

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591805

研究課題名（和文）細胞内カルシウム放出制御による新しい悪性高熱症・不整脈の治療開発

研究課題名（英文）Innovation of treatment for malignant hyperthermia and arrhythmia by inhibition of abnormal intracellular Ca²⁺ release through the ryanodine receptor

研究代表者

小林 茂樹 (KOBAYASHI SHIGEKI)

山口大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90397993

研究成果の概要（和文）：悪性高熱症の治療薬であるダントロレンは、1）イヌ心不全モデルや2）リアノジン受容体(RyR2)点突然変異(R2474S/+)ノックインマウスモデル（カテコラミン誘発性心室頻拍モデル）において、心筋型リアノジン受容体(RyR2)のドメイン連関障害を是正することにより、RyR2からのCa²⁺漏出を抑制し、心機能の改善や心室頻拍の抑制を来すことを証明した。以上により、ダントロレンは、リアノジン受容体を分子標的とした新しい心不全・致死的不整脈の治療薬となることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：Dantrolene, a specific drug for the treatment of malignant hyperthermia, was found to inhibit Ca²⁺ leak through not only the skeletal ryanodine receptor (RyR1), but also the cardiac ryanodine receptor (RyR2) by correcting the defective inter-domain interaction between N-terminal(1-619 amino acid) and central (2000-2500 amino acid) domains of RyRs. Here, we examined 1)the effect of dantrolene on the Ca²⁺ release and cardiomyocyte function in chronic rapid pacing-induced heart failure dog model 2) the anti-arrhythmic effect of dantrolene in human CPVT-associated RyR2^{R2474S/+} knock-in (KI) mouse model. In heart failure model, dantrolene corrects defective inter-domain interactions within RyR2 in failing hearts, inhibits spontaneous Ca²⁺ leak, in turn improves cardiomyocyte function in failing hearts. In human CPVT-associated RyR2^{R2474S/+} knock-in (KI) mouse model, dantrolene prevents CPVT, presumably by correction of catecholamine-induced defective inter-domain interaction within RyR2inhibiting and inhibition of Ca²⁺ leak through RyR2. Thus, dantrolene may have a potential to treat heart failure and lethal arrhythmia, specifically targeting RyR2.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度	0	0	0
年度	0	0	0
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：悪性高熱症、心室頻拍症、心不全、ダントロレン、リアノジン受容体

1. 研究開始当初の背景

| (1)筋小胞体 (SR)のCa²⁺放出チャネルである

リアノジン受容体 (RyR) のドメイン連関障害: MH、催不整脈性右室異形成 (ARVC)/カテコラミン誘発性心室頻拍 (CPVT) ではアミノ酸突然変異が、約 5000 アミノ酸という巨大分子の 4 量体である RyR の中のごく限られた 3 箇所 (N 末端、central, C 末端) に集中している。チャンネル孔を形成している C 末端の突然変異集中部位はチャンネル孔への直接の影響によりチャンネル異常を生じると考えられ、N 末端と central の 2 箇所のドメインはチャンネルポアとは離れ、細胞質に飛び出た foot 構造中にあるため、RyR のチャンネル開閉を調節している重要な部位であると考えられる。申請者らは、N 末端 (1-600) と central (2000-2500) の 2 つのドメインは、通常は互いに連関しチャンネルを安定化しているが (zipping)、いずれかのドメインに点突然変異が生じるとチャンネル制御ドメイン間の連関障害を引き起こし (unzipping)、チャンネルの不安定化を介して Ca^{2+} 漏出につながる可能性があることを、合成ペプチドや、ドメインに特異的に結合する抗体を使用して MH・CPVT の時にみられる病態を実験的に再現することにより示してきた (ドメイン連関理論; J Biol Chem 275:11618, 2000; Biochemistry 41:1492, 2002; Biochem J 380:561, 2004; Circulation, 112:3633, 2005)。

(2) MH, 致命的不整脈の根本的治療法としての RyR ドメイン連関障害の是正:

MH の治療薬であるダントロレンの分子的作用機序に関しては長らく不明であったが、最近、申請者らは、ダントロレンがこのドメイン連関に作用し両ドメイン間の連関を強めることにより、チャンネルを安定化させ、RyR 1 からの Ca^{2+} 漏出を抑制することを示した (J Biol Chem.:280:6580-7, 2005)。上述のドメイン連関障害 (unzipping) は、MH, ARVD/CPVT、さらには心不全時の心筋障害 (Circulation, 112:3633-43, 2005) に共通する根源的な障害であることから、申請者らは、ドメイン連関障害を薬理的に是正すれば、MH、ARVD/CPVT、心不全時の心機能障害を根本的に治療できると考えて研究をすすめてきた。

