

平成22年 5月7日現在

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19390208
 研究課題名（和文） 新たな分子病因の解明に基づく心筋症と心不全病態の治療戦略に関する研究
 研究課題名（英文） Research Projects to Clarify the Molecular Pathogenesis and to Develop Therapeutic or Preventive Strategy for 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）：新規の心筋症原因遺伝子として CARP 変異を同定し、その機能異常を解明した。また、拡張型心筋症の原因となる ZASP 変異は、糖代謝に関わる酵素 PGM1 の局在心筋異常を生じることを見出した。一方、心筋ミオシンフォスファターゼの抑制サブユニット M21 は心筋における M110 のリン酸化を制御することを明らかにした。また、拡張型心筋症モデルマウスを用いて、心筋収縮のカルシウム感受性制御による心不全病態抑制を示した。

研究成果の概要（英文）：In this research, we have identified CARP mutations as the molecular basis of cardiomyopathy. We also found PGM1 as a binding partner of ZASP and revealed that DCM-associated ZASP mutations impaired the binding to PGM1. In addition, PGM1 was found to be localized to Z-disc upon metabolic stress of cardiomyocytes. On the other hand, we revealed that M21 enhanced the phosphorylation of M110. Finally, we demonstrated that calcium sensitizer could prevent the pathological changes in the hearts of a model mice for dilated cardiomyopathy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
2008年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
2009年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
年度			
年度			
総計	14,100,000	4,230,000	18,330,000

研究分野：循環器内科学、人類遺伝学

科研費の分科・細目：内科学・循環器内科

キーワード：心筋症、遺伝子変異、サルコメア、筋収縮、カルシウム感受性、Z帯

1. 研究開始当初の背景

原因不明の心筋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、最近の分子遺伝学的研究によって、一部の特発性心筋症でその原因が

遺伝子異常にあることが明らかにされて来た。これまでに解明された心筋症原因遺伝子は HCM で 15 種、DCM で 20 種あるが、これらの遺伝子のいずれに変異が生じても、それぞれ HCM あるいは DCM という共通病態を呈する。一方、同じ原因遺伝子の異なる変

異が HCM、DCM などのそれぞれ異なる心筋症の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、心筋症病態と個々の原因遺伝子とは必ずしも 1 : 1 では対応しないことを示す。

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、これまでに多くの原因遺伝子を特定してきたが、ことに Z 帯タンパク遺伝子に見出される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。申請者らの研究で明らかになった Z 帯タンパクにおける心筋症病因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。

一方、申請者らは alpha-crystallin 変異や FHL2 変異による機能変化は、サルコメアの硬度や 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サルコメア I 帯機能異常をもたらすことを明らかにした。虚血性心筋症では、心筋へのストレスが病態悪化要因であることが知られていることから、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。

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にとどまらない。1 つの遺伝子変異 (遺伝子変異) 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法の開発に通じる。従って、未知の心筋症原因遺伝子の特定を含めた心筋症の原因究明を行う一方、すでに究明された知見にのっとなって患者群を分子病因で分類し、それぞれの分子病因の機能修飾による治療・予防戦略を立案することが必要である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、心筋症の分子病因と病態形成機構の理解に立脚した心筋症・心不全病態の治療戦略を開発することにある。具体的には、(1)Z 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カスケードの解明とその制御法の開発、(2)サルコメア機能連関 (ミオシン軽鎖のリン酸化) に着目した心筋収縮の Ca 感受性制御法の開発、(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制御法の開発、ならびに(4)連鎖解析および既知の原因遺伝子との機能連関を指標とした候補遺伝子アプローチに

よる新規心筋症原因遺伝子の発見を目的とする。

3. 研究の方法

(1)Z 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カスケードの解明とその制御法の開発：新規の心筋症原因遺伝子として特定した ZASP は、第 4 エクソンおよび第 10 エクソンが心筋に特異的に発現し、これらのエクソン内の変異が DCM の原因となるため、酵母 2 ハイブリッド法によって心筋 cDNA ライブラリーから ZASP に結合するタンパク遺伝子を単離し、DCM 関連変異による結合性変化の検討、心筋ストレス負荷時の当該タンパク分布変化を検討する。

