

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19590842

研究課題名（和文） 心不全発症過程における成人マウス心筋から転写因子 GATA4 複合体の精製と解析

研究課題名（英文） Purification and analysis of a transcription factor, GATA4 complex from adult mouse heart during developing heart failure

研究代表者

森本 達也 (Morimoto Tatsuya)

独立行政法人国立病院機構（京都医療センター臨床研究センター）展開医療研究部

・主任研究員

研究者番号：50390779

研究成果の概要：

(1)新規 p300/GATA 結合蛋白の同定

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。こ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関与する P-TEFb (positive transcription elongation factor-b)、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、クロマチン構築因子 Chromatin Assembly Factor-1 (CAF-1)などが含まれていた。

(2) P-TEFb による p300/GATA 経路活性化のメカニズムの解明

73個の結合タンパクの中で、我々は P-TEFb に着目した。P-TEFb は Cdk9 と Cyclin T1 のダイマーからなり、RNA polymeraseII を制御することが知られている。GST pull-down アッセイにより、Cdk9 は GATA4 と、さらには p300 と直接結合した。培養心筋細胞を用いた実験で、Cdk9 のキナーゼ阻害薬である DRB は、フェニレフリン刺激による肥大反応を抑制した。DRB は、フェニレフリン刺激による p300 のリン酸化および GATA4 のアセチル化の増加を抑制した。また、フェニレフリン刺激によって GATA4 と Cdk9 の結合が増加し、Cdk9 は GATA4 によって肥大反応遺伝子である ANF プロモーター上にリクルートされる事を見出した。さらに、フェニレフリン刺激による ANF 遺伝子のプロモーター活性を DRB が抑制する事がわかった。このことより、肥大刺激による p300/GATA 経路の活性に Cdk9 のキナーゼ活性が必要であることが示された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学 B

科研費の分科・細目：内科系臨床医学 循環器内科 (分子心臓病態学)

キーワード：プロテオミクス、心筋細胞肥大、転写因子、p300、GATA4、Cdk9

1. 研究開始当初の背景

申請者はこれまでに、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。

申請者は心不全発症において、心筋特異的

GATA 因子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.), さらに MAP キナーゼの一種である ERK により GATA 因子がリン酸化され、その DNA 結合能を増加させることも見出した (*J Biol Chem* 2000:275:13721-6.). また、GATA 因子の上流には 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、結合蛋白の一つ FOG2 が陰性調節因子として役割を果たしていること (*J Biol Chem.* 2004;279:37640-50) も見出した。さらに研究代表者は GATA 因子が転写コアクチベーター p300 と結合し、p300 蛋白により GATA 因子がアセチル化されその DNA 結合能が増大すること、フェニレフリンやエンドセリン-1 などの肥大刺激が心筋細胞において GATA 因子をアセチル化すること (*Mol Cell Biol.* 2003;23(10):3593-606.), 野生型 p300 を心臓に過剰発現したマウスでは心筋梗塞後のリモデリングが増悪するが、HAT 活性を消失した p300 の変異体の心臓過剰発現マウスでは GATA4 のアセチル化が抑制されることにより、心筋梗塞後のリモデリング促進が起こらないことを見いだした (*Circulation.* 2006;113(5):679-90). 以上より、GATA4 及びその結合蛋白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る。

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を示す結果が申請者以外のグループからも多数報告されている (*Mol Cell Biol.*;21(21):7460-9. 2001, *J Biol Chem.*; 276(40):37178-85. 2001, *Mol Cell Biol.*;20(20):7550-8. 2000, *EMBO J.*;19(9):2046-55. 2000, *Genes Dev.*;15(7):839-44.2001, *J Biol Chem.* ;274(12):8231-9. 1999). GATA4 のノックアウトマウスは心臓の形成ができず胎生致死である (*Genes Dev.*;11(8):1048-60. 1997). また、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.*;276(32):30245-53.2001).

さまざまな細胞内情報伝達路ならびに転写因子が心肥大反応を調節し、心筋肥大が多数の分子が同時に協奏曲を奏するがごとくに複雑なメカニズムををいてしていることが報告されている。しかし、GATA 転写因子が重要な心肥大調節因子であることにはわかりなく、心不全の薬物治療のターゲットになりうると考えられる。GATA4 の転写活性亢進能はリン酸化、アセチル化、そしてコファクターとの結合が関与し、それらにより、

DNA 結合能、転写活性能を変化させ、心筋細胞肥大を引き起こしていると考えられる。しかし、その結合因子の全容、相互関係並びに詳細なメカニズムに関しては未だ不明である。

