

平成 29 年 6 月 21 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293187

研究課題名(和文) 心筋の機能維持・代謝制御とその破綻に関わる転写・エピジェネティック制御機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of epigenetic regulation of gene expression involved in maintaining cardiac function and metabolism

研究代表者

桑原 宏一郎 (KUWAHARA, Koichiro)

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：30402887

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、不全心において特徴的に認められる遺伝子発現変化に関わる転写・エピジェネティック調節経路の解明を通じた慢性心不全の分子病態解明と、新規治療標的・戦略の同定・構築をめざし、以下の研究を主に行った。1) 心筋特異的NRSFコンディショナルノックアウトマウス(CKO)の表現系解析及びその分子機構解明。2) Rho依存性転写活性化因子MRTF-Aの病的な心筋リモデリングにおける意義の解析とそれに基づく新規心不全予防・治療薬開発。3) 新規心不全治療標的としてのTRPC6/3イオンチャネルの意義の解明。

研究成果の概要(英文)：We examined the transcriptional and epigenomic regulation of cardiac gene expression involved in maintaining cardiac function and metabolism. We revealed the role of NRSF-HDAC complex in maintaining cardiac function by using NRSF gene manipulated mice. In addition, we addressed the possible importance of MRTF-A, a rho-dependent co-activator of SRF, and TRPC3/6 as novel therapeutic targets for the treatment of heart failure.

研究分野：循環器内科学

キーワード：分子心臓学 心不全 遺伝子

## 1. 研究開始当初の背景

心不全は進行性の心機能障害と致死性不整脈による突然死を示すいまだ予後不良の症候群であり、心血管病の最終病態であり、その増加が世界的に問題となっている。特に我が国では高齢化社会の到来による、心血管病有病率、心血管病死亡率の増加とそれに伴う心不全増加が問題となってきており、慢性心不全の病態解明に基づく新規治療標的の同定と新規予防・治療法の開発が切に望まれる。

慢性心不全患者の心臓においては胎児型遺伝子の発現に見られるような特徴的な遺伝子発現変化が起こること、そしてその変化が病勢の進行と相関することがよく知られている。このことは、これら遺伝子群の発現変化に関わる分子メカニズムが心不全発症・進行の分子プロセスと不可分であることを示唆する。これら遺伝子発現変化の分子メカニズムを明らかにすることにより、慢性心不全の発症・進展の分子機序を明らかにし、同時に慢性心不全における新しい治療標的の同定が可能になるものと考えられる

## 2. 研究の目的

慢性心不全患者の心臓では特徴的な遺伝子発現変化が起こり、病勢の進行と相関することから、不全心に特徴的な遺伝子発現変化に関わる転写調節の分子メカニズムを明らかにすることが、心臓の機能維持と破綻の分子機序の解明、ひいては心不全に対する新規治療標的の同定につながりうると思われる。研究代表者はこのような考えの下、不全心筋で認める遺伝子変化に関わる転写・エピジェネティック調節経路の研究を行い、複数の制御経路を明らかにし、その下流標的遺伝子の心筋機能維持や心筋代謝制御における意義を明らかにしてきた。本研究では、現在までに得られた知見を新たに発展、展開させ、不全心において特徴的に認められる遺伝子発現変化に関わる転写・エピジェネティック調節経路のさらなる解明を通じた慢性心不全の分子病態解明と、これら経路を標的とした新規治療標的・戦略の同定・構築をめざす。

## 3. 研究の方法

本研究では、これまで研究代表者が明らかにしてきた病的な心筋リモデリングに関わる HDAC-NRSF, MRTF-A-SRF, TRPC6-calcineurin-NFAT 転写調節経路および新たに注目している Hippo-TEAD family 転写調節経路について、上流における他のシグナル経路とのクロストーク、これら転写複合体による転写・エピゲノム制御機構、下流の標的分子の探索とその心不全発症における意義と特異性について、これら転写複合体、転写調節経路の機能修飾機構の解析、及び各分子の遺伝子改変動物を用いた解析を通して *in vivo* および *in vitro* において生化学、生理学、分子生物学的手法を駆使した多面的視点から解明し、新規心不全治療標的の探索・同定を目指した。具体的には本研究期間中には以下の研究を行った。

