

## 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 24 年 6 月 15 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390251

研究課題名（和文）アデノシンによる心血管動態制御の解明と治療への応用に向けた基盤研究

研究課題名（英文） Research for the elucidation of the cardiovascular effect and application to treatment by adenosine

研究代表者北風 政史（KITAKAZE MASAFUMI）

独立行政法人国立循環器病研究センター・臨床研究部・部長

研究者番号：20294069

研究成果の概要（和文）：

アデノシンは虚血プレコンディショニングの中心作用物質であり、多岐にわたる心血管保護作用を有することが基礎研究で明らかにされている。しかし分子量のわずかなアデノシンの濃度測定の高感度が心血管制御機構解析の障害となっていた。我々は本研究により、LC-MS を利用した血中での高感度アデノシンの測定系確立に成功した。本測定系を用いて、各種実験モデルにおける血中および組織中アデノシンレベルの測定を行い、各種病態におけるアデノシンの心血管制御機構を明らかにした。さらに心不全患者の血液および心筋サンプルからアデノシン代謝関連遺伝子群の発現変化を明らかにすることで心不全治療にむけた臨床応用への基盤を確立した。また、コホートスタディでのアデノシン濃度測定を行い、アデノシンが心不全や糖尿病のマーカーとなりうることを明らかにした。このことより、心血管疾患において、アデノシンが重要な役割を果たすことが占められた。

研究成果の概要（英文）：

Adenosine is known to be a key regulatory molecule of cardioprotection. However, it has been difficult to demonstrate the molecular mechanisms for the cardiovascular protective mechanisms of adenosine. To solve this question, we have firstly established the highly-sensitive system of the measurements of plasma adenosine level using LC-MS. Secondly, we demonstrated the multiple cardiovascular protective mechanisms of adenosine in a variety of the pathophysiological condition by the measurement of adenosine levels in the blood and myocardial tissue samples. Moreover, the clarification of the alteration in gene expression levels in patients with heart failure implied that adenosine-related gene expression might modulate the pathophysiology of heart failure, and the addition of adenosine is a candidate for the treatment of heart failure. Fourthly, we showed that the plasma adenosine levels can be a marker of the severity of heart failure in the clinical study. Taken together, we need to focus on the adenosine metabolism in the pathophysiology of cardiovascular diseases via the present study.

交付決定額

（金額単位：円）

|         | 直接経費       | 間接経費      | 合計         |
|---------|------------|-----------|------------|
| 2009 年度 | 6,000,000  | 1,800,000 | 7,800,000  |
| 2010 年度 | 3,900,000  | 1,170,000 | 5,070,000  |
| 2011 年度 | 3,900,000  | 1,170,000 | 5,070,000  |
| 年度      |            |           |            |
| 年度      |            |           |            |
| 総計      | 13,800,000 | 4,140,000 | 17,940,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

## 1. 研究開始当初の背景

### 1. アデノシンの虚血心筋保護作用の多面性

初期の研究で、微小な血管障害も含めた虚血障害に対して、平滑筋を弛緩させることにより冠動脈血流量を増加させ、心筋虚血障害を改善することがアデノシンの生理作用であることが示された (Kitakaze M et al. *Circ. Res.* 1991)。アデノシンの生理作用が、その後特に注目されたのは、アデノシンが血管のみならず心臓そのものや神経、血球系細胞を介して総合的な心臓保護作用を発揮することが相次いで解明されたことによる。特に、虚血プレコンディショニングとよばれる短時間の虚血操作が、長時間虚血後の壊死形成を約 1/5 に縮小する現象にアデノシンが中心的役割を果たすことが示された (Liu et al. *Circulation* 1991, Kitakaze et al. *Circulation* 1993, Kitakaze et al. *JCI* 1994)。プレコンディショニング現象は現在、虚血障害を軽減する最も有効な方法と考えられており、その現象の中心作用物質であるアデノシンの重要性と治療への応用の可能性が強く認識された。また、一酸化窒素 (NO) による心筋保護作用もアデノシンの産生増加作用によることが報告され、アデノシンが虚血心保護作用の最も重要な作用物質のひとつであることが明らかになっている。