(2)サルコメア機能連関 (ミオシン軽鎖のリン酸化) に着目した心筋収縮の Ca 感受性制御法の開発：ミオシン脱リン酸化酵素 (PPM1) は、触媒サブユニット M110/M130 (活性化サブユニット) -M20/M21 (抑制化サブユニット) の複合体として存在するが、その結合様式と機能制御は明らかではないため、動物細胞 2 ハイブリッド系および tag を付加した融合タンパク系を用いて、それぞれの結合ドメインを決定する。一方、心筋特異的に発現する抑制サブユニット M21 の存在が PPM1 の活性制御にいかなる影響を与えるかを生化学的、細胞生物学的に解明する。また、M21 を高発現するトランスジェニックマウスを作製し、その病態を検討するとともに、心筋における網羅的遺伝子発現解析で、M21 のターゲット遺伝子を同定する。また、M21 高発現に伴って特異的にリン酸化の程度が変化するタンパクを同定する。

(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制御法の開発：拘束型心筋症多発家系に見出された Z 帯 - I 帯タンパクであるミオパラディン (MYPN) の終止変異について、生化学的な機能変化を検討するとともに、ラット心筋細胞および C2C12 細胞などの骨格筋系培養細胞株を用いて、当該タンパクの分布変化、細胞形態変化を解析する。

(4)連鎖解析および既知の原因遺伝子との機能連関を指標とした候補遺伝子アプローチによる新規心筋症原因遺伝子の発見：既知の原因遺伝子に変異がなく、またいずれの原因遺伝子座とも連鎖しない HCM 多発家系について網羅的な連鎖解析を実施し、新規の HCM 原因遺伝子座を同定するとともに、当該領域内の遺伝子変異を検索する。一方、Z 帯ないし I 帯構成要素を中心として、既知の心筋症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、これまでに収集した心筋症患者のうち既知の原因遺伝子に変異が見出されていない集団を対象に遺伝子変異を検索する。また、見出された変異による機能変化

を生化学的、細胞生物学的に解明する。さらに、Ca感受性制御による心筋症治療効果をマウスモデルを用いて検討する。

4. 研究成果

(1)Z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カスケードの解明とその制御法の開発：酵母2ハイブリッド法を用いて、心筋特異的に発現するZASPの第4エクソンがコードするドメインに、糖代謝に関わる酵素であるPGM1が結合することを見出した。また、pull-down法を用いて、PGM1のC末領域がZASPの第4エクソンおよび第10エクソンがコードするドメインのいずれにも結合すること、それらのエクソンに見出されたDCM関連変異はいずれもがPGM1結合性を低下させることを明らかにした。さらに、ラット心筋細胞を用いて、代謝ストレス負荷時にはPGM1が細胞質からZ帯に局在を変化させることを発見した(図1)。このことは、Z帯が代謝ストレスのセンサーになっており、その異常がDCMの原因となることを示す。

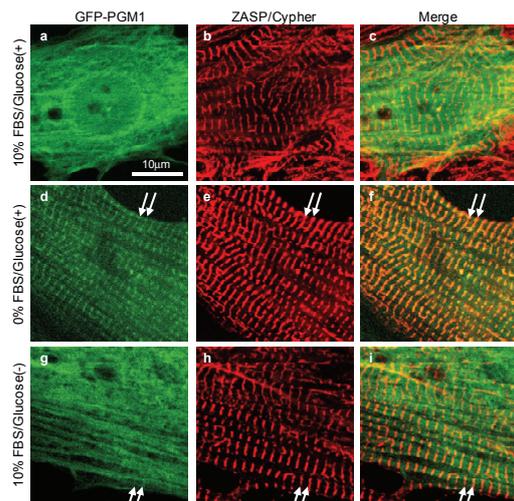


図1 心筋代謝ストレス時にPGM1はZ帯に局在する

(2)サルコメア機能連関(ミオシン軽鎖のリン酸化)に着目した心筋収縮のCa感受性制御法の開発：M21にはC末構造が異なるA型とB型があるが、動物細胞2ハイブリッド法およびPull-down法を用いて、M21AはM110、M21BはM130に結合することを明らかにした。また、細胞レベルでM21を高発現するとM110のリン酸化が変化することを見出し、これがPP1Mの発現抑制とCa感受性亢進をもたらすメカニズムであると考えられた。さらに、M21トランスジェニックマウスは心肥大、心筋細胞錯綜配列、突然死などのHCM様病態を呈すること、M110のリン酸化が細胞レベルでの知見と同様に变化したことから、PP1Mの機能異常がHCM病

