

令和 5 年 5 月 18 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08578

研究課題名(和文) 心肥大及び心不全発症における、ねじれ運動制御機構の解明

研究課題名(英文) MLC phosphatase plays an important role in cardiac function and fibrosis

研究代表者

岡本 隆二 (Okamoto, Ryuji)

三重大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：60378346

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：心臓特異的MYPT2KOマウス(ミオシン軽鎖(MLC)ホスファターゼKOマウス)は、MYPT2-floxマウスとMHC-MerCreMerマウスとの交配で作成した。心臓MYPT2KOマウスでは心筋MLCホスファターゼの触媒サブユニットPP1が低下した。心臓特異的MYPT2KOマウスは、明らかな心機能の変化や形態変化を認めなかった。アルドステロン(Ald)投与の心不全モデルでは、心臓MYPT2KOマウスは野生型に比較し、心臓の収縮能および拡張能が保たれ、CTGFが低下し、心臓の線維化が抑制されていた。HL-1細胞でMYPT2をノックダウンすると、Ald刺激によるCTGF増加が抑制された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心筋ミオシン軽鎖(MLC)の変異は、ヒトの肥大型心筋症の原因の1つで、MLCキナーゼは日本人の家族性拡張型心筋症の1原因である。このため、MLCのリン酸化レベルを制御することは、心不全の治療に応用できる可能性が高い。MLCホスファターゼのTGマウスは、DCM様の病態を示すが、MLCホスファターゼKOマウスは、心臓の線維化を抑制することが今回明らかとなった。MLCのリン酸化レベルの微調整が、心機能や線維化に重要な働きを担っていると考えられた。一方で、MLCホスファターゼはMLC以外にも基質を持つ可能性があり、今回アルドステロン刺激下で、直接的にCTGFの発現を制御している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：To examine the effect of deletion of myosin light chain phosphatase (MLCP) in heart, we developed cardiomyocyte-specific deletion knockout mice of MYPT2, myosin phosphatase target subunit 2 (c-MYPT2^{-/-} mice). After aldosterone treatment, c-MYPT2^{-/-} mice could preserve cardiac systolic and diastolic function better than wild-type mice. These results were accompanied with decreased collagen tissue growth factor (CTGF) and decreased cardiac fibrosis. Both MYPT2 and CTGF were increased in HL-1 cardiomyocytes after treatment of aldosterone (Ald). After knockdown of MYPT2, CTGF induction was prevented in HL-1 cells treated with Ald.

研究分野：循環器内科

キーワード：心肥大 心不全 ねじれ運動 ミオシン軽鎖

1. 研究開始当初の背景

(1)以前よりミオシン制御軽鎖(MLC2v)の変異が肥大型心筋症(HCM)や拡張型心筋症(DCM)の原因であることが報告されていたが、最近小室らは、MLC2vをリン酸化するMLCキナーゼの変異が家族性の拡張型心筋症(DCM)の原因遺伝子であることを発見した(引用文献1)。このようにヒトの疾患において、MLC2vのリン酸化・脱リン酸化の分子シグナルがヒトの心疾患でも重要な働きを担うことが明らかとなっている。一方、MLC2vは心内膜側に多く、心外膜側に少なく発現していることから、そのリン酸化を介して、ねじれ運動の制御に関係していることが、示唆されてきた(引用文献2)。

(2)MLC2vのリン酸化の制御は、MLCキナーゼとMLCホスファターゼのバランスによってもたらされる。MLCホスファターゼは3量体で、触媒サブユニットPP1、大調節サブユニットMYPT2、小調節サブユニットHS-M21からなる。このうちMYPT2はミオシンと結合し、PP1の活性を10倍以上上昇させ、PP1にMLCホスファターゼの特性をもたらす重要な分子である。

2. 研究の目的

MLC2vのリン酸化レベルの制御が、ねじれ運動にどのような影響をもたらすのか。またリン酸化レベルを上下させてねじれ運動を修飾することが、収縮性心不全(HFrEF)および拡張性心不全(HFpEF)モデルの心肥大、心不全に影響するかどうかを明らかにすることを目的とした。