2. 研究の目的

(1) イヌ心不全モデルを用いて、ダントロレンが、心不全においても RyR2 内のドメイン連関障害を是正することにより、心不全を改善させるか否かについて検討した。

(2) CPVT 患者で同定されている RyR2 の点突然変異部位を内在する CPVT 型突然変異 knock-in マウス (R2474S/+) を用いて、RyR2 の点突然変異により CPVT が発症する分子機序とダントロレンの RyR を分子標的とした作

用機序について検討した。

3. 研究の方法

プロトコール 1:

慢性高頻度右室ペーシングによるイヌ心不全モデルを作成し、左室心筋から筋小胞体 (SR) および心筋細胞を単離精製し、a) Ca^{2+} 漏出実験、b) 蛍光消退実験 c) 単離心筋細胞の機能評価および d) in vivo でイヌ心不全モデルに対するダントロレンの効果について検討した。

プロトコール 2:

R2474S/+ KI マウスの単離心筋細網を用いて、a) Ca^{2+} spark 実験、b) 蛍光消退実験 d) 膜電位を計測し、c-AMP や isoproterenol 存在下での反応やダントロレンの反応を検討した。また、in vivo で、カテコラミン誘発性あるいはトレッドミルによる運動誘発性 CPVT に対するダントロレンの CPVT 抑制効果についても検討した。

4. 研究成果

プロトコール 1:

(1) Ca^{2+} 漏出実験: Ca^{2+} 蛍光指示薬である fluo-3 を用い、SR からの Ca^{2+} 漏出を測定した。不全心筋 SR では、SR からの Ca^{2+} 漏出が観察されたが、ダントロレン存在下では不全心筋 SR からの Ca^{2+} 漏出は濃度依存性に抑制された ($\text{IC}_{50}=0.3 \mu\text{M}$)。

(2) 蛍光消退実験: 合成ペプチド DPc10 ($\text{Gly}^{2460}\text{-Pro}^{2495}$ of RyR2) を carrier として用い、RyR2 の N-terminal domain を特異的に MCA で蛍光標識した。この蛍光に対する Quencher の accessibility を評価することで、チャンネル制御ドメインの zipping-unzipping 状態を定量化した。正常心筋では、ドメイン連関は、zipping 状態であったが、心不全心筋ではすでに unzipping 状態であった。ダントロレンは、不全心筋 RyR2 のドメイン連関を濃度依存性に unzipping \rightarrow zipping に修復した ($\text{IC}_{50}=0.3 \mu\text{M}$)。

(3) 単離心筋細胞の機能評価: $1 \mu\text{M}$ のダントロレンは、不全心筋細胞の cell shortening と Ca^{2+} transient を著明に改善し、diastolic Ca^{2+} spark を抑制した。

(4) イヌ心不全モデルに対するダントロレンの効果: 高頻度右室ペーシングイヌ心不全モデルに、ダントロレンを慢性投与すると心不全の進展が抑制された (図 1)

高頻度右室ペーシングにより、4 週間後には左室収縮能の低下と左室拡大を来すが、ダントロレンの慢性投与により心不全の進展は抑制された。

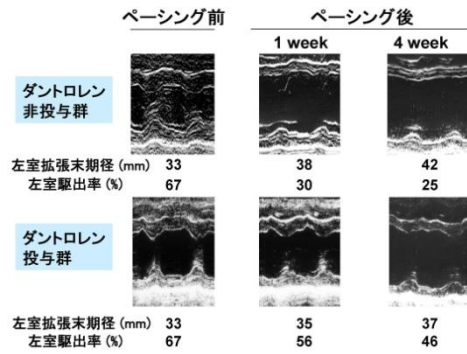


図1 イヌ心不全モデルの心エコー図

(結論 1) 不全心筋において、ダントロレンは、RyR2 のドメイン連関障害を是正することにより、RyR2 からの Ca^{2+} 漏出を抑制し、心筋細胞機能を改善させ、結果的に心不全の進展を抑制する。

プロトコール 2 :