### 2. アデノシンの非虚血心筋に対する保護作用

さらに、アデノシンはレニン-アンジオテンシン II 産生、サイトカイン産生、 $\beta$ アドレナリン受容体刺激など慢性心不全増悪因子を抑制することから、アデノシンが単に虚血心筋保護効果にとどまらず、虚血性・非虚血性に限らず慢性心不全の全般の、多岐にわたる病原因子を抑制し、病態を改善することが期待されている。また、アデノシンは VEGF、NO 合成酵素を誘導し、逆にエンドセリン合成酵素を抑制するため、心臓・冠血管リモデリングに対しても良好な効果を及ぼすことが考えられる。このようにアデノシンの役割は多岐にわたり、各作用が全て心血管保護効果をもたらすことが報告されている。

このような一連のアデノシン研究の中で、研究代表者は初期からその心筋保護作用に注目し、虚血障害のみならず心不全においてアデノシンがいかに産生され、いかにその作用を発揮するかを、継続して検討してきた。アデノシン関連の論文は 20 年間で 87 編報告しており、特にアデノシンの心臓での産生に最

も重要である 5'-nucleotidase に関しては、生化学的解析から生理学的、組織学的、遺伝学的な解析も詳細にすすめ、アデノシンの産生とその作用メカニズムを明らかにしてきた。

### 3. アデノシン研究に残された課題

しかし、アデノシン代謝酵素やアデノシン受容体欠損マウス等の解析をしても、アデノシンの多彩な作用を十分に説明できてはいない。特定の代謝酵素の作用を抑制したり、アデノシンと各受容体のカイネティクスを生体外で解析しても、分子量が 267 で極めて血中半減期が短いこの分子の生体内での生理作用を推測しにくいことがその一因と考えられている。

心臓のみならず、脳に対してもアデノシンの保護作用は顕著である。しかしアデノシンの臨床応用等が現実化しつつある中で、アデノシンの血中動態を正しく捕らえ、その生理作用部位を正確に捉えることが必須と考える。とくに ATP $\rightarrow$ ADP $\rightarrow$ AMP からアデノシン、そしてアデノシン $\rightarrow$ イノシン $\rightarrow$ ヒポキサンチンへといたる代謝回転が明らかになれば、臓器障害の指標になるばかりでなく、アデノシンおよびその受容体刺激剤、阻害剤をいかにこれらの障害の治療に使用できるかが明確になると期待される。現在、アデノシンの濃度測定は蛍光検出器を用いた高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いているが感度が低く、定量性に乏しい上、多検体の解析には不向きであった。

## 2. 研究の目的

心臓はエネルギー消費の最も大きい臓器であるため、心臓の酸素摂取は他の臓器に比べ、量的余裕が少ない。そのため狭心症など心臓への血液供給が制限される状態や、高血圧・代謝疾患などに伴い心臓に負荷がかかる状態では、容易に虚血状態に陥り心不全となる。これらの心臓への酸素供給をつかさどる冠微小血管に対して、強力な血管拡張作用のみならず血管保護作用を発揮するのがアデノシンである。ATP の分解産物であるアデノシンは、さまざまな心臓負荷の状態において心筋から大量に産生される。産生されたアデノシンは冠動脈血流を増加させるだけでなく、神経、心筋、内皮細胞、血球細胞など多くの組織に存在する受容体を介して、さまざまな生理作用を発揮して臓器障害を軽減する。アデノシンの生理作用は、心臓に設けら

れた最も強力な防御機転であることが本研究代表者を中心とした多くの研究者により裏付けられている(Kitakaze M. Cardiovasc Res, 1993 review)。しかし、分子量のわずかなアデノシンの濃度測定の高感度・高精度の測定法の確立し、アデノシンの多彩な心血管制御機構の解明と治療への応用を探索することを目的とした。

そこで、本研究では、アデノシン濃度の高精度・高感度の測定法を確立し、アデノシンの多彩な心血管制御機構の解明と治療への応用を探索することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### ① 高感度血中及び組織中アデノシン測定法の確立