転写抑制 HDAC-LSD1-NRSF 複合体による心

筋遺伝子発現のエピゲノム制御機構の解明とその下流標的の同定に基づく新規心不全・突然死治療法の開発。

Rho 依存性転写活性化因子 MRTF-A の病的な心筋リモデリングにおける意義の解析とそれに基づく新規心不全予防・治療薬開発。

新規心不全治療標的としての TRPC6/3 イオンチャネルの意義の解明。

新規心筋胎児型遺伝子発現調節経路としての Hippo-YAP/TAZ-TEAD 転写経路の意義の検討。

## 4. 研究成果

転写抑制 HDAC-LSD1-NRSF 複合体による心筋遺伝子発現のエピゲノム制御機構の解明とその下流標的の同定に基づく新規心不全・突然死治療法の開発。

### 1). 心筋特異的 NRSF コンディショナルノックアウトマウス(CKO)の表現系解析及びその分子機構解明。

NRSF flox マウスと心筋細胞特異的  $\alpha$ -MHC cre マウスを交配することで心筋特異的 NRSF ノックアウトマウス(NRSF cKO)の作製を行った。本マウスは正常に生まれるが生後心機能の継時的低下を認め、生後約 10 週くらいまでにほぼ全個体が突然死した。そのメカニズムを探るために dnNRSF-Tg マウスと NRSF cKO マウスの心臓より調整した RNA を用いてマイクロアレイ解析を行い、共に発現亢進している遺伝子を解析したところ、G 蛋白である  $G\alpha O$  をコードする GNAO1 遺伝子が両者で共通して発現亢進していることを見出した。そこで  $G\alpha O$  ヘテロノックアウトマウスを dnNRSF-Tg および NRSF cKO と交配したところ、 $G\alpha O$  の発現低下は dnNRSF-Tg、NRSF cKO 共に心機能低下を改善させた。そのメカニズムとして心筋収縮に必須である  $Ca^{2+}$  の動態に着目した。L 型 Ca チャネル (LTCC) の T 管およびその他の心筋細胞表面における活性を見たところ、dnNRF-Tg では心筋細胞表面における活性が明らかに増加しており、また SR における Ca 含量も低下していた。現在  $G\alpha O$  と LTCC 活性局在の変化のメカニズム、および SR 機能との関係をさらに検討しているところである。

### 2). 心筋特異的薬剤誘導性 HDAC1/2 ダブルコンディショナルノックアウトマウス(CKO)の解析

NRSF は HDAC1/2 と心筋において複合体を形成することを研究代表者はすでに明らかにした (Kuwahara, et al. *Mol Cell Biol.* 2001)。そこで、HDAC1/2 の成獣マウス心筋におけるダブル CKO を作成し、その表現形質を観察したところ、成体において HDAC1/2 のノックアウト後 1 週間で明らかな進行性の心機能低下を示すことを見出した。これら HDAC1/2 心筋特異的薬剤誘導型ノックアウトマウス(cKO)の心筋では胎児型遺伝子発現の再亢進も認められた。本マウスにおける心機能低下の分子機序に関して RNA シークエンスなどにて検索を行い、現在も解析を継続している。

### 3). LSD1 コンディショナルノックアウトマウス(CKO)の解析。

NRSF は HDAC に加え、ヒストン脱メチル化酵素 LSD1 と複合体を形成することが報告されているが、LSD1 の心筋遺伝子発現制御、特に成体の心筋における遺伝子発現制御での意義は不明である。研究代表者らは心筋特異的 LSD1 KO を作製するべく LSD flox マウスの交配を開始し、現在解析を介したところであり。今後も本マウスの解析を継続し、心不全発症における LSD1 の意義とその分子機序を NRSF CKO, HDAC1/2 CKO との比較も行いながら検討する予定である。