態の原因であると考えられた。

(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制御法の開発：I帯構成要素であるMYPNに拘束型心筋症関連変異を見出したが、ラット心筋細胞に変異MYPNを導入すると、サルコメア整合性異常が観察された(図2)。また、心筋細胞の分化成熟に伴ってMYPNは核内に移行するが、変異MYPNは核移行しないことを見出したことから、MYPNの局在異常が心筋症の原因となることを明らかにした。

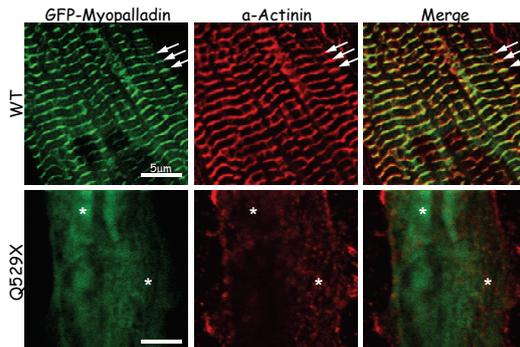


図2 変異MYPNによるサルコメア整合性障害

(4)連鎖解析および既知の原因遺伝子との機能連関を指標とした候補遺伝子アプローチによる新規心筋症原因遺伝子の発見：I帯構成要素であるCARPに着目して心筋症関連変異を検索したところ、HCM関連変異を3種、DCM関連変異を3種見出した。HCM関連変異はいずれもがMYPNとの結合性を増強することを明らかにした。また、ラット心筋細胞に正常CARPを導入すると分化成熟に伴って核から細胞質に移行するが、変異CARPは核内ないし核膜周辺に留まることを見出した(図3)。

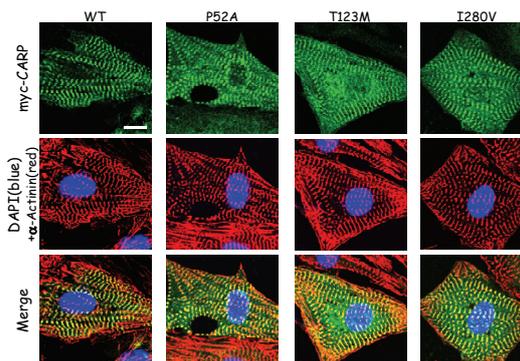


図3 HCM関連変異によるCARPの局在異常

一方、DCM関連変異では細胞内局在異常は明らかではなかったが、ストレッチ反応関連遺伝子群の発現制御が異常になることを見出したことから、CARP変異は異なる機能異常によって、HCM病態およびDCM病態をもたらすと考えられた。これとは別に、候

補遺伝子アプローチによって、オブスキュリン変異が HCM の原因となること、BMP10 変異が高血圧性心筋症の原因となること、FHL2、ラミニン α 4、インテグリンキナーゼ、フクチン変異が DCM の原因となることを見出した。さらに、DCM モデルマウスである LMNA 変異 knock-in マウスを用いて、PDE 阻害作用のない Ca 増感剤(SCH00013)を投与することで、心不全発症遅延、DCM 病理像の進展抑制が可能であることを明らかにした。

