

## 心血管病態解析学寄附講座 研究成果・業績概要

心血管病態解析学寄附講座 平成 16 年 11 月 1 日～平成 22 年 10 月 31 日

講座在籍教官 客員准教授 塩島一朗 平成 16 年 11 月 1 日～平成 21 年 2 月 28 日

寄附講座教員 赤澤宏 平成 16 年 11 月 1 日～平成 21 年 2 月 28 日

寄附講座教員 朱偉東 平成 21 年 3 月 1 日～平成 22 年 10 月 31 日

寄附講座教員 岡亨 平成 21 年 4 月 1 日～平成 22 年 3 月 31 日

寄附講座教員 森谷純治 平成 22 年 4 月 1 日～平成 22 年 10 月 31 日

### 講座研究概要

本講座では心血管病の新しい診断法・治療法を開発することを目標とし、以下の 2 つのテーマを中心に研究を行ってきた。(1) 急性冠症候群の新たな診断法の開発を目的として、心血管病のバイオマーカーをプロテオミクスの手法を用いて探索する、(2) 幹細胞を用いた心筋再生治療を確立するために、幹細胞からの心筋細胞分化を制御する新たな因子を単離同定する。(1) に関しては、急性冠症候群の患者より入院時と退院時の血清を採取し、入院時において有意に増加もしくは減少している蛋白の同定を試みた。MS/MS により複数の候補蛋白を同定し(未発表データ)、現在そのアッセイ系の確立を試みている。(2) に関しては、胚性幹細胞を用いて心筋分化誘導因子のスクリーニングを行い、分化時期に応じて Wnt シグナルを活性化もしくは抑制することにより、心筋分化効率を著明に上昇させることを見出した(Naito AT, Shiojima I et al, PNAS 2006;103:19812)。また、従来 IGF シグナルを調節する因子として知られていた IGFBP-4 が Wnt シグナルを抑制することにより幹細胞からの心筋分化を抑制することを明らかにした(Zhu W, Shiojima I et al, Nature 2008;454:345)。これらの成果は冠動脈疾患の新たな診断法の開発や重症心不全に対する心筋再生治療の確立に寄与するものと考えられる。

### 論文・総説

#### 和文誌

・塩島一朗、小室一成：第 3 章 器官形成-分子レベルでの理解はどこまで進んだのか-心臓発生の分子機構。発生・分化・再生研究 2005 :114-120, 2004.

・小室一成、塩島一朗、南野徹（特集編集）：特集 血管新生の基礎から臨床応用へ．血管研究の動向と血管新生療法．

Medical Science Digest MSD 30:563-564, 2004.

・塩島一朗、小室一成：心臓の発生と再生．

最新医学 60:121-126, 2005.

・赤澤 宏、小室一成：連載「RAS 誌上 Journal Club」第 5 回 Nature Cell Biology 6: 499-506, 2004 より Mechanical stress activates angiotensin II type 1 receptor without the involvement of angiotensin II.

Angiotensin Research 2005; Vol.2, No.1(1月号): 101(101)-110(110).

・赤澤 宏、小室一成：世界の医学誌から．シルデナフィルが心肥大を抑制

The Mainichi Medical Journal 2005; Vol.1, No.2 (5月号): 134-135.

・赤澤 宏、小室一成：[識る]アンジオテンシン受容体の構造と機能を理解し、新しい作用を識る [Expertise]インバースアゴニスト

Heart View 2005; Vol.9, No.8(8月号): 50(870)-55(875).

・赤澤 宏、小室一成：ARB の新展開：inverse agonist vs competitive antagonist

分子心血管病 2005; Vol.4, No.4(8月号): 39(365)-46(372).

・康田典鷹、長谷川 洋、赤澤 宏、小室一成：新しい AT<sub>1</sub> 受容体活性化機構；：メカニカルストレスによるアンジオテンシン II 非依存性 AT<sub>1</sub> 受容体活性化機構

医学のあゆみ 2005; Vol.212, No.1: 43-47.

・塩島一朗、小室一成：特集 発生学からみた循環器疾患の病態と治療．心臓発生  
の分子機構

循環器科 60:395-400, 2006.

- ・ 赤澤 宏、小室一成：「レニン・アンジオテンシン系薬剤の最近のトピックス」インバースアゴニストとしてのARB  
呼吸と循環 2006; Vol.54, No.2(2月号): 125-130.
- ・ 赤澤 宏、小室一成：AT<sub>1</sub>受容体と inverse agonist  
Annual Review 循環器 2006; 51-58.
- ・ 赤澤 宏、小室一成：「慢性心不全治療の進歩 -成因と臨床研究」  
総論 -分子メカニズムを考えた薬物療法  
日本臨床 2006; Vol.64, No.5(5月号): 897-903.
- ・ 赤澤 宏、小室一成：「用語解説」オートファジー  
循環器専門医 2006; Vol.14, No.1: 60.
- ・ 赤澤 宏、小室一成：「特集 疾患発症の分子メカニズムと解明へ向けたストラテジー」病態モデル動物からみえてきた心不全における心筋細胞死の病因的役割  
実験医学 2006年6月増刊号; Vol.24, No.10: 85-90.
- ・ 赤澤 宏、小室一成：心肥大とRAS  
Angiotensin Research 2006; Vol.3, No.3(7月号): 7(163)-15(171).
- ・ 小室一成、赤澤 宏：「各科臨床のトピックス」心血管障害とレニンアンジオテンシン  
日本医師会雑誌 2006; Vol.135, No.6(9月号): 1310-11.
- ・ 赤澤 宏、小室一成：「高血圧性心臓病と心不全発症機序」アンジオテンシン II 受容体の活性制御 アンジオテンシン II、メカニカルストレス、そしてインバースアゴニスト  
循環器専門医 2006; Vol.14, No.2: 271-276.
- ・ 赤澤 宏、小室一成：アンジオテンシン II 受容体の新しい制御機構 (ed.)