Rho 依存性転写活性化因子 MRTF-A の病的な心筋リモデリングにおける意義の解析とそれに基づく新規心不全予防・治療薬開発。

研究代表者は病的な心筋リモデリングにおける Rho 依存性 SRF 転写共役因子 MRTF-A の役割とその機序を関連遺伝子改変マウスなどを用いて明らかにしてきた( [Kuwahara, et al. Mol Cell Biol](#) 2004; [Kuwahara, et al. J Clin Invest.](#) 2007; [Kuwahara, et al. Mol Cell Biol](#) 2010)。本研究では新規心不全治療標的としての MRTF-A の意義について、所有する MRTF-A ノックアウトマウスおよび MRTF-A 阻害薬 CCG203971 を用いた検討を行っている。具体的には心筋症・心不全モデル (dnNRSF-Tg マウス、Galpa q 過剰発現マウス) と MRTF-A ノックアウトマウスを交配あるいは MRTF-A 阻害薬を投与し、その表現型の解析を開始した。現在その詳細を評価中である。

新規心不全治療標的としての TRPC6/3 イオンチャネルの意義の解明。

研究代表者らは心筋リモデリングにおける TRPC6/3-calcineurin-NFAT 転写経路に関わるシグナルクロストークの意義をすでに明らかにしたが([Kuwahara, et al J Clin Invest](#) 2006; [Kinoshita, Kuwahara, et al. Circ Res](#) 2010)、その治療標的としての意義をさらに明らかにするべく dnNRSF-Tg への TRPC 阻害薬の投与と TRPC3/6 ダブルノックアウトとの交配を開始した。現在解析を継続しており、今後 Galpaq-Tg や圧負荷モデル等複数の心不全モデル動物を用いてさらに詳細な解析を継続する予定である。

新規心筋胎児型遺伝子発現調節経路としての Hippo-YAP/TAZ-TEAD 転写経路の意義の検討

Hippo-YAP/TAZ-TEAD 転写経路に関する遺伝子改変動物を用いた解析の準備を開始し、今後も継続予定である。

### 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 24 件)

1. Tanabe N, Ikeda S, Tahara N, Fukuda K, Hatano M, Ito H, Nakayama T, Anzai T, Hashimoto A, Inoue T, Kajinami K, Kihara Y, [Kinoshita H](#), [Kuwahara K](#), Murohara T, Okazaki O, Sakai S, Satoh T, Takeda Y, Takeishi Y, Taniguchi M, Watanabe H, Yamamoto T, Yamauchi-Takahara K, Yoshioka K, Sasayama S. Efficacy and Safety of an Orally Administered Selective Prostacyclin Receptor Agonist, Selexipag, in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ J. in press* 2017 doi: 10.1253/circj.CJ-16-1348. [Epub ahead of print]. 査読有。
2. Harada E, Mizuno Y, Kugimiya F, Shono M, Maeda H, Yano N, [Kuwahara K](#), Yasue H. B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction - Relevance to Age-Related Left Ventricular Modeling in Japanese. *Circ J. in press* 2017. doi: 10.1253/circj. CJ-16-1282. [Epub ahead of print] 査読有。
3. Okada A, Kashima Y, Tomita T, Takeuchi T, Oguchi Y, Yoshie K, Shoin W, Shoda M, Nitta K, [Kuwahara K](#), Imamura H. Cardiac hyaluronan may be associated with the persistence of atrial fibrillation. *Heart Vessels. In press* 2017. doi: 10.1007/s00380-017-0972-9. [Epub ahead of print] 査読有。
4. Yamamoto E, Kato T, Ozasa N, Yaku H, Inuzuka Y, Tamaki Y, Kitai T, Morimoto T, Taniguchi R, Iguchi M, Kato M, Takahashi M, Jinnai T, Ikeda T, Nagao K, Kawai T, Komasa A, Nishikawa R, Kawase Y, Morinaga T, Kawashima T, Motohashi Y, Kawato M, Toyofuku M, Sato Y, [Kuwahara K](#), Shioi T, Kimura T, on behalf of the KCHF study investigators. Kyoto Congestive Heart Failure (KCHF) Study: Rationale and Design. *ESC Heart Fail in press* 2017. 査読有。
5. [Nakagawa Y](#), Nishikimi T, [Kuwahara K](#), Fujishima A, Oka S, Tsutamoto T, [Kinoshita H](#), Nakao K, Cho K, Inazumi H, Okamoto H, [Nishida M](#), Kato T, Fukushima H, Yamashita J, Wijnen WJ, Creemers EE, Kangawa K, Minamino N, Nakao K, Kimura T. MiR30-GALNT1/2 axis-mediated glycosylation contributes to the increased secretion of inactive human pro-BNP from failing hearts. *J Am Heart Assoc* 6(2):e0003601. 2017. doi: 10.1161/JAHA.116.003601. 査読有。
6. Nakao K, [Kuwahara K](#), Nishikimi T, [Nakagawa Y](#), [Kinoshita H](#), Minami T, Kuwabara Y, Yamada C, Yamada Y, Tokudome T, Nagai-Okatani C, Minamino N, Nakao YM, Yasuno S, Ueshima K, Sone M, Kimura T, Kangawa K, Nakao K. Endothelium-derived C-type natriuretic peptide contributes to blood pressure regulation by maintaining endothelial integrity. *Hypertension.* 69(2):286-296. 2017 doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08219. 査読有。
7. Numaga-Tomita T, Kitajima N, Kuroda T, Nishimura A, Miyano K, Yasuda S, [Kuwahara K](#), Sato Y, Ide T, Birnbaumer L, Sumimoto H, Mori Y, Nishida M. TRPC3-GEF-H1 axis mediates pressure overload-induced cardiac fibrosis. *Sci Rep* 6: 39383.

