

Title	心臓拡張機能制御の解明および生体内拡張機能可視化の確立
Sub Title	Diastolic dysfunction caused by titin mutation
Author	牧野, 伸司(Makino, Shinji) 山岸, 敬幸(Yamagishi, Hiroyuki) 有村, 卓朗(Arimura, Takuro)
Publisher	
Publication year	2016
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2015.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>拡張不全の予後を改善する治療方法はない。我々はメダカ変異体スクリーニングから、心臓拡張機能異常を示す突然変異体を樹立した。ポジショナルクローニング法により、メダカ変異体はTitin遺伝子(TTN)に点変異があることを発見した。変異部位はMuscle Ring Finger(MURF)結合部位であった。メダカ変異体ではTTNとMURF結合増強により、柔軟なTTN isoformのコピキチン化による分解で、固いTTN isoformへの変化が観察された。メダカ拡張不全変異体と拡張不全を示す家族性心筋症のを用いて、TTNとMURF結合・解離による拡張不全発症の機序解明を行った。</p> <p>Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a hereditary disease characterized by cardiac hypertrophy with diastolic dysfunction. We generated a cardiovascular-mutant medaka fish non-spring heart (nsh), which showed diastolic dysfunction and hypertrophic myocardium. The nsh had expressed pathologically stiffer titin isoforms. The nsh heterozygotes showed M-line disassembly. Positional cloning revealed a missense mutation in an immunoglobulin domain located in the M-line-A-band transition zone of titin. Screening of mutations in 96 unrelated patients with familial HCM, who had no previously implicated mutations in known sarcomeric gene candidates, identified two mutations in Ig domains close to the M-line region of titin. The mutations found in both medaka fish and in familial HCM increased binding of titin to MURF1 and enhanced titin degradation by ubiquitination. These findings implicate an impaired interaction between titin and MURF1 as a novel mechanism underlying the pathogenesis of HCM.</p>
Notes	研究種目：基盤研究(B)(一般) 研究期間：2012～2015 課題番号：24390201 研究分野：循環器内科
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_24390201seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 2 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24390201

研究課題名(和文) 心臓拡張機能制御の解明および生体内拡張機能可視化の確立

研究課題名(英文) Diastolic dysfunction caused by titin mutation

研究代表者

牧野 伸司 (Makino, Shinji)

慶應義塾大学・医学部・准教授

研究者番号：20306707

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：拡張不全の予後を改善する治療方法はない。我々はメダカ変異体スクリーニングから、心臓拡張機能異常を示す突然変異体を樹立した。ポジショナルクローニング法により、メダカ変異体はTitin遺伝子(TTN)に点変異があることを発見した。変異部位はMuscle Ring Finger (MURF) 結合部位であった。メダカ変異体ではTTNとMURF結合増強により、柔軟なTTN isoformのコピキチン化による分解で、固いTTN isoformへの変化が観察された。メダカ拡張不全変異体と拡張不全を示す家族性心筋症のを用いて、TTNとMURF結合・解離による拡張不全発症の機序解明を行った。

研究成果の概要(英文)：Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a hereditary disease characterized by cardiac hypertrophy with diastolic dysfunction. We generated a cardiovascular-mutant medaka fish non-spring heart (nsh), which showed diastolic dysfunction and hypertrophic myocardium. The nsh had expressed pathologically stiffer titin isoforms. The nsh heterozygotes showed M-line disassembly. Positional cloning revealed a missense mutation in an immunoglobulin domain located in the M-line-A-band transition zone of titin. Screening of mutations in 96 unrelated patients with familial HCM, who had no previously implicated mutations in known sarcomeric gene candidates, identified two mutations in Ig domains close to the M-line region of titin. The mutations found in both medaka fish and in familial HCM increased binding of titin to MURF1 and enhanced titin degradation by ubiquitination. These findings implicate an impaired interaction between titin and MURF1 as a novel mechanism underlying the pathogenesis of HCM.