R2474S/+ KI マウスの心臓は、構造的・組織的異常はなかった。トレッドミルによる運動で、KI マウスのみ、両方向性・多形性心室頻拍が誘発された。

野生型 (WT) と KI マウスの心筋より、心筋筋小胞体 (SR) を精製した後、DPc10 (R2474 の点突然変異部位を含むドメインペプチド) を担体として、RyR2 を部位特異的に標識し、N 末端ドメイン (1-600) と中央ドメイン (2000-2500) のドメイン連関を蛍光消滅実験にて観察した。

KI ではドメイン連関は障害されており、Protein kinase A による RyR2 のリン酸化によりさらにドメイン連関障害は増悪した。

WT と KI マウスの左室心筋より、心筋細胞を単離した後、細胞内 Ca^{2+} spark (数十個の RyR2 からの Ca^{2+} 放出) や膜電位を測定した。KI 心筋細胞では、cAMP 誘発性あるいは isoproterenol 誘発性 Ca^{2+} spark や Ca^{2+} wave が、WT よりも低い SR Ca^{2+} 貯蔵量 (筋小胞内 Ca^{2+} 濃度) で生じた。これらの cAMP 誘発性あるいは isoproterenol 誘発性 Ca^{2+} spark や Ca^{2+} wave は、 $1 \mu M$ ダントロレン存在下で有意に抑制された。

in vivo では、カテコラミン誘発性あるいはトレッドミルによる運動誘発性 CPVT はダントロレン投与下で有意に抑制された

(結論 2) R2474S/+ KI マウスにおいて、c-AMP (カテコラミン) 誘発性の RyR2 のドメイン連関障害が生じ、その結果、異常な Ca^{2+} spark や Ca^{2+} wave, DAD を誘発し、CPVT を引き起こす。しかしながら、ダントロレン存在下では、RyR2 のドメイン連関障害が是正され、その結果、異常な Ca^{2+} spark, Ca^{2+} wave,

DAD, CPVT の出現はいずれも抑制された。

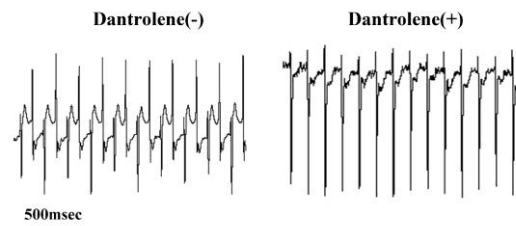


図2. CPVTに対するダントロレンの効果

ダントロレン非投与群では、トレッドミルによる運動負荷で VT が誘発されたが (図左)、ダントロレン投与群では、VT は誘発されなくなった (図右)。

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 10 件)

- ① Kobayashi S, Susa T, Tanaka T, Wada Y, Okuda S, Doi M, Nao T, Yoshiga Y, Yamada J, Okamura T, Ueyama T, Kawamura S, Yano M, Matsuzaki M. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine reflects symptomatic status and severity of systolic dysfunction in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011; 13:29-36. 査読有り
- ② Kobayashi S, Yano M, Uchinomi H, Suetomi T, Susa T, Ono M, Xu X, Tateishi H, Oda T, Okuda S, Doi M, Yamamoto T, Matsuzaki M. Dantrolene, a therapeutic agent for malignant hyperthermia, inhibits catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in a RyR2 (R2474S/+) knock-in mouse model. *Circ J*. 2010;74:2579-2584. 査読有り
- ③ Ono M, Yano M, Hino A, Suetomi T, Xu X, Susa T, Uchinomi H, Tateishi H, Oda T, Okuda S, Doi M, Kobayashi S, Yamamoto T, Koseki N, Kyushiki H, Ikemoto N, Matsuzaki M. Dissociation of calmodulin from cardiac ryanodine receptor causes aberrant Ca^{2+} release in heart failure. *Cardiovasc Res*. 2010;87:609-617. 査読有り
- ④ Xu X, Yano M, Uchinomi H, Hino A, Suetomi T, Ono M, Tateishi H, Oda T, Okuda S, Doi M, Kobayashi S, Yamamoto T, Ikeda Y, Ikemoto N, Matsuzaki M. Defective calmodulin binding to the cardiac ryanodine receptor plays a key role in CPVT-associated channel dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010; 394:660-666. 査読有り