Masatsugu Horiuchi), THE ARB Angiotensin II Receptor Blocker. メディカルビュー社, 2006; 134-140.

- ・ 康田典鷹、赤澤 宏、小室一成：「心保護作用における ARB の位置づけ」  
Progress In Medicine 2005 ; Vol.25, 2521-2526.
- ・ 康田典鷹、赤澤 宏、小室一成：「臓器障害発症因子 心血管リモデリング  
メカニカルストレス」  
日本臨床 2006; vol.64, 増刊号 5 ( 高血圧(第 3 版) ) :229-233.
- ・ 康田典鷹、赤澤 宏、小室一成：「特集 心不全 UPDATE、AT1 受容体とイン  
バースアゴニズム」  
医学のあゆみ 2006 ; Vol.218 : 1235-1239.
- ・ 赤澤 宏、小室一成：「基礎研究と臨床研究から考える RAS の病態への関与」  
心臓-心肥大からの心肥大発症に RAS はどう関与するか  
Progress in Medicine 2006; Vol.26, No.12: 21(3123)-25(3127).
- ・ 塩島一朗、小室一成：特集 RAS の新知見-基礎編-AT1 受容体のホモダイマー  
Angiotensin Reseach 4:7-10, 2007.
- ・ 塩島一朗、小室一成：5 章臨床所見. 9 血行動態と心血管造影所見  
肥大型心筋症ハンドブック：156-163, 2007.
- ・ 赤澤 宏、小室一成：「用語解説」インバースアゴニスト  
循環器専門医 2007; Vol.15, No.1: 31.
- ・ 赤澤 宏、小室一成：「高血圧：診断と治療の進歩」心疾患を有する高血圧  
日本内科学会雑誌 2007; Vol.96, No.1: 60-64.
- ・ 赤澤 宏、小室一成：オートファジーと心不全  
Annual Review 循環器 2007, 中外医学社; 69-78.

- ・ 赤澤 宏、小室一成：インバースアゴニスト  
 Angiotensin Research 2007; Vol.4, No.1(1月号): 23(23)-29(29).
- ・ 赤澤 宏、小室一成：連載「RAS 誌上 Journal Club」第 13 回 Science  
 312:117-121,2006 より、Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic  
 aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome.  
 Angiotensin Research 2007; Vol.4, No.1(1月号): 51(51)-58(58).
- ・ 赤澤 宏、小室一成：「心不全（上）最新の基礎・臨床研究の進歩」心不全  
 の遺伝子治療の現状と今後の展望  
 日本臨床 増刊 2007; Vol.65, 増刊号 4: 35-40.
- ・ 大塚正史、赤澤 宏、小室一成：「心不全（上）最新の基礎・臨床研究の進  
 歩」不全心の分子機構に関する最新の基礎研究、心筋細胞レベルでの収縮不全  
 の分子機構、心筋細胞内カルシウムハンドリング異常 - ホスホランパン  
 日本臨床 増刊 2007; Vol.65, 増刊号 4: 97-100.
- ・ 赤澤 宏、小室一成：メカニカルストレスによるアンジオテンシン II 受容  
 体の活性化機構  
 細胞工学 2007;vol.26,No.4(4月号):376-380.
- ・ 赤澤 宏、小室一成：心不全の分子メカニズムを考えた治療法にエビデンス  
 はありそうか？  
 EBM 循環器疾患の治療 2008-2009; 309-312.
- ・ 赤澤 宏、小室一成：慢性心不全の発症進展機序  
 成人病と生活習慣病 2007; Vol.37, No.7(7月号):740-744.
- ・ 赤澤 宏、小室一成：高血圧性心疾患の評価とその管理  
 Medical View Point 2007; Vol.28, No.8: 4-5.

- ・ 赤澤 宏、小室一成：「用語解説」(プロ)レニン受容体循環器専門医 2007; Vol.15, No.2: 346.
- ・ 赤澤 宏、小室一成：心筋細胞肥大の分子機序細胞 2007; Vol.39, No.11(9月号): 4-7.
- ・ 康田典鷹、赤澤 宏、小室一成：アンジオテンシン と心臓：特に inverse agonist としての ARB の意義  
BIO Clinica 2007; Vol.22 : 37-42.
- ・ 康田典鷹、赤澤 宏、小室一成：RAS の新知見 臨床編：CASE-J -心臓-Angiotensin Research 2007; Vol.4, No.3: 155-157.
- ・ 康田典鷹、赤澤 宏、小室一成：ARB の注目される作用：心血管障害の発症抑制作用  
薬局 2007; Vol.58, No.9: 16-20.
- ・ 工藤陽子、赤澤 宏、小室一成：「特集 高血圧とバスキュラー・ラボ」高血圧と臓器障害  
Vascular Lab 2007; Vol.4, No.1: 66-71.
- ・ 工藤陽子、赤澤 宏、小室一成：「心不全 下・最新の基礎・臨床研究の進歩」  
XI.心不全治療薬概論 ARB(アンジオテンシン受容体拮抗薬) ARB の使い方  
日本臨床 2007; Vol.65, 増刊号 5: 84-89.
- ・ 赤澤 宏、小室一成：心臓とレニン・アンジオテンシン系  
Medical View Point 2007; Vol.28, No.11: 5.
- ・ 赤澤 宏、小室一成：アンジオテンシン受容体の分子機構  
内分泌・糖尿病科 2007; Vol.25, No.5: 526-531.