2. 研究の目的

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。ロ-ミオシン重鎖遺伝子や心房性利尿ペプチドの心室における発現亢進は古くから知られているし、又、心筋エンドセリン-1 の発現亢進は、心不全発症に重要な役割を果たしている。これらの変化は主に転写レベルで調節されており、その転写調節機構を解明することは心不全の発症機構解明に有用である。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。

申請者は心不全の発症メカニズムを解明するためにラット胎児培養心筋細胞やトランスジェニックマウスをもちいて解析を行ったところ、心筋細胞肥大の核内情報経路において、心筋特異的 GATA 転写因子がキー蛋白の1つであることをみいだした。しかし、GATA 結合因子の全容、相互関係並びに詳細なメカニズムは未だ不明である。そこでこの GATA 転写因子の心筋細胞肥大における詳細なメカニズムを解明するために、FLAG-HA 2つのタグのついた GATA4 を心筋過剰発現させたトランスジェニックマウスを作成し、その心臓から心筋特異的蛋白の機能的コンプレックスを精製し解析するという研究構想に至った。GATA4 コンプレックス形成蛋白同定後、培養心筋細胞を用いて、その蛋白の心筋細胞肥大の情報伝達路への関与を解析する。機能的蛋白コンプレックスの解析を通じて、心肥大、さらには心不全の画期的な治療法の創製を本研究の目的とする。

3. 研究の方法

(1) FLAG-HA タグのついた p300 を心筋過剰発現させたトランスジェニックマウスの作成

申請者や他のグループの研究により p300/GATA4 経路が心肥大の核内情報伝達において極めて重要な役割を果たしていることが明らかとなってきた。トランスジェニックを用いた研究にて GATA 4 が心肥大を引き起こすのに充分であると報告されている (*J Biol Chem.*;276(32):30245-53.2001). しかし、これらの因子の心筋細胞肥大における詳細な役割については不明である。そこで、心筋肥大におけるキー蛋白である GATA 4 の制御

メカニズムの解明のために、GATA4 の最も強力なコアクチベーターである p300 に、FLAG-HA 2 つのタグをつけ心筋細胞に過剰発現させたトランスジェニックマウスを作成した。

5.5 キロ塩基のマウス α -ミオシン重鎖遺伝子プロモーターにより統制された遺伝子の発現は、心筋に限局し、胎生期に低く成人期に高くなる。このプロモーターの下流にマウス GATA4 の cDNA を組み込み、トランスジェニックマウスを作成する。この時、GATA4 の N 末に FLAG-HA タグをつけた。

(2) GATA4 コンプレックスの精製及び同定

GATA4 複合体を網羅的に解析するために、FLAG-HA の二重タグの付いたマウス GATA4 の cDNA をレトロウイルスを用いて HeLa 細胞に発現させ、核蛋白を抽出した。その後、FLAG と HA の抗体をもちいて、GATA4 複合体のタンデム・アフィニティー精製をおこない、結合蛋白を CBB 染色にて確認した。マス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、同定した。

(3) P-TEFb による p300/GATA 経路活性化のメカニズムの解明

73 個の結合タンパクの中で、我々は P-TEFb に着目した。P-TEFb は Cdk9 と Cyclin T1 のダイマーからなり、RNA polymerase II を制御することが知られている。

まず、Cdk9 が GATA4/p300 と直接結合するかどうかを、GST pull-down アッセイにて検討した。つぎに、初代ラット培養心筋細胞を用いて、フェニレフリン (PE) により、心筋細胞肥大を誘導する系に、Cdk9 のキナーゼ阻害剤である DRB を投与し、以下の実験を行った。1) 免疫沈降-ウエスタンブロット法にて GATA4 のアセチル化と p300 のリン酸化を検討した。2) さらに、p300-GATA4 の結合量を検討した。3) 肥大反応遺伝子である ANF の転写活性の変化を検討した。さらに、ChIP、re-ChIP アッセイにて Cdk9 が GATA4 を通じて肥大反応遺伝子である ANF プロモーター上にリクルートされるかどうかを検討した。

4. 研究成果

(1) 心筋特異的 p300 複合体の精製

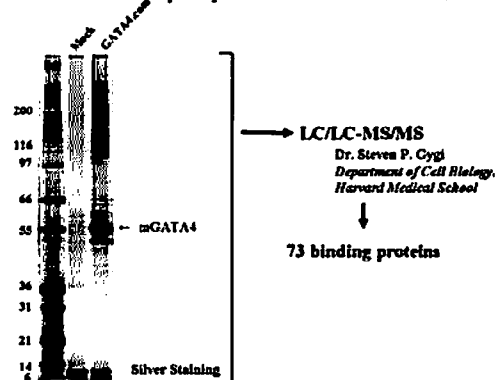
我々は、心筋細胞肥大の核内情報経路において、心筋特異的 GATA 転写因子がキープ蛋白の 1 つであることをみいだした。心筋特異的蛋白の機能的コンプレックスを精製し、心筋細胞肥大における詳細なメカニズムを解明する目的で、GATA4 の最も強力なコアクチベ