- 2016 .doi: 10.1038/ srep39383. 査読有。
8. Ueki Y, Izawa A, Kashiwagi D, Nishiyama S, Aso S, Suzuki C, Sakurai S, Oguchi K, Yazaki Y, Ikeda U, Kuwahara K. Diagnostic advantage of stress computed tomography myocardial perfusion over single-photon emission computed tomography for the assessment of myocardial ischemia. **J Cardiol**. *In press* 2017 doi: 10.1016/j.jjcc.2016.11.004. [Epub ahead of print]. 査読有。
  9. Nishimura H, Miura T, Minamisawa M, Ueki Y, Abe N, Hashizume N, Mochidome T, Harada M, Shimizu K, Shoin W, Yoshie K, Oguchi Y, Ebisawa S, Motoki H, Izawa A, Koyama J, Ikeda U, Kuwahara K. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with High Ankle-Brachial Index from the IMPACT-ABI Study. **PLoS One**. 23;11(11):e0167150.2016.doi:10.1371/journal.pone.0167150. 査読有。
  10. Nakagawa H, Mizuno Y, Harada E, Morikawa Y, Kuwahara K, Saito Y, Yasue H. Brain Natriuretic Peptide Counteracting the Renin-angiotensin-aldosterone System in Accelerated Malignant Hypertension. **Am J Med Sci**. 352(5): 534-539. 2016 doi:10.1016/j.amjms.2016.08.001. 査読有。
  11. Kitajima N, Numaga-Tomita T, Watanabe M, Kuroda T, Nishimura A, Miyano K, Yasuda S, Kuwahara K, Sato Y, Ide T, Birnbaumer L, Sumimoto H, Mori Y, Nishida M. TRPC3 positively regulates reactive oxygen species driving maladaptive cardiac remodeling. **Sci Rep**. 2016 Nov 11;6:37001. doi: 10.1038/srep37001. 査読有。
  12. Setozaki S, Minakata K, Masumoto H, Hirao S, Yamazaki K, Kuwahara K, Ikeda T, Sakata R. Prevention of abdominal aortic aneurysm progression by oral administration of green tea polyphenol in a rat model. **J Vasc Surg**. 65(6):2803-1812. 2017. pii:S0741-5214(16)30419-0. doi: 10.1016/j.jvs.2016.06.003. 査読有。
  13. Mori KP, Yokoi H, Kasahara M, Imamaki H, Ishii A, Kuwabara T, Koga K, Kato Y, Toda N, Ohno S, Kuwahara K, Endo T, Nakao K, Yanagita M, Mukoyama M, Mori K. Increase of Total Nephron Albumin Filtration and Reabsorption in Diabetic Nephropathy. **J Am Soc Nephrol**. 28(1):278-289. 2017. doi: 10.1681/ASN.2015101168. 査読有。
  14. Ohno S, Yokoi H, Mori K, Kasahara M, Kuwahara K, Fujikura J, Naito M, Kuwabara T, Imamaki H, Ishii A, Saleem MA, Numata T, Mori Y, Nakao K, Yanagita M, Mukoyama M. Ablation of the N-type calcium channel ameliorates diabetic nephropathy with improved glycemic control and reduced blood pressure. **Sci Rep**. 2016 Jun 7;6:27192. doi: 10.1038/srep27192. 査読有。
  15. Yamashita Y, Yamada-Goto N, Katsuura G, Ochi Y, Kanai Y, Miyazaki Y, Kuwahara K, Kanamoto N, Miura M, Yasoda A, Ohinata K, Inagaki N, Nakao K. Brain-specific natriuretic peptide receptor-B deletion attenuates high-fat diet-induced visceral and hepatic lipid deposition in mice. **Peptides**. 81:38-50. 2016 doi:10.1016/j.peptides.2016.03.014. 査読有。
  16. Yamada C, Kuwahara K, Yamazaki M, Nakagawa Y, Nishikimi T, Kinoshita H, Kuwabara Y, Minami T, Yamada Y, Junko Shibata J, Nakao K, Cho K, Arai Y, Honjo H, Kamiya K, Nakao K and Kimura T. The renin-angiotensin system promotes arrhythmogenic substrates and lethal arrhythmias in mice with non-ischemic cardiomyopathy. **Cardiovasc Res** 109(1):162-73. 2016. DOI: 10.1093/cvr/cvv248. 査読有。
  17. Nakagawa Y, Yasuno S, Kuwahara K. Differential relationships between anemia and outcomes among subgroups of patients with chronic heart failure. **Circ J** 79(9):1893-1894. 2015 doi: 10.1253/circj.CJ-15-0852. 査読有。
  18. Nishikimi T, Nakagawa Y, Minamino N, Ikeda M, Tabei K, Fujishima A, Takayama K, Akimoto K, Yamada C, Nakao K, Minami T, Kuwabara Y, Kinoshita H, Tsutamoto T, Ishimitsu T, Kangawa K, Kuwahara K, Nakao K. Pro-B-type natriuretic peptide is cleaved intracellularly: impact of distance between O-glycosylation and cleavage sites. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**. 309(6):R639-49. 2015. doi:10.1152/ajpregu.00074.2015. 査読有。
  19. Nakao K, Osawa K, Yasoda A, Yamanaka S, Fujii T, Kondo E, Koyama N, Kanamoto N, Miura M, Kuwahara K, Akiyama H, Bessho K, Nakao K. The Local CNP/GC-B system in growth plate is responsible for physiological endochondral bone growth. **Sci Rep**. 2015 May 27;5:10554. doi: 10.1038/srep10554. 査読有。
  20. Kuwahara K, Kimura T. The organ-protective effect of N-type Ca<sup>2+</sup> channel blockade. **Pharmacol Ther**. 151:1-7.2015 doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.02.001. 査読有。
  21. Tanaka M, Yamaguchi S, Yamazaki Y, Kinoshita H, Kuwahara K, Nakao K, Jay PY, Noda T, Nakamura T. Somatic chromosomal translocation between *Ewsr1* and *Fli1* loci leads to dilated cardiomyopathy in a mouse model. **Sci Rep** 5:7826. 2015. doi: 10.1038/srep07826. 査読有。
  22. Oshita K, Itoh M, Hirashima S, Kuwabara Y, Ishihara K, Kuwahara K, Nakao K, Kimura T, Nakamura K, Ushijima K, Takano M. Ectopic automaticity induced in ventricular myocytes by transgenic overexpression of HCN2. **J Mol Cell Cardiol**. 80:81-89. 2015 doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.12.019. 査読有。
  23. Yamada Y, Kinoshita H, Kuwahara K, Nakagawa Y, Kuwabara Y, Minami T, Yamada C, Shibata J, Nakao K, Cho K, Arai Y, Yasuno S, Nishikimi T, Ueshima K, Kamakura S, Nishida M, Kiyonaka S, Mori Y, Kimura T, Kangawa K, Nakao K. Inhibition of N-type Ca<sup>2+</sup> channels ameliorates an imbalance in cardiac autonomic nerve activity and prevents lethal arrhythmias in mice with heart failure **Cardiovasc Res** 1;104(1):183-93.2014 doi: 10.1093/cvr/cvu185. 査読有。

24. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K, Yasuno S, Kinoshita H, Kuwabara Y, Nakao K, Minami T, Yamada C, Ueshima K, Ikeda Y, Okamoto H, Horii K, Nagata K, Kangawa K, Minamino N, Nakao K. The Effects of Super-Flux (High Performance) Dialyzer on Plasma Glycosylated Pro-B-Type Natriuretic Peptide (proBNP) and Glycosylated N-Terminal proBNP in End-Stage Renal Disease Patients on Dialysis. **PLoS One**. 25;9(3):e92314.2014 doi: 10.1371/journal.pone.0092314. 査読有。
- 〔学会発表〕(計 28 件)
1. 中川靖章, 錦見俊雄, 桑原宏一郎, 木下秀之, 稲住英明, 森内健史, 南野直人, 中尾一和, 木村剛. 病的な心筋における miR30-GALNT 経路による糖鎖修飾を介した proBNP 分泌制御. Regulatory mechanism of proBNP secretion via miR-30-GALNT axis-dependent glycosylation in pathological cardiomyocytes. 第 20 回日本心血管内分泌代謝学会総会 (CVMW2016) 2016.12.16-17 東京
  2. 中川靖章, 錦見俊雄, 桑原宏一郎, 木下秀之, 稲住英明, 森内健史, 南野直人, 中尾一和, 木村剛. miR-30-GALNT1,2 経路による糖鎖修飾調節が病的な心筋からの proBNP 分泌に関与する. 第 26 回 日本循環薬理学会 2016.12.2. 松本
  3. 稲住英明, 桑原宏一郎, 栗原佳宏, 中川靖章, 木下秀之, 森内健史, 錦見俊雄, 呉林なごみ, 柏原俊英, 山田充彦, 中尾一和, 木村剛. G 蛋白サブユニット G $\alpha$  の発現亢進が拡張型心筋症モデルマウスにおける心機能低下に関与する. 第 26 回 日本循環薬理学会 2016.12.2. 松本
  4. 桑原宏一郎. 心不全の病態メカニズム解明に基づく治療標的探索の試み. 第 64 回 日本心臓病学会 2016.9.23-25 東京
  5. 中川靖章, 錦見俊雄, 桑原宏一郎, 保野慎治, 木下秀之, 栗原佳宏, 稲住英明, 森内健史, 上嶋健治, 南野直人, 中尾一和, 木村剛. 最優秀研究奨励賞 (基礎) miR30-GALNT 経路による O 型糖鎖修飾調節を介した病的な心からの proBNP 分泌亢進機序. 第 2 回 国際心血管薬物療法学会日本部会 (J-ICPS) 2016.6.25-26. 徳島
  6. 靖章, 錦見俊雄, 桑原宏一郎, 保野慎治, 木下秀之, 栗原佳宏, 山田千夏, 稲住英明, 上嶋健治, 南野直人, 中尾一和, 木村剛. 病的な心筋での miR-GALNT 経路による O 型糖鎖修飾を介した BNP プロセッシング調節. 第 53 回 日本臨床分子医学会学術集会 2016.4.15-16 東京
  7. 中川靖章, 錦見俊雄, 桑原宏一郎, 木下秀之, 山田千夏, 稲住英明, 南野直人, 中尾一和, 木村剛. O 型糖転移酵素 GALNT の BNP プロセッシング調節への関与. 第 89 回 日本内分泌学会学術総会 2016.4.21-23 京都
  8. Hideyuki Kinoshita, Koichiro Kuwahara, Hiromu Yanagisawa, Hajime Yoshifuji, Chinatsu Yamada, Yoshihiro Kuwabara, Yasuaki Nakagawa, Takeru Makiyama, Satoshi Shizuta, Koh Ono, Takeshi Kimura. Pulmonary Edema in Patients with Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension receiving Pulmonary Vasodilator Therapies. 第 80 回 日本循環器学会学術集会 2016.3.18-20 仙台