研究分野：循環器内科

キーワード：家族性心筋症 拡張不全 メダカ変異体

1. 研究開始当初の背景

我が国における心不全患者は160万人と言われ、人口の高齢化とともに、その数は年々増加の一途をたどっており、心臓拡張不全に対する新たな治療法確立が急務となっている。駆出率が低下した収縮不全でも、予後を規定している重要な要素の1つが拡張機能で、収縮不全の発症前段階には拡張不全は必発である。拡張不全は、発症の原因病態解明がなされていないため、創薬目標が明確になっておらず、複数の大規模臨床研究でも予後を改善する治療法が確立していない。

2. 研究の目的

高齢者心不全の40%は、心収縮力が保たれているにもかかわらず心不全を発症する。これは拡張機能障害に基づくことから、拡張不全と呼ばれており、予後を改善する効果的な治療方法はない。我々はDNA点変異を誘発するアルキル化剤を用いたメダカ変異体スクリーニングから、心臓拡張機能異常を示す突然変異体(Non-Spring Heart: *nsh*)を樹立した。ポジショナルクローニング法により、*nsh*変異体はTitin遺伝子(TTN)に点変異があることを発見した。変異部位は筋特異的ユビキチンリガーゼであるMuscle Ring Finger (MURF)結合部位であった。*nsh*変異体ではTTNとMURF結合増強により、柔軟なTTN isoformのユビキチン化による分解で、固いTTN isoformへの変化が観察された。本研究では、メダカ拡張不全変異体と拡張不全を示す家族性心筋症、MURFノックアウトマウスを用いて、TTNとMURF結合・解離による拡張不全発症の機序解明を目的とした。

3. 研究の方法

研究代表者は、心拍動が固く柔軟性のない拡張を示す拡張機能異常を示すメダカ*nsh*変異体を樹立し、原因遺伝子TTNの変異部位同定を行った。小型魚類で発見された心臓の知見がヒト拡張不全の病態でも認められるかを調べるため、ヒト家族性肥大型心筋症の解析を進めた。さらに拡張機能調節の機序解明のために、ヒトや小型魚類にないMURF遺伝子ノックアウトマウスを用いた解析をおこなった。これらのメカニズムの解析と平行して、ナトリウム利尿ペプチド遺伝子プロモーターとcre-loxシステムを用いて、拡張機能正常時は赤色蛍光の心臓を示し、拡張機能低下時には緑色蛍光の心臓を示す、小型魚類生体内可視化システムを構築して、将来の創薬に向けた基盤を作ることを試みた。

4. 研究成果

どのような未知の生命現象も可視化することにより、その理解に格段の進歩をあたえ

る。心臓が外部から可視化できるメダカと、蛍光蛋白を用いたトランスジェニック魚を組み合わせ、体外から拡張機能評価が定量的に可能とした。心臓の機能に応じて蛍光蛋白の色を変えるシステムを確立することにより、再現性、経済性の観点からも圧倒的に秀でた研究システムを構築した。メダカゲノムの結果より、メダカとヒトの間は80%以上の遺伝子を共有していること、心筋サルコメアを構成する遺伝子では、95%以上のDNA配列がヒトとの間で保存されていることより、小型魚類を用いて得られた拡張機能の知見は、ヒトでも共通することがわかった。

本研究では、*nsh*変異体という拡張不全変異体を確立した。世界で最初のTTN M-line領域に点変異を持った動物モデル個体であることより、今後も成果を期待できる。さらに拡張不全を示すヒト肥大型心筋症家系で、96家系中2組という高率で同様の変異を発見した。TTNとMURF経路は心筋サルコメア内での拡張機能調節の中心を担っている可能性が予想された。現在まで心筋サルコメア内での伸展の情報が、核に伝わる機序は全く不明だったことが有効な治療法がないことの原因の一つだったと考えられる。本研究により解明される全く新しい機序は、拡張不全の創薬のターゲットになり、長期的な成果として創薬につながる可能性が高い。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計28件)

1. Maeda J, Kosaki K, Shiono J, Kouno K, Aeba R, Yamagishi H. Variable severity of cardiovascular phenotypes in patients with an early-onset form of Marfan syndrome harboring FBN1 mutations in exons 24-32. *Heart Vessels*. 2016 Jan 21 査読有
2. Fujita M, Sakabe M, Ioka T, Watanabe Y, Kinugasa-Katayama Y, Tsuchihashi T, Utset MF, Yamagishi H, Nakagawa O. Pharyngeal arch artery defects and lethal malformations of the aortic arch and its branches in mice deficient for the Hrt1/Hey1 transcription factor. *Mech Dev*. 2016 Feb;139:65-73. doi: 10.1016/j.mod.2015.11.002. Epub 2015 Nov 11. 査読有
3. Fanhchaksai K, Okada F, Nagai N, Pothacharoen P, Kongtawelert P, Hatano S, Makino S, Nakamura T and Watanabe H. Host stromal versican is essential for cancer-associated fibroblast function to inhibit cancer growth. *International Journal of Cancer*, 13 Aug 2015. 査読有
4. Kadota C, Arimura T, Hayashi T, Naruse TK, Kawai S, Kimura A. Screening of sarcomere gene mutations in young athletes with abnormal findings in electrocardiography: identification of a