ーターである p300 に、FLAG-HA 2 つのタグをつけ心筋細胞に過剰発現させたトランスジェニックマウスも作成に成功した。このマウスの心臓から核蛋白を精製し、p300 の結合タンパクを網羅的に解析している。

(2) GATA4 結合蛋白の精製及び同定

GATA4 に結合し、ユビキタスに存在する蛋白を同定することを目的として、レトロウイルスを用いて、FLAG、HA 2 つタグのついた GATA4 を HeLa 細胞に発現させ、核蛋白を抽出した。その後、FLAG と HA の抗体をもちいて、GATA4 複合体のタンデム・アフィニティー精製 (図 1) をおこない、マス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。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関与する P-TEFb (positive transcription elongation factor-b)、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、クロマチン構築因子 Chromatin Assembly Factor-1 (CAF-1)などが含まれていた。

Mouse GATA4 complex purified from HeLa cell (図 1)



(3) P-TEFb による p300/GATA 経路活性化のメカニズムの解明

GST pull-down アッセイにより、Cdk9 は GATA4 と、さらには p300 と直接結合した。培養心筋細胞を用いた実験で、Cdk9 のキナーゼ阻害剤である DRB は、フェニレフリン刺激による肥大反応を抑制した。DRB は、フェニレフリン刺激による p300 のリン酸化および GATA4 のアセチル化の増加を抑制した。また、フェニレフリン刺激によって GATA4 と Cdk9 の結合が増加し、Cdk9 は GATA4 によって肥大反応遺伝子である ANF プロモーター上にリクルートされる事を見出した。さらに、フェニレフリン刺激による ANF 遺伝子のプロモーター活性を DRB が抑制する事がわかった。このことより、肥大刺激による p300/GATA 経路の活性に Cdk9 のキナーゼ活

性が必要であることが示された。

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 11 件)

1. Wada H, Abe M, Ono K, Morimoto T, Kawamura T, Takaya T, Satoh N, Fujita M, Kita T, Shimatsu A, Hasegawa K. Statins activate GATA-6 and induce differentiated vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;374(4):731-6. 査読有り
2. Morimoto T, Fujita M, Kawamura K, Sunagawa Y, Takaya T, Wada H, Shimatsu A, Kita T, Hasegawa K Myocardial Regulation of p300 and p53 by Doxorubicin Involves Ubiquitin Pathways. *Circ J.* 2008;72(9):1506-11. 査読有り
3. Morimoto T, Sunagawa Y, Kawamura T, Takaya T, Wada H, Nagasawa A, Komeda M, Fujita M, Shimatsu A, Kita T, Hasegawa K: The dietary compound curcumin inhibits p300 histone acetyltransferase activity and prevents heart failure in rats. *J Clin Invest.* 2008;118:868-78 査読有り
4. Takaya T, Kawamura T, Morimoto T, Ono K, Kita T, Shimatsu A, Hasegawa K. Identification of p300-targeted acetylated residues in GATA-4 during hypertrophic responses in cardiac myocytes. *J Biol Chem.* 2008;283(15):9828-35 査読有り
5. Wada H, Hasegawa K, Terashima S, Satoh N, Inoue M, Iida Y, Yamakage H, Kitaoka S, Morimoto T, Fujita M, Shimatsu A, Takahashi Y. Knowledge and interest regarding smoking-related health risks in smokers and non-smokers. Self-rating depression scale score is a strong independent predictor of smoking cessation outcomes *Smoking Control Science* 2008; 4: 4-8 査読有り
6. Hosseinkhani M, Hasegawa K, Ono K, Kawamura T, Takaya T, Morimoto T, Wada H, Shimatsu A, Prat SG, Suemori H, Nakatsuji N, Kita T. Trichostatin A induces myocardial differentiation of monkey ES cells *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;356(2):386-91. 査読有り
7. Fujita M, Morimoto T, Ikemoto M, Takeda M, Ikai A, Miwa K: Dose-dependency in pleiotropic effects of atorvastatin. *Int J Angiol.* 2007;16(3):89-91 査読有り
8. 森本 達也、長谷川 浩二 「転写因子のアセチル化と心臓リモデリング」細胞工学 Vol.26 No4 2007年4月 396-400 査