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 29 件) すべて査読あり

- 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. In Press
- ② An J, Nakajima T, Kuba K, Kimura A. Losartan inhibits LPS-induced inflammatory signaling by PPAR-gamma-dependent mechanism in human THP-1 macrophage. Hypertension Res. In Press
- ③ Neelyl GG, Kuba K, Cammarato A, Isobe K, Amann S, Zhang L, Murata M, Elmen L, Gupta V, Arora S, Sarangi R, Dan D, Fujisawa S, Usami T, Xia CP, Keene AC, Alayari NA, Yamakawa H, Elling U, Berger C, Novatchkova M, Koglruber R, Fukuda K, Nishina H, Isobe M, Pospisilik JA, Imai Y, Pfeufer A, Hicks A, Pramstaller PP, Subramaniam S, Kimura A, Ocorr K, Bodmer R, Penninger JM. A global in vivo Drosophila RNAi screen identifies NOT3 as a conserved regulator of heart function. Cell. 2010; 141(1): 142-153.
- ④ Kimura A. Molecular basis of hereditary cardiomyopathy: abnormalities in calcium sensitivity, stretch response, stress response and beyond. J Hum Genet. 2010; 55(2): 81-90.
- ⑤ Arimura T, Sato R, Machida N, Bando H, Zhang DY, Morimoto S, Tanaka R, Yamane Y, Bonne G, Kimura A. Improvement of left ventricular dysfunction and of survival prognosis of dilated cardiomyopathy by administration of calcium sensitizer SCH00013 in a mouse model. J Am Coll Cardiol. 2010; 55(14): 1503-1505.
- ⑥ Matuda S, Arimura T, Kimura A, Takekura H, Ohta S, Nakano K. A novel protein found in the I bands of myofibrils is produced by alternative splicing of the DLST gene. Biochim Biophys Acta. 2010; 1800(1): 31-39.
- ⑦ Sato A, Arimura T, Makita N, Ishikawa T, Aizawa Y, Ushinohama H, Aizawa Y, Kimura A. Novel mechanisms of trafficking defect caused by KCNQ1 mutations found in long QT syndrome. J Biol Chem. 2009; 284(50): 35122-35133.
- ⑧ Hinohara K, Ohtani H, Nakajima T, Sasaoka T, Sawabe M, Lee BS, Ban J, Park JE, Izumi T, Kimura A. Validation of eight genetic risk factors in East Asian populations replicated the association of BRAP with coronary artery disease. J Hum Genet. 2009; 54(11), 642-646.
- ⑨ Hinohara K, Nakajima T, Sasaoka T, Sawabe M, Lee BS, Ban J, Park JE, Izumi T, Kimura A. Validation of the association between AGTRL1 polymorphism and coronary artery disease in Japanese and Korean populations. J Hum Genet. 2009; 54(9): 554-556.
- ⑩ Hinohara K, Nakajima T, Yasunami M, Houda S, Sasaoka T, Yamamoto K, Lee BS, Shibata H, Takahashi TY, Arimura T, Sato A, Naruse T, Ban J, Inoko H, Yamada Y, Sawabe M, Park JE, Izumi T, Kimura A. Megakaryoblastic leukemia factor-1 gene in the susceptibility to coronary artery disease. Hum Genet. 2009; 126(4): 539-547.
- ⑪ Arimura T, Bos MJ, Sato A, Kubo T, Okamoto H, Nishi H, Harada H, Koga Y, Moulik M, Doi YL, Towbin JA, Ackerman MJ, Kimura A. Cardiac ankyrin repeat protein gene (ANKRD1) mutations in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2009; 54(4): 334-342.
- ⑫ Moulik M, Vatta M, Witt SH, Alora AM, Murphy RT, McKenna WJ, Boriek A, Oka K, Labeit S, Bowles NE, Arimura T, Kimura A, Towbin JA. ANKRD -the gene encoding cardiac ankyrin repeat protein- is a novel dilated cardiomyopathy gene. J Am Coll Cardiol. 2009; 54(4): 325-333.
- ⑬ Kimura A. Does a gene polymorphism predisposing to the intermediate phenotype predict the risk of disease? Circ J. 2009; 73(6): 1016-1017.

