

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390213

研究課題名(和文)心房細動の病態基盤としての炎症ネットワークの解明

研究課題名(英文)Elucidation of inflammatory network underlying the pathogenesis of atrial fibrillation

研究代表者

赤澤 宏 (Akazawa, Hiroshi)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20396683

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,900,000円、(間接経費) 4,470,000円

研究成果の概要(和文)：血行力学的負荷による肥満細胞の活性化にエンドセリン-1(ET-1)が関与し、ET-1は肥満細胞を活性化し、MCP-1(monocyte chemotactic protein-1)を介してマクロファージの遊走を亢進させることで、心房リモデリングを促進することが明らかとなった。また、HMG-CoA reductase阻害薬ピタバスタチンは、ET-1による肥満細胞活性化を阻害し、心房における線維原性増殖因子PDGF-Aの発現増加を抑制することで、心房リモデリングや心房細動の発症を抑制した。以上より、炎症制御を標的とした心房細動のアップストリーム治療にスタチンが有効である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Endothelin-1 (ET-1) is profoundly involved in the activation of mast cells in hemodynamically stressed atria. ET-1-induced secretion of monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) from activated mast cells enhances migration of macrophages, and consequently promotes atrial remodeling. HMG-CoA reductase pitavastatin inhibits ET-1-triggered activation of mast cells and up-regulation of fibrogenic PDGF-A in atria, and thereby prevents atrial remodeling and inducibility of atrial fibrillation. These results suggest that application of statins may be a promising approach to achieve upstream prevention of atrial fibrillation in stressed hearts.

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

キーワード：分子心臓病態学 肥満細胞 リモデリング スタチン

## 1. 研究開始当初の背景

心房細動は最も頻繁に見られる不整脈であり、動悸などの自覚症状によってQOLを低下させるとともに、血行動態を悪化させ、脳梗塞の発症リスクを著しく増大させる。心房細動の患者数は、高齢化社会の進行とともに今後ますます増加すると考えられ、有効な予防や治療法の確立が社会的急務となっている。近年、心房細動治療において、抗不整脈薬を用いて洞調律を維持するという従来の考え方から、パラダイムシフトが起こりつつある。つまり心房細動では心房の構造的あるいは電気生理学的特性に変化が生じていることが明らかとなり、このような心房リモデリングに対して早期から介入することで一次予防を図るべきであるという考え方(アップストリーム治療)に変わりつつある。一方で、心房細動患者において、心房筋生検で炎症細胞浸潤をともなう線維化が見られ、炎症マーカーである血清CRP値が高値であることから、心房線維化の進展に炎症反応が関与している可能性が示唆されていたが、その詳細は不明であった。

心房細動は高血圧や心不全などの血行力学的負荷を受けた場合に多く合併することが臨床的によく知られている。私たちは、圧負荷によって心房の構造的リモデリング(線維化)が心房細動の基質として生じるのではないかと考え、これまでの研究で培った技術を応用し、マウスにおいて横行大動脈縮窄術を施行してランゲンドルフ灌流下に心房ペーシングを行うという、新たな心房細動誘発のマウスモデルを作成した。マウスは心臓サイズが小さく、従来は心房細動の誘発が困難だと言われていたが、このモデルでは再現性を持って心房細動の誘発が可能である。このようなマウスモデルを確立することで、遺伝子レベルでの解析が可能となり、肥満細胞が血行力学的負荷によって心房組織に浸潤し、線維形成性サイトカインであるPDGF-Aの産生を増加させ、心房リモデリングや心房細動の発症を促進することを明らかにした(*J Clin Invest.* 120:242-253,2010)。次のステップとして、心房細動の発症に関わる炎症ネットワークの詳細な分子メカニズムをさらに解明し、その研究成果を基盤として新たな治療ストラテジーを確立することが期待されていた。

## 2. 研究の目的

本研究では、心房細動の分子病態の解明と炎症制御を標的としたアップストリーム治療の確立を究極の研究目的としている。そのために、培養細胞を用いた*in vitro*のアッセイ系とマウスモデルを用いた*in vivo*のアッセイ系を駆使して多角的な視点から解析を行い、研究を展開させる。さらに、得られたデータに基づいて病態メカニズムを統合的に理解し、トランスレーショナルリサーチへの展開を目指す。