- ⑤ Uchinoumi H, Yano M, Suetomi T, Ono M, Xu X, Tateishi H, Oda T, Okuda S, Doi M, Kobayashi S, Yamamoto T, Ikeda Y, Ohkusa T, Ikemoto N, Matsuzaki M. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia is caused by mutation-linked defective conformational regulation of the ryanodine receptor. *Cir Res.* 2010; 81:1413-1423. 査読有り
- ⑥ Kobayashi S, Yano M, Suetomi T, Ono M, Tateishi H, Mochizuki M, Xu X, Uchinoumi H, Okuda S, Yamamoto T, Koseki N, Kyushiki H, Ikemoto N, Matsuzaki M. Dantrolene, a therapeutic agent for malignant hyperthermia, markedly improves the function of failing cardiomyocytes by stabilizing inter-domain interactions within the ryanodine receptor. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53:1993-2005. 査読有り
- ⑦ Yano M, Yamamoto T, Kobayashi S, Matsuzaki M. Role of ryanodine receptor as a Ca(2+) regulatory center in normal and failing hearts. *J Cardiol.* 2009; 53:1-7. 査読有り
- ⑧ Tateishi H, Yano M, Mochizuki M, Suetomi T, Ono M, Xu X, Uchinoumi H, Okuda S, Oda T, Kobayashi S, Yamamoto T, Ikeda Y, Ohkusa T, Ikemoto N, Matsuzaki M. Defective domain-domain interactions within the ryanodine receptor as a critical cause of diastolic Ca²⁺ leak in failing hearts. *Cardiovasc Res.* 2009; 81: 536-545 査読有り.
- ⑨ Yano M, Yamamoto T, Kobayashi S, Ikeda Y, Matsuzaki M. Defective Ca²⁺ cycling as a key pathogenic mechanism of heart failure. *Circ J.* 2008; 72: Suppl A:A22-30. 査読有り
- ⑩ Yamamoto T, Yano M, Xu X, Uchinoumi H, Tateishi H, Mochizuki M, Oda T, Kobayashi S, Ikemoto N, Matsuzaki M. Identification of target domains of the cardiac ryanodine receptor to correct channel disorder in failing hearts. *Circulation.* 2008; 117:762-772. 査読有り

[学会発表] (計 20 件)

- ① Masafumi Yano, Masakazu Fukuda, Akihiro Hino, Takeshi Suetomi, Masahiro Doi, Shinichi Okuda, Shigeki Kobayashi, Masunori Matsuzaki. Novel Inter-domain Interaction Within RyR2 as a Common Therapeutic Target by Channel Stabilization in Heart Failure and

- Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia(CPVT). 83rd Scientific Session of American Heart Association. 2010.11.15. Chicago, USA.
- ② Takeo Tanaka, Shigeki Kobayashi, Takehisa Susa, Shinichi Okuda, Masahiro Doi, Yasuaki Wada, Jutarō Yamada, Takeshi Ueyama, Takayuki Okamura, Shuji Kawamura, Masafumi Yano, Masunori Matsuzaki. Urinary 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine is a Biomarker for Evaluating the Inflammatory Activity and the Effectiveness to Corticosteroids in Patients with Cardiac Sarcoidosis. 83rd Scientific Session of American Heart Association. 2010.11.15. Chicago, USA.
- ③ Akihiro Hino, Masafumi Yano, Masakazu Fukuda, Takeshi Suetomi, Makoto Ono, Xiaojuan Xu, Hitoshi Uchinoumi, Takehisa Susa, Masahiro Doi, Shinichi Okuda, Shigeki Kobayashi, Takeshi Yamamoto, Masunori Matsuzaki. Increased Affinity of Calmodulin Binding to Cardiac Ryanodine Receptor Corrects the Defective Channel Gating in Failing Hearts. 83rd Scientific Session of American Heart Association. 2010.11.15. Chicago, USA.
- ④ Masakazu Fukuda, Masafumi Yano, Akihiro Hino, Takeshi Suetomi, Xiaojuan Xu, Makoto Ono, Hitoshi Uchinoumi, Masahiro Doi, Shinichi Okuda, Shigeki Kobayashi, Takeshi Yamamoto, Masunori Matsuzaki. Correction of Defective Calmodulin Binding to Cardiac Ryanodine Receptor Inhibits Aberrant Ca²⁺ Release in CPVT-associated Mutation. 83rd Scientific Session of American Heart Association. 2010.11.15. Chicago, USA.
- ⑤ Takeshi Suetomi, Masafumi Yano, Masakazu Fukuda, Akihiro Hino, Makoto Ono, Xiaojuan Xu, Takehisa Susa, Hitoshi Uchinoumi, Tetsuro Oda, Shinichi Okuda, Shigeki Kobayashi, Takeshi Yamamoto, Yasuhiro Ikeda, Masunori Matsuzaki. 「Mutation-linked Defective Domain Interaction within the Ryanodine Receptor Causes Ca²⁺ Leak Leading to Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. 83rd Scientific Session of American Heart Association. 2010.11.15. Chicago, USA.
- ⑥ Takehisa Susa, Shigeki Kobayashi, Shinichi Okuda, Masahiro Doi, Yasuaki Wada, Jutarō Yamada, Takayuki Okamura, Takeshi Ueyama, Masafumi Yano, Masunori