読有り

9. 森本 達也、砂川 陽一、川村 晃久、高谷 智英、和田 啓道、宮本 昌一、長澤 淳、米田 正始、藤田 正俊、島津 章、北 徹、長谷川 浩二 「心筋細胞核をターゲットとした新しい心不全治療の可能性」 *適応医学誌* Vol.11. No.2: 2007年12月 19-26 査読有り
10. 藤田 正俊、猪飼 亜希子、森本 達也、中江 出 「オルメサルタン服薬時刻の起床時血圧に及ぼす影響」 *Therapeutic Research* Vol.29 No4 2008年4月 p565-568 査読有り
11. 森本 達也、藤田 正俊、長谷川 浩二 「天然物クルクミンによる心筋細胞核をターゲットとした新しい心不全治療」 *循環器専門医* 16巻2号、2008年 p253-9 査読有り

[学会発表] (計 56 件)

国際学会

1. Tatsuya Morimoto, Yoichi Sunagawa, Tomohide Takaya, Koji Hasegawa: Masatoshi Fujita, Toru Kita: Curcumin, A Natural p300-specific Histone Acetyltransferase Inhibitor, Prevents the Development of Heart Failure in vivo. *The 24th Annual Meeting of ISHR Japanese Section*, 2007.6.21, Ferrara, Italia
2. Tatsuya Morimoto, Yoichi Sunagawa, Teruhisa Kawamura, Tomohide Takaya, Hiromichi Wada, Shoichi Miyamoto, Atsushi Nagasawa, Masashi Komeda, Masatoshi Fujita, Akira Shimatsu, Toru Kita, Koji Hasegawa Curcumin, a Natural p300-specific Histone Acetyltransferase Inhibitor, Prevents the Development of Heart Failure in Rats. *The 80th American Heart Association Annual Scientific Sessions* 2007.11.4-7, Orlando, USA
3. Yoichi Sunagawa, Tatsuya Morimoto, Teruhisa Kawamura, Tomohide Takaya, Hiromichi Wada, Akira Shimatsu, Masatoshi Fujita, Toru Kita, Koji Hasegawa Proteomics Analysis Identifies Positive Transcription Elongation Factor b as a Novel GATA-4-binding Partner Involved in Hypertrophic Responses in Cardiomyocytes. *The 80th American Heart Association Annual Scientific Sessions* 2007.11.4-7, Orlando, USA
4. Yoichi Sunagawa, Tatsuya Morimoto, Tomohide Takaya, Masatoshi Fujita, Toru Kita, Koji Hasegawa: P-TEFb is a novel component of p300/GATA-4 complex