##### 1) 組織および血中からのアデノシン標品の抽出

アデノシンの正確で鋭敏な定量解析を行うためにはサンプル調整初期の段階でのアデノシンの分解をいかに抑制するかが重要である。現在までもさまざまなアデノシン代謝酵素の阻害剤などの配合により、かなりその分解を抑制することができるようになった。しかし、コントロール標品として外部から組織抽出液あるいは血液に加えたアデノシンにおいても分解によると思われる測定値との乖離がまだ存在する。そこで本研究では、これまでのアデノシン分解系の生化学的解析から得られた知見をもとに、アデノシン代謝阻害剤の組み合わせの検討、血液組織サンプル採取時のそれらの阻害剤との配合法の改善、除蛋白の条件を複数検討することより HPLC あるいは LC/MS にいたるまでのアデノシンの分解を抑制する条件検討を行う。実際には、アデノシンの流出を伴うと考えられるイヌ虚血心モデルにおいて、冠動脈からの採血を行いアデノシン濃度の測定を行う。虚血心において、冠血管や心筋細胞から産生されるアデノシンは、赤血球への取り込みやアデノシン代謝酵素の影響を受け、短時間で濃度が低下する。そこでまず、赤血球への取り込みを抑制する目的で、ジピリダモール溶液を注入したシリンジで血液を採取し、アデノシン分解酵素阻害剤であるアデノシンデアミナーゼ阻害剤と EDTA 溶液があらかじめ注入されている採血管に直ちに注入する。本研究では、真空採血管を用いる健診レベルでの応用も考え、採血時にジピリダモールを用いずに、良好なサンプルを得られる方法も検討する。

##### 2) LC/MS を利用したアデノシンの高感度測定法の開発

本研究では従来の測定法に加え、LC/MS によるアデノシン濃度測定法の開発も行う。

これまでも他の多くの低分子量物質と同時にアデノシンのピークも検出できたという報告は存在するが、その測定値は従来の測定法とかなりの差があるうえ、データ間のばらつきも多かった。そこでアデノシンに特化した LC/MS の条件を検討する。

#### ② ヒト血中アデノシン濃度と心筋および血液サンプルを用いたアデノシン関連遺伝子発現レベルおよび遺伝子多型の関連の検討

血中アデノシン濃度は多くのアデノシン合成酵素、分解酵素等の複雑な代謝経路により調整されている。生理的状態あるいは病的状態でのアデノシンの血中濃度調節におけるこれらの遺伝子の重要性は明らかである。本研究では血中アデノシン濃度の測定と同時に、アデノシン関連遺伝子群の発現解析結果を関連づけることにより病態との関連性を明らかにする。そのために正常人、あるいは拡張型心筋症、虚血性心筋症、肥大型心筋症、弁膜性心不全の患者にインフォームドコンセントを行ったうえ、心筋組織および血液サンプルを収集する。心筋はバイオプシーまたは手術時に摘出する。得られた心筋および血液から RNA を抽出し、血液からはゲノム DNA を抽出する。心筋および血液中のアデノシン関連遺伝子の発現レベルをジーンチップまたは定量 PCR にて検討する。

#### ③ 各種実験モデルにおけるアデノシンの心保護作用の検討

マウス圧負荷、ラット心筋梗塞モデル、イヌ低冠灌流(狭心症)モデルにおいて血中および組織中のアデノシン濃度の測定と並行して、アデノシンの心保護作用メカニズムを解明する。さらに、アデノシン産生酵素およびアデノシンの各受容体の遺伝子改変マウスをすでに所有するため、それらを含めた心疾患モデルにおけるアデノシンの動態を合わせて検討する。

#### ④ コホートスタディでのアデノシン濃度測定

研究代表者は佐賀県有田町において長年にわたり住民健診・心血管の精密検査を合わせたコホートスタディを行っている。このなかで住民のインフォームドコンセントを得て血中の各種指標やアデノシンの濃度測定を行うことが可能である。そこでこれらの健診結果、心エコーなどの循環器動態指標などとともにアデノシンの濃度を測定し心血管・脳疾患発症や予後との関連を解析する。