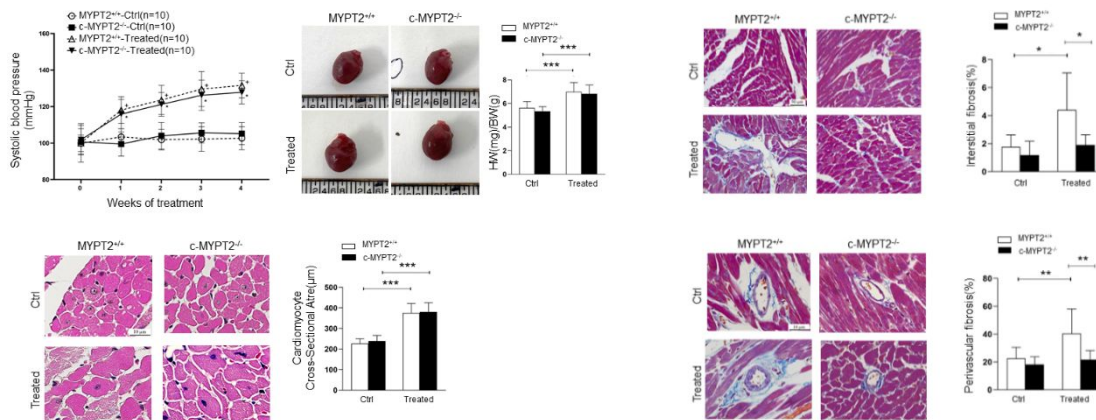
3. 研究の方法

MLCホスファターゼノックアウト(KO)マウスを作成するため、MYPT2を心筋特異的にKOするCre-loxシステムを用いて作成した(以下cMYPT2 KOマウス)。野生型とMLCホスファターゼKOマウスの左腎臓を摘出し、アルドステロン(Ald)浸透圧ポンプを皮下に植え込み、高血圧性心筋症を通じて、HFpEFからHFrEFに移行するモデルを作成した。心機能および心臓の線維化について解析を行った。またこのマウス間で異なった発現を示す分子を同定し、マウス心筋細胞HL-1を用いて、MLCホスファターゼをノックダウンし、Ald刺激を行った際に、マウスと同じ挙動を示すかどうかを検討した。

4. 研究成果

(1) MYPT2を心筋特異的にKOすると、PP1も減少し、MLC2vのリン酸化レベルも低下していた。このため、cMYPT2 KOマウスは、心筋MLCホスファターゼKOマウスに相当すると考えられた。小サブユニットのHS-M21の発現は変化しなかった。これらは以前我々が開発した、MYPT2トランスジェニック(Tg)マウスでMYPT2を心筋に過剰発現させると、PP1の発現が上昇し、小サブユニットHS-M21の発現が変化しないことと挙動が一致していた。MYPT1、MBS85、MLCK1、MLCK2の発現は変化を認めなかった。トロポニンIおよびホスホランパンのリン酸化レベルは、野生型と差を認めなかった。

(2)Ald投与モデルでは、野生型およびMLCホスファターゼKOマウスいずれも血圧上昇、心臓肥大の程度は同等であったが、MLCホスファターゼKOマウスでは線維化の程度が軽減していた(下図)。また野生型ではAld刺激により、MYPT2およびCTGFいずれも発現が上昇していた。



(3)ストレインエコーを行うと、MLCホスファターゼKOマウスでは、野生型と比較し、負荷前、負荷後いずれも心機能が亢進していた。

(4)線維化に関連する分子を検討したところ、結合組織成長因子(CTGF)がMLCホスファターゼKO

マウスで有意に低下していた。また野生型では Ald 刺激で MYPT2 の発現が有意に上昇していた (図は再提出時に公表予定)。

(5) マウス成熟心筋細胞 HL1 細胞を Ald で刺激すると、MYPT2, CTGF が有意に上昇した。MLC2v のリン酸化レベルは、有意に低下した。MYPT2 をノックダウンしてから、Ald で刺激すると、CTGF の発現上昇が抑制された。