- ・ 赤澤 宏、小室一成：心不全とレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系  
Heart Failure Today 2007; Vol.59: 2-5.
- ・ 赤澤 宏、小室一成：アンジオテンシン II  
高血圧ナビゲーター 改訂版 2008, メディカルレビュー社; 82-83.
- ・ 康田典鷹、赤澤 宏、小室一成：インバースアゴニスト  
高血圧ナビゲーター 改訂版 2008、メディカルレビュー社; 282-283.
- ・ 赤澤 宏、小室一成：Non-coding RNA  
Annual Review 循環器 2008, 中外医学社; 28-34.
- ・ 赤澤 宏、小室一成：アンジオテンシン受容体の構造と結合  
Medical View Point 2008; Vol.29, No.5: 7.
- ・ 赤澤 宏、小室一成：心不全発症メカニズムの最近の考え方  
Mebio 2008; Vol.25, No.7: 8-14.
- ・ 小林由季、坂本憲一、高橋幸子、赤澤 宏：第 8 章 高血圧 小室一成 編  
臨床で役立つ循環器ベーシックテキスト メディカルレビュー社, 東京,  
2008: 211-235.
- ・ 赤澤 宏、小室一成：「心肥大の分子機序」カレントセラピーVol.26, No.11:  
73-74, 2008.
- ・ 赤澤 宏、小室一成：「オートファジーと心血管疾患」血管医学 Vol.9, No.4:  
67-75, 2008.
- ・ 岡 亨、小室一成 .「心肥大から心不全発症の分子機序」. 血圧 .2009 .16: 60-64.

・岡 亨、小室一成。「一般必須検査」。高血圧専門医ガイドブック。診断と治療社。2009。32-38。

・岡亨、高野博之：「ARB の選び方・使い方；心臓障害を伴う高血圧患者に対して」。呼吸と循環。2009。57(5)：457-466。

・森谷純治、南野徹、小室一成：連載講座/老化を考える-2 細胞の老化と個体の老化 生体の科学 61(2)；188-193，2010。

・森谷純治、南野徹：特集 循環器疾患の逆リモデリング 末梢血管における逆リモデリング 呼吸と循環 58(7)；701-706，2010。

・森谷純治、南野徹、小室一成：学会賞受賞論文 虚血後血管新生における血管制御分子セマフォリン 3E の役割とその治療応用への可能性。血管 33(2)；45-48，2010。

・森谷純治、南野徹、舘野馨、小室一成：虚血後血管新生における血管制御分子セマフォリン 3E の役割とその治療応用の可能性 J Jpn Coll Angiol 50(3)；343-349，2010。

・森谷純治、南野徹。次世代の血管新生治療の開発。J Jpn Coll Angiol 50(3)；351-355，2010。

・岡亨：「ペリオスチンによる細胞外マトリックス制御と心不全」。医学のあゆみ [第5土曜特集] 心不全 研究と臨床の最前線。医師薬出版株式会社。2010。232(5)：407-412。

・岡亨、小室一成：「心不全の病態を形成する機序」。重症心不全の治療。秀潤社。2010。77-87。

## 英文誌

- ・ Akazawa, H, Komuro, I. Cardiac transcription factor CSX/NKX2-5: Its role in cardiac development and diseases. Pharmacol Therapeut. 107:252-268, 2005.



- Akazawa, H, Komuro, I. Cardiac homeobox protein Csx/Nkx2-5 and its associated proteins. (ed. Michael Artman, Woodrow Benson, Deepak Srivastava, and Makoto Nakazawa), Cardiovascular Development and Congenital Malformations; Molecular and Genetic Mechanisms. Part 2, Chapter 8, Blackwell Futura, Malden, MA, 2005: p.31~36.
- Akazawa, H, Komuro, I. Transcription factors and hypertrophy. (ed. Richard A. Walsh), Molecular Mechanisms for Cardiac Hypertrophy and Failure. Section I, Chapter 5, CRC-Parthenon Press, Boca Raton, FL, 2005: p.59~69.
- Urano, A, Endoh, M, Wada, T, Morikawa, Y, Itoh, M, Kataoka, Y, Taki, T, Akazawa, H, Nakajima, H, Komuro, I, Yoshida, N, Hayashi, Y, Handa, H, Kitamura, T, Nosaka, T. Infertility with Defective Spermiogenesis in Mice Lacking AF5q31, the Target of Chromosomal Translocation in Human Infant Leukemia. Mol Cell Biol. 25:6834-45,2005.
- Naito, AT, Akazawa, H, Takano, H, Minamino, T, Nagai, T, Aburatani, H, Komuro, I. Phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway plays a critical role in early cardiomyogenesis by regulating canonical Wnt signaling. Circ Res. 97:144-51,2005.
- Harada, M, Qin, Y, Takano, H, Minamino, T, Zou, Y, Toko, H, Ohtsuka, M, Matsuura, K, Sano, M, Nishi, J, Iwanaga, K, Akazawa, H, Kunieda, T, Zhu, W, Hasegawa, H, Kunisada, K, Nagai, T, Nakaya, H, Yamauchi-Takahara, K, Komuro, I. G-CSF prevents cardiac remodeling after myocardial infarction by activating the Jak-Stat pathway in cardiomyocytes. Nat Med. 2005;11:305-11,2005.
- Naito, A.T., Shiojima, I., Akazawa, H., Hidaka, K., Morisaki, T., Kikuchi, A., Komuro, I. Developmental stage-specific biphasic roles of Wnt/beta-catenin signaling in cardiomyogenesis and hematopoiesis. Proc Natl Acad Sci USA 103:19812-19817, 2006.
- Akazawa, H, Zou, Y, Komuro, I. A novel mechanism of mechanical stress-induced hypertrophy. Novartis Found Symp. 274:20-31,2006.

