

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 20 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：平成 22 年度～平成 24 年度

課題番号：22590810

研究課題名（和文）酸化ストレス感受性カルシウムチャネル TRPM2 の心不全発症における意義の
解明

研究課題名（英文） Elucidation of significance of TRPM2 in progression of heart failure

研究代表者

中川 靖章 (NAKAGAWA YASUAKI)

京都大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：70452357

研究成果の概要（和文）：TRPM2 ノックアウトマウスにおいて angiotensin II 投与による心肥大反応が抑制された。また新生仔ラット培養心筋細胞において TRPM2 の過剰発現が BNP や RCAN1 promoter 活性を亢進させ、逆に TRPM2 阻害薬はそれを抑制させた。これらのことなどから TRPM2 が心肥大に促進的に作用している可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Angiotensin II-induced cardiac hypertrophy was suppressed in TRPM2 knockout mice. In neonatal rat ventricular myocytes, overexpression of TRPM2 enhanced the promoter activity of BNP and RCAN1 gene. On the other hand, TRPM2 inhibitor suppressed the promoter activity of BNP and RCAN1 gene. These data suggested that TRPM2 has an acceleratory effect on cardiac hypertrophy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
22 年度	1500000	450000	1950000
23 年度	1000000	300000	1300000
24 年度	1000000	300000	1300000
年度			
年度			
総計	3500000	1050000	4550000

研究分野：医師薬学

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：分子心臓病学

1. 研究開始当初の背景

心不全はあらゆる心疾患の最終像であり、近年、種々の薬物・非薬物治療の発達にもかかわらず、その予後はいまだに極めて不良で、新規治療標的の同定と、それを基にした更なる治療法の開発が待たれる。

近年、活性酸素種（ROS）が心肥大、心筋細胞死、虚血再灌流障害、気絶心筋、心不全などのヒトの心疾患におけるさまざまな病態において、その病的過程の進行にかかわる重要

な因子であることが明らかとなってきている。

(Nakamura K, et al. Circulation. 1998;98:794-799, von Harsdorf R, et al. Circulation 1999;99:2934-2941, Li Q, et al. Circulation 1998;98:1438-1448, Ide T, et al. Circ Res. 1999;85:357-363)。虚血再灌流障害においては ROS の産生増加が心筋障害に中心的役割を果たすことはよく知られている。また心肥大や心不全の進展機序には Angiotensin II や TNF α 、カテコラミンなどさまざまな神経体

液性因子やサイトカインが重要な役割を果たすことが知られるが、これらの液性因子やサイトカインも心筋細胞においてROS 産生増加に働くことが報告されている。これら病態におけるROS の産生増加は細胞内病的シグナルカスケードを活性化させ、心筋細胞肥大、心筋細胞死、心筋機能低下などにつながる病的反応を引き起こすと考えられている。Thioredoxin (Trx) と結合しているMAPKKK であるASK1 はROS 産生増加によるTrx の乖離により自己リン酸化を起こし、下流でp38MAP kinase などのストレスシグナルを活性化させることが報告されており、心筋細胞肥大にもASK1 の活性化が関与することが示されているが(Furuhata M et al. Exp Cell Res. 2009, Noguchi T, et al. J Biol Chem;283:7657-65)、この他に具体的にROS がどのようなメカニズムで細胞内病的シグナルの活性化を引き起こすかに関してはいまだ不明な点が多い。特にROS による細胞内病的シグナル活性化にはカルシウム流入が重要な役割を果たしていることが知られており、カルシウムシグナルがROS を活性化させると同時に、逆にROS が細胞内へのカルシウム流入を増加させ、カルシウム依存性ストレスシグナルを活性化させることも知られている。しかしROS によるカルシウム流入増加を担う分子実態に関しては最近まで明らかでなかった。