<引用文献>

1. Tobita T, Komuro I, et al. Identification of MYLK3 mutations in familial dilated cardiomyopathy. *Sci Rep.* 2017;7:17495.
2. Davis JS, et al. The overall pattern of cardiac contraction depends on a spatial gradient of myosin regulatory light chain phosphorylation. *Cell.* 2001;107:631-41.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Ito Masaaki, Okamoto Ryuji, Ito Hiromasa, Zhe Ye, Dohi Kaoru	4. 巻 45
2. 論文標題 Regulation of myosin light-chain phosphorylation and its roles in cardiovascular physiology and pathophysiology	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 40 ~ 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-021-00733-y	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 Ito Hiromasa, Okamoto Ryuji, Ali Yusuf, Zhe Ye, Katayama Kan, Ito Masaaki, Dohi Kaoru	4. 巻 -
2. 論文標題 Cardiorenal protective effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in combination with angiotensin II type 1 receptor blockade in salt-sensitive Dahl rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000003099	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 Okamoto Ryuji, Hashizume Ryotaro, Suzuki Noboru, Ito Rie, Tokuhara Tomoko, Fujiwara Hiroshi, Zhe Ye, Ito Hiromasa, Abe Takaya, Dohi Kaoru	4. 巻 23
2. 論文標題 Serum-Induced Expression of Brain Natriuretic Peptide Contributes to Its Increase in Patients with HFpEF	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2991 ~ 2991
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23062991	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 Okamoto Ryuji, Goto Itaru, Nishimura Yuhei, Kobayashi Issei, Hashizume Ryotaro, Yoshida Yoshinori, Ito Rie, Kobayashi Yuhko, Nishikawa Misato, Ali Yusuf, Saito Shunsuke, Tanaka Toshio, Sawa Yoshiki, Ito Masaaki, Dohi Kaoru	4. 巻 15
2. 論文標題 Gap junction protein beta 4 plays an important role in cardiac function in humans, rodents, and zebrafish	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0240129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0240129	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 Yonebayashi Saori, Tajiri Kazuko, Hara Mari, Saito Hiromitsu, Suzuki Noboru, Sakai Satoshi, Kimura Taizo, Sato Akira, Sekimoto Akiyo, Fujita Satoshi, Okamoto Ryuji, Schwartz Robert J., Yoshida Toshimichi, Imanaka-Yoshida Kyoko	4. 巻 12
2. 論文標題 Generation of Transgenic Mice that Conditionally Overexpress Tenascin-C	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 620541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.620541	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 Okamoto Ryuji, Ali Yusuf, Hashizume Ryotaro, Suzuki Noboru, Ito Masaaki	4. 巻 20
2. 論文標題 BNP as a Major Player in the Heart-Kidney Connection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3581 ~ 3581
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20143581	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 Takasaki Akihiro, Okamoto Ryuji, Sugimoto Hiroko, Dohi Kaoru	4. 巻 5
2. 論文標題 Fatal myopericarditis complicated with coronary vein perforation under the triple antithrombotic therapy: a case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Heart Journal - Case Reports	6. 最初と最後の頁 ytab098
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjcr/ytab098	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 Nakaya Hitoshi, Okamoto Ryuji, Ogihara Yoshito, Sato Toru, Ito Masaaki, Dohi Kaoru	4. 巻 23
2. 論文標題 Giant deep vein thrombus complicating endovascular cooling therapy after cardiac arrest in a boy with hypertrophic cardiomyopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology Cases	6. 最初と最後の頁 189 ~ 191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jccase.2021.02.001	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 Nakamaru Ryo, ---, Okamoto Ryuji, ---, JPAS/JRAS Study Group	4. 巻 11
2. 論文標題 Age-stratified comparison of clinical outcomes between medical and surgical treatments in patients with unilateral primary aldosteronism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6925
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-86290-3	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 Yamada Akimasa, Kitagawa Kakuya, Nakamura Satoshi, Takafuji Masafumi, Goto Yoshitaka, Okamoto Ryuji, Dohi Kaoru, Sakuma Hajime	4. 巻 10