  9. Yasuaki Nakagawa, Toshio Nishikimi, Koichiro Kuwahara, Naoto Minamino, Takao Kato, Hideyuki Kinoshita, Chinatsu Yamada, Hideaki Inazumi, Kazuwa Nakao, Takeshi Kimura. Mir-30-GALNTs axis-mediated regulation in glycosylation and secretion of proBNP in the failing heart. 第 80 回 日本循環器学会学術集会 2016.3.18-20 仙台
  10. 中川靖章. BNP; too high, too low. 第 80 回 日本循環器学会学術集会 2016.3.18-20 仙台
  11. 中川靖章, 錦見俊雄, 桑原宏一郎, 木下秀之, 山田千夏, 南野直人, 中尾一和, 木村剛. 心不全患者における proBNP の分泌と代謝についての検討. 第 19 回 日本心血管内分泌代謝学会学術集会 2015.12.10-12. 神戸
  12. 桑原宏一郎, 中川靖章, 錦見俊雄, 中尾一和, 木村剛. MiR30-GALNT axis-mediated regulation of glycosylation participates in the secretion of proBNP in failing hearts. 第 32 回 国際心臓学会日本部会 (ISHR 2015) 2015.12.10-12. 神戸
  13. 桑原宏一郎. 心不全進展にかかわる心筋遺伝子転写調節分子経路の解明. Elucidation of molecular pathways regulating gene transcription during the development of heart failure. 第 19 回 日本心不全学会 2015.10.22-24. 大阪
  14. Koichiro Kuwahara, Takeshi Kimura. Sound of Silence: Neural restrictive silencer Factor (NRSF/REST) Revisited. NRSF plays an essential role in the regulation of cardiac gene expression and function. 第 58 回 日本神経化学学会大会 2015.9.11-12. 大宮, 埼玉
  15. Koichiro Kuwahara. Ion channel remodeling in the progression of heart failure. 第 79 回 日本循環器学会学術集会 2015.4.24-26 大阪
  16. 木下秀之. 肺高血圧症の最新治療戦略 -病態に応じた治療法の選択-. 第 79 回 日本循環器学会学術集会 2015.4.24-26 大阪
  17. 桑原宏一郎. 心機能の破綻と維持における転写調節経路の解明 ~ 心不全新規治療法の探索 ~. 第 52 回 日本臨床分子医学会 2015.4.10-11. 京都
  18. Koichiro Kuwahara. TRPC6 in pathological cardiac remodeling. The 88<sup>th</sup> Annual Meeting of The Japanese Pharmacological Society 2015.3.17-20. Nagoya, Aichi
  19. 桑原宏一郎, 中尾一和, 木村剛. 心不全に伴う不整脈突然死発症にかかわる分子メカニズム. 第 44 回 日本心臓血管動物質学会 2015.2.6-7. 高松, 香川
  20. Yasuaki Nakagawa, Toshio Nishikimi, Koichiro Kuwahara, Shinji Yasuno, Hideyuki Kinoshita, Yoshihiro Kuwabara, Chinatsu Yamada, Kenji Ueshima, Naoto Minamino, Kazuwa Nakao, Takeshi Kimura. O-glycosylation in N-terminal region of proBNP regulates its processing in ventricular myocytes. 第 31 回 国際心臓研究会 (ISHR) 日本部会 2014 年 11 月 28-29 日 名古屋, 愛知