## 3. 研究の方法

マウスモデルの作成: 8週齢の野生型マウスに対して横行大動脈縮窄術(TAC)あるいはアンジオテンシンII(Ang II)の持続的投与を施行した。イソフルレンによるガス麻酔下で気管内挿管し、人工呼吸器管理下に前胸部エタノール消毒後開胸し、直視下に横行大動脈の縮窄を行った。Ang IIは生理食塩水に溶解し、0.6 mg/kg/dayの用量で浸透圧ポンプ(ALZET model 2002, Durent Corp)を用いて持続的皮下投与を行った。

心機能評価と組織学的解析: 10日目に心機能評価を行った。心機能は、無麻酔下に心エコー法(Vevo770 Imaging System, 25 MHzプローブ, Visual Sonics)により行った。心臓組織は、ホルマリン固定後にパラフィン包埋、薄切し、Masson trichrome染色、トリジンブルー染色およびRhodamine-avidin染色にて組織学的評価と肥満細胞の浸潤、活性化を評価した。

心房細動の誘導: マウス心臓を摘出後にランゲンドルフ灌流下に右房をバースト刺激し、左房と左室の単極誘導とII誘導の心電図を記録した。

免疫染色: 心房の組織切片を用いて、ラット抗マウスMac-3モノクローナル抗体(BD Pharmingen, clone M3/84)を用いて酵素抗体法により免疫染色を行った。

Dominant-negative MCP1(monocyte chemotactic protein 1)(DN-MCP1)発現ベクターの筋肉内投与:pCAGGS-DN-MCP1発現ベクターを、100 µg plasmid/100 µl PBS/20g bodyの用量で、マウス大腿筋内に注射投与した。

Real time RT-PCR: 心臓組織よりtotal RNAを抽出し(RNeasy Kit, Qiagen)、cDNAを作成し(QuantiTect Reverse Transcription Kit, Qiagen)、Universal ProbeLibrary Assay法(Roche Applied Science)によりreal-time PCRを行った。

マウス腹腔由来肥満細胞、RAW264.7細胞の培養: マウスより腹腔液を回収、さらに1 mLのRPMI 1640で腹腔内を洗浄し回収、遠心分離後にcomplete Opti MEM(SCF(-))で細胞を再懸濁、メッシュに通したあとに遠心し、complete OptiMEM(SCF(+))で再懸濁し、CO<sub>2</sub>インキュベーターで培養を行った。RAW264.7細胞はATCCより購入した。

肥満細胞の脱顆粒アッセイ: マウス腹腔由来肥満細胞をエンドセリン-1(ET-1) 1 nMで30分刺激後に上清を回収し、基質と混合する。基質は、citrate buffer(40 mM citric acid, 20 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O)に、4-Nitrophenyl N-acetyl-D-glucosaminidase(Sigma Aldrich)を3.5 mg/mlになるよう溶かして作成した。37°Cで90分インキュベート後にglycine solution(0.4 M glycine)を加えて反応を停止させ、吸光度(450 nm)を測定した。

細胞遊走アッセイ: Transwell (Costar, #3422, pore size: 8  $\mu$ m) を 24well プレートにセットして使用。24 時間の starvation 後に Cellmatrix type IC (新田ゼラチン社) を希塩酸で 50  $\mu$ g/ml に希釈し、Transwell をコーゲンコートした(室温乾燥 30 分)。Lower chamber にマウス腹腔由来肥満細胞を播種し、upper chamber に RAW264.7 細胞を播種、37 で 4 時間培養後にメタノール固定し、ギムザ染色を行った。200 倍で鏡見し、1 視野中の細胞数をカウントした。ウサギ抗 MCP-1 ポリクローナル抗体 (Abcam) は 20 ng/mL の濃度で、RAW264.7 細胞の播種直前に添加した。

マウスへのピタバスタチン投与: ピタバスタチンは 2.5 mL の濃度で水に溶解させ、遮光した状態で飲水投与した。C57BL/6 マウスでは飲水量は平均で 3.0 mL/day で、体重は平均 26-27 g だったので、投与量は約 0.3 mg/kg/day となる。