- required for hypertrophic responses in cardiac myocytes. **The 3rd China-Japan Cardiovascular Forum(CJCF) 2007.** 10.3 Beijing, China
5. Tatsuya Morimoto, Yoichi Sunagawa, Teruhisa Kawamura, Tomohide Takaya, Hiromichi Wada, Shoichi Miyamoto, Atsushi Nagasawa, Masashi Komeda, Masatoshi Fujita, Akira Shimatsu, Toru Kita, Koji Hasegawa: A Natural p300-specific Histone Acetyltransferase Inhibitor, curcumin, Prevents the Development Heart Failure in rats. **The 14th International Congress on Cardiovascular Pharmacotherapy 2007.11.29-12.2. Antalya Turkey**
 6. Tatsuya Morimoto, Yoichi Sunagawa, Teruhisa Kawamura, Tomohide Takaya, Hiromichi Wada, Shoichi Miyamoto, Atsushi Nagasawa, Shigeki Yanagi, Ryota Sugimoto, Akira Marui, Masashi Komeda, Masatoshi Fujita, Akira Shimatsu, Toru Kita, Koji Hasegawa: Curcumin, a Natural p300-specific Histone Acetyltransferase Inhibitor, Prevents the Development of Heart Failure in Rats. **Keystone Symposia, 2008.1.14~18, Colorado, USA**
 7. Tatsuya Morimoto, Masatoshi Fujita, Yoichi Sunagawa, Teruhisa Kawamura, Tomohide Takaya, Hiromichi Wada, Akira Shimatsu, Toru Kita, Koji Hasegawa: Curcumin, a Natural p300-specific Histone Acetyltransferase Inhibitor, Prevents the Development of Cardiac Hypertrophy in Rats. **European Society of Cardiology Congress 2008.8.31~9.3, Munich, Germany**
 8. Yoichi Sunagawa, Tatsuya Morimoto, Tomohide Takaya, Masatoshi Fujita, Toru Kita, Koji Hasegawa: Cyclin dependent kinase-9 is required for histone acetyltransferase activity of p300 during cardiomyocyte hypertrophy. **The 4th China-Japan Cardiovascular Forum(CJCF) 2008.10.23~24, Beijing, China**
 9. Yoichi Sunagawa, Tatsuya Morimoto, Tomohide Takaya, Teruhisa Kawamura, Hiromichi Wada, Akira Shimatsu, Masatoshi Fujita, Toru Kita, Koji Hasegawa: The kinase activity of cyclin-dependent kinase-9 is required for phosphorylation of p300 and its histone acetyltransferase activity during cardiomyocyte hypertrophy. **The 81th American Heart Association Annual Scientific Sessions 2008.11.9-12, New Orleans, USA**
 10. Yoichi Sunagawa, Tatsuya Morimoto, Teruhisa Kawamura, Tomohide Takaya, Hiromichi Wada, Tomoaki Kuwaki, Shigeki Yanagi, Akihiro Sugimoto, Masaki Tsukashita, Akira Marui, Tadashi Ikeda, Akira Shimatsu, Masatoshi Fujita, Toru Kita, Koji Hasegawa: Granulocyte-colony stimulating factor and erythropoietin synergistically improve left ventricular systolic function in heart failure after myocardial infarction in rats. **The 81th American Heart Association Annual Scientific Sessions 2008.11.9-12, New Orleans, USA**
 11. Tomohide Takaya, Tatsuya Morimoto, Yoichi Sunagawa, Hiromichi Wada, Teruhisa Kawamura, Akira Shimatsu, Masatoshi Fujita, Yoshiko Fujita, Tatsuya Sawamura, Koji Hasegawa: Left ventricular expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 serves as a biomarker of heart failure in the salt-sensitive Dahl rat model of hypertension. **The 81th American Heart Association Annual Scientific Sessions 2008.11.9-12, New Orleans, USA**
 12. Yoichi Sunagawa, Tatsuya Morimoto, Teruhisa Kawamura, Tomohide Takaya, Hiromichi Wada, Akira Shimatsu, Masatoshi Fujita, Toru Kita, Koji Hasegawa: Cyclin dependent kinase-9 is required for histone acetyltransferase activity of p300 during cardiomyocyte hypertrophy. **The 4th China-Japan Cardiovascular Forum(CJCF) 2008.10.23-24, Beijing, China**
 13. Tatsuya Morimoto, Yoichi Sunagawa, Koji Hasegawa: A novel heart failure therapy that targets nuclear signaling pathway in cardiomyocytes. **The 25th Annual Meeting of ISHR Japanese Section, 2008.11.5-6, Yokohama, Japan**
 14. Tatsuya Morimoto, Yoichi Sunagawa, Tomohide Takaya, Toru Kita, Akira Shimatsu, Masatoshi Fujita, Koji Hasegawa: Curcumin Reverses the Hypertension-induced Left Ventricular Concentric Remodeling in Rats. **The 25th Annual Meeting of ISHR Japanese Section, 2008.11.5-6, Yokohama, Japan**

15. S Kaichi, T Takaya, T Morimoto, Y Sunagawa, T Kawamura, K Ono, T Kita, T Heike, T Nakahata, K Hasegawa: Cardiac-specific transcription in ES cells by Cdk9. The 25th Annual Meeting of ISHR Japanese Section, 2008.11.5-6, Yokohama, Japan
16. S Kaichi, T Takaya, T Morimoto, Y Sunagawa, T Kawamura, K Ono, T Kita, T Heike, T Nakahata, K Hasegawa: Cyclin-dependent Kinase-9, As A Novel Component Of p300/GATA4 Complex, Is Involved In The Differentiation Of Mouse ES Cells Into Cardiac Myocytes. BIT Life Sciences' 1st Annual World Congress of Regenerative Medicine & Stem Cell, 2008.12. 2-4, Guangzhou, China