21. 桑原宏一郎. 心血管系におけるナトリウム利尿ペプチドの産生制御と作用機序の新知見. 第18回日本心血管内分泌代謝学会総会 2014.11.21-22. 横浜、神奈川
22. 桑原宏一郎、山田優子、木下秀之、中川靖章、柴田純子、山田千夏、森泰生、中尾一和、木村剛. 拡張型心筋症モデルマウスにおける N 型 Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害は自律神経バランスを改善し突然死を予防する. 第37回日本高血圧学会総会 2014.10.17-19. 横浜、神奈川
23. Yasuaki Nakagawa, Toshio Nishikimi, Koichiro Kuwahara, Shinji Yasuno, Hideyuki Kinoshita, Yoshihiro Kuwabara, Kazuhiro Nakao, Chinatsu Yamada, Kenji Ueshima, Naoto Minamino, Takeshi Kimura, Kazuwa Nakao. Role of O-glycosylation in N-terminal region of human proBNP in proBNP processing. 第18回日本心不全学会学術集会 2014.10.10-12. 大阪
24. 木下秀之、柳澤洋、山田千夏、中川靖章、牧山武、静田聡、桑原宏一郎、木村剛. 肺動脈性肺高血圧症患者に対する最新の治療を考える. 第62回日本心臓病学会学術集会 2014.9.26-28 仙台、宮城
25. 中川靖章、錦見俊雄、桑原宏一郎、保野慎治、木下秀之、栗原佳宏、中尾一泰、山田千夏、上嶋健治、南野直人、木村剛、中尾一和. 血液透析患者における BNP 前駆体 proBNP についての検討. 第87回日本内分泌学会学術総会 2014年4月24-26日 福岡国際会議場.
26. 中川靖章、錦見俊雄、桑原宏一郎、木下秀之、栗原佳宏、山田千夏、中尾一泰、保野慎治、上嶋健治、木村剛、南野直人、中尾一和. 脳性(B型)ナトリウム利尿ペプチド前駆体 proBNP プロセッシングにおける糖鎖結合の役割. 第51回日本臨床分子医学会 2014.4.11-12. 東京.
27. Kinoshita H, Kuwahara K. TRPC3/6 as Potentially Novel Therapeutic Targets for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. 第78回日本循環器学会学術集会 2014.3.21-23. 東京
28. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K, Yasuno S, Kinoshita H, Kuwabara Y, Nakao K, Yamada C, Ueshima K, Minamino N, Kimura T, Nakao K. Elucidation of molecular mechanism of human proBNP: role of O-glycosylation in N-terminal region of proBNP. 第78回日本循環器学会学術集会 2014.3.21-23. 東京