Transient receptor potential(TRP)ファミリーは30 種類以上からなる陽イオンチャネルファミリーであり、TRPC、TRPV、TRPM、TRPP、TRPML、TRPA、TRPN の7種類のサブファミリーに分類される。TRP チャネルfamily に属するチャネルの多くは、温度変化、機械的刺激、液性因子刺激など細胞の外的環境変化を感知し、それに対する応答反応を担うイオンチャネルであることが最近明らかとなり、脚光をあびている。中でもTRPM ファミリーに属するTRPM2 はNudix domain という酸化ストレス(ROS)によりdirect に活性化される部位を持ち、ROS により直接的に活性化されるカルシウムチャネルであることが近年明らかとなった。ROS によるTRPM2 活性化は細胞内へのカルシウム流入増加を引き起こし、細胞死を誘導することや(Hara Y, et al. Mol Cell 2002;9:163-173)、単球における炎症反応を引き起こし、潰瘍性大腸炎モデルにおいてその病態の進展に寄与していること(Yamamoto S, et al. Nat Med 2007;14:738-747)などが報告され、種々の炎症性疾患におけるTRPM2 の関与の可能性が注目されている。しかしTRPM2 の病的な心筋リモデリング・心不全の

発症・進展における意義や虚血再灌流障害における心筋細胞死などの病態における意義は不明である。 _

2. 研究の目的

本研究は、病的な心筋リモデリング・心不全の発症進展における酸化ストレス感受性カルシウムチャネルTRPM2 の関与、及びそこに働く上流・下流の分子メカニズムの詳細について解明を行うことにより、心疾患の発症進展の機序の解明、及び新たな治療法・予防法の開発を目指すことを目的とするものである。

3. 研究の方法

・本申請研究においては、TRPM2 の病的な心筋リモデリング、心不全の発症・進展機序への関与とその分子機序を検討するため以下の研究を行った。

① 10 週齢のTRPM2 ノックアウトマウスにアンジオテンシンII(AII)を2週間皮下持続投与することによる心肥大モデルを作製しTRPM2 の心肥大への関与について検討した。

② 培養心筋細胞を用いて、TRPM2 の心肥大への関与について、BNP promoterやRCAN1 promoter活性に対するTRPM2過剰発現、又はTRPM2の阻害薬による効果を検討した。

③ ANPやBNPの受容体であるGC-Aを欠損させたマウス(GCA-KOマウス)とTRPM2を掛け合わせることで、ナトリウム利尿ペプチド-GCA系とTRPM2を含むシグナルとのクロストークについて検討した。

④ TRPM2 ノックアウトを用いて圧負荷心肥大モデルであるTACモデルを作製しその肥大への効果について検討した。

⑤ 我々が以前開発した突然死・心筋症モデルである特異的優性抑制変異体NRSFの心臓特異的過剰発現マウス(dnNRSF Tg)とTRPM2との掛け合わせにより、心不全発症進展へのTRPM2の関与について検討した。

⑥ 心筋特異的TRPM2過剰発現マウスの作製。

4. 研究成果

①について、野生型のマウスではAII 投与により身体重量比の有意な増加を認めたが、TRPM2 ノックアウトマウスではその増加が抑制された。また肺体重量比についても同様の傾向を認めた。また心エコーにおいても野生型では心室中隔や後壁の有意な肥厚を認めたのに対しTRPM2 ノックアウトマウスでは抑制された。これらのことよりTRPM2 がAII 刺激による心肥大形成に関与していることが示唆された。

② ①の結果を受けて、心肥大シグナルへの

TRPM2 の関与について新生仔ラット培養心筋細胞(NRVM)を用いて行った。NRVM において TRPM2 を過剰発現すると BNPpromoter の活性は有意に亢進した。また TRPM2 の過剰発現は ET-1 による BNPpromoter 活性亢進作用を増強した。また TRPM2 阻害薬である 2-APB は ET-1 による BNPpromoter 活性の亢進を有意に抑制した。