国内学会、地方会、研究会

1. 森本 達也：天然成分クルクミンによる心筋細胞核内情報伝達を標的とした心不全治療第4回循環器フロンティア研究会、2007.4.17、京都
2. 森本 達也 心筋細胞核をターゲットとした新しい心不全治療の可能性 第11回日本適応医学会、2007.6.8～9、札幌
3. 砂川 陽一、森本 達也、川村 晃久、高谷 智英、和田 啓道、島津 章、藤田 正俊、北 徹、長谷川 浩二 心筋特異的 p300/GATA4 コンプレックスに含まれる Cdk9 は心筋細胞肥大反応に必要である 第11回日本適応医学会、2007.6.8～9、札幌
4. 砂川 陽一、森本 達也、高谷 智英、和田 啓道、宮本 昌一、川村 晃久、長澤 淳、米田 正始、藤田 正俊、島津 章、北 徹、長谷川 浩二 心筋細胞核内アセチル化抑制による新しい心不全治療薬の検討 第44回日本臨床分子医学会、2007.7.20～21、和歌山
5. Yoichi Sunagawa, Tatsuya Morimoto, Teruhisa Kawamura, Tomohide Takaya, Shoichi Miyamoto, Hiromichi Wada, Akira Shimatsu, Masatoshi Fujita, Toru Kita, Koji Hasegawa. A Natural p300-specific Histone Acetyltransferase Inhibitor, Crucumin, Prevents the Development of Heart Failure in vivo 第11回日本心不全学会学術集会、2007.9.9～10、浦安
6. Tatsuya Morimoto, Yoichi Sunagawa, Teruhisa Kawamura, Tomohide Takaya, Hiromichi Wada, Akira Shimatsu, Masatoshi Fujita, Toru Kita, Koji Hasegawa. CDK9 is a novel component of p300/GATA-4 complex required for hypertrophic responses in cardiac myocytes 第11回日本心不全学会学術集会、2007.9.9～10、浦安
7. 森本 達也、砂川 陽一、川村 晃久、高谷 智英、和田 啓道、宮本 昌一、長澤 淳、米田 正始、島津 章、藤田 正俊、北 徹、長谷川 浩二 天然物ウコン成分クルクミンによる心筋細胞核内アセチル化抑制を介した心不全治療第11回 Molecular Cardiovascular Conference、2007.9.14～16、キロロ
8. 砂川 陽一、森本 達也、川村 晃久、高谷 智英、和田 啓道、島津 章、藤田 正俊、北 徹、長谷川 浩二 プロテオミクスにより同定した新規 GATA4 結合因子である Positive Transcription Elongation Factor b は心筋細胞肥大反応に必要である 第11回 Molecular Cardiovascular Conference、2007.9.14～16、キロロ
9. 森本 達也、砂川 陽一、川村 晃久、高谷 智英、和田 啓道、米田 正始、藤田 正俊、島津 章、北 徹、長谷川 浩二 天然物成分クルクミンによる核内アセチル化をターゲットとした新規心不全治療の可能性第17回日本循環薬理学会、2007.11.30、大阪
10. 砂川 陽一、森本 達也、川村 晃久、高谷 智英、和田 啓道、藤田 正俊、島津 章、北 徹、長谷川 浩二 Cyclin-dependent Kinase-9 は p300 の Histone Acetyltransferase 活性に必須である 第17回日本循環薬理学会、2007.11.30、大阪
11. 森本 達也：天然成分クルクミンを用いた新規心不全治療. 平成19年度 臨床心血管再生研究会、2008.1.31、京都
12. 砂川 陽一、森本 達也、長谷川 浩二：梗塞後心不全に対する G-CSF/エリスロポイエチン組合せ療法. 平成19年度 臨床心血管再生研究会、2008.1.31、京都
13. Yoichi Sunagawa, Tatsuya Morimoto, Teruhisa Kawamura, Tomohide Takaya, Hiromichi Wada, Akira Shimatsu, Masatoshi Fujita, Toru Kita, Koji Hasegawa