- ⑭ Arimura T, Inagaki N, Hayashi T, Shichi D, Sato A, Hinohara K, Vatta M, Towbin JA, Chikamori T, Yamashina A, Kimura A. Impaired binding of ZASP/Cypher with phosphoglucosylase 1 is associated with dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*. 2009; 83(1): 80–88.
- ⑮ Hinohara K, Nakajima T, Sasaoka T, Sawabe M, Lee BS, Ban J, Park JE, Izumi T, Kimura A. Replication studies for the association of PSMA6 polymorphism with coronary artery disease in East Asian populations. *J Hum Genet*. 2009; 54(4): 248–251.
- ⑯ Ueda K, Hirano Y, Higashiuesato Y, Aizawa Y, Hayashi T, Inagaki N, Tana T, Ohya Y, Takishita S, Muratani H, Hiraoka M, Kimura A. Role of HCN4 channel in preventing ventricular arrhythmia. *J Hum Genet*. 2009; 54(2): 115–121.
- ⑰ Kominami S, Tanabe N, Ota M, Naruse T, Katsuyama Y, Nakanishi N, Tomoike H, Sakuma M, Shirato K, Takahashi M, Shibata H, Yasunami M, Chen Z, Kasahara Y, Tatsumi K, Kuriyama T, Kimura A. HLA-DPB1 and NFKBIL1 may confer the susceptibility to chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the absence of deep vein thrombosis. *J Hum Genet*. 2009; 54(2): 108–114.
- ⑱ Arimura T, Hayashi YK, Murakami T, Oya Y, Funabe S, Hirasawa EA, Hattori N, Nishino I, Kimura A. Mutational analysis of fukutin gene in dilated cardiomyopathy and hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*. 2009; 73(1): 158–161.
- ⑲ Kimura A. Molecular etiology and pathogenesis of hereditary cardiomyopathy. *Circ J*. 2008; 72(Suppl A): A38–48.
- ⑳ Hinohara K, Nakajima T, Takahashi M, Hohda S, Sasaoka T, Nakahara K, Chida K, Sawabe M, Arimura T, Sato A, Lee BS, Ban J, Yasunami M, Park JE, Izumi T, Kimura A. Replication of association between a chromosome 9p21 polymorphism with coronary artery disease in Japanese and Korean populations. *J Hum Genet*. 2008; 53(4): 357–359.
- 21 Kato N, Miyata T, Tabara Y, Katsuya T, Yanai K, Hanada H, Kamide K, Nakura J, Hohara K, Takeuchi F, Mano H, Yasunami M, Kimura A, Kita Y, Ueshima H, Nakamura T, Soma M, Hata A, Fujioka A, Kawano Y, Nakao K, Sekine A, Yoshida T, Nakamura Y, Saruta T, Ogiwara T, Sugano S, Miki T, Tomoike H. High-density association study and nomination of susceptibility genes for hypertension in the Japanese national project. *Hum Mol Genet*. 2008; 17(4): 617–627.
- 22 Arimura T, Hayashi T, Kimura A. Molecular etiology of idiopathic cardiomyopathy. *Acta Myologica*. 2007; 26(3): 153–158.
- 23 Nakano N, Hori H, Abe M, Shibata H, Arimura T, Sasaoka T, Sawabe M, Chida K, Arai T, Nakahara K, Kubo T, Sugimoto K, Katsuya T, Ogiwara T, Doi Y, Izumi T, Kimura A. Interaction of BMP10 with Tcap may modulate the course of hypertensive cardiac hypertrophy. *Am J Physiol Heart Card Physiol*. 2007; 293(6): H3396–H3403.
- 24 Kuba K, Zhang L, Imai Y, Arab S, Chen M, Maekawa Y, Leschnik M, Leibbrabdt A, Makovic M, Schwaighofer J, Beetz N, Musialek R, Neely GG, Komnenovic V, Kolm U, Metzler B, Ricci R, Hara H, Meixner A, Nghiem M, Chen X, Dawood F, Wong KM, Sarao R, Cukerman E, Kimura A, Hein L, Thalhammer J, Liu PP, Penninger JM. Impaired heart contractility in Apelin gene-deficient mice associated with aging and pressure overload. *Circ Res*. 2007; 101(4): e32–e42.
- 25 Arimura T, Matsumoto Y, Okazaki O, Hayashi T, Takahashi M, Inagaki N, Hinohara K, Ashizawa N, Yano K, Kimura A. Structural analysis of obscurin gene in hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007; 362(2): 281–287.
- 26 Chen Z, Takahashi M, Naruse T, Nakajima T, Chen YW, Inoue Y, Ishikawa I, Iwai T, Kimura A. Synergistic contribution of CD14 and HLA loci to the susceptibility to Buerger disease. *Hum Genet*. 2007; 122(3–4): 367–372.
- 27 Knöll R, Postel R, Wang J, Kraetzner R, Hennecke G, Vacaru AM, Vakeel P, Schubert C, Murthy K, Rana BK, Dieter K, Gudrun K, Schaefer K, Hayashi T, Holm T, Kimura A, Schork N, Toliat MR, Nuernberg P, Schultheiss P, Schaper W, Schaper J, Bos E, Hertog JD, van Eeden F, Peters P, Hasenfuss G, Chien KR, Bakkers J. Laminin alpha 4 and integrin-linked kinase mutations cause human cardiomyopathy via simultaneous defects in cardiomyocytes and in endothelial