- Yamamoto, R, Akazawa, H, Ito, K, Toko, H, Sano, M, Yasuda, N, Qin, Y, Kudo, Y, Sugaya, T, Chien, KR, Komuro, I. Angiotensin II type 1a receptor signals are involved in the progression of heart failure in MLP-deficient mice. *Circ. J.* 71:1958-64, 2007.
- Ohtsuka, M, Uchida, E, Yamaguchi, H, Nakajima, T, Akazawa, H, Funabashi, N, Kobayashi, Y, Shiojima, I, Komuro, I. Coronary aneurysm reduced after coronary stenting. *Int J Cardiol.* 2007;121:76-7.
- Yasuda, N, Akazawa, H, Qin, Y, Zou, Y Komuro, I. A novel mechanism of mechanical stress-induced angiotensin II type 1 receptor activation without the involvement of angiotensin II. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 377:393-9,2008.
- Yasuda, N, Miura, S, Akazawa, H, Tanaka, T, Qin, Y, Kiya, Y, Imaizumi, S, Fujino, M, Ito, K, Zou, Y, Fukuhara, S, Kunimoto, S, Fukuzaki, K, Sato, T, Ge, J, Mochizuki, N, Nakaya, H, Saku, K, Komuro, I. Conformational switch of angiotensin II type 1 receptor underlying mechanical stress-induced activation. *EMBO Rep.* 9:179-186,2008.
- Ajima, R, Akazawa, H, Kodama, M, Takeshita, F, Otsuka, A, Kohno, T, Komuro, I, Ochiya, T, Yokota, J. Deficiency of Myo18B in mice results in embryonic lethality with cardiac myofibrillar aberrations. *Genes Cells.* 13:987-999,2008.
- Monzen, K., Ito, Y., Naito, A.T., Kasai, H., Hiroi, Y., Hayashi, D., Shiojima, I., Yamazaki, T., Miyazono, K., Asashima, M., Nagai, R., Komuro, I. A crucial role of a high mobility group protein HMGA2 in cardiogenesis. *Nat Cell Biol* 10:567-574, 2008.
- Zhu, W., Shiojima, I., Ito, Y., Li, Z., Ikeda, H., Yoshida, M., Naito, A.T., Nishi, J.I., Ueno, H., Umezawa, A., Minamino, T., Nagai, T., Kikuchi, A., Asashima, M., Komuro, I. IGFBP-4 is an inhibitor of canonical Wnt signalling required for cardiogenesis.

Nature 454:345-349, 2008.

• Yoshida, M., Shiojima, I., Ikeda, H., Komuro, I. Chronic doxorubicin cardiotoxicity is mediated by oxidative DNA damage-ATM-p53-apoptosis pathway and attenuated by pitavastatin through the inhibition of Rac1 activity. J Mol Cell Cardiol 47:698-705, 2009.

• Ikeda, H., Shiojima, I., Ozasa, Y., Yoshida, M., Holzenberger, M., Kahn, C.R., Walsh, K., Igarashi, T., Abel, E.D., Komuro, I. Interaction of myocardial insulin receptor and IGF receptor signaling in exercise-induced cardiac hypertrophy. J Mol Cell Cardiol 47:664-675, 2009.

• Toko H, Takahashi H, Kayama Y, Oka T, Minamino T, Okada S, Morimoto S, Zhan DY, Terasaki F, Anderson ME, Inoue M, Yao A, Nagai R, Kitaura Y, Sasaguri T, Komuro I. Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent kinase IIdelta causes heart failure by accumulation of p53 in dilated cardiomyopathy. Circulation 2010; 122:891-9.

• Ueda K, Takano H, Niitsuma Y, Hasegawa H, Uchiyama R, Oka T, Miyazaki M, Nakaya H, Komuro I. Sonic hedgehog is critical mediator of erythropoietin-induced cardiac protection in mice. J Clin Invest 2010; 120:2016-29.

## 学会報告

### 学会（国内）

• 第8回日本心血管内分泌代謝学会・学術総会（宮崎：2004年11月25-26日）  
赤澤 宏、駒崎伸二、小室一成：「心臓における ErbB シグナルの機能解析」

• 第69回日本循環器学会総会・学術集会（横浜：2005年3月19-21日）  
Akazawa, H., Komazaki, S, Ito, K, Komuro, I  
Targeted expression of a dominant-negative EGFR in the heart causes progressive heart failure by disrupting mitochondrial integrity

Naito, AT, Akazawa, H., Komuro, I.