- MYH7 mutation and MYBPC3 mutations. *J Hum Genet.* 2015 Oct;60(10):641-5. doi: 10.1038/jhg.2015.81. Epub 2015 Jul 16. 査読有
5. Ishikawa T, Jou CJ, Nogami A, Kowase S, Arrington CB, Barnett SM, Harrell DT, Arimura T, Tsuji Y, Kimura A, Makita N. Novel mutation in the α -myosin heavy chain gene is associated with sick sinus syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015 Apr;8(2):400-8. doi: 10.1161/CIRCEP.114.002534. Epub 2015 Feb 25. 査読有
 6. Tanaka A, Yuasa S, Mearini G, Egashira T, Seki T, Kodaira M, Kusumoto D, Kuroda Y, Okata S, Suzuki T, Inohara T, Arimura T, Makino S, Kimura K, Kimura A, Furukawa T, Carrier L, Node K, Fukuda K. Endothelin-1 induces myofibrillar disarray and contractile vector variability in hypertrophic cardiomyopathy-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *J Am Heart Assoc.* 2014 Nov 11; 3(6):e001263. 査読有
 7. Shiraishi I, Nishimura K, Sakaguchi H, Abe T, Kitano M, Kurosaki K, Kato H, Nakanishi T, Yamagishi H, Sagawa K, Ikeda Y, Morisaki T, Hoashi T, Kagisaki K, Ichikawa H. Acute rupture of chordae tendineae of the mitral valve in infants: a nationwide survey in Japan exploring a new syndrome. *Circulation.* 2014 Sep 23;130(13):1053-61. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008592. Epub 2014 Jul 25. 査読有
 8. Okada S, Suzuki Y, Arimura T, Kimura A, Narumi H, Hasegawa S. A novel de novo mutation of β -cardiac myosin heavy chain gene found in a twelve-year-old boy with hypertrophic cardiomyopathy. *J Genet.* 2014 Aug;93(2):557-60. No abstract available. 査読有
 9. Arita Y, Nakaoka Y, Matsunaga T, Kidoya H, Yamamizu K, Arima Y, Kataoka-Hashimoto T, Ikeoka K, Yasui T, Masaki T, Yamamoto K, Higuchi K, Park JS, Shirai M, Nishiyama K, Yamagishi H, Otsu K, Kurihara H, Minami T, Yamauchi-Takahara K, Koh GY, Mochizuki N, Takakura N, Sakata Y, Yamashita JK, Komuro I. Myocardium-derived angiotensin-converting enzyme 1 is essential for coronary vein formation in the developing heart. *Nat Commun.* 2014 Jul 29;5:4552. doi: 10.1038/ncomms5552. 査読有
 10. Muraoka N, Yamakawa H, Miyamoto K, Sadahiro T, Umei T, Isomi M, Nakashima H, Akiyama M, Wada R, Inagawa K, Nishiyama T, Kaneda R, Fukuda T, Takeda S, Tohyama S, Hashimoto H, Kawamura Y, Goshima N, Aeiba R, Yamagishi H, Fukuda K, Ieda M. MiR-133 promotes cardiac reprogramming by directly repressing Snai1 and silencing fibroblast signatures. *EMBO J.* 2014 Jul 17;33(14):1565-81. doi: 10.15252/embj.201387605. Epub 2014 Jun 11 査読有