2. 論文標題 Quantification of extracellular volume fraction by cardiac computed tomography for noninvasive assessment of myocardial fibrosis in hemodialysis patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-72417-5	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 Kobayashi Yusuke, Haze Tatsuya, ---, Okamoto Ryuji, ---, Naruse Mitsuhide	4. 巻 5
2. 論文標題 Associations Between Changes in Plasma Renin Activity and Aldosterone Concentrations and Changes in Kidney Function After Treatment for Primary Aldosteronism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney International Reports	6. 最初と最後の頁 1291 ~ 1297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ekir.2020.06.012	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 Ito Takayasu, Okamoto Ryuji, Matsuda Akimasa, Ogihara Yoshito, Yamada Norikazu, Ito Masaaki	4. 巻 61
2. 論文標題 Acute Pulmonary Thromboembolism in a Patient with Nutcracker Syndrome and Antiphospholipid Syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 856 ~ 858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.19-636	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 Nakamaru Ryo, ---, Okamoto Ryuji, ---, Naruse Mitsuhide, JPAS/JRAS Study Group	4. 巻 93
2. 論文標題 Obesity predicts persistence of resistant hypertension after surgery in patients with primary aldosteronism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Endocrinology	6. 最初と最後の頁 229 ~ 237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cen.14203	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 Saiki Aya, Otsuki Michio, ---, Okamoto Ryuji, ---, Naruse Mitsuhide	4. 巻 105
2. 論文標題 Diabetes Mellitus Itself Increases Cardio-Cerebrovascular Risk and Renal Complications in Primary Aldosteronism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	6. 最初と最後の頁 e2531 ~ e2537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgaa177	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 Saiki Aya, Otsuki Michio, ---, Okamoto Ryuji, ---, Naruse Mitsuhide	4. 巻 4
2. 論文標題 Basal Plasma Aldosterone Concentration Predicts Therapeutic Outcomes in Primary Aldosteronism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Endocrine Society	6. 最初と最後の頁 bvaa011
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/jendso/bvaa011	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 Kobayashi Hiroki, Nakamura Yoshihiro, ---, Okamoto Ryuji, ---, Naruse Mitsuhide, _ _	4. 巻 182
2. 論文標題 Effect of cosyntropin during adrenal venous sampling on subtype of primary aldosteronism: analysis of surgical outcome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Endocrinology	6. 最初と最後の頁 265 ~ 273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/EJE-19-0860	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 Fukuma Tomoyuki, Okamoto Ryuji, Nakata Tomoyuki, Hoshino Kozo, Ito Masaaki	4. 巻 21
2. 論文標題 Overlooked pericarditis complicated with cardiac tamponade due to an uncommon cause	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Heart Journal - Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjci/jez183	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 Ohtsubo Toshio, Shibata Rei, Kai Hisashi, Okamoto Ryuji, Kumagai Eita, Kawano Hiroaki, Fujiwara Akira, Kitazono Takanari, Murohara Toyooki, Arima Hisatomi	4. 巻 42
2. 論文標題 Angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin receptor blockers in hypertensive patients with myocardial infarction or heart failure: a systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 641 ~ 649
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-018-0167-5	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 Okamoto Ryuji, Kumagai Eita, Kai Hisashi, Shibata Rei, Ohtsubo Toshio, Kawano Hiroaki, Fujiwara Akira, Ito Masaaki, Fukumoto Yoshihiro, Arima Hisatomi	4. 巻 42
2. 論文標題 Effects of lowering diastolic blood pressure < 80 mmHg on cardiovascular mortality and events in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 650 ~ 659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-018-0189-z	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 Kawano Hiroaki, Fujiwara Akira, Kai Hisashi, Kumagai Eita, Okamoto Ryuji, Shibata Rei, Ohtsubo Toshio, Tamura Kouichi, Maemura Koji, Arima Hisatomi	4. 巻 42
