

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08530

研究課題名（和文）冠攣縮性狭心症におけるカルモジュリンキナーゼの役割と新たな治療戦略の開発

研究課題名（英文）Role of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II and development of new treatment strategy for coronary spastic angina

研究代表者

富田 泰史 (Tomita, Hirofumi)

弘前大学・医学研究科・教授

研究者番号：00431437

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では冠攣縮性狭心症動物モデルにおいて、カルシウム拮抗薬であるジルチアゼムならびに遮断薬であるカルベジロールの冠攣縮抑制効果を明らかにした。さらに細胞培養実験においてその分子機序について検討し、冠攣縮に関与している新たな分子を同定した。本研究は冠攣縮性狭心症の新たな機序解明のみならず、難治性冠攣縮性狭心症の新規治療法の開発にも寄与する可能性があり、今後の応用が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

冠攣縮は異型狭心症のみでなく、一部の労作狭心症や急性心筋梗塞症、突然死の病態にも関与する。冠攣縮性狭心症の治療薬としてカルシウム拮抗薬が用いられているものの、カルシウム拮抗薬抵抗性の難治性冠攣縮性狭心症患者も少なくなく、治療に難渋する場合も多い。本研究により冠攣縮性狭心症の新しい機序解明のみならず、カルシウム拮抗薬治療抵抗性の難治性冠攣縮性狭心症の機序解明ならびにその治療法開発への応用が期待される。

研究成果の概要（英文）：In the present study, we demonstrated the inhibitory effects of carvedilol and diltiazem on coronary spasm in mouse models of coronary spastic angina. Furthermore, we performed in vitro experiments to further investigate its mechanism, and found intracellular signaling pathways and a novel molecule associated with coronary spasm. The present study may help better understand mechanism of the coronary spasm and contribute to the development of a novel treatment strategy for coronary spastic angina.

研究分野：循環器内科学

キーワード：冠攣縮

1. 研究開始当初の背景

冠攣縮性狭心症は冠動脈平滑筋の収縮刺激に対する過剰反応を特徴とする。平滑筋の収縮に重要な Phospholipase C (PLC) が活性化されると、細胞内カルシウムイオン濃度が上昇する。我々はこれまでに、冠攣縮性狭心症患者から得られた培養皮膚線維芽細胞において、膜分画 PLC 活性が亢進しており、その主体は PLC-delta 1 であることを報告した。さらに冠攣縮性狭心症患者より得られた PLC-delta 1 遺伝子のアミノ酸構造配列解析により、257 番目のアミノ酸がアルギニンからヒスチジンへ置換する R257H 亜型を発見し、機能解析では R257H 亜型の PLC 活性が亢進し、細胞内カルシウムイオンの上昇が亢進することを報告した。これら臨床例の解析データから、PLC-delta 1 の活性亢進が冠攣縮性狭心症の成因に中心的な役割を果たしていることが示された。さらに我々は、ヒト R257H 亜型 PLC-delta 1 を血管平滑筋特異的に過剰発現させたマウス (PLC-TG マウス) を作製した。このマウスにアゴニスト (エルゴノピン) を投与すると体表面心電図にて ST 上昇が観察され、またアゴニスト刺激による冠動脈攣縮が観察された。これらのことから、我々が作製した PLC-TG マウスは臨床例に即した冠攣縮性狭心症動物モデルであることを報告した。