- Cyclin-dependent Kinase-9 Is Required for Histone Acetyltransferase Activity of p300. 第 72 回日本循環器学会、2008.3.28~30、博多、福岡
14. Tatsuya Morimoto, Masatoshi Fujita, Akira Shimatsu Akira, Toru Kita, Koji Hasegawa A non-toxic dietary compound curcumin provides a novel heart failure therapy that targets nuclear signaling pathway in cardiac myocytes. 第 72 回日本循環器学会、2008.3.28~30、博多、福岡
 15. Takaya T, Kawamura T, Ono K, Takanabe R, Kaichi S, Kita T, Wada H, Morimoto T, Shimatsu A, Hasegawa K. Overexpression of microRNA-1 in mouse embryonic stem cells represses myocardial differentiation. 第 72 回日本循環器学会、3.28~30、博多、福岡
 16. S Kaichi, T Takaya, T Morimoto, Y Sunagawa, T Kawamura, K Ono, T Kita, T Heike, T Nakahata, K Hasegawa.: Cyclin-dependent Kinase-9, As A Novel Component Of p300/GATA4 Complex, Is Involved In The Differentiation Of Mouse ES Cells Into Cardiac Myocytes. 第 72 回日本循環器学会、2008.3.28~30、博多、福岡
 17. 砂川 陽一、森本 達也、長谷川 浩二 Cyclin-dependent Kinase-9 は p300 の Histone Acetyltransferase 活性に必須である。第 3 回京滋ハートセミナー、2008.4.17、京都
 18. 和田 啓道、佐藤 哲子、尾野 亘、新城 大輔、森本 達也、中野 為夫、島津 章、藤田 正俊、長谷川 浩二: メタボリックシンドロームの心血管合併症における可溶性血管内皮増殖因子受容体 2 の意義。第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会 2008 年 5 月 22 日-24 日 東京
 19. 森本 達也、砂川 陽一、川村 晃久、高谷 智英、和田 啓道、米田 正始、藤田 正俊、島津 章、北 徹、長谷川 浩二: 天然成分クルクミンを用いた新規心不全治療。第 2 回京都循環器フロンティアフォーラム、2008.6.17、京都
 20. 鶏内伸二、高谷智英、森本達也、砂川陽一、川村晃久、尾野亘、北徹、日高京子、森崎隆幸、馬場志郎、平家俊男、中畑龍俊、長谷川浩二: p300/GATA4 複合体の新規構成因子である CDK9 は ES 細胞から心筋への初期分化に重要な役割を果たす。第 8 回心血管再生先端治療フォーラム 2008 年 7 月 5 日 東京
 21. 砂川 陽一、森本 達也、高谷 智英、和田 啓道、川村 晃久、藤田 正俊、島津 章、北 徹、長谷川 浩二: Cdk9 は p300 のリン酸化や GATA4 のアセチル化を亢進し、心筋細胞肥大反応に必要である。第 45 回日本臨床分子医学会、2008.7.24~25、神戸
 22. 和田 啓道、佐藤 哲子、森本 達也、高谷 智英、中野 為夫、藤田 正俊、島津 章、長谷川 浩二: 可溶性 VEGF 受容体 2 のメタボリックシンドローム患者血清における上昇と心筋梗塞後の心機能に及ぼす影響。第 45 回日本臨床分子医学会、2008.7.24~25、神戸
 23. 高谷智英、川村晃久、尾野亘、高鍋利依子、鶏内伸二、馬場志郎、平家俊男、中畑龍俊、森本達也、北徹、島津章、長谷川浩二。MicroRNA-1 の過剰発現はマウス ES 細胞の心筋分化を抑制する。第 45 回日本臨床分子医学会、7.24~25、神戸
 24. 森本 達也、砂川 陽一、高谷 智英、川村 晃久、和田 啓道、島津 章、藤田 正俊、北 徹、長谷川 浩二: プロテオミクスを用いた心筋細胞肥大に関与する GATA4 結合因子の網羅的解析。第 12 回 Molecular Cardiovascular Conference、2008.9.5~7、キロロ
 25. 砂川 陽一、森本 達也、高谷 智英、川村 晃久、和田 啓道、島津 章、藤田 正俊、北 徹、長谷川 浩二: Cdk9 は p300 のリン酸化や GATA4 のアセチル化を亢進し、心筋細胞肥大反応に必要である。第 12 回 Molecular Cardiovascular Conference、2008.9.5~7、キロロ
 26. 森永 智子、森本 達也、砂川 陽一、高谷 智英、桑木 知朗、柳 茂樹、杉本 亮大、塚下 将樹、丸井 晃、池田 義、川村 晃久、和田 啓道、島津 章、長谷川 浩二、藤田 正俊: G-CSF/エリスロポエチン併用療法はラット心筋梗塞後の左室機能低下を改善する。第 12 回 Molecular Cardiovascular Conference、2008.9.5~7、キロロ
 27. Yoichi Sunagawa, Tatsuya Morimoto, Tomohide Takaya, Teruhisa Kawamura, Hiromichi Wada, Akira Shimatsu, Masatoshi