### 4. 研究成果

#### ① 高感度血中及び組織中アデノシン測定法の確立

## 1) 組織および血中からのアデノシン標品の抽出

アデノシンの流出を伴うと考えられるイヌ虚血心モデルにおいて、冠静脈からの採血を行いアデノシン濃度の測定を行った。アデノシンは赤血球への取り込みと分解により、処理が不十分な場合、測定結果の低下が認められる。今回の検討で、0.1%ジピリダモール溶液(0.1mL)を注入したシリンジで血液を1mL採取し、アデノシン分解酵素阻害剤であるアデノシンデアミナーゼ阻害液(2'-デオキシコホルマイシン 0.1mg/mL)を0.1mLとEDTA溶液(100mM)を0.1mLがあらかじめ分注されている採血管に直ちに注入する方法により、正確なアデノシン濃度測定が可能であることが明らかになった。本研究では、真空採血管を用いる健診での応用も考え、採血時にペルサンチンを用いずに、良好なサンプルを得られる方法も検討する。前述の最適な採血法に加え、i) EDTA採血の直後、1, 3, 5, 10, 15, 30分後にジピリダモールとアデノシンデアミナーゼ阻害液を分注したスピッツに注入、ii) 通常採血の直後、1, 3, 5, 10, 15, 30分後にEDTAスピッツに分注する方法の3つのパターンで、アデノシン濃度の測定を行った。その結果、最適な採血法に比し、他の方法ではアデノシン濃度の低下(3~78%)を認めたが、EDTA採血の3分後までにジピリダモールとアデノシンデアミナーゼ阻害液を分注したスピッツに注入する方法であれば、アデノシン濃度の低下を20%以内に抑制されることが明らかとなり、応用可能と考えられた。

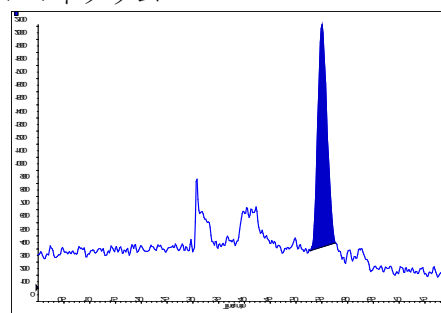
## 2) LC/MS を利用したアデノシンの高感度測定法の開発

イヌ虚血心モデルにおいて、血漿アデノシン濃度測定法を検討した。アデノシンの濃度は内標準物質(IS)として $^{13}\text{C}_5$ -アデノシンを用い、トリフルオロ酢酸で除蛋白した後に、以下のLC-MS/MS条件のLC-MS/MSで測定し、アデノシンの定量範囲を10~1000 pmol/mLとした。LC-MS/MSは、Applied Biosystems API 5000 三連四重極型質量分析計に島津 LC-20AT クロマトグラフを接続して使用し、イオン化法には正イオン検出のエレクトロスプレーイオン化(ESI)を用いた。分析カラムはHpercarb, 5  $\mu\text{m}$ , 150mm x 2.1 mm I.D.を60°Cで使用し、移動相には10 mmol/L ギ酸アンモニウム/アセトニトリル(6:4, v/v)を流量0.25 mL/minに設定した。プレカーサーイオンおよびプロダクトイオンをアデノシンでは $m/z$  268  $\rightarrow$   $m/z$  136に、ISでは $m/z$  273  $\rightarrow$   $m/z$  136に設定した。

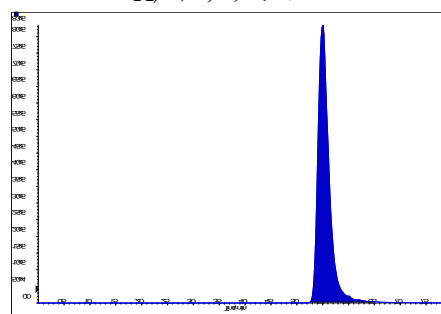
上記の分析条件にて前処理後分析した 10

pmol/L の検量線標準試料および検体のMRM クロマトグラムを図1, 2に示す。アデノシンおよびISは保持時間約5.5分にいずれも検出され、内因性の夾雑物の分離は良好であった。ブランク血漿にはアデノシンのピークが確認されたが、10 pmol/mLのアデノシンを添加した検量線標準試料におけるアデノシンピークの20%以下であり、分析に影響を及ぼさなかった。