#### 4. 研究成果

##### (1). 心房線維化に関わる炎症ネットワークの解明

8 週齢の野生型マウスに対して TAC あるいは Ang II の持続的投与を施行したところ、10 日目の時点で心重量および心房重量が増加していた。心エコーでは左室収縮能は維持されていたが心室壁の肥厚が認められ、心房組織では線維化と、肥満細胞の浸潤および活性化が認められた。マウス心臓を摘出し、ランゲンドルフ灌流下に電気的に心房刺激を行ったところ、心房細動の誘発頻度と持続時間はコントロール(シャム手術あるいは生食投与)と比べて著しく増加していた。また、このような心房リモデリングと心房細動誘発性は、肥満細胞安定化剤クロモリンの投与により著しく抑制されたことから、肥満細胞が血行力学的負荷による心房細動発症に重要な役割を果たしていることが示唆された。

さらに、TAC 施行群や Ang II 投与群の心房組織ではマクロファージの細胞浸潤が亢進していることが、抗 Mac3 抗体による免疫染色によって明らかとなった。これらの血行力学的負荷を行ったマウスにおいて、DN-MCP1 の発現ベクターを筋注しておく、心房組織におけるマクロファージ浸潤が軽減するとともに、心房リモデリングと心房細動誘発性が有意に抑制された。さらに、クロモリン投与によって肥満細胞浸潤を抑制すると、マクロファージ浸潤も抑制されていた。

以上の結果より、肥満細胞-マクロファージを軸とする炎症カスケードが、血行力学的負荷による心房リモデリングや心房細動の発症に重要な役割を果たすことが示唆された。

##### (2). 心筋ストレス刺激による炎症誘導機構の解明

TAC 後 10 日目の心房組織では ET-1 の遺伝子発現が増加していることを real time RT-PCR 法により見出した。

ET-1 刺激によりマウス腹腔由来肥満細胞が脱顆粒することをトルイジンブルー染色および  $\beta$ -hexaminidase の放出を定量することにより確認した。さらに、ET-1 による肥満細胞の活性化がマクロファージに与える影響を検討するために、マウス腹腔由来肥満細胞とマクロファージ系細胞株 RAW264.7 を Boyden chamber を用いて共培養を行ったところ、RAW264.7 の遊走能は、ET-1 刺激したマウス腹腔由来肥満細胞との共培養により亢進するが、抗 MCP-1 中和抗体を添加することで抑制された。上記のように、血行力学的負荷による心房組織へのマクロファージ浸潤や心房リモデリング、心房細動誘発性が、DN-MCP1 の発現ベクターの筋注による有意に抑制されることを見出している。以上の結果より、血行力学的負荷による肥満細胞の活性化に ET-1 が関与し、ET-1 は肥満細胞を活性化し、MCP-1 を介してマクロファージの遊走を亢進させることで、心房リモデリングを促進することが示唆された。

(3). 心房細動アップストリーム治療の確立  
HMG-CoA reductase 阻害薬がカルシウム流入に影響を与えずに、抗原刺激 (DNP-HAS: dinitrophenol-human serum albumin) による肥満細胞の脱顆粒を抑制することが報告されている。ET-1 刺激によるマウス腹腔由来肥満細胞の脱顆粒が、HMG-CoA reductase 阻害薬である pitavastatin によって抑制されることを、トルイジンブルー染色および  $\beta$ -hexaminidase の放出を定量することにより確認した。8 週齢の野生型マウスに対して TAC を行った場合、ピタバスタチンの投与によって、肥満細胞の浸潤は影響されないが脱顆粒が抑制され、その結果心房における線維原性増殖因子 PDGF-A の発現増加が抑制され、組織線維化や心房細動誘発性が軽減された。これまでの研究結果から、血行力学的負荷による肥満細胞の活性化に ET-1 が関与し、ET-1 は肥満細胞を活性化し、MCP-1 を介してマクロファージの遊走を亢進させることで心房リモデリングを促進することが明らかとなっている。ピタバスタチンは ET-1 による肥満細胞活性化を阻害することで、心房リモデリングや心房細動の発症を抑制すると考えられる。以上の結果より、炎症制御を標的とした心房細動のアップストリーム治療にスタチンが有効である可能性が示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 13 件)