肥大刺激の下流のシグナルへの TRPM2 の関与を検討するために、Calcineurin-NFAT 系の活性化の程度を RCAN1promoter 活性を指標として見たところ TRPM2 の過剰発現は有意に RCAN1 プロモーター活性を抑制した。また TRPM2 阻害薬である 2APB やエコナゾール、トリコナゾールは、RCAN1promoter 活性を有意に抑制し、またそのエンドセリンによる活性亢進作用も抑制した。これらのことより、TRPM2 の calcineurin-NFAT シグナルを介した心筋細胞肥大反応への関与が示唆された。

③ さらに *in vivo* での心肥大における TRPM2 の関与を検討するために心肥大モデルマウスである GCA ノックアウトマウスと TRPM2 ノックアウトマウスとの掛け合わせを行い、GCA;TRPM2 ダブルノックアウトマウスを作製した。現在その表現型を解析中である。

④ TRPM2 ノックアウトマウスに TAC モデルを作製し、野生型マウスにおける TAC と比較検討を開始し、現在詳細を解析中である。

⑤ 我々が開発した心不全・突然死モデルマウスである dnNRSF-Tg と TRPM2 ノックアウトマウスを掛け合わせるにより、心不全の発症進展への TRPM2 の関与について検討を開始し、現在解析を継続している。

⑥ TRPM2 の過剰発現による *in vivo* での作用を検討するために心臓特異的 TRPM2 過剰発現マウスの作製を試みたが、数回の打ち込み行った段階では germline への transgene の移行が得られず、現在トランスジェニックマウスの作製継続中である。

以上のように、TRPM2 ノックアウトマウスでは angiotensin II 投与による心肥大反応が抑制され、また *in vitro* の系において TRPM2 の過剰発現が BNP や RCAN1promoter 活性を亢進させ、逆に TRPM2 阻害薬はそれを抑制させるなど、TRPM2 が心肥大に促進的に作用している可能性が示唆された。これらの結果を受けて、今後、現在解析中の TRPM2 ノックアウトと GCA との掛け合わせや TRPM2 ノックアウトでの圧負荷心肥大モデルの結果、及び現在作製継続中である心臓特異的 TRPM2 過剰発現マウスの作製とその表現型の検討も含めて、さらに詳細な検討を今後も継続していく予定である。

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 8 件)

1.Nishikimi T, Okamoto H, Nakamura M, Ogawa N, Horii K, Nagata K, Nakagawa Y, Kinoshita H, Yamada C, Nakao K, Minami T, Kuwabara Y, Kuwahara K, (他 4 名) Direct immunochemiluminescent assay for proBNP and total BNP in human plasma proBNP and total BNP levels in normal and heart failure *PLoS One*. 2013;8(1):e53233.

2.Nishikimi T, Kuwahara K, Nakagawa Y, (他 3 名). Complexity of melicular forms of B-type natriuretic peptide in heart failure. *Heart* 2012 in press

3.Minami T, Kuwahara K, Nakagawa Y, (他 19 名) Reciprocal expression of MRTF-A and myocardin in crucial for pathological vascular remodelling in mice. *EMBO J*. 2012 Nov 28;31(23):4428-40.

4.Yasuno S, Fujimoto A, Nakagawa Y, Kuwahara K, Ueshima K. Fixed-dose combination therapy of candesartan cilexetile and amlodipine besilate for the treatment of hypertension in Japan. *Expert Rev cardiovasc Ther*. 2012;10(5):577-83

5.Nishikimi T, Ikeda M, Takeda Y, Ishimitsu T, Shibasaki I, Fukuda H, Kinoshita H, Nakagawa Y, Kuwahara K, Nakao K. The effect of glycosylation on plasma N-terminal proBNP-76 levels in patients with heart or renal failure. *Heart*. 2012;98(2):152-61

6.Hata L, Murakami M, Kuwahara K, Nakagawa Y, (他 13) Zinc-finger protein 90 negatively regulates neuron-restrictive silencer factor-mediated transcriptional repression of fetal cardiac genes. *J Mol Cell Cardiol* 2011;50 (6): 972-981