図1. 10 pmol/mL の検量線標準試料のMRM クロマトグラム

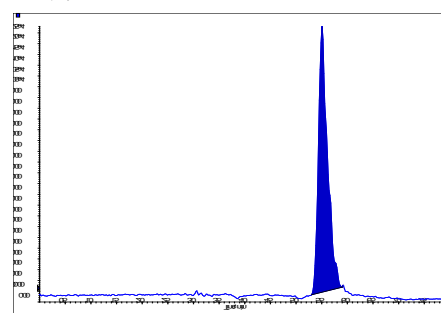


A) アデノシン

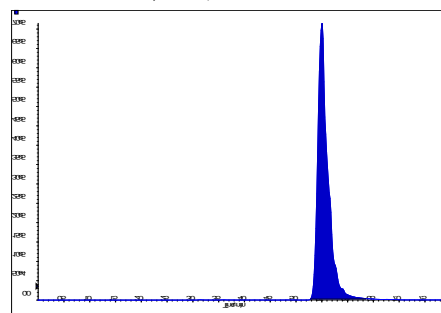


B)  $^{13}\text{C}_5$ -アデノシン

図2. 測定サンプルのMRM クロマトグラム



A) アデノシン



B)  $^{13}\text{C}_5$ -アデノシン

## ② ヒト血中アデノシン濃度とヒト心筋および血液サンプルを用いたアデノシン関連遺伝子発現レベルおよび遺伝子多型の関連の検討

正常人もしくは心疾患患者にインフォームドコンセントを行い、血液および心筋サンプルを収集し、血中アデノシン濃度の測定、アデノシン関連遺伝子群の発現解析および遺伝子多型解析を行った。

36 例の慢性心不全患者に対し血中アデノシン濃度の測定を行った結果、慢性心不全症例では、血中アデノシン濃度が  $219 \pm 28 \text{ pmol/mL}$  (対照群:  $71 \pm 8 \text{ pmol/mL}$ ) と増加が認められた。

12 例の重症心不全患者の心筋サンプルの遺伝子発現解析により、4 種のアデノシン受容体 (A1, A2a, A2b, A3) のうち A1 受容体の発現上昇、A2a, A2b, A3 の発現低下を認めた。アデノシン代謝に関係する酵素群では、adenosine deaminase の発現低下と adenosine kinase の発現上昇を認めた。発現変化の認められた受容体および酵素の多型解析を行い、疾患と相関する多型の同定を行った。現時点では、有意に相関する遺伝子多型及びハプロタイプは同定できなかったが引き続き解析を継続する。

## ③ 各種実験モデルにおけるアデノシンの心保護作用の検討

### 1) アデノシンの心肥大抑止効果の検討(ラット培養心筋細胞およびマウス圧負荷モデル)

マウス大動脈縮窄 (TAC) モデルにおいて、sham 群に比し血中アデノシンレベルの増加とともに、血中  $\text{TNF-}\alpha$  レベルが増加し、心肥大の程度 (心/体重比) に応じて心筋  $\text{TNF-}\alpha$  レベルおよび心筋  $\text{TNF receptor 1}$ ,  $\text{TNF-}\alpha$  変換酵素発現の増加が認められた。

ラット培養心筋細胞において、 $\text{TNF-}\alpha$  添加により心筋細胞での  $^3\text{H}$  leucine 取り込みが増加したが、アデノシン A1 受容体刺激薬 (CPA) の同時添加で抑制された。一方、アデノシン A2a (CGS21680), A2b (NECA), A3 (IB-MECA) 受容体刺激薬の同時添加では、 $\text{TNF-}\alpha$  添加による心筋細胞での  $^3\text{H}$  leucine 取り込み抑制効果は認められなかった。