1. Yamamoto R, Akazawa H, Fujihara H, Ozasa Y, Yasuda N, Ito K, Kudo Y, Qin Y, Ueta Y, Komuro I. Angiotensin II type 1 receptor signaling regulates feeding behavior through anorexigenic corticotropin-releasing hormone in hypothalamus. *J Biol Chem.* 286:21458-65,2011,査読有。
2. Zou Y, Liang Y, Zhou N, Ma H, Guan A,

- Gong H, Sun A, Wang P, Niu Y, Jiang H, Takano H, Toko H, Yao A, Takeshima H, Akazawa H, Shiojima I, Wang Y, Komuro I, Ge J. Ryanodine receptor type 2 is required for the development of pressure overload-induced cardiac hypertrophy. *Hypertension*. 58:1099-110,2011,査読有.
3. Fukushima N, Matsuura K\*, Akazawa H, Honda A, Nagai T, Takahashi T, Seki A, Murasaki KM, Shimizu T, Yamato M, Okano T, Kasanuki H, Hagiwara N, Komuro I. A crucial role of activin A-mediated growth hormone suppression in mouse and human heart failure. *PLoS ONE*. 6:e27901,2011,査読有.
  4. Iwashita M, Sakoda H, Kushiyama A, Fujishiro M, Ohno H, Nakatsu Y, Fukushima T, Kumamoto S, Tsuchiya Y, Kikuchi T, Kurihara H, Akazawa H, Komuro I, Kamata H, Nishimura F, Asano T. Valsartan, independently of AT1 receptor or PPAR $\gamma$ , suppresses LPS-induced macrophage activation and improves insulin resistance in co-cultured adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 302:E286-296,2012,査読有.
  5. Yasuda N, Akazawa H, Ito K, Shimizu I, Kudo-Sakamoto Y, Yabumoto C, Yano M, Yamamoto R, Ozasa Y, Minamino T, Naito AT, Oka T, Shiojima I, Tamura K, Umemura S, Paradis P, Nemer M, Komuro I. Agonist-independent constitutive activity of angiotensin II receptor promotes cardiac remodeling in mice. *Hypertension*. 59:627-633,2012,査読有.
  6. Naito AT, Sumida T, Nomura S, Liu ML, Higo T, Nakagawa A, Okada K, Sakai T, Hashimoto A, Hara Y, Shimizu I, Zhu W, Toko H, Katada A, Akazawa H, Oka T, Lee JK, Minamino T, Nagai T, Walsh K, Kikuchi A, Matsumoto M, Botto M, Shiojima I, Komuro I. Complement C1q activates canonical Wnt signaling and promotes aging-related phenotypes. *Cell*. 149:1298-1313,2012,査読有.
  7. Yoshizawa T, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Iesato Y, Koyama T, Uetake R, Yang L, Yamauchi A, Tanaka M, Toriyama Y, Igarashi K, Nakada T, Kashihara T, Yamada M, Kawakami H, Nakanishi H, Taguchi R, Nakanishi T, Akazawa H, Shindo T. Novel regulation of cardiac metabolism and homeostasis by the adrenomedullin-receptor activity-modifying protein 2 system. *Hypertension*. 61:341-351,2013,査読有.
  8. Akazawa H, Yabumoto C, Yano M, Kudo-Sakamoto Y, Komuro I. ARB and Cardioprotection. *Cardiovasc Drugs Ther*. 27:155-160,2013,査読有.
  9. Ozasa Y, Akazawa H, Qin Y, Tateno K, Ito K, Kudo-Sakamoto Y, Yano M, Yabumoto C, Naito AT, Oka T, Lee JK, Minamino T, Nagai T, Kobayashi Y, Komuro I. Notch activation mediates angiotensin II-induced vascular remodeling by promoting proliferation and migration of vascular smooth muscle cells. *Hypertens Res*. 36:859-865,2013,査読有.
  10. Akazawa H, Yano M, Yabumoto C, Kudo-Sakamoto Y, Komuro I. Angiotensin II type 1 and type 2 receptor-induced cell signaling. *Curr Pharm Des*. 19:2988-2995,2013,査読有.
  11. Murakami M, Suzuki J, Yamazaki S, Ikezoe M, Matsushima R, Ashigaki N, Aoyama N, Kobayashi N, Wakayama K, Akazawa H, Komuro I, Izumi Y, Isobe M. High incidence of Aggregatibacter actinomycetemcomitans infection in patients with cerebral infarction and diabetic renal failure: A cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 13:557,2013,査読有.
  12. Oka T, Akazawa H, Naito AT, Komuro I. Angiogenesis and cardiac hypertrophy: maintenance of cardiac function and causative roles in heart failure. *Circ Res*. 114:565-571,2014,査読有.
  13. Akazawa H, Komuro I. Dickkopf-3: a stubborn protector of cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res*. 102:6-8,2014,査読有.
  14. [学会発表](計38件)
    1. 赤澤 宏、小室一成、Agonist-dependent and -independent activation of angiotensin II receptor in the pathogenesis of cardiovascular remodeling、第75回日本循環器学会学術集会、2011年8月3日～2011年8月4日、パシフィコ横浜(横浜市)
    2. 藤本真徳、赤澤 宏、伊藤 薫、中谷晴昭、小室一成、HMG-CoA reductase inhibitor stabilizes mast cells and attenuates atrial fibrillation in stressed hearts、第75回日本循環器学会学術集会、2011年8月3日～2011年8月4日、パシフィコ横浜(横浜市)
    3. 小笹由香子、赤澤 宏、小室一成、血管平滑筋細胞におけるアンジオテンシンIIによるNotchシグナル活性化の役割、第34回日本高血圧学会総会、2011年10月20日～2011年10月22日、栃木県総合文化センター(宇都宮市)
    4. 赤澤 宏、血行力学的ストレスによる心疾患発症機序の解明、第15回日本心血管内分泌代謝学会学術集会、2011年11月25日～2011年11月26日、千里ライフサイエンスセンター(豊中市)
    5. 赤澤 宏、小室一成、Mast cell-mediated inflammation in the pathogenesis of atrial fibrillation in stressed hearts、第28回国際心臓研究学会(ISHR)日本部会、