 11. Egashira T, Makino S, Kunitomi A, Okada M, Maekawa Y, Fukuda K. Necessity for rule out coronary artery disease with the positive findings of 18F-FDG-PET in case of systemic sarcoidosis *Int J Cardiol.* 2014 Apr 1; 72(3):e401-2. 査読有
 12. Fukushima H, Mitsunashi T, Oto T, Sano Y, Kusano KF, Goto K, Okazaki M, Date H, Kojima Y, Yamagishi H, Takahashi T. Successful lung transplantation in a case with diffuse pulmonary arteriovenous malformations and hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Transplant.* 2013 Dec;13(12):3278-81. doi: 10.1111/ajt.12499. Epub 2013 Oct 24 査読有
 13. Arimura T, Takeya R, Ishikawa T, Yamano T, Matsuo A, Tatsumi T, Nomura T, Sumimoto H, Kimura A. Dilated cardiomyopathy-associated FHOD3 variant impairs the ability to induce activation of transcription factor serum response factor. *Circ J.* 2013;77(12):2990-6. Epub 2013 Oct 1. 査読有
 14. An J, Nakajima T, Shibata H, Arimura T, Yasunami M, Kimura A. A novel link of HLA locus to the regulation of immunity and infection: NFKBIL1 regulates alternative splicing of human immune-related genes and influenza virus M gene. *J Autoimmun.* 2013 Dec;47:25-33. doi: 10.1016/j.jaut.2013.07.010. Epub 2013 Aug 14. 査読有
 15. Arimura T, Onoue K, Takahashi-Tanaka Y, Ishikawa T, Kuwahara M, Setou M, Shigenobu S, Yamaguchi K, Bertrand AT, Machida N, Takayama K, Fukusato M, Tanaka R, Somekawa S, Nakano T, Yamane Y, Kuba K, Imai Y, Saito Y, Bonne G, Kimura A. Nuclear accumulation of androgen receptor in gender difference of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C mutations. *Cardiovasc Res.* 2013 Aug 1;99(3):382-94. doi: 10.1093/cvr/cvt106. Epub 2013 Apr 30 査読有
 16. Wada R, Muraoka N, Inagawa K, Yamakawa H, Miyamoto K, Sadahiro T, Umei T, Kaneda R, Suzuki T, Kamiya K, Tohyama S, Yuasa S, Kokaji K, Aeiba R, Yozu R, Yamagishi H, Kitamura T, Fukuda K, Ieda M. Induction of human cardiomyocyte-like cells from fibroblasts by defined factors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Jul 30;110(31):12667-72. doi:

- 10.1073/pnas.1304053110. Epub 2013 Jul 16. 査読有
17. Crocini C, Arimura T, Reischmann S, Eder A, Braren I, Hansen A, Eschenhagen T, Kimura A, Carrier L. Impact of ANKRD1 mutations associated with hypertrophic cardiomyopathy on contraction parameters of engineered heart tissue. *Basic Res Cardiol*. 2013 May;108(3):349. doi: 10.1007/s00395-013-0349-x. Epub 2013 Apr 10 査読有
 18. Effendi K, Yamazaki K, Mori T, Masugi Y, Makino S, Sakamoto M, Involvement of Hepatocellular Carcinoma Biomarker, Cyclase-Associated Protein 2 in Zebrafish Body Development and Cancer Progression, *Exp Cell Res*. 2013 Jan 1;319(1):35-44. 査読有
 19. Kojima K, Maeda J, Mikami S, Yamagishi H, Ide H, Hattori S, Takahashi T, Awazu M. Eosinophilic cystitis presented as a manifestation of hypereosinophilic syndrome: a case report and review of the literature. *Nephron Extra*. 2013 Jan;3(1):30-5. doi: 10.1159/000346713. Epub 2013 Feb 16. 査読有
 20. Ishikawa T, Takahashi N, Ohno S, Sakurada H, Nakamura K, On YK, Park JE, Makiyama T, Horie M, Arimura T, Makita N, **Kimura A**. Novel SCN3B mutation associated with brugada syndrome affects intracellular trafficking and function of Nav1.5. *Circ J*. 2013;77(4):959-67. Epub 2012 Dec 21. 査読有
 21. Ishikawa T, Sato A, Marcou CA, Tester DJ, Ackerman MJ, Crotti L, Schwartz PJ, On YK, Park JE, Nakamura K, Hiraoka M, Nakazawa K, Sakurada H, Arimura T, Makita N, **Kimura A**. A novel disease gene for Brugada syndrome: sarcolemmal membrane-associated protein gene mutations impair intracellular trafficking of hNav1.5. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Dec;5(6):1098-107. doi: 10.1161/CIRCEP.111.969972. Epub 2012 Oct 12. 査読有
 22. Sato A, Sakamoto N, Ando K, Kaneshiro T, Uekita H, Sugimoto K, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S, Sato M, Tamagawa K, Arimura T, **Kimura A**, Takeishi Y. Dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy caused by two different sarcomere mutations, treated with surgical left ventricular reconstruction and cardiac resynchronization therapy with a defibrillator. *Intern Med*. 2012;51(18):2559-64. Epub 2012 Sep 15. 査読有
 23. Nishiyama T, Kaneda R, Ono T, Tohyama S, Hashimoto H, Endo J, Tsuruta H, Yuasa S, Ieda M, Makino S, Fukuda K. miR-142-3p is essential for hematopoiesis and affects cardiac cell fate in zebrafish. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Sep 7, 755-761. 査読有
 24. Shinjoh M, Iketani O, Watanabe K, Shimojima N, Kudo M, Yamagishi H, Shimada H, Sugita K, Takahashi T, Mori T, Hasegawa N, Iwata S. Safety and efficacy of linezolid in 16 infants and children in Japan. *J Infect Chemother*. 2012 Aug;18(4):591-6. doi: 10.1007/s10156-012-0405-8. Epub 2012 Mar 31. 査読有
 25. Shibata S, Umei M, Kawahara H, Yano M, Makino S, Okano H Characterization of the RNA-binding protein Musashi1 in zebrafish. *Brain Research* 2012 Jun 26, 162-173. 査読有
 26. Purevjav E, Arimura T, Augustin S, Huby AC, Takagi K, Nunoda S, Kearney DL, Taylor MD, Terasaki F, Bos JM, Ommen SR, Shibata H, Takahashi M, Itoh-Satoh M, McKenna WJ, Murphy RT, Labeit S, Yamanaka Y, Machida N, Park JE, Alexander PM, Weintraub RG, Kitaura Y, Ackerman MJ, Kimura A, Towbin JA. Molecular basis for clinical heterogeneity in inherited cardiomyopathies due to myopalladin mutations. *Hum Mol Genet*. 2012 May 1;21(9):2039-53. doi: 10.1093/hmg/dds022. Epub 2012 Jan 27. 査読有
 27. Kodo K, Nishizawa T, Furutani M, Arai S, Ishihara K, Oda M, Makino S, Fukuda K, Takahashi T, Matsuoka R, Nakanishi T, Yamagishi H. Genetic analysis of essential cardiac transcription factors in 256 patients with non-syndromic congenital heart defects. *Circ J*. 2012; 76(7):1703-11. 査読有
 28. Otsuka H, Arimura T, Abe T, Kawai H, Aizawa Y, Kubo T, Kitaoka H, Nakamura H, Nakamura K, Okamoto H, Ichida F, Ayusawa M, Nunoda S, Isobe M, Matsuzaki M, Doi YL, Fukuda K, Sasaoka T, Izumi T, Ashizawa N, **Kimura A**. Prevalence and distribution of sarcomeric gene mutations in Japanese patients with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*. 2012;76(2):453-61. Epub 2011 Nov 23. 査読有
- [学会発表] (計 20 件)
1. Nishant Mittal, Keiichi Fukuda, Shinji Makino. Versican is essential for closed cardiovascular system. 日本循環器学会、2016年3月18-20日、仙台国際会議場(宮城県仙台市)
 2. Hirokazu Enomoto, Shinji Makino, Nishant Mittal, Akira Kudo, Keiichi