A キナーゼアンカータンパク (A-kinase anchoring proteins, AKAP) 特に AKAP79/150 は、シグナル伝達経路において PLC の下流に位置するプロテインキナーゼ C (PKC) に結合し、細胞外からのカルシウムイオン流入調節に重要な役割を担っている。我々は AKAP79/150 の冠攣縮における役割を検討するため、PLC-TG マウスと AKAP ノックアウト (KO) マウスを交配し、PLC 過剰発現かつ AKAP79/150 蛋白が発現していないマウス (PLC-AKAP-KO) を作成した。予想に反し、PLC-AKAP-KO マウスではエルゴノピン投与による ST 上昇が全く抑制されなかった。むしろ、AKAP-KO マウスにエルゴノピンを投与すると、PLC-TG マウスと同様の ST 上昇が観察された。さらに重要な知見として、AKAP-KO マウスの大動脈平滑筋細胞では、アゴニスト刺激による細胞内カルシウム濃度の上昇は野生型マウスの平滑筋細胞と同等であり、全く亢進していなかった。それにも関わらず、カルモジュリンキナーゼ II (CaMKII) の発現と活性は亢進していた (カルシウム感受性の亢進)。これらの知見から、カルシウムと CaMKII との関連について、二つの機序が考えられた。一つ目として、PLC-TG マウスでは L 型カルシウムチャンネル-AKAP/PKA/PKC を介して細胞内カルシウム濃度上昇が亢進し、結果的に CaMKII の亢進を介して冠攣縮が引き起こされた。二つ目として、AKAP-KO マウスでは細胞内カルシウム濃度上昇の亢進を伴わずに CaMKII 活性が亢進し、冠攣縮が誘発された。この二つ目の機序の詳細は、明らかにされていない。さらに興味深いことに、CaMKII を抑制するとされるカルベジロールを AKAP-KO マウスに投与すると、冠攣縮の誘発が抑制された。このカルベジロールによる冠攣縮抑制の機序についてもこれまで全く検討されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、冠攣縮におけるカルシウム感受性亢進の関与を CaMKII との関連において明らかにし、遮断薬であるカルベジロールの冠攣縮抑制効果の機序を、従来からの治療法として確立しているカルシウム拮抗薬 (ジルチアゼム) と比較しながら検討することである。

3. 研究の方法

(1) 冠攣縮性狭心症動物モデルにおけるカルベジロールならびにジルチアゼムの冠攣縮抑制効果の検討

PLC-TG マウスならびに AKAP-KO マウスを用いて、経静脈的エルゴノピン (30 mg/kg) 投与により誘発された冠攣縮が、カルベジロール投与により抑制されるかどうかを、体表面心電図による心電図変化 (心拍数や ST-T 変化、房室ブロック) により検討した。さらに CaMKII 抑制作用を有さない他の遮断薬 (プロプラノロール) を用いて同様の実験を行い、遮断薬による冠攣縮抑制がカルベジロール特有の効果である可能性を検討した。さらに細胞培養実験にて、その機序について検討した。

(2) CaMKII 遺伝子ならびに アレスチン遺伝子変異の検討

ゲノム DNA を使用し、CaMKII ならびに平滑筋細胞の収縮に関与しているとされる アレスチン 1 の遺伝子変異を直接 DNA シーケンス法にて解析した。冠攣縮性狭心症患者群ならびにコントロール群で遺伝子変異の有無を比較検討した。

4. 研究成果

(1) PLC-TG マウスならびに AKAP-KO マウスにおけるカルベジロールの冠攣縮抑制効果と機序の検討

PLC-TG マウスにアゴニスト (エルゴノピン) を投与すると体表面心電図にて ST 上昇が観察された。カルベジロールの投与は心拍数や血圧に影響を与えずに、冠攣縮を抑制した。さらにラット大動脈平滑筋細胞にムスカリン 3 レセプターならびに変異型 PLC-delta 1 をトランスフェクションし、アセチルコリンで刺激したところ、カルシウムの細胞内への流入はコントロール

群とカルベジロール群で差を認めなかった。すなわちカルベジロールは細胞内へのカルシウム流入を抑制することなく、冠攣縮を抑制することが示唆された。

次に、AKAP-KO マウスにアゴニスト（エルゴノピン）を投与すると体表面心電図にて ST 上昇が観察された。カルベジロール投与により、ST 上昇は抑制されたが、他の遮断薬であるプロプラノロール投与では抑制されなかった。さらに AKAP-KO マウスの大動脈より分離培養した大動脈平滑筋細胞をアセチルコリンで刺激したところ、カルシウムイオンの細胞内への流入はコントロール群とカルベジロール投与群で有意差を認めなかった。すなわちカルベジロールは、細胞内へのカルシウムイオン流入抑制とは別の機序により、冠攣縮を抑制することが示唆された。

(2) PLC-TG マウスにおけるジルチアゼムの冠攣縮抑制効果と機序の検討

PLC-TG マウスを用いて、冠攣縮性狭心症の治療薬として用いられているジルチアゼムの冠攣縮抑制効果のメカニズムについて検討した。ジルチアゼムは L 型カルシウムチャネル (Cav1.2) の拮抗作用に加え、Cav1.2 のリン酸化ならびにプロテインキナーゼ C 活性を抑制することにより、冠攣縮を抑制することが明らかとなった。