7. Kuwahara K, Kinoshita H, Kuwabara Y, Nakagawa Y, (他 5 名) Myocardin-related transcriptional factor A is a common mediator of mechanical stress- and neurohumoral stimulation-induced cardiac hypertrophic signaling leading to activation of brain natriuretic peptide gene expression. *Mol Cell Biol*. 30(17):4134-48.2010

8. Kinoshita H, Kuwahara K, Nishida M, Rong X, Kiyonaka S, Kuwabara Y, Kurose H, Mori Y, Li Y, Nakagawa Y, (他 6 名). inhibition of TRPC6

channel activity contributes to the antihypertrophic effects of natriuretic peptides-guanylyl cyclase-A signaling in the heart. *Circ Res.* 106(12):1849-60. 2010

〔学会発表〕(計 56 件)

国内学会

・ 14th Annual Scientific Session of the Society of Cardiovascular Endocrinology and Metabolism March 31-April 1, 2010. Nara

Natriuretic Peptides-Guanylyl Cyclase-A Signaling Pathway Inhibits TRPC6-Mediated Pro-Hypertrophic Signaling in the Hearts Hideyuki Kinoshita, Koichiro Kuwahara, Yasuaki Nakagawa 他

・ T-type Ca²⁺ channel blockade improved survival and arrhythmogenicity in the mouse model of myocardial infarction

Yoshihiro Kuwahara, Koichiro Kuwahara, Yasuaki Nakagawa 他

・ Essential role of p300 in maintaining mitochondrial gene expression and cell survival in the postnatal heart

Yasuaki Nakagawa

・ N-Type Ca²⁺ Channel Blocker is Effective to Prevent Sudden Cardiac

Death in Mice with Heart Failure

Yuko Yamada, Koichiro Kuwahara, Yasuaki Nakagawa 他

・ 第 47 回 日本臨床分子医学会学術集会 2010.4.9-10. 東京「新規心肥大治療法としての TRPC 阻害の効果」木下秀之、桑原宏一郎、中川靖章 他

・ 第 109 回 日本循環器学会近畿地方会 2010.6.5 大阪「甲状腺機能低下を契機に心不全が増悪し多臓器不全に至った放射線治療後収縮性心膜炎の一例」西尾直子、桑原宏一郎、中川靖章 他

・ 第 110 回 日本循環器学会近畿地方会 2010.11.27 京都「造影 CT で偶発的に発見された右総頸動脈内血栓症の一例」柴田純子、中川靖章、桑原宏一郎、他

・ 第 33 回 日本高血圧学会総会 2010.10.15-17. 福岡「Rho 依存性転写共役因子 myocardin-related transcription factor-A の心肥大シグナルにおける役割」桑原宏一郎、中川靖章 他

・ 第 14 回 日本心不全学会 学術集会 2010.10.7-9. 東京 Blockade of TRPC6 is a novel therapeutic approach against pathological cardiac remodeling Hideyuki Kinoshita, Koichiro Kuwahara, Yasuaki Nakagawa 他

・ 第 192 回日本内科学会近畿地方会 2010 年 9 月 11 日(土) 大阪国際交流センター「バセドウ病を合併した滲出性収縮性心膜炎の 1

例」山田千夏、桑原宏一郎、中川靖章、他

・ 第 40 回 心脈管作動物質学会 (高松)

2011.2.4 「Rho 依存性転写共役因子 MRTF-A による血管リモデリング制御」南 丈也・桑原宏一郎・中川靖章 他

・ The 75th Annual Scientific Meeting of The Japanese Circulation Society March 18-19 2011, Pacifico Yokohama, Yokohama Japan

PL3 「代謝制御からみた心筋障害・心不全の病態解明 ～基礎から臨床へ～」 Implication of Transcriptional Network Regulating Mitochondrial Function in Heart Failure

Yasuaki Nakagawa

・ Blockade of TRPC6 is a Novel Therapeutic Approach Against Pathological Cardiac Hypertrophy Hideyuki Kinoshita, Koichiro Kuwahara Yasuaki Nakagawa 他