Phosphatidylinositol 3-kinase plays critical roles in early cardiomyogenesis by

regulating Wnt signaling

- ・ **第 13 回 William Ganz Symposim (秋田 : 2005 年 4 月 16 日)**  
赤澤 宏 : 「心不全における心筋オートファジーの病因的役割」
- ・ **第 42 回日本臨床分子医学会学術集会 (京都 : 2005 年 7 月 22-23 日)**  
赤澤 宏、伊藤 薫、駒崎伸二、小室一成 : 「ErbB シグナルの心臓における機能解析と心不全治療への応用」
- ・ **第 10 回循環調節因子研究会 (東京 : 2005 年 8 月 27-28 日)**  
赤澤 宏、伊藤 薫、須田憲男、小川 涉、春日雅人、小室一成 : 「心筋における PDK-1 の役割」
- ・ **第 9 回 Molecular Cardiovascular Conference (小樽 : 2005 年 8 月 26-28 日)**  
Naito, AT, Akazawa, H, Kikuchi, A, Shiojima, I, Komuro, I.  
Stage-specific role of Wnt proteins on cardiomyocyte differentiation
- ・ **第 9 回日本心不全学会学術集会 (下関 : 2005 年 10 月 20-22 日)**  
シンポジウム 1. Signaling Pathway and New Therapeutic Targets in Cardiovascular Diseases  
Akazawa, H, Ito, K, Komazaki, S, Komuro, I.  
ErbB signaling in the regulation of cardiac homeostasis
- ・ **第 22 回国際心臓研究学会日本部会総会 (大阪 : 2005 年 12 月 15-17 日)**  
パネルディスカッション. 心不全、虚血に關与する心筋細胞死の形態は？  
Akazawa, H, Ito, K, Komazaki, S, Komuro, I.  
Autophagy in cardiomyocytes: A double-edged sword
- ・ **第 6 回 金沢医科大学総合医学研究所定期勉強会 (金沢 : 2006 年 2 月 3 日)**  
赤澤 宏 : 「心不全における心筋オートファジーの病因的役割」
- ・ **第 70 回日本循環器学会総会・学術集会 (名古屋 : 2006 年 3 月 24-26 日)**  
Symposium; Molecular Mechanism of Hypertensive Heart Failure

Akazawa, H, Qin, Y, Yasuda, N, Zou, Y, Komuro, I.

Actions on angiotensin II receptor by angiotensin II, mechanical stress, and inverse agonists

Ito, K, Akazawa, H, Tamagawa, M, Suda, N, Ogawa, W, Kasuga, M, Nakaya, H, Komuro, I.

PDK-1 is required for regulation of cell size and  $\beta$ -adrenergic response in the hearts

Yasuda, N, Qin, Y, Akazawa, H, Zou, Y, Takano, H, Komuro, I.

Different aspects of AT1 receptor blockers in showing inverse agonist activity

- ・ 第1回日本心臓財団・ノバルティス循環器分子細胞研究助成・研究成果発表会（東京：2006年7月29日）

赤澤 宏、康田典鷹、秦 穎潔、三浦伸一郎、小室一成：「メカニカルストレスによるアンジオテンシン II 受容体活性化機構の解明と創薬への応用」

- ・ 第1回 Vascular Biology Innovation Conference（東京：2005年8月19-20日）

赤澤 宏、廖 千恵、小松雅明、田中啓二、小室一成：「心筋細胞におけるオートファジーの病態生理学的意義の解明」

- ・ 学術講演会（岡山：2006年9月29日）

赤澤 宏：「アンジオテンシン II 受容体の新たな活性化機構」

- ・ 第43回日本臨床分子学会学術集会（札幌：2006年7月20-21日）

康田典鷹、赤澤 宏、秦 穎潔、小室一成：「ARB におけるインバースアゴニスト活性の分子機序」

- ・ 第10回 Molecular Cardiovascular Conference（小樽：2006年9月8-10日）

秦 穎潔、康田典鷹、赤澤 宏、小室一成：「ARB におけるインバースアゴニスト活性の分子機序」

Ito, K, Akazawa, H, Tamagawa, M, Suda, N, Ogawa, W, Kasuga, M, Nakaya, H, Komuro, I.

PDK-1 is required for regulation of cell size and  $\beta$ -adrenergic response in the hearts

・ **第 10 回日本心不全学会学術集会（東京：2006 年 10 月 13-15 日）**

パネルディスカッション: New Aspects of AT<sub>1</sub> Receptor

Akazawa, H, Yasuda, N, Qin, Y, Li, Z, Zou, Y, Komuro, I.

Structural basis of inverse agonist activity of AT<sub>1</sub> receptor blockers

Ito, K, Akazawa, H, Tamagawa, M, Suda, N, Ogawa, W, Kasuga, M, Nakaya, H, Komuro, I.

PDK-1 plays essential roles in the regulation of cell size, beta-adrenergic response and cell survival in the heart

・ **第 28 回心筋生検研究会（大阪：2006 年 11 月 24-25 日）**

赤澤 宏、廖 千恵、工藤陽子、小室一成：「心筋細胞変性・細胞死におけるオートファジーの役割」

・ **第 23 回国際心臓研究学会日本部会総会（千葉：2006 年 12 月 1 - 2 日）**

シンポジウム: Molecular Mechanisms of Heart Failure

Akazawa, H, Liao, CH, Kudo, K, Komuro, I.

The role of autophagy in life and death of cardiomyocytes

Ito, K, Akazawa, H, Tamagawa, M, Suda, N, Ogawa, W, Kasuga, M, Nakaya, H, Komuro, I.