- cells. Circulation. 2007; 116(5):515-525.
- 28 Aizawa Y, Ueda K, Scornik F, Cordeiro JM, Wu Y, Desai M, Guerchicoff A, Pollevick GD, Sicouri S, Sato A, Nagata Y, Iesaka Y, Aizawa Y, Kimura A, Hiraoka M, Anzelevitch C. A novel mutation in KCNQ1 associated with a potent dominant negative effect as the basis for the LQT1 form of the long QT syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol. 2007; 18(9): 972-977.
- 29 Arimura T, Hayashi T, Matsumoto Y, Shibata H, Hiroi S, Nakamura T, Inagaki N, Hinohara K, Takahashi M, Itoh-Satoh M, Bonne G, Schwartz K, Kimura A. Structural analysis of four and half LIM protein-2 in dilated cardiomyopathy. Biochem Biophys Res Commun. 2007; 357(1): 162-167.

[学会発表] (計 11 件)

- ① 有村卓朗、木村彰方：テストステロンはラミン A/C 遺伝子変異 LmnaH222P/H222P マウスにおける拡張型心筋症を増悪させる 第 54 回日本人類遺伝学会、東京、2009 年 9 月 24 日
- ② Arimura T, Bos JM, Sato A, Kubo T, Okamoto H, Nishi H, Harada H, Koga Y, Doi YL, Ackerman MJ, Kimura A: Identification of a novel gene for hypertrophic cardiomyopathy. 第 73 回日本循環器学会学術集会、大阪、2009 年 3 月 22 日
- ③ Kimura A, Ueda K, Aizawa Y, Sato A, Arimura T, Makita N, Ishikawa T, Aizawa Y: Molecular analysis of arrhythmia associated with HCN4 mutations. 12th Cardiovascular Genomics and Atherosclerosis Symposium. Seoul, October 17, 2009.
- ④ Arimura T, Kimura A: Testicular hormone accelerates the development and progress of dilated cardiomyopathy in an animal model. 第 73 回日本循環器学会学術集会、福岡、2008 年 3 月 29 日
- ⑤ Kimura A: Overview: Molecular pathogenesis of hereditary cardiomyopathy. 11th Cardiovascular Genomics and Atherosclerosis Symposium. Seoul, November 1, 2008.
- ⑥ Kimura A: Genome-wide association study to identify the disease-associated genes for coronary artery disease. 11th Cardiovascular Genomics and Atherosclerosis Symposium. Seoul, October 31, 2008.

- ⑦ 有村卓朗、佐藤光希、久保亨、岡本洋、西 宏文、原田晴仁、古賀義則、土居義典、木村彰方：CARP およびタイチン N2A 領域内変異は肥大型心筋症を引き起こす。第 53 回日本人類遺伝学会、横浜、2008 年 9 月 28 日
- ⑧ Kimura A: Molecular etiology of hypertrophic cardiomyopathy. The 1st International Congress of Cardiomyopathies and Heart Failure. Kyoto, March 12, 2007.
- ⑨ Kimura A: Genome-wide microsatellite association study to identify the disease-related loci for myocardial infarction. The 10th Cardiovascular Genomics and Atherosclerosis Symposium Seoul, April 10, 2007
- ⑩ Kimura A: Molecular pathogenesis of hereditary cardiomyopathy. The 41st Lake Kawaguchi Conference of Cardiology. Fukuoka, July 29, 2007.
- ⑪ 木村彰方：難治性循環器疾患の病因と病態形成機構の解明に向けて。第 16 回日本組織適合性学会大会、京都、2007 年 9 月 10 日。

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
該当なし
- 取得状況 (計 0 件)
該当なし

[その他]

- (1) 「肥大型心筋症の新たな原因遺伝子を発見」日刊工業新聞 (H21. 7. 15)、科学新聞 (H21. 7. 23) 他
- (2) 「拡張型心筋症に効果 カルシウム増感剤、マウス実験」共同通信 (H22. 3. 30)
- (3) 「カルシウム増感剤で心筋症発症予防」朝日新聞 (H22. 4. 9)

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
- (2) 研究分担者
該当なし
- (3) 連携研究者
該当なし