・ TRPC Ion Channels as Potentially Novel Therapeutic Targets for The Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Hideyuki Kinoshita, Koichiro Kuwahara, Yasuaki Nakagawa, 他

・ HCN channel inhibition with ivabradine prevents sudden arrhythmic death in a mouse model of dilated cardiomyopathy. Yoshihiro Kuwahara, Koichiro Kuwahara, Yasuaki Nakagawa, 他

・ 2011.4.23 第 84 回日本内分泌学会学術総会 (神戸)「Rho 依存性 SRF 共役転写因子 MRTF-A は血管リモデリングを制御する」南 丈也・桑原宏一郎・中川靖章 他

・ 「受容体活性化型 Ca²⁺チャネル TRPC3/6 阻害の病的な心肥大抑制効果」木下秀之、桑原宏一郎、清中茂樹、森泰生、西田基宏、黒瀬等、榮向路、李育浩、中川靖章、他

・ 「ANP・BNP 遺伝子発現調節因子 NRSF の機能阻害による心筋症モデルマウスにおける不整脈発症・突然死に対する HCN チャネル阻害の効果」栗原佳宏、桑原宏一郎、中川靖章 他

・ 第 28 回 日本心電学会学術集会、福岡 2011 年 9 月 18 日～22 日「N-Type Ca²⁺ Channel Blockade Prevents Sudden Death in Mice with Heart Failure」山田優子、桑原宏一郎、中川靖章、他

・ 第 34 回日本高血圧学会総会 10 月 20-22 日、宇都宮、栃木「拡張型心筋症・不整脈死モデルマウスにおける N 型 Ca²⁺チャネル阻害の有用性の検討」山田優子、桑原宏一郎、中川靖章、他

・ 第 15 回日本心血管内分泌学会、11 月 25-26 日、大阪「ANP・BNP 遺伝子発現調節因子 NRSF により制御される HCN チャネルの心不全モデルマウスにおける突然死発症への

関与」栗原佳宏, 桑原宏一郎, 中川靖章, 他,
・「病的血管リモデリングでみられる血管平滑筋細胞形質転換におけるRho依存性転写共役因子MRTF-Aの意義」南 丈也・桑原宏一郎・中川靖章 他
・「BNP 遺伝子発現調節領域における serum response factor 応答領域の新たなる同定とその心筋細胞肥大反応における意義」桑原宏一郎・木下秀之・栗原佳宏・中川靖章・他
・「拡張型心筋症・不整脈死モデルマウスにおける N 型 Ca²⁺チャネル阻害の有用性の検討」山田優子, 桑原宏一郎, 木下秀之, 栗原佳宏, 中川靖章 他
・ The76th Annual Scientific Meeting of The Japanese Circulation Society March 16-18 2012, Fukuoka International Congress Center, Fukuoka, Japan Increased HCN channels in failing hearts possibly contribute to ventricular arrhythmias Yoshihiro Kuwabara, Koichiro Kuwahara, Makoto Takano, Hideyuki Kinoshita, Yasuaki Nakagawa他.
・ MRTF-A, a rho-dependent co-activator of SRF, plays a critical role in vascular remodeling by regulating smooth muscle cell migration Takeya Minami, Koichiro Kuwahara, Yasuaki Nakagawa 他
・ 第 49 回日本臨床分子医学会 2012.4.13-14、京都「血管リモデリングにおける新規治療標的としての Rho 依存性転写共役因子 MRTF-A の意義」南 丈也・桑原宏一郎・中川靖章他
・ 2012.4.23 第 85 回日本内分泌学会学術総会 (名古屋)「m i R - 1 を介した R h o 依存性転写共役因子 M R T F - A 発現制御の血管リモデリングにおける意義」南 丈也・桑原宏一郎・中川靖章他
・「拡張型心筋症マウスにおける N 型 Ca²⁺チャネル阻害による自律神経活性調節を介した不整脈突然死予防の有用性」山田優子, 桑原宏一郎, 中川靖章, 他
・ 第 29 回国際心臓研究学会(ISHR)日本部会、福岡、2012 年 10 月 26~27 日
N-Type Ca²⁺ Channel Blockade Prevents Sudden Death in Mice with Heart Failure Yuko Yamada, Koichiro Kuwahara, Hideyuki Kinoshita, Yoshihiro Kuwabara, Yasuaki Nakagawa,他
・ Reciprocal expression of MRTF-A and Myocardin is crucial for pathological vascular remodeling in mice. Takeya Minami, Koichiro Kuwahara, Yasuaki Nakagawa, 他
・ 第 16 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会 2012/11 東京都「左室リモデリング進行及び催不整脈性抑制におけるレニン阻害の有用性の検討」山田 千夏 桑原 宏一郎 中川 靖章 他