- Fujita, Toru Kita, Koji Hasegawa: The kinase activity of cyclin-dependent kinase-9 is required for phosphorylation of p300 and acetylation of GATA4 as well as cardiomyocyte hypertrophy. 第12回日本心不全学会学術集会、2008.10.16~18、横浜
28. Yoichi Sunagawa, Tatsuya Morimoto, Teruhisa Kawamura, Tomohide Takaya, Hiromichi Wada, Tomoaki Kuwaki, Shigeki Yanagi, Akihiro Sugimoto, Masaki Tsukashita, Akira Marui, Tadashi Ikeda, Akira Shimatsu, Masatoshi Fujita, Toru Kita, Koji Hasegawa: Synergistic Effects of Granulocyte-colony stimulating factor and Erythropoietin on Left Ventricular Systolic Function in Rat Myocardial Infarction. 第12回日本心不全学会学術集会、2008.10.16~18、横浜
29. Takaya T, Morimoto T, Sunagawa Y, Wada H, Kawamura T, Shimatsu A, Fujita M, Fujita Y, Sawamura T, Hasegawa K: Left ventricular expression of LOX-1 is markedly increased in proportion to the extent of hypertension-induced heart failure in rats. 第12回日本心不全学会学術集会、2008.10.16~18、横浜
30. 和田 啓道、佐藤 哲子、北岡 修二、寺嶋 幸子、森本 達也、藤田 正俊、島津 章、高橋 裕子 長谷川 浩二: 禁煙が血管新生関連因子の血清レベルに及ぼす影響. 第3回 禁煙科学会 2008年11月15日-16日 東京
31. 和田 啓道、佐藤 哲子、北岡 修二、寺嶋 幸子、森本 達也、藤田 正俊、島津 章、高橋 裕子 長谷川 浩二: 喫煙が酸化 LDL の血清レベルに及ぼす影響. 第3回 禁煙科学会 2008年11月15日-16日 東京
32. 砂川 陽一、森本 達也、藤田 正俊、長谷川浩二: 天然成分クルクミンを用いた新規心不全治療の基盤研究. 臨床心血管再生研究会、2009年3月4日 京都
33. Shinji Kaichi, Tomohide Takaya, Tatsuya Morimoto, Yoichi Sunagawa, Teruhisa Kawamura, Koh Ono, Toru Kita, Kyoko Hidaka, Takayuki Morisaki, Shiro Baba, Toshio Heike, Tatsutoshi Nakahata, and Koji Hasegawa: Cell Line-dependent Differentiation of Mouse Induced-pluripotent Stem Cells into Cardiomyocytes. 臨床心血管再生研究会、2009年3月4日 京都
34. Hiromichi Wada, Koji Hasegawa, Sachiko Terashima, Noriko Satoh, Misuzu Inoue, Yuko Iida, Hajime Yamakage, Shuji Kitaoka, Tatsuya Morimoto, Masatoshi Fujita, Akira Shimatsu, Yuko Takahashi: Self-rating Depression Scale score is a Strong Independent Predictor of Smoking Cessation Outcomes. 第73回日本循環器学会 2009年3月20日-23日 大阪
35. Hiromichi Wada, Noriko Satoh, Shuji Kitaoka, Sachiko Terashima, Tatsuya Morimoto, Masatoshi Fujita, Akira Shimatsu, Yuko Takahashi, Koji Hasegawa: Serum Levels of Soluble VEGF Receptor-2 Decrease during Successful Smoking Cessation. 第73回日本循環器学会 2009年3月20日-23日 大阪
36. Hiromichi Wada, Noriko Satoh, Shuji Kitaoka, Sachiko Terashima, Tatsuya Morimoto, Masatoshi Fujita, Akira Shimatsu, Yuko Takahashi, Koji Hasegawa: Serum Levels of Oxidized Low-density Lipoprotein Decrease during Successful Smoking Cessation. 第73回日本循環器学会 2009年3月20日-23日 大阪
37. Takaya T, Morimoto T, Sunagawa Y, Wada H, Kawamura T, Shimatsu A, Fujita M, Fujita Y, Sawamura T, Hasegawa K: Left ventricular expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 during the development of heart failure. 第73回日本循環器学会 2009年3月20日-23日 大阪
38. Yoichi Sunagawa, Tatsuya Morimoto, Teruhisa Kawamura, Tomohide Takaya, Hiromichi Wada, Akira Shimatsu, Masatoshi Fujita, Toru Kita, Koji Hasegawa: Cyclin-dependent kinase-9 is Recruited on Cardiac Hypertrophic Response Gene Promoters through GATA4 in Cardiomyocytes. 第73回日本循環器学会 2009年3月20日-23日 大阪
39. Yoichi Sunagawa, Tatsuya Morimoto, Teruhisa Kawamura, Tomohide Takaya, Hiromichi Wada, Tomoaki Kuwaki, Shigeki Yanagi, Akihiro Sugimoto, Masaki Tsukashita, Akira Marui, Tadashi Ikeda, Akira Shimatsu, Masatoshi Fujita, Toru Kita, Koji Hasegawa: Synergistic Effects of G-CSF and Erythropoietin on Left

Ventricular Systolic Function in Heart Failure after Rat Myocardial Infarction. 第73回日本循環器学会 2009年3月20日-23日 大阪

40. Shinji Kaichi, Tomohide Takaya, Tatsuya Morimoto, Yoichi Sunagawa, Teruhisa Kawamura, Koh Ono, Toru Kita, Kyoko Hidaka, Takayuki Morisaki, Shiro Baba, Toshio Heike, Tatsutoshi Nakahata, and Koji Hasegawa: Cell Line-dependent Differentiation of Mouse Induced-pluripotent Stem Cells into Cardiomyocytes. 第73回日本循環器学会 2009年3月20日-23日 大阪

〔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〕

6. 研究組織

(1)研究代表者

森本 達也 (Morimoto Tatsuya)

独立行政法人国立病院機構 (京都医療センター臨床研究センター) 展開医療研究部 主任
研究員

研究者番号: 50390779

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

塩井 哲雄 (Shioi Tetsuo)

京都大学医学研究科 循環器内科学 講師

研究者番号: 50360095