PDK-1 plays a crucial role in cell size regulation,  $\beta$ -adrenergic response and cell survival in the heart

Yasuda, N, Akazawa, H, Qin, Y, Li, Z, Zou, Y, Komuro, I.

The carboxyl group of candesartan contributes to the potent inverse agonist activity and insurmountable inhibition of candesartan

- ・ 第1回 Hypertension Expert Meeting (東京：2007年2月3日)  
 赤澤 宏：「インバースアゴニストによるアンジオテンシン II 受容体活性抑制の分子機構」
- ・ 第1回 Cardio-Diabetes 研究会 (沖縄：2007年3月3-4日)  
 赤澤 宏、康田典鷹、秦 穎潔、三浦伸一郎、小室一成：「アンジオテンシン II 受容体による mechanotransduction の分子機構」
- ・ 第71回日本循環器学会総会・学術集会 (神戸：2007年3月15-17日)  
 Ito, K, Akazawa, H, Tamagawa, M, Suda, N, Ogawa, W, Kasuga, M, Nakaya, H, Komuro, I.  
 PDK-1 plays essential roles in cell size regulation,  $\beta$ -adrenergic response and cell survival in the heart
- ・ Expert Meeting 2007 (東京：2007年4月21日)  
 赤澤 宏：「Renin-Angiotensin-Aldosterone System の新展開」
- ・ ARB フォーラム 2007 in Sendai (仙台：2007年5月18日)  
 赤澤 宏：「インバースアゴニストによるアンジオテンシン II 受容体活性の抑制機構」
- ・ 第44回日本臨床分子医学会学術集会 (和歌山：2007年7月20-21日)  
 康田 典鷹、赤澤 宏、三浦 伸一郎、秦 穎潔、伊藤 薫、工藤 陽子、廖千恵、朔 啓二郎、小室一成：「インバースアゴニストによる AT<sub>1</sub> 受容体の活性抑制機構」
- ・ Recent Advances in Clinical Cardiology (名古屋：2007年7月26日)  
 赤澤 宏：「慢性心不全の分子メカニズム」
- ・ 第2回 Vascular Biology Innovation Conference (東京：2007年8月25-26日)

赤澤 宏、康田典鷹、秦 穎潔、三浦伸一郎、小室一成：「アンジオテンシン II 受容体による mechanotransduction の分子機構」

- ・ Evolving Concept Team-Tokyo -心血管疾患と RAA 系- (東京：2007 年 9 月 6 日)

赤澤 宏：「メカニカルストレスによるアンジオテンシン II 受容体活性化の分子機構」

- ・ 第 17 回東京高血圧研究会 (東京：2007 年 9 月 8 日)

赤澤 宏、康田典鷹、秦 穎潔、三浦伸一郎、小室一成：「The Mechanosensitive Angiotensin II type 1 Receptor」

- ・ 第 11 回日本心不全学会学術集会 (千葉：2007 年 9 月 9 -10 日)

シンポジウム「心不全における分子メカニズムの解明」

Akazawa, H, Komuro, I.

Autophagy in heart failure: friend or foe?

康田典鷹、赤澤 宏、三浦伸一郎、秦 穎潔、伊藤 薫、朔啓二郎、小室一成  
Molecular mechanism of angiotensin II type 1 receptor blocker as an inverse agonist

- ・ 第 11 回 Molecular Cardiovascular Conference (小樽：2007 年 9 月 14-16 日)

工藤陽子、赤澤 宏、小室一成： PDK-1 plays essential roles in cell size regulation,  $\beta$ -adrenergic response and cell survival in the heart

廖 千恵、康田典鷹、三浦伸一郎、赤澤 宏、秦 穎潔、朔 啓二郎、小室一成：「インバースアゴニストによる AT<sub>1</sub> 受容体の活性抑制機構」

- ・ 第 19 回循環器基礎研究会 (千葉：2007 年 9 月 22 日)

秦 穎潔、康田典鷹、赤澤 宏、小室一成：「アンジオテンシン II 受容体阻害薬におけるインバースアゴニスト活性の構造機能解析」



- ・ 東京大学腎臓内科リサーチカンファ（東京：2007年9月25日）  
赤澤 宏：「アンジオテンシン II 受容体によるメカニカルストレスの受容機構」
- ・ 第30回日本高血圧学会総会（沖縄：2007年10月20-21日）  
 康田典鷹、赤澤 宏、三浦伸一郎、秦 穎潔、伊藤 薫、工藤陽子、廖 千恵、  
 鄒 雲増、朔啓二郎、小室一成：「Structural and molecular basis for  
 mechanosensation by angiotensin II type 1 receptor」
- ・ 第23回仙台心臓血管研究会（仙台：2008年1月23日）  
赤澤 宏：「メカニカルストレスによるアンジオテンシン II 受容体活性化の分子機構」
- ・ Cardiovascular Forum 2008（福岡：2008年2月21日）  
Akazawa, H  
 Inverse Agonist Activity of Olmesartan: Beyond Blood Pressure Lowering
- ・ 心血管病治療 Update2008（高松：2008年2月29日）  
赤澤 宏：「ARBの新展開 -インバースアゴニスト活性と臓器保護-」
- ・ 第1回生活習慣病の転写・シグナルネットワーク研究会（鎌倉：2008年3月22日）  
 Ito, K, Akazawa, H, Tamagawa, M, Nakaya, H, Komuro, I.  
 Essential roles of PDK1 in the regulation of  $\beta$ -adrenergic response and cell survival in the hearts
- ・ 日本循環器学会学術集会（福岡：2008年3月28-30日）  
Akazawa, H, Kudo, H, Liao, CH, Ito, K, Yasuda, N, Qin, Y, Komuro, I.  
 Atg7 is essential for starvation-induced and constitutive autophagy in the hearts