〔図書〕(計3件)

1. T. Nishikimi, K. Kuwahara, Y. Nakagawa, K. Kangawa, and K. Nakao. Elsevier Scinence. Endocrinology of the Heart in Health and Disease. Chapter 2 Adrenomedullin. pp.41-58
2. 桑原宏一郎、木村剛、文光堂、2016  
心不全マネジメントシリーズ「心腎連関を極め、体液管理を深める」心腎連関を意識した心不全治療ツールの活用—どう腎臓を意識するか—  
1, 心不全基本治療薬  
a, レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系遮断薬.

pp146-151

3. 桑原宏一郎、木村剛. 日経メディカル開発. 2014  
ガイドライン外来診療, 心不全. pp455-460,

〔その他〕

ホームページ等

信州大学学術研究院医学系循環器内科学教室

<http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/department/doctor/zouki/i-oreg/cardiovascular/>

京都大学医学部循環器内科 心血管内分泌代謝グループ

<http://kyoto-u-cardio.jp/kisokenkyu/cat236/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

桑原 宏一郎 (KUWAHARA, Koichiro)

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：30402887

(2)研究分担者

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

木下 秀之 (KINOSHITA, hideyuki)

京都大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：30467477

(3)連携研究者

鷹野 誠 (TAKANO, makoto)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：30236252

荒井 勇二 (ARAI, yuji)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・分子生物学部・室長

研究者番号：30202724

森 泰生 (MORI, yasuo)

京都大学・工学研究科・教授

研究者番号：80212265

西田 基弘 (NISHIDA, motohiro)

大学共同利用機関法人自然科学研究機構・岡崎統合バイオサイエンスセンター・教授

研究者番号：90342641

山田 充彦 (YAMADA, mitsuhiro)

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：10263237

(4)研究協力者

Richard Neubig

ミシガン州立大学・教授

Eric N. Olson

テキサス大学・教授