- Matsuzaki. Risk Stratification of Chronic Heart Failure by the Combination of Urinary 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine and Plasma Brain Natriuretic Peptide. The 14th Annual Scientific Meeting of the Japanese Heart Failure Society. 2010.10.7. 東京 京王プラザホテル
- ⑦ Takeshi Suetomi, Masafumi Yano, Makoto Ohno, Hitoshi Uchinoumi, Tetsuro Oda, Shinichi Okuda, Masahiro Doi, Shigeki Kobayashi, Takeshi Yamamoto, Yasuhiro Ikeda, Masunori Matsuzaki. Mechanism of Destabilized RyR2 Channel in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. The 14th Annual Scientific Meeting of the Japanese Heart Failure Society. 2010.10.7. 東京 京王プラザホテル
- ⑧ Hitoshi Uchinoumi, Masafumi Yano, Akihiro Hino, Takeshi Suetomi, Xiaojuan Xu, Makoto Ohno, Shinichi Okuda, Masahiro Doi, Shigeki Kobayashi, Takeshi Yamamoto, Masunori Matsuzaki. Correction of the defective inter-domain interaction within ryanodine receptor prevents the development of heart failure. 20th World Congress of the International Society for Heart Research. 2010.5.13. 京都, 京都国際会議場.
- ⑨ Takehisa Susa, Shigeki Kobayashi, Takeo Tanaka, Shinichi Okuda, Masahiro Doi, Yasuaki Wada, Jutarō Yamada, Takeshi Ueyama, Shuji Kawamura, Masafumi Yano, Masunori Matsuzaki. Urine 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine is a Marker for Predicting Mortality and Morbidity as well as Evaluating the Effectiveness of Beta-blocker Therapy in Patients with Chronic Heart Failure. 59th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology. 2010.3.15. Atlanta, USA.
- ⑩ Xiaojuan Xu, Masafumi Yano, Akihiro Hino, Takeshi Suetomi, Makoto Ohno, Hitoshi Uchinoumi, Tetsuro Oda, Masahiro Doi, Shinichi Okuda, Shigeki Kobayashi, Takeshi Yamamoto, Yasuhiro Ikeda, Tomoko Ohkusa, Masunori Matsuzaki. Decreased Affinity of Calmodulin to the Cardiac Ryanodine Receptor Plays a Crucial Role in the CPVT-type Channel Disorder. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2010.3.5. 京都, 京都国際会議場.
- ⑪ Hitoshi Uchinoumi, Masafumi Yano, Takeshi Suetomi, Makoto Ohno, Xiaojuan Xu, Hiroki Tateishi, Tetsuro Oda, Shinichi Okuda, Masahiro Doi, Shigeki Kobayashi, Takeshi Yamamoto, Yasuhiro Ikeda, Tomoko Ohkusa, Masunori Matsuzaki. Correction of Defective Conformational Regulation of the Cardiac Ryanodine Receptor is a New Therapeutic Strategy against Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT). The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2010.3.5. 京都, 京都国際会議場.
- ⑫ Takeshi Yamamoto, Masafumi Yano, Akihiro Hino, Takeshi Suetomi, Makoto Ohno, Hitoshi Uchinoumi, Tetsuro Oda, Shinichi Okuda, Masahiro Doi, Shigeki Kobayashi, Masunori Matsuzaki. Interruption of Novel Inter-domain Interaction within RyR2 as a Common Therapeutic Target for Channel Stabilization in Heart Failure and CPVT. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2010.3.5. 京都, 京都国際会議場.
- ⑬ Shigeki Kobayashi, Takehisa Susa, Takeo Tanaka, Shinichi Okuda, Masahiro Doi, Yasuaki Wada, Yasuhiro Yoshiga, Jutarō Yamada, Takeshi Ueyama, Shuji Kawamura, Masafumi Yano, Masunori Matsuzaki. Urinary 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine as an Oxidative Stress Biomarker in Patients with Chronic Heart Failure. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2010.3.5. 京都, 京都国際会議場.
- ⑭ Hitoshi Uchinoumi, Masafumi Yano, Takeshi Suetomi, Makoto Ohno, Xiaojuan Xu, Shigeki Kobayashi, Takeshi Yamamoto, Masunori Matsuzaki. Correction of defective inter-domain interaction within the cardiac ryanodine receptor as a new therapeutic strategy against catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT). 2009.12.4. 札幌, ロイトン札幌
- ⑮ Shigeki Kobayashi, Takeo Tanaka, Takehisa Susa, Makoto Ohno, Hitoshi Uchinoumi, Shinichi Okuda, Masahiro Doi, Shuji Kawamura, Takeshi Yamamoto, Masafumi Yano, Masunori Matsuzaki. Low-dose of β Blocker Improves Cardiac Function in Patients With Acute Heart Failure Partly by Inhibiting Ca²⁺ Leak Through the Ryanodine Receptor. 82nd