Yasuda, N, Miura, S, Akazawa, H, Qin, Y, Tanaka, T, Ito, K, Liao, CH, Kudo, Y, Saku, K, Komuro, I.  
 Molecular and structural basis for mechanical stress-induced activation of AT<sub>1</sub>

receptor

Ito, K, Akazawa, H, Okada, S, Tamagawa, M, Fukuzaki, K, Yasuda, N, Qin, Y, Kudo, Y, Liao, CH, Nakaya, H, Komuro, I.

Crucial roles of PDK1 in the regulation of  $\beta$ -adrenergic response and cell survival in the hearts

・ 第 5 回 GPCR 研究会 (東京 : 2008 年 5 月 9 日)

赤澤 宏 : 「インバースアゴニストによるアンジオテンシン II 受容体活性の抑制機構」

・ 学術講演会 (金沢 : 2008 年 5 月 30 日)

赤澤 宏 : 「カンデサルタンの構造特性とインバースアゴニスト活性」

・ Hypertension Expert Meeting in Chiba (千葉 : 2008 年 7 月 1 日)

赤澤 宏 : 「心肥大の形成機序とインバースアゴニスト」

・ Vascular Medicine 学術講演会 (横浜 : 2008 年 8 月 8 日)

赤澤 宏 : 「ARB の臓器保護作用とインバースアゴニスト活性」

・ 第 12 回 Molecular Cardiovascular Conference (小樽 : 2008 年 9 月 5-7 日)

康田典鷹、赤澤 宏、三浦伸一郎、福原茂朋、伊藤 薫、坂本陽子、廖 千恵、望月直樹、小室一成 : 「Membrane Stretch による  $AT_1$  受容体活性化機構」

伊藤 薫、赤澤 宏、玉川正次、康田典鷹、坂本陽子、廖 千恵、小川 涉、春日雅人、中谷晴昭、小室一成 : 「PDK1 は心筋での 受容体反応と細胞生存に必須である」

・ 第 31 回日本高血圧学会総会 (札幌 : 2008 年 10 月 9-11 日)

山本里恵、赤澤 宏、秦 穎潔、小室一成 : 「アンジオテンシン II 受容体シグナルの摂食における役割」

- ・ **第 12 回日本心不全学会学術集会（東京：2008 年 10 月 16-18 日）**  
 シンポジウム「遺伝子改変マウスを用いた心不全・心肥大の病態解明」  
Akazawa, H, Ito, K, Komuro, I.  
 Homeostatic role of PDK-1 in the regulation of  $\beta$ -adrenergic response and cell survival in the hearts
- ・ **第 12 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会（熊本：2008 年 11 月 28-29 日）**  
 山本里恵、赤澤 宏、秦 穎潔、小室一成。「摂食調節におけるアンジオテンシン II 受容体シグナルの役割」
- ・ **第 14 回アンジオテンシンカンファレンス（東京：2009 年 2 月 14 日）**  
 山本里恵、赤澤 宏、小笹由香子、秦 穎潔、小室一成。「アンジオテンシン II 受容体シグナルによる摂食調節機構」
- ・ **17th Asian Pacific Congress of Cardiology.** (Kyoto, Japan. May 20-23, 2009)  
Oka T, Takano H, Molkentin JD, Komuro I. Periostin, extracellular matrix protein, plays a critical role in cardiac hypertrophy and ventricular remodeling.
- ・ **第 10 回関東心・血管フォーラム（群馬：2009 年 5 月 30 日）**  
岡 亨。「負荷心筋における血管新生の制御と心筋細胞の役割について」
- ・ **Basic Cardiovascular Sciences Conference 2009- Molecular Mechanisms of Cardiovascular Disease.** ( Lake Las Vegas, Nevada, USA. July 20-23, 2009 ) Harafuji T, Oka T, Takano H, Komuro I. Distribution of the myocardial ischemia/hypoxia affects diastolic function of the hypertrophied heart.
- ・ **第 32 回日本高血圧学会総会（滋賀：2009 年 3 月 30 日～10 月 2 日）**  
 原藤稔之、岡亨、高野博之、小室一成。「食塩感受性 Dahl ラットにおける拡張不全の発症機序の検討」
- ・ **第 107 回日本内科学会総会・講演会（東京：2010 年 4 月 9-11 日）**  
森谷純治、南野徹、館野馨、横山真隆、小室一成。「末梢血単核球細胞を用い

た重症下肢虚血に対する血管再生治療の長期予後に関する検討」

- **International Society for Heart Research 2010 World Congress (May13-16, 2010 Kyoto, Japan)**

Junji Moriya, Tohru Minamino, Issei Komuro. “An axon-guiding molecule semaphorin3E negatively regulates angiogenesis by suppressing the VEGF signaling pathway. “

- **The 11th US-Japan-Asia Dialogue on Cardiovascular Diseases and Young Investigator Competition (August 21, 2010 Tokyo)**

Junji Moriya, Kaoru Tateno, Tohru Minamino, Masataka Yokoyama, Issei Komuro. “Long-term outcome of therapeutic neovascularization using peripheral blood mononuclear cells for limb ischemia”

- **第33回日本高血圧学会総会（福岡：2010年10月15-17日）**

森谷純治、南野徹、小室一成．「血管新生抑制因子を標的とした次世代の血管再生治療および代謝性疾患治療の開発」

## 国際学会

- **American Heart Association; Scientific Sessions 2004. (November 7-10, 2004, New Orleans, USA)**

Akazawa, H, Kudoh, S, Komuro, I.