・ 第 7 7 回日本循環器学会学術総会 (パシフィコ横浜 横浜市) 2013 年 3 月 15~17 日
Glycosylation of plasma N-terminal proBNP and its effect on NT-proBNP assay in hemodialysis patients Yasuaki Nakagawa, Toshio Nishikimi, Koichiro Kuwahara 他
・ Translational Repressor NRSF plays an essential role in maintaining normal cardiac structure and function after birth Yoshihiro Kuwabara, Koichiro Kuwahara, Yasuaki Nakagawa 他
・ Inhibition of REnin-angiotensin system strongly prevents arrhythmogenic left ventricular remodeling and sudden cardiac death in mice with dilated cardiomyopathy Chinatsu Yamada, Koichiro Kuwahara, Yasuaki Nakagawa 他

国際学会

・ 20th World Congress of the International Society of Heart Research, May 13-16, 2010. Kyoto TRPC6 is a novel therapeutic target against pathological cardiac remodeling Hideyuki Kinoshita, Koichiro Kuwahara, Yasuaki Nakagawa 他
・ NRSF maintains normal cardiac structure and function Koichiro Kuwahara, Yasuaki Nakagawa 他
・ Inhibition of TRPC6 Channel Contributes to the Anti-hypertrophic Effects of Natriuretic Peptides-Guanylyl Cyclase-A Signaling in the Heart. Koichiro Kuwahara, Yasuaki Nakagawa 他
・ Blockade of T-Type Ca²⁺ Channel Prevents Sudden Death in Mice With Heart Failure Hideyuki Kinoshita, Koichiro Kuwahara, Yasuaki Nakagawa 他
・ Effect of functional inhibition of p300 on the mitochondrial function and cell survival in the post-natal heart in mice Yasuaki Nakagawa
・ 20th European Meeting of Hypertension, June 18-21, 2010. Oslo, Norway
Inhibition of TRPC6 Channel Contributes to the Anti-hypertrophic Effects Exerted by Natriuretic Peptides-Guanylyl Cyclase-A Signaling in the Heart Koichiro Kuwahara, Yasuaki Nakagawa 他
・ Basic Cardiovascular Sciences 2010 Scientific Sessions Jul 19-22,2010. Rancho Mirage, CA, USA Blockade of TRPC Channel Prevents Pathological Cardiac Hypertrophy Hideyuki Kinoshita, Koichiro Kuwahara, Yasuaki Nakagawa 他
・ European Society of Cardiology Congress2010 Aug28-Sept.01. Stockholm, Sweden.
T-type Ca²⁺ Channel Blockade Improved Cardiac Autonomic Nervous System Imbalance and Reduced Sudden Death in Mice Model of

Chronic Heart Failure Hideyuki Kinoshita, Koichiro Kuwahara, Yasuaki Nakagawa 他

・ American Heart Association Scientific Session 2010 Nov 13-17, 2010. Chicago, USA Blockade of TRPC6 is a novel therapeutic approach against pathological cardiac hypertrophy Hideyuki Kinoshita, Koichiro Kuwahara, Yasuaki Nakagawa, 他

・ Basic Cardiovascular Sciences 2010 Scientific Sessions Jul 18-21, 2011. New Orleans, LO, USA N-type Ca²⁺ channel blockade prevents sudden death in mice with heart failure

Yuko Yamada, Koichiro Kuwahara, Hideyuki Kinoshita, Yoshihiro Kuwabara, Yasuaki Nakagawa 他

・ MRTF-A, a Rho-dependent coactivator of SRF, plays a critical role in vascular remodeling Takeya Minami, Koichiro Kuwahara, Yasuaki Nakagawa, 他

・ European Society of Cardiology Congress 2011 Aug 27-31. Paris, France.