これらの結果より、アデノシンは A1 受容体刺激を介して心筋肥大を抑制することが考えられた。

### 2) リポソーム化アデノシンの心筋梗塞サイズ縮小効果の検討(ラット心筋梗塞モデル)

アデノシンは虚血心筋保護作用を有する一方、外因性アデノシンの投与は心拍や血圧の低下をきたす恐れがあり、急性心筋梗塞のような急性心不全状態では、慎重な投与が必

要となる。そこでアデノシンをリポソーム (平均直径:  $134 \pm 21 \text{ nm}$ ) に封入することで、それらの副作用なく心筋梗塞サイズ縮小効果を発揮できるか否かを検討した。ラット心筋梗塞モデル (30 分虚血・180 分再灌流) において、再灌流 5 分前から 10 分間リポソーム化アデノシン ( $450 \text{ }\mu\text{g/kg/min}$ ) を投与することにより、血行動態の変化なく、心筋梗塞サイズが縮小した ( $29.5 \pm 6.5\%$  vs  $53.2 \pm 3.5\%$ ,  $p < 0.05$ )。さらに電顕による検討では、リポソームは虚血領域で認められたが、非虚血領域では認められなかったことから、虚血領域での血管透過性亢進が組織でのリポソーム集積に影響していることが考えられた。

### 3) シロスタゾールの虚血心筋保護作用の検討(イヌ低冠灌流モデル)

シロスタゾールは、phosphodiesterase type 3 およびアデノシン取り込みを阻害し、血管拡張作用や血小板凝固抑制作用を有する。そこで、麻酔開胸犬モデルにおいて頸動脈からの血流をバイパスチューブで冠動脈左前下行枝へ選択的に灌流し、バイパスチューブを狭窄させることで、心筋虚血を惹起した。冠血流量がベースライン時の 50% になるようにバイパスチューブを狭窄させ、以後は冠灌流圧を一定に保ち、シロスタゾールをバイパスチューブから冠動脈左前下行枝に選択的に投与した。シロスタゾールの冠動脈投与により、冠動脈血アデノシン較差は増加 ( $119.1 \pm 15.6 \rightarrow 274.8 \pm 64.2 \text{ pmol/mL}$ ,  $p < 0.05$ ) した。それに呼応するように、冠血流量 ( $49.0 \pm 4.1 \rightarrow 64.8 \pm 5.6 \text{ ml/100g/min}$ ,  $p < 0.05$ ) が増加し、心筋短縮率 ( $6.9 \pm 1.4 \rightarrow 11.5 \pm 1.7 \%$ ,  $p < 0.05$ ) および乳酸接種率 ( $-22.3 \pm 6.1 \rightarrow 10.7 \pm 4.8 \%$ ,  $p < 0.05$ ) が改善した。一方、これらの効果はアデノシン受容体遮断薬である 8-SPT の同時投与により抑制された。これらのことから、シロスタゾールは虚血心においてアデノシン産生を増加させ、冠血流増加、心筋収縮・代謝異常を改善することが明らかになった。

## ④ コホートスタディでのアデノシン濃度測定

さらに、コホート研究をすすめる集落からアデノシン測定に関する同意、倫理委員会の承認を得て採血を行った。その結果、血中アデノシン濃度が  $500 \text{ pmol/mL}$  以上の健診受診者において、アデノシンは BNP、アディポネクチン、 $\text{NOx}$  と負の相関を示し、血糖、 $\text{HbA1c}$  と正の相関を示したことから、アデノシンが心不全や糖尿病のマーカーとなることが考えられた。