- 2011年12月2日～2011年12月3日、学術総合センター（東京都）
6. 小笹由香子、赤澤 宏、小室一成、血管平滑筋細胞におけるアンジオテンシンIIによるNotchシグナル活性化の機能と役割、第41回日本心脈管作動物質学会、2012年2月10日～2012年2月11日、秋田キャスルホテル（秋田市）
  7. 赤澤 宏、小室一成、Mast cell-mediated inflammation promotes atrial fibrillation in stressed hearts、第76回日本循環器学会学術集会、2012年3月16日～2012年3月18日、福岡国際会議場（福岡市）
  8. 小笹由香子、赤澤 宏、永井敏雄、小林欣夫、小室一成、Notch 1 activation mediates angiotensin II-induced proliferation and migration of vascular smooth muscle cells、第76回日本循環器学会学術集会、2012年3月16日～2012年3月18日、福岡国際会議場（福岡市）
  9. 赤澤 宏、血行力学的ストレスによる心疾患発症機序の解明、第49回日本臨床分子医学会学術集会、2012年4月13日～2012年4月14日、みやこめっせ（京都市）
  10. 藪本千鶴、赤澤 宏、藤本真徳、中谷晴昭、小室一成、HMG-CoA reductase阻害剤による、肥満細胞を標的とした心房細動アップストリーム治療の可能性、第49回日本臨床分子医学会学術集会、2012年4月13日～2012年4月14日、みやこめっせ（京都市）
  11. 赤澤 宏、藪本千鶴、山本里恵、小室一成、骨格筋の修復と再生におけるアンジオテンシンII受容体シグナルの多面的役割、第11回日本再生医療学会総会、2012年6月12日～2012年6月14日、パシフィコ横浜（横浜市）
  12. 赤澤 宏、心筋のストレス適応プログラムと破綻メカニズム、第15回小児心血管分子医学研究会、2012年7月5日、国立京都国際会館（京都市）
  13. 赤澤 宏、小室一成、アカデミア発創薬の課題、第31回臨床薬理阿蘇カンファレンス、2012年7月14日～2012年7月15日、別府亀の井ホテル（別府市）
  14. 小笹由香子、赤澤 宏、永井敏雄、小林欣夫、小室一成、アンジオテンシンIIによるNotchシグナル活性化の血管平滑筋における機能と役割、第3回 Molecular Cardiovascular Conference II、2012年9月7日～2012年9月9日、ホテルピアノ（北海道余市郡）
  15. 赤澤 宏、心房細動発症における炎症の機序と役割、第47回理論心電図研究会、2012年10月12日、ホテルニューオータニ幕張（千葉市）
  16. 赤澤 宏、小室一成、Antagonistic pleiotropic effects of angiotensin II receptor signaling on cardiovascular homeostasis and life span、第29回国際心臓研究学会（ISHR）日本部会、2012年10月26日～2012年10月27日、九州大学医学部百年講堂（福岡市）
  17. 藪本千鶴、赤澤 宏、小室一成、骨格筋の修復と再生におけるアンジオテンシンII受容体シグナルの多面的役割、第18回アンジオテンシンカンファレンス、2013年2月2日、都市センターホテル（東京都）
  18. 小笹由香子、赤澤 宏、永井敏雄、小林欣夫、小室一成、Notch activation mediates angiotensin II-induced vascular remodeling by promoting proliferation and migration of vascular smooth muscle cells、第77回日本循環器学会学術集会、2013年3月15日～2013年3月17日、パシフィコ横浜（横浜市）
  19. 赤澤 宏、小室一成、心不全の病態におけるアゴニスト非依存的なアンジオテンシンII受容体活性化の機序と役割、日本薬学会第133年会、2013年3月27日～2013年3月30日、パシフィコ横浜（横浜市）
  20. 赤澤 宏、老化促進におけるRASの役割、第13回日本抗加齢医学会総会、2013年6月28日～2013年6月30日、パシフィコ横浜（横浜市）
  21. 藪本千鶴、赤澤 宏、矢野正道、上島悦子、小室一成、Angiotensin II receptor signaling regulates skeletal muscle repair through a pleiotropic mechanism、第30回国際心臓研究会（ISHR）日本部会、2013年6月29日、La Valencia Hotel（La Jolla, USA）
  22. 矢野正道、赤澤 宏、藪本千鶴、小室一成、Cardiac fibroblast-specific role of angiotensin II type 1 receptor in the pathogenesis of post-myocardial infarction remodeling、第30回国際心臓研究会（ISHR）日本部会、2013年6月29日、La Valencia Hotel（La Jolla, USA）
  23. 藪本千鶴、赤澤 宏、矢野正道、上島悦子、小室一成、Pleiotropic effects of angiotensin II receptor signaling in repair and regeneration of skeletal muscle、International Society for Heart Research XXI World Congress、2013年6月30日～2013年7月4日、San Diego Convention Center（San Diego, USA）
  24. 矢野正道、赤澤 宏、藪本千鶴、小室一成、Angiotensin II type 1 receptor in cardiac fibroblasts plays an integrative role in the pathogenesis of post-myocardial infarction remodeling、2013年6月30日～2013年7月4日、San Diego Convention Center（San Diego, USA）
  25. 赤澤 宏、小室一成、Roles of angiotensin II receptor signaling in cardiac remodeling、11<sup>th</sup> Japan-Korea Joint Symposium on Vascular Biology、2013年8月21日～2013年8月24日、Hyatt Regency Jeju（Jeju, Korea）
  26. 藪本千鶴、赤澤 宏、小室一成、アンジオテンシンII受容体シグナルの骨格筋の修復と再生における多面的役割、第4回 Molecular Cardiovascular Conference II、