(3) 冠攣縮における p122 蛋白の役割の解明

p122RhoGAP/DLC-1 (p122) 蛋白は PLC-delta 1 の活性化因子である。p122 蛋白を血管平滑筋特異的に過剰発現させたマウス (p122-TG マウス) は冠攣縮を引き起こす。このマウスの大動脈より分離培養した血管平滑筋をアセチルコリンで刺激したところ、カルシウムイオンの細胞内への流入は野生型マウス由来の大動脈平滑筋細胞と比較して有意に亢進していた。この亢進はカルシウム拮抗薬であるジルチアゼムにより抑制された。さらに、カルシウムが含まれていない溶液で同様の実験を行ったところ、細胞内のカルシウムイオン濃度は有意に亢進し、筋小胞体からのカルシウム放出を Xestospongin C により抑制すると、カルシウムイオン濃度上昇が抑制された。以上から、p122 蛋白は筋小胞体からのカルシウムイオン放出亢進に寄与していることが明らかになった。

(4) p122 蛋白に結合し PLC 活性を増強させる新たな分子 (IQGAP1) の同定

我々は p122 蛋白に結合し、PLC 活性を増強させる新たな分子である IQGAP1 を同定した。IQGAP1 を過剰発現させた培養細胞では、アセチルコリン刺激により細胞内カルシウム濃度が上昇した。

(5) 冠攣縮性狭心症患者における CaMKII と アレスチン遺伝子変異の検討

冠攣縮性狭心症患者 20 名より得られたゲノム DNA を使用し、CaMKII の遺伝子変異を検討したが、20 名全てにおいてアミノ酸翻訳領域における CaMKII 遺伝子変異を認めなかった。次に、冠攣縮性狭心症患者 50 名ならびにコントロール群 50 名より得られたゲノム DNA を使用し、アレスチン 1 の遺伝子変異を検討した。冠攣縮性狭心症患者 11 例 (22%) ならびに対照群 8 例 (16%) に、エクソン 5 領域 176 番目のヘテロ接合型の一塩基置換 (C T) を認めた。しかし二群間において変異の検出率に差を認めなかった。この一塩基置換は SNP (rs877711) として既に知られており、アミノ酸置換を伴わなかった (His111His、サイレント変異)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 5件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Narita M, Hanada K, Kawamura Y, Ichikawa H, Sakai S, Yokono Y, Senoo M, Narita N, Shimada M, Osanai T, Okumura K, Tomita H. | 4. 巻 44 |
| 2. 論文標題 Rivaroxaban attenuates cardiac hypertrophy by inhibiting protease-activated receptor-2 signaling in renin-overexpressing hypertensive mice. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Hypertension Research | 6. 最初と最後の頁 1261-1273 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41440-021-00700-7. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Ishida Y, Kitayama K, Hanada K, Shibutani S, Nishizaki K, Kinjo T, Endo T, Suzuki A, Tateyama S, Nishizaki F, Sukekawa T, Tanaka M, Osanai T, Okumura K, Tomita H. | 4. 巻 62 |
| 2. 論文標題 Diltiazem inhibits coronary spasm via inhibition of Cav1.2 phosphorylation and protein kinase C activation in a mouse model of coronary spastic angina | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 International Heart Journal | 6. 最初と最後の頁 910-918 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1536/ihj.20-366. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Yokono Y, Hanada K, Narita M, Tataka Y, Kawamura Y, Miura N, Kitayama K, Nakata M, Nozaka M, Kato T, Kudo N, Tsushima M, Toyama Y, Itoh K, Tomita H. | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Blockade of PAR-1 Signaling Attenuates Cardiac Hypertrophy and Fibrosis in Renin-Overexpressing Hypertensive Mice | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association | 6. 最初と最後の頁 e015616 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/JAHA.119.015616. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