## 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6件)

全て査読有。

1. Liao Y, Lin L, Lu D, Fu Y, Bin J, Xu D, Kitakaze M. Activation of adenosine A1 receptor attenuates tumor necrosis factor- $\alpha$  induced hypertrophy of cardiomyocytes. *Biomed Pharmacother*. 65(7):491-495, 2011
2. Higo S, Asano Y, Kato H, Yamazaki S, Nakano A, Tsukamoto O, Seguchi O, Asai M, Asakura M, Asanuma H, Sanada S, Minamino T, Komuro I, Kitakaze M, Takashima S. Isoform-specific intermolecular disulfide bond formation of heterochromatin protein 1 (HP1). *J Biol Chem*. 285(41):31337-31347, 2010
3. Nakano A, Watanabe T, Kato H, Min KD, Yamazaki S, Asano Y, Seguchi O, Higo S, Shintani Y, Asanuma H, Asakura M, Minamino T, Kaibuchi K, Mochizuki N, Kitakaze M, Takashima S. AMPK controls the speed of microtubule polymerization and directional cell migration via CLIP-170 phosphorylation. *Nat Cell Biol*. 12(6):583-590, 2010
4. Min KD, Asakura M, Liao Y, Nakamaru K, Okazaki H, Takahashi T, Fujimoto K, Ito S, Takahashi A, Asanuma H, Yamasaki S, Minamino T, Sanada S, Seguchi O, Nakano A, Ando Y, Otsuka T, Furukawa H, Isomura T, Takashima S, Mochizuki N, Kitakaze M. Identification of genes related to heart failure using global gene expression profiling of human failing myocardium. *Biochem Biophys Res Commun*. 393(1):55-60, 2010
5. Sasaki H, Asanuma H, Fujita M, Takahama H, Wakeno M, Ito S, Ogai A, Asakura M, Kim J, Minamino T, Takashima S, Sanada S, Sugimachi M, Komamura K, Mochizuki N, Kitakaze M. Metformin prevents progression of heart failure in dogs: Role of AMP-activated protein kinase. *Circulation*. 119(19):2568-2577, 2009
6. Takahama H, Minamino T, Asanuma H, Fujita M, Asai T, Wakeno M, Sasaki H, Kikuchi H, Hashimoto K, Oku N, Asakura M, Kim J, Takashima S, Komamura K, Sugimachi M, Mochizuki N, Kitakaze M. Prolonged targeting of ischemic/reperfused myocardium by liposomal adenosine augments cardioprotection in rats. *J Am Coll Cardiol*. 53(8):709-717, 2009

〔学会発表〕(計3件)

1. Min KD, Asakura M, Asanuma H, Ito S, Takahashi A, Sasaki H, Takahama H, Yamazaki S, Mochizuki N, Kitakaze M. Heterogeneity of global gene expression profiles between endocardial and epicardial normal myocardium

diminishes in canine failing hearts, 2011.

2. Ito S, Asakura M, Min KD, Takahashi A, Yamazaki S, Asanuma H, Mochizuki N, Takashima S, Kitakaze M. A novel approach using exon array technique identifies Mtus1 as a new heart failure-related gene, 2011.

米国心臓協会年次学術集会 2010

1. Takahashi A, Asakura M, Min KD, Ito S, Minamino T, Yan Y, Yamazaki S, Sanada S, Asanuma H, Liao Y, Takashima S, Mochizuki N, Kitakaze M. Effect of Vildagliptin on the improvement of survival in murine pressure-overload heart failure model, 2010.

〔図書〕(計2件)

浅沼博司、北風政史 冠血流の生理学と虚血カラー版循環器病学 592-606, 2010. 西村書店

浅沼博司、北風政史 心筋保護を考えた薬剤選択 循環器臨床サピア 8 135-137, 2010. 中山書店

〔産業財産権〕

該当なし

〔その他〕

該当なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

北風 政史 (KITAKAZE MASAFUMI)

独立行政法人国立循環器病研究センター・臨床研究部・部長

研究者番号: 20294069

### (2) 研究分担者

朝倉 正紀 (ASAKURA MASANORI)

独立行政法人国立循環器病研究センター・臨床研究部・室長

研究者番号: 80443505

### (3) 連携研究者

浅沼 博司 (ASANUMA HIROSHI)

京都府立医科大学大学院医学研究科・循環器内科学・准教授

研究者番号: 20416217

山崎 悟 (YAMASAKI SATORU)

独立行政法人国立循環器病研究センター・細胞生物学部・室長

研究者番号: 70348796