2. 論文標題 Effects of blood pressure lowering in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 504 ~ 513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-019-0216-8	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 Ali Yusuf, Dohi Kaoru, Okamoto Ryuji, Katayama Kan, Ito Masaaki	4. 巻 176
2. 論文標題 Novel molecular mechanisms in the inhibition of adrenal aldosterone synthesis: Action of tolvaptan via vasopressin V2 receptor independent pathway	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1315 ~ 1327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.14630	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 Fukuoka Shusuke, Fujimoto Naoki, Dohi Kaoru, Onuma Hidetomo, Okamoto Ryuji, Kakimoto Hitoshi, Ito Masaaki	4. 巻 18
2. 論文標題 Echocardiographic changes in diastolic filling and stroke volume during postural alterations and ankle exercise in a patient with congenital defect of the pericardium	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Echocardiography	6. 最初と最後の頁 130 ~ 131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12574-019-00419-y	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 Okamoto Ryuji, Taniguchi Masaya, Onishi Yuki, Kumagai Naoto, Uraki Junji, Fujimoto Naoki, Fujii Eitaro, Yano Yutaka, Ogura Toru, Ito Masaaki	4. 巻 42
2. 論文標題 Predictors of confirmatory test results for the diagnosis of primary hyperaldosteronism in hypertensive patients with an aldosterone-to-renin ratio greater than 20. The SHRIMP study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 40 ~ 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-018-0126-1	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7件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Zhe Ye, Ryuji Okamoto, Hiromasa Ito, Rie Ito, Mizuki Ida, Masaaki Ito, Kaoru Dohi
2. 発表標題 The Regulation of Myosin Light Chain Phosphorylation Plays an Important Role in the Development of Cardiac Fibrosis in MRRelated Hypertension
3. 学会等名 日本循環器学会総会 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Zhe Ye, Ryuji Okamoto, Hiromasa Ito, Moriwaki Keishi, Rie Ito, Mizuki Ida, Masaaki Ito, Kaoru Dohi
2. 発表標題 Cardiac-specific deletion of myosin phosphatase targeting subunit 2 alleviates cardiac fibrosis in mineralocorticoid receptor-related hypertension
3. 学会等名 ヨーロッパ心臓病学会(ESC) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shintaro Sakaguchi, Ryuji Okamoto, Chisa Inoue, Kohei Kanemura, Isao Kurihara, Yoshiyu Takeda, Youichi Ohno, Hiromi Rakugi, Takuyuki Katabami, Akiyo Tanabe, Kouichi Tamura, Yutaka Yano, Kaoru Dohi and Mitsuhide Naruse ,JPAS/JRAS Study Group
2. 発表標題 Atrial fibrillation is an independent predictor of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism
3. 学会等名 ヨーロッパ心臓病学会(ESC) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡本 隆二
2. 発表標題 心房細動は原発性アルドステロン症患者における心血管イベントの独立規定因子である
3. 学会等名 日本循環器学会総会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shintaro Sakaguchi, Ryuji Okamoto, Chisa Inoue, Kohei Kanemura, Isao Kurihara, Yoshiyu Takeda, Youichi Ohno, Hiromi Rakugi, Takuyuki Katabami, Akiyo Tanabe, Kouichi Tamura, Yutaka Yano, Kaoru Dohi and Mitsuhide Naruse ,JPAS/JRAS Study Group
2. 発表標題 Atrial fibrillation is an independent predictor of cardiovascular events in hypertensive patients due to primary aldosteronism
3. 学会等名 アメリカ心臓協会学会(AHA) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ryuji Okamoto, Ryotaro Hashizume, Rie Ito, Noboru Suzuki, Hiroshi Kiyonari and Masaaki Ito
2. 発表標題 Serum-induced expression of brain natriuretic peptide contributes to its increase in patients with heart failure.
3. 学会等名 アメリカ心臓協会学会(AHA) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryuji Okamoto, Ryotaro Hashizume, Rie Ito, Noboru Suzuki, Hiroshi Kiyonari and Masaaki Ito
2. 発表標題 The BNP reporter mouse by knock-in technology is useful for the analysis of mechanism in reactivation of BNP in adult heart
3. 学会等名 ヨーロッパ心臓病学会(ESC) (国際学会)
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	伊藤 正明 (Ito Masaaki) (00223181)	三重大学・医学系研究科・学長 (14101)	
研究分担者	土肥 薫 (Dohi Kaoru) (50422837)	三重大学・医学系研究科・教授 (14101)	

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
---------	---------