- Scientific Session of American Heart Association. 2009.11.16. Orlando, USA.
- ⑯Xiaojuan Xu, Masafumi Yano, Akihiro Hino, Takeshi Suetomi, Makoto Ohno, Hitoshi Uchinoumi, Tetsuro Oda, Masahiro Doi, Shinichi Okuda, Shigeki Kobayashi, Yasuhiro Ikeda, Takeshi Yamamoto, Tomoko Ohkusa, Masunori Matsuzaki. Decreased Affinity of Calmodulin to RyR2 May Be a Sauce Mechanism of Leaky Channel in CPVT-associated Mutation. 82nd Scientific Session of American Heart Association. 2009.11.16. Orlando, USA.
- ⑰Takeshi Suetomi, Masafumi Yano, Akihiro Hino, Makoto Ohno, Xiaojuan Xu, Takehisa Susa, Hitoshi Uchinoumi, Tetsuro Oda, Masahiro Doi, Shinichi Okuda, Shigeki Kobayashi, Yasuhiro Ikeda, Takeshi Yamamoto, Masunori Matsuzaki. Mutation-linked Channel Disorder in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) is Caused by Abnormally Tight Domain-Domain Interaction in RyR2. 82nd Scientific Session of American Heart Association. 2009.11.16. Orlando, USA.
- ⑱ Hitoshi Uchinoumi, Masafumi Yano, Akihiro Hino, Takeshi Suetomi, Makoto Ohno, Xiaojuan Xu, Tetsuro Oda, Masahiro Doi, Shinichi Okuda, Shigeki Kobayashi, Takeshi Yamamoto, Yasuhiro Ikeda, Masunori Matsuzaki. Correction of Defective Inter-domain Interaction Within the Cardiac Ryanodine Receptor as a New Therapeutic Strategy Against Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT). 82nd Scientific Session of American Heart Association. 2009.11.16. Orlando, USA.
- ⑲Takehisa Susa, Shigeki Kobayashi, Takeo Tanaka, Shinichi Okuda, Masahiro Doi, Yasuaki Wada, Yomoko Nao, Yasuhiro Yoshiga, Jutarō Yamada, Shuji Kawamura, Masafumi Yano, Masunori Matsuzaki. Urine 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine is Well Correlated With Cardiac Dysfunction and Poor Prognosis in Chronic Heart Failure Patients. 82nd Scientific Session of American Heart Association. 2009.11.16. Orlando, USA.
- ⑳ Takeo Tanaka, Shigeki Kobayashi, Takehisa Susa, Shinichi Okuda, Masahiro Doi, Yasuaki Wada, Tomoko Nao, Yasuhiro Yoshiga, Jutarō Yamada, Shuji Kawamura, Masafumi Yano, Masunori Matsuzaki. Urine 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a

New Biomarker of Inflammatory Activity in Patients With Cardiac Sarcoidosis. 82nd Scientific Session of American Heart Association. 2009.11.16. Orlando, USA.

〔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〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 茂樹 (KOBAYASHI SHIGEKI)
山口大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：90397993

(2) 研究分担者

山本 健 (YAMAMOTO TAKESHI)
山口大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：50363122

矢野 雅文 (YANO MASAFUMI)
山口大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：90294628

(3) 連携研究者

なし