- 2013年9月6日～2013年9月8日、ホテルピ  
アノ（北海道余市郡）
27. 赤澤 宏、小室一成、Integrative role of non-myocytes in left ventricular remodeling after myocardial infarction complicated by hypertension、第21回日本血管生物医学学会学術集会、2013年9月26日～2013年9月28日、千里阪急ホテル（豊中市）
  28. 赤澤 宏、小室一成、心臓リモデリングにおけるアンジオテンシンII受容体の細胞特異的な役割、第36回日本高血圧学会総会、2013年10月24日～2013年10月26日、大阪国際会議場（大阪市）
  29. 坂本陽子、赤澤 宏、矢野正道、藪本千鶴、高野二郎、西道隆臣、小室一成、Calpastatin deficiency exacerbates calpaon-dependent progression of left ventricular remodeling after myocardial infarction、American Heart Association Scientific Sessions 2013、Dallas Convention Center (Dallas, USA)
  30. 赤澤 宏、心筋のストレス応答と心不全発症の分子メカニズム、第17回日本心不全学会学術集会、2013年11月28日～2013年11月30日、大宮ソニックシティ（さいたま市）
  31. 赤澤 宏、小室一成、心不全と老化におけるアンジオテンシンII受容体シグナルの多面的役割、脳心血管抗加齢研究会2013、2013年12月14日～2013年12月15日、梅田スカイビル（大阪市）
  32. 藪本千鶴、赤澤 宏、小室一成、骨格筋の修復と再生におけるアンジオテンシンII受容体シグナルの役割、脳心血管抗加齢研究会2013、2013年12月14日～2013年12月15日、梅田スカイビル（大阪市）
  33. 矢野正道、赤澤 宏、小室一成、心筋梗塞後左室リモデリングにおけるアンジオテンシンII受容体の細胞特異的な役割、第19回アンジオテンシンカンファレンス、2014年2月1日、千里ライフサイエンスセンター（豊中市）
  34. 赤澤 宏、藪本千鶴、矢野正道、坂本陽子、内藤篤彦、小室一成、Angiotensin II receptor blockade reduces aging-promoting C1q expression and promotes repair of skeletal muscle、2014年3月2日～2013年3月7日、Gordon Research Conference on Angiotensin、Renaissance Tuscany Il Ciocco Resort (Il Ciocco, Italy)
  35. 赤澤 宏、小室一成、老化と心疾患をつなぐRASの多面的役割、第78回日本循環器学会学術集会、2014年3月21日～2013年3月23日、東京国際フォーラム（東京都）
  36. 坂本陽子、赤澤 宏、矢野正道、藪本千鶴、高野二郎、西道隆臣、小室一成、Calpain-dependent cleavage of N-cadherin is involved in the progression of left ventricular remodeling after myocardial infarction、第78