Targeted expression of a dominant-negative EGFR in the heart elicits an essential role of ErbB signaling in normal cardiac function

- **Gordon Research Conference on Autophagy in Stress, Development and Diseases (April 24-29, 2005, Il Ciocco, Italy)**

Akazawa, H, Komazaki, S, Kudoh, S, Komuro, I.

A pathogenic role of autophagic cardiomyocyte death in experimentally induced heart failure in mice

- **1<sup>st</sup> AHA Investigator Meeting (November 14, 2005, Dallas, USA)**

Akazawa, H.

Inverse agonist activities of ARBs

- **Gordon Research Conference on Angiotensin (September 10-15, 2006, Aussois, France)**

Akazawa, H, Yasuda, N, Qin, Y, Zou, Y, Komuro, I.

Molecular basis of inverse agonist activity of AT<sub>1</sub> receptor blockers

- **The 21th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (October 15-19, 2006, Fukuoka)**

Yasuda, N, Akazawa, H, Qin, Y, Li, Z, Zou, Y Komuro, I.

Structural and functional analysis of olmesartan as an inverse agonist for angiotensin II type 1 receptor

- **American Heart Association; Scientific Sessions 2006. (November 12-15, 2006, Chicago, USA)**

Ito H, Akazawa, H, Tamagawa, M, Suda, N, Ogawa, W, Kasuga, M, Nakaya, H, Komuro, I.

PDK-1 is required for regulation of cell size, beta-adrenergic response and cell survival in the heart.

- **Keystone Symposia, Molecular Pathways in Cardiac Development and Disease. (Jan 22-27, 2007, Colorado, USA)**

Yasuda, N, Akazawa, H, Qin, Y, Ito, K, Zou, Y, Komuro, I.

Structural and functional analysis of candesartan as an inverse agonist for angiotensin II type 1 receptor

- **International Society for Heart Research XIX World Congress (June 22-26, 2007, Bologna, Italy)**

Akazawa, H, Liao, CH, Kudo, K, Kudoh, S, Komuro, I.

Essential roles of constitutive autophagy in quality control of proteins in the hearts

Qin, Y, Yasuda, N, Akazawa, H, Li, Z, Komuro, I.

Structural and functional analysis of Olmesartan as an inverse agonist for AT<sub>1</sub>

receptor

- **American Heart Association; Scientific Sessions 2007. (November 3-7, 2007, Orlando, USA)**

Akazawa, H, Liao, CH, Kudo, Y, Ito, K, Yasuda, N, Qin, Y, Kudoh, Y, Komuro, I.

Essential roles of Atg7 in starvation-induced and constitutive autophagy in the hearts

Ito, K, Akazawa, H, Yasuda, N, Kudo, Y, Qin, Y, Liao, CH, Nakaya, H, Komuro, I.

Essential roles of PDK-1 in the regulation of  $\beta$ -Adrenergic response and cell Survival in the hearts

Yasuda, N, Akazawa, H, Miura, S, Qin, Y, Ito, K, Kudo, K, Liao, CH, Zou, Y, Saku, K, Komuro, I.

Molecular mechanism of inverse agonism in mechanical stress-induced activation of angiotensin II type 1 receptor

- **Keystone Symposium on GPCRs (May 18-23, 2008, Killarney, Ireland)**

Akazawa, H, Yasuda, N, Miura, S, Tanaka, T, Qin, Y, Kudoh, S, Komuro, I.

Conformational switch of angiotensin II type 1 receptor underlying mechanical stress-induced activation

- **American Heart Association Basic Cardiovascular Science Conference 2008 (July 28-31, 2008, Keystone, USA)**

Ito, K, Akazawa, H, Tamagawa, M, Ogawa, W, Kasuga, M, Nakaya, H, Komuro, I.

PDK-1 is required for  $\beta$ -adrenergic response and cell survival in the hearts

Yasuda, N, Akazawa, H, Miura, S, Qin, Y, Ito, K, Kudo, Y, Liao, CH, Zou, Y, Saku, K, Komuro, I.

Molecular and structural basis for mechanical stress-induced activation of angiotensin II type 1 receptor

- **American Heart Association; Scientific Sessions 2008. (November 9-12, 2008, New Orleans, USA)**

Ito, K, Akazawa, H, Tamagawa, M, Ogawa, W, Kasuga, M, Nakaya, H, Komuro, I.  
PDK1 plays crucial roles in  $\beta$ -adrenergic response and cell survival in the heart

- **International Vascular Biology Meeting 2010 (June 20-24, 2010, Los Angeles, USA)**

Junji Moriya, Tohru Minamino, Issei Komuro. “A pathological role of Semaphorin3E/PlexinD1 in impaired angiogenesis of diabetes”

- **Cardiovascular and Diabetes Mellitus Research Seminar in BWH. (September 29, 2010, Boston, USA)**

Junji Moriya. “Establishment of a novel strategy for therapeutic angiogenesis targeting.