- Fukuda. Prolonged space flight induced alterations in the structure of Medaka cardiac muscle fibers and gene expression. アメリカ心臓病学会、2015年11月7-10日、オランダ(米国)
3. Nishant Mittal, Shinji Makino, Keiichi Fukuda. Versican secretion is required for vasculogenesis during embryonic development. Weinstein meeting on Cardiovascular Development. Weinstein cardiovascular meeting. 2015年4月30日-5月2日、ボストン(米国)
 4. Makino S, Proteoglycan is essential for developing closed circulatory system, The 79th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Plenary Session, 2015年4月24日 - 26日、大阪国際会議場(大阪府大阪市)
 5. 牧野伸司, Proteoglycan is Essential for Developing Closed Circulatory System, 日本循環器学会、2015年4月23-26日、大阪国際会議場(大阪府大阪市)
 6. 牧野伸司, 3次元構造をもった臓器・器官の再生医療を目指す、日本再生医療学会、2015年3月19-21日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
 7. 小田真由美、福田恵一、牧野伸司、細胞種特異的遺伝子 gene body 領域におけるDNA低メチル化と転写マシナリーの長期的相互作用の可能性、日本再生医療学会、2015年3月19日 - 21日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
 8. 牧野伸司、心臓血管形成とマトリックス、第14回日本再生医療学会、2015年3月19日 - 21日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
 9. 小田真由美、福田恵一、牧野伸司、Long-term interaction of gene body DNA hypomethylation and transcriptional activity of cell type-specific gene regulation in the development, 日本分子生物学会、2014年11月25日 - 27日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
 10. Hirokazu Enomoto, Shinji Makino, Keiichi Fukuda. Up Regulation of Autophagy in Hsp60 Mutant Heart is an Adaptive Response to Increased Oxidative Stress and Causes Cardiomyopathy. American Heart Association. 2014年11月15日-19日、Chicago, USA.
 11. Nishant Mittal, Sung Han Yoon, 榎本博一、藤田深里、工藤明、川上厚志、牧野伸司、福田恵一、Versican drives the morphogenesis of endothelial progenitor cells to form tubular structure during vasculogenesis. 第20回小型魚類研究会、2014年9月20日 - 21日、慶應義塾大学芝共立キャンパス(東京都港区)
 12. 榎本博一、牧野伸司、Nishant Mittal、木村彰典、福田恵一、Mutant Hsp60 increases ROS secretion in heart, 第20回小型魚類研究会、2014年9月20日 - 21日、慶應義塾大学芝共立キャンパス(東京都港区)
 13. S Hatano, S Makino, N Mittal, T Nakamura, and H Watanabe. Loss of Versican in Vascular Smooth Muscle Cells Causes Arterial Hypotension and Cardiac Hypertrophy. European Society of Cardiology(ESC) Congress. 2014年8月31日-9月3日、Barcelona, Spain.
 14. 小田真由美、福田恵一、牧野伸司、細胞種特異的遺伝子 gene body 領域におけるDNA脱メチル化と転写マシナリーの長期的な相互作用、高遠シンポジウム、2014年8月28日 - 29日、高遠さくらホテル(長野県伊那市)
 15. 幡野その子、牧野伸司、ミッター ニシヤント、中邨智之、木全弘治、渡辺秀人、The role of Versican in adult cardiovascular system, 第46回日本結合組織学会学術大会&第61回マトリックス研究会大会合同学術大会、2014年6月5日 - 7日、ウインクあいち(愛知県名古屋市)
 16. 小田真由美、福田恵一、牧野伸司、成熟細胞の細胞特異的遺伝子 gene body 領域における能動的DNA脱メチル化分子機構の関与、日本エピジェネティック研究会、2014年5月25日 - 27日、東京大学(東京都文京区)
 17. Sung Han Yoon, Nishant Mittal, Shinji Makino. Versican Secretion from Endocardium is Required for Chamber Formation via The Recruitment of Cardiac Progenitors. 日本循環器学会、2013年3月16日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
 18. 小田真由美、牧野伸司、榎本博一、八戸宏二郎、金田るり、湯浅慎介、福田恵一、心筋細胞特異的遺伝子のDNAメチル化状態はgene body 領域における転写とエピジェネティック状態の関与に影響を及ぼす、日本分子生物学会、2012年12月12日、福岡国際会議場(福岡県福岡市)
 19. Hirokazu Enomoto, Shinji Makino. Loss of Function of Heat Shock Protein 60 (hsp60) increases Susceptibility to Atrio-ventricular (AV) block. アメリカ心臓病学会、2012年11月3日 - 7日、Los Angeles, USA.
 20. Makino S, Higashikuse Y, Fukuda K.

Perturbation of the titin/MURF1 signaling complex is associated with hypertrophic cardiomyopathy in a fish model and in human patients.
Weinstein Cardiovascular Development Conference. 2012年5月2日 - 4日. Chicago, 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〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

牧野 伸司 (MAKINO SHINJI)
慶應義塾大学・医学部・特任准教授
研究者番号：20306707

(2) 研究分担者

山岸 敬幸 (YAMAGISHI TAKAYUKI)
慶應義塾大学・医学部・准教授
研究者番号：40255500

有村 卓朗 (ARIMURA TAKURO)
東京医科歯科大学・難治疾患研究所・助教
研究者番号：50342887
研究分担者期間：2012年度

(3) 連携研究者

なし