| | |
|--|------------------|
| 1. 著者名 Hagii J, Metoki N, Saito S, Shiroto H, Sasaki S, Takahashi K, Hitomi H, Baba Y, Yamada N, Seino S, Kamada T, Uchizawa T, Nakamura T, Yasujima M, Tomita H. | 4. 巻 19 |
| 2. 論文標題 Persistent or permanent atrial fibrillation is associated with severe cardioembolic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Thrombosis Journal | 6. 最初と最後の頁 22 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12959-021-00276-9. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Narita M, Hanada K, Kawamura Y, Ichikawa H, Sakai S, Yokono Y, Senoo M, Narita N, Shimada M, Osanai T, Okumura K, Tomita H. | 4. 巻 44 |
| 2. 論文標題 Rivaroxaban attenuates cardiac hypertrophy via inhibition of protease-activated receptor-2 signaling in renin-overexpressing hypertensive mice | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Hypertension Research | 6. 最初と最後の頁 1261-1273 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-021-00700-7 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Tanaka Makoto, Osanai Tomohiro, Homma Yoshimi, Hanada Kenji, Okumura Ken, Tomita Hirofumi | 4. 巻 1 |
| 2. 論文標題 IQGAP1 activates PLC 1 by direct binding and moving along microtubule with DLC 1 to cell surface | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 FASEB BioAdvances | 6. 最初と最後の頁 465-480 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fba.2019-00020 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Narita Noritomo, Okumura Ken, Kinjo Takahiko, Mikami Joko, Tsushima Katsuko, Takahashi Reiko, Noro Makiko, Hashimoto Ayaka, Sasaki Teiko, Takaki Misaki, Ishidoya Emiko, Narita Yurika, Imai Hiden, Ono Emiko, Tomita Hirofumi | 4. 巻 84 |
| 2. 論文標題 Trends in Prevalence of Non-Valvular Atrial Fibrillation and Anticoagulation Therapy in a Japanese Region Analysis Using the National Health Insurance Database | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Circulation Journal | 6. 最初と最後の頁 706 ~ 713 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-0989 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------------|
| 1. 著者名 Tsushima Michiko, Metoki Norifumi, Hagii Joji, Saito Shin, Shiroto Hiroshi, Yasujima Minoru, Kato Tomo, Kudo Natsumi, Toyama Yuichi, Yokono Yoshikazu, Nozaka Masashi, Kawamura Yosuke, Nakata Masamichi, Tomita Hirofumi | 4. 巻 29 |
| 2. 論文標題 D-dimer and C-reactive Protein as Potential Biomarkers for Diagnosis of Trousseau's Syndrome in Patients with Cerebral Embolism | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases | 6. 最初と最後の頁 104534-104534 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104534 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Narita Masato, Yamada Masahiro, Tsushima Michiko, Kudo Natsumi, Kato Tomo, Yokono Yoshikazu, Toyama Yuichi, Senoo Maiko, Yonekura Manabu, Narita Noritomo, Kimura Yoshihiro, Sawada Kaori, Tokuda Itoyo, Tomita Hirofumi | 4. 巻 60 |
| 2. 論文標題 Novel Electrocardiographic Criteria for the Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy in the Japanese General Population | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 International Heart Journal | 6. 最初と最後の頁 679-687 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.18-511 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Ichikawa Hiroaki, Shimada Michiko, Narita Masato, Narita Ikuyo, Kimura Yoshihiro, Tanaka Makoto, Osanai Tomohiro, Okumura Ken, Tomita Hirofumi | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Rivaroxaban, a Direct Factor Xa Inhibitor, Ameliorates Hypertensive Renal Damage Through Inhibition of the Inflammatory Response Mediated by Protease Activated Receptor Pathway | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association | 6. 最初と最後の頁 e012195 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.119.012195 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Kudo N, Hanada K, Kawamura Y, Nakata M, Nozaka M, Kitayama K, Miura N, Tanaka M, Osanai T, Tomita H. | 4. 巻 70 |
| 2. 論文標題 Mutational analysis of α -arrestin in Japanese patients with coronary spastic angina | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Hirosaki Medical Journal | 6. 最初と最後の頁 139-147 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kimura Y, Tsushima M, Senoo M, Ichikawa H, Nishizaki F, Yokoyama H, Yokota T, Tomita H. |
| 2. 発表標題 p122RhoGAP/DLC-1 overexpression enhances intracellular calcium concentration via increase in calcium release from endoplasmic reticulum: its potential role in coronary spastic angina |
