaka N, Nobori T, Ito M. Patients with a hypertensive response to exercise have impaired left ventricular diastolic function. *Hypertens. Res.* 31: 257-263 (2008) 査読有

14. Kurita T, Onishi K, Dohi K, Tanabe M, Fujimoto N, Tanigawa T, Setsuda M, Isaka N, Nobori T, Ito M. Impact of heart rate on mechanical dyssynchrony and left ventricular contractility in patients with heart failure and normal QRS duration. *Eur. J. Heart Fail.* 9:637-643 (2007) 査読有

〔学会発表〕 (計 17 件)

1. 谷口正弥, 岡本隆二, 後藤至, 藤田聡, 小西克尚, 中村真潮, 伊藤正明. 心筋ミオシン軽鎖キナーゼの生化学的性状解析. 第 40 回日本心臓血管作動物質学会. 2011 年 2 月 4-5 日. 高松

2. Kurita T, Sakuma H, Nakajima H, Kato S, Nakamori S, Kitagawa K, Onishi K, Ito M. Long term prognostic value of stress perfusion CMR study for the prediction of cardiovascular death and nonfatal acute myocardial infarction in patients with or without preserved left ventricular ejection fraction. American Heart Association 2010 Scientific Sessions. 2010.11.13-17, Chicago, U.S.A.

3. Nakamori S, Onishi K, Nakajima H, Kato S, Yoon YE, Kitagawa K, Dohi K, Nakamura M, Sakuma H, Ito M. Impaired myocardial perfusion reserve in patients with fatty liver disease assessed by quantitative myocardial perfusion MRI. American Heart Association 2010 Scientific Sessions. 2010.11.13-17, Chicago, U.S.A.

4. 小西克尚, 岡本隆二, 後藤至, 藤田聡, 谷口正弥, 水谷英夫, 宮原眞敏, 中村真潮, 伊藤正明. ラット高血圧自然発症モデルにおける、各種降圧薬のミオシン軽鎖リン酸化レベルに対する効果. 第33回日本高血圧学会総会. 2010年10月15-17日. 福岡

5. Dohi K, Murata T, Onishi K, Sugiura E, Sugimoto T, Yamada N, Nomura S, Miyahara M, Nakamura M, Ito M. Role of hemodialytic therapy on left ventricular mechanical dyssynchrony in patients with end-stage renal failure quantified by speckle-tracking strain imaging. European Society of Cardiology Congress 2010. 2010.8.28-9.1, Stockholm, Sweden

6. Sugimoto T, Dohi K, Nakajima H, Ichikawa K, Nakamori S, Tanabe M, Onishi K, Miyahara M, Nakamura M, Ito M. Diagnostic utility of serum

intact parathyroid hormone in predicting impaired cardiac hemodynamics combined with brain natriuretic peptide in patients with heart failure. European Society of Cardiology Congress 2010. 2010.8.28-9.1, Stockholm, Sweden

7. Konishi K, Okamoto R, Fujita S, Taniguchi M, Mizutani H, Miyahara M, Nakamura M, Ito M. Olmesartan, hydralazine and carvedilol decrease myosin light chain phosphorylation in vascular smooth muscle and Partly Exert Their Antihypertensive Effects. 第42回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 2010年7月15-16日. 名古屋

8. 小西克尚, 岡本隆二, 藤田聡, 谷口正弥, 伊藤正明. ラット高血圧自然発症モデルに対する種々の降圧薬の効果とミオシン軽鎖リン酸化レベルの変化とその機序に関する検討. 第 39 回日本心臓血管作動物質学会. 2010 年 2 月 5 日. 名古屋

9. Kurita T, Sakuma H, Nakajima H, Kato S, Miyagi H, Nakamori S, Kitagawa K, Onishi K, Nakamura M, Ito M. Long term prognostic value of stress perfusion CMR study for the prediction of cardiovascular death and nonfatal acute myocardial infarction in 1009 asian patients. American Heart Association 2009 Scientific Sessions. 2009.11.14-18, Orlando, U.S.A.

10. Kurita T, Tanigawa T, Sakuma H, Sato K, Nakajima H, Nakamori S, Ichikawa Y, Kitagawa K, Matsuoka K, Onishi K, Nakamura T, Ito M. Human atrial natriuretic peptide preserved infarct-related myocardial blood flow quantified by perfusion MRI in patients with acute myocardial infarction. American Heart Association 2009 Scientific Sessions. 2009.11.14-18, Orlando, U.S.A.

11. Dohi K, Onishi K, Takamura T, Sugiura E, Nakajima H, Ichikawa K, Tanabe M, Miyahara M, Nakamura M, Ito M. Coupling of systolic and diastolic function and regional synchrony in normal, hypertrophic, and failing myocardium quantified by speckle-tracking echocardiography. European Society of Cardiology Congress 2009. 2009.8.29-9.2, Barcelona, Spain

12. Nakajima H, Onishi K, Kurita T, Ishida M, Nagata M, Kitagawa K, Dohi K, Nakamura M, Sakuma H, Ito M. Presence of myocardial scar is strongly associated with abnormal regional myocardial blood flow in hypertrophic cardiomyopathy. European Society of Cardiology Congress 2009. 2009.8.29-9.2, Barcelona, Spain

13. Ogawa E, Dohi K, Onishi K, Takamura T, Nakajima H, Ichikawa K, Tanabe M, Tamada H, Miyahara M, Nakamura M, Ito M. Quantification of left ventricular contraction and relaxation in patients with diastolic heart failure by speckle-tracking strain and strain rate

研究者番号：

echocardiography. 第73回日本循環器学会総会・学術集会. 2009年3月20-23日. 大阪
14. Dohi K, Onishi K, Takamura T, Ogawa E, Nakajima H, Ichikawa K, Tanabe M, Tamada H, Miyahara M, Nakamura M, Ito M. Quantification of left ventricular mechanical dyssynchrony in normal, hypertrophied, and dilated myocardium quantified by speckle-tracking strain echocardiography. 第73回日本循環器学会総会・学術集会. 2009年3月20-23日. 大阪
15. Kurita T, Onishi K, Sakuma H, Takamura T, Nagata M, Nakajima H, Ishida M, Fujimoto N, Dohi K, Takeda K, Ito M. Subendomyocardial perfusion reserve correlated with left ventricular diastolic function in patients with various types of left ventricular hypertrophy. American Heart Association 2008 Scientific Sessions. 2008.11.8-12, New Orleans, U.S.A.
16. Nakajima H, Onishi K, Kurita T, Ishida M, Takamura T, Ishida N, Dohi K, Nakamura M, Sakuma H, Ito M. Hypertension plays an important role on the impairment of myocardial perfusion reserve determined by quantitative analysis of myocardial perfusion MRI. American Heart Association 2008 Scientific Sessions. 2008.11.8-12, New Orleans, U.S.A.
17. 水谷英夫, 森木宣行, 岡本隆二, 井阪直樹, 中野赳, 伊藤正明, 大西勝也. 鈴木昇, 佐藤真司, 牧野直樹, David Hartshorne. 心筋ミオシンホスファターゼの分子性状とその機能. 第37回日本心臓血管作動物質学会. 2008年2月2日. 仙台

[その他]

ホームページ等

<http://www.medic.mie-u.ac.jp/naika1/classroom/research/a01.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 正明 (Ito Masaaaki)

三重大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：00223181

(2) 研究分担者

岡本 隆二 (Ryuji Okamoto)

三重大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：60378346

大西 勝也 (Onishi Katsuya)

三重大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：40343222

(3) 連携研究者

()