HCN channel inhibition with ivabradine prevents sudden arrhythmic death in a mouse model of dilated cardiomyopathy. Yoshihiro Kuwabara¹, Koichiro Kuwahara, Hideyuki Kinoshita, Yasuaki Nakagawa 他

・ Blockade of TRPC6/3 is a Novel Therapeutic Approach for Preventing Pathological Cardiac Hypertrophy Hideyuki Kinoshita, Koichiro Kuwahara, Yasuaki Nakagawa, 他

・ 4th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHR2011) September 20-22, 2011. Fukuoka N-type Ca²⁺ channel blockade prevents sudden arrhythmic death in mice with heart failure Yuko Yamada, Koichiro Kuwahara, Yasuaki Nakagawa, 他

・ Inhibition of HCN overexpressed in failing heart of dilated cardiomyopathy mouse model by ivabradine prevents sudden arrhythmic death Yoshihiro Kuwabara, Koichiro Kuwahara, Yasuaki Nakagawa, 他

・ American Heart Association Scientific Session Nov 12-16, 2011. Orlando, USA Inhibition of HCN overexpression in failing heart of dilated cardiomyopathy mouse model by ivabradine prevents sudden arrhythmic death Yoshihiro Kuwabara, Koichiro Kuwahara, Hideyuki Kinoshita, Makoto Takano, Yasuaki Nakagawa, 他

・ N-Type Ca²⁺ Channel Blocker is Effective to Prevent Sudden Cardiac Death in Mice with Heart Failure

Yuko Yamada, Koichiro Kuwahara, Hideyuki Kinoshita, Yoshihiro Kuwabara, Yasuaki Nakagawa, 他

・ Induction of Myocardin-Related Transcription Factor-A Contributes to the Phenotypic

Alteration of Vascular Smooth Muscle Cells and Plays a Pivotal Role in Vascular Remodeling (Expanded Panel Discussion)

Takeya Minami, Koichiro Kuwahara, Yasuaki Nakagawa, 他

・ Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Scientific Session 2012 (ATVB 2012) 2012.4.18-20. Chicago

Reciprocal expression of MRTF-A and myocardin mediated by miR-1 is crucial for phenotypic modulation of vascular smooth muscle cells Takeya Minami, Koichiro Kuwahara, Yasuaki Nakagawa, 他

・ 2012 年欧州心臓学会議 (ESC 2012) 2012/8 Munich, Germany

Direct renin inhibitor prevents ventricular remodeling and sudden arrhythmic death in mice with dilated cardiomyopathy C. Yamada, K. Kuwahara, T. Minami, Y. Kuwabara, K. Nakao, H. Kinoshita, S. Usami, Y. Nakagawa,

・ 2012 年米国心臓病学会議 (AHA 2012) 2012/11 Los Angeles, U.S.A. Direct Renin Inhibitor Strongly Prevents Ventricular Arrhythmogenic Remodeling and Sudden Cardiac Death in Mice with Dilated Cardiomyopathy Chinatsu Yamada, Koichiro Kuwahara, Yasuaki Nakagawa 他

〔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

<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~med2/jpn/research/cardio.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中川 靖章 (NAKAGAWA YASUAKI)

京都大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：70452357

(2) 研究分担者

桑原 宏一郎 (KUWAHARA KOICHIRO)

京都大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：30402887

(3) 連携研究者

森 泰生 (MORI YASUO)

京都大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：80212265