| 3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Shibutani S, Yonekura M, Shikanai S, Nozaka M, Kawamura Y, Ichikawa H, Kasai S, Shimizu E, Hanada K, Yokoyama H, Yokota T, Higuma T, Yoshida Y, Imoto S, Okumura K, Itoh K, Tomita H. |
| 2. 発表標題 Genetic variants of DAG and IP3 signaling pathways involved in predisposition to severe cases of coronary spastic angina |
| 3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Sorimachi Y, Hanada K, Shimada M, Shikanai S, Sakai S, Hamaura S, Yamazaki K, Kitayama K, Nagawa D, Hamadate M, Miura N, Tomita H. |
| 2. 発表標題 Possible protective effects of SCH79797, a protease-activated receptor-1 antagonist, on renal impairment in renin-overexpressing hypertensive mice |
| 3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Sakai S, Hanada K, Shimada M, Shikanai S, Sorimachi Y, Hamaura S, Yamazaki K, Kitayama K, Nagawa D, Hamadate M, Miura N, Tomita H. |
| 2. 発表標題 Esaxerenone, a novel mineralocorticoid receptor blocker, reduces albuminuria in renin-overexpressing hypertensive mice with high salt intake |
| 3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kimura Y, Yamada N, Hanada K, Ichikawa H, Tanaka M, Osanai T, Okumura K, Tomita H. |
| 2. 発表標題 p122RhoGAP/DLC-1 overexpression enhances intracellular calcium concentration via increase in calcium release from endoplasmic reticulum: a potential role for coronary spastic angina |
| 3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kitayama K, Nagawa D, Miura N, Hamadate M, Kawamura Y, Nakata M, Nozaka M, Hanada K, Tomita H. |
| 2. 発表標題 Carvedilol suppresses coronary spasm in A-kinase anchoring protein 150 knockout mice : a possible role of CaMKII in coronary spastic angina |
| 3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Nozaka M, Hanada K, Kawamura Y, Nakata M, Kitayama K, Nagawa D, Miura N, Hamadate M, Osanai T, Tomita H. |
| 2. 発表標題 Effect of Non-selective α -adrenergic receptor blocker Carvedilol for Coronary Spasm |
| 3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kawamura Y, Hanada K, Shimada M, Sakai S, Sorimachi Y, Shikanai S, Hamaura S, Yamazaki K, Kitayama K, Nagawa D, Hamadate M, Miura N, Nozaka M, Nakata M, Osanai T, Tomita H. |
| 2. 発表標題 Possible protective effects of SGLT2 inhibitor empagliflozin on renal impairment in renin-overexpressing hypertensive transgenic mice |
| 3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kudo N, Hanada K, Kawamura Y, Nakata M, Nozaka M, Kitayama K, Miura N, Tanaka M, Osanai T, Tomita H. |
| 2. 発表標題 Mutational analysis of β -arrestin in Japanese patients with coronary spastic angina |
| 3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yoshikazu Yokono, Narita M, Hanada K, Kawamura Y, Kato T, Kudo N, Tsushima M, Toyama Y, Osanai T, Tomita H. |
| 2. 発表標題 Blockade of protease activated receptor-1 signaling attenuates cardiac hypertrophy and fibrosis in renin-overexpressing hypertensive mice |
| 3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 富田泰史 |
| 2. 発表標題 冠攣縮性狭心症と遺伝子 |
| 3. 学会等名 第67回日本心臓病学会学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 富田泰史 |
| 2. 発表標題 Recent advances in the pathogenesis of coronary spasm: Roles of phospholipase C-d1 and its related proteins |
| 3. 学会等名 第3回日本循環器学会基礎研究フォーラム（招待講演） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yokono Y, Narita M, Kawamura Y, Kato T, Kudo N, Tsushima M, Toyama Y, Hanada K, Shimada M, Makoto T, Osanai T, Tomita H |
| 2. 発表標題 Blockade of protease activated receptor-1 signaling attenuates cardiac hypertrophy and fibrosis in renin-overexpressing hypertensive mice |
| 3. 学会等名 European Society of Cardiology (ESC) Congress 2019（国際学会） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 横野良和、成田真人、花田賢二、島田美智子、田中真実、長内智宏、富田泰史 |
| 2. 発表標題 プロテアーゼ活性化受容体シグナル抑制による心保護作用の検討 |
| 3. 学会等名 第40回日本循環制御医学会総会・学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Tsushima M, Mimura J, Liu J, Yamazaki H, Kasai S, Tomita H, Itoh K |
| 2. 発表標題 Deficiency of p62/SQSTM1 Exacerbates Doxorubicin-induced Cardiac Dysfunction |
| 3. 学会等名 American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2019 (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 川村陽介、相馬宇伸、遠藤知秀、西崎史恵、花田賢二、横山公章、横田貴志、山田雅大、富田泰史 |
| 2. 発表標題 Ca拮抗薬の中断によって引き起こされた急性心筋梗塞、難治性の異型狭心症の一例 |
| 3. 学会等名 第169回日本循環器学会東北地方会 |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|---|--|----|
| 研究分担者 | 花田 賢二 (Hanada Kenji) (90632993) | 弘前大学・医学部附属病院・助教 (11101) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|