- 回日本循環器学会学術集会、2014年3月21日～2013年3月23日、東京国際フォーラム（東京都）
37. 矢野正道、赤澤 宏、藪本千鶴、坂本陽子、小室一成、Angiotensin II type 1 receptor in cardiac fibroblasts plays a pivotal role in the pathogenesis of post-myocardial infarction remodeling、第78回日本循環器学会学術集会、2014年3月21日～2013年3月23日、東京国際フォーラム（東京都）
  38. 藪本千鶴、赤澤 宏、矢野正道、坂本陽子、内藤篤彦、小室一成、Angiotensin II receptor blockade improves repair and regeneration of skeletal muscle through down-regulation of aging-promoting C1q expression、第78回日本循環器学会学術集会、2014年3月21日～2013年3月23日、東京国際フォーラム（東京都）

〔図書〕（計5件）

1. 赤澤 宏、小室一成、心不全・心肥大を有する高血圧の特徴と治療、あなたも名医！高血圧、再整理 jmedmook No. 20（日本医事新報社）、108-110, 2012
2. 赤澤 宏、小室一成、心不全の分子メカニズム、最新内科学（西村書店）、592-594, 2012
3. 赤澤 宏、小室一成、不整脈と慢性炎症、慢性炎症と生活習慣病（南山堂）、68-74, 2013
4. 赤澤 宏、小室一成、降圧薬・利尿薬・Ca拮抗薬、重要薬マニュアル（医学書院）、2-39, 2014
5. 赤澤 宏、小室一成、左室収縮不全による心不全を伴う高血圧患者の降圧治療について、薬剤選択、開始時期、投与方法について教えて下さい、高血圧診療 Q&A155 エキスパートからの回答（中外医学社）、220-221, 2014

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）  
取得状況（計0件）

〔その他〕

ホームページ等  
<http://www.cvr.med.osaka-u.ac.jp/research/az>

6. 研究組織

- (1) 研究代表者  
赤澤 宏（AKAZAWA HIROSHI）  
東京大学・医学系研究科・講師  
研究者番号：20396683
- (2) 研究分担者  
なし
- (3) 連携研究者  
小室 一成（KOMURO ISSEI）  
東京大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：30260483