

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 26 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2016

課題番号：24390198

研究課題名(和文)心不全発症・進展における交感神経活性化：新たな枠組みおよび制御機構の解明

研究課題名(英文) Sympathetic activation in heart failure: Elucidation of a novel framework and the control mechanisms

研究代表者

廣岡 良隆 (Hirooka, Yoshitaka)

九州大学・循環器病未来医療研究センター・教授

研究者番号：90284497

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：心不全における交感神経活性化における新たな枠組みおよび制御機構として以下の点を明らかにした。脳内アンジオテンシン系を介した自然免疫系や免疫細胞の変化が交感神経活性化に関わっていること、アストロサイトやミクログリア活性化が関わっていることを見出した。腎臓神経が全身の交感神経活性化を抑制し、視床下部への作用機序が考えられることを示した。圧負荷心肥大から心不全をきたす過程で心臓交感神経求心性反射が重要な役割を果たしていることを見出した。心不全前段階としてのメタボリックシンドロームにおいて脳内視床下部における上皮型ナトリウムチャンネル活性化が食塩感受性獲得による血圧上昇に関与していることを見出した。

研究成果の概要(英文)：We investigated mechanisms involved in the regulation of sympathetic activation in heart failure. The findings are as follows. Alteration of innate immunity and immune cells proportion contribute to sympathetic activation. Activation of astrocytes and microglia play a role in activation of the sympathetic nervous system. Renal denervation attenuated enhanced sympathetic drive via inhibition of hypothalamic activity. Cardiac sympathetic afferent reflex plays an important role in the progression of cardiac hypertrophy during the phase of pressure overload. As an initial step of heart failure, epithelial Na channel activation in the hypothalamus contributes to blood pressure elevation resulted from acquired salt sensitivity. These findings support a novel framework including neural, humoral, cytokines and other cell factors.

研究分野：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：血圧 心不全 交感神経系 脳 レニン-アンジオテンシン系 慢性炎症 免疫系

1. 研究開始当初の背景

我が国において約 100 万人の心不全患者がいるが、生活習慣の欧米化と高齢化によりその数は確実に増え続けると推定されている。心不全が重要視されるのは予後が極めて悪いからである。心不全の病態の首座として神経体液性因子の活性化があげられ、その制御が現在の内科的治療の中心となっている。

我々は心不全の病態における交感神経活性化の機序として脳内酸化ストレスの増大・一酸化窒素の低下が深くかかわっていることを明らかにしてきた。特にこの異常が心臓血管中枢 (RVLM) における中枢性交感神経活動亢進を生じることを世界に先駆けて報告した。また、心不全で増加する末梢でのレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系、炎症性サイトカインも神経性入力がかかわって交感神経出力を増強することを見出した。

さらに、収縮機能が保たれた心不全 (HFpEF) の病態の理解や治療法の開発が求められている。この HFpEF でも収縮機能が低下した心不全 (HFrEF) と同様に交感神経の活性化が生じていること、予後が悪いことが臨床研究において観察されている。しかし、従来の動脈圧受容器反射や神経体液性因子の異常からだけでは心不全における交感神経活性化機序は理解が困難である。したがって、本研究では新たな交感神経制御機序の解明と調節機構の枠組みにどのように組み込まれるのかについて研究を進展させるため計画した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、心不全発症・進展における交感神経活性化について新たな枠組みおよび制御機構の解明を行うことであった。具体的には以下の点を明らかにすることを目的とした。

- (1) 脳内アンジオテンシン系活性化に免疫系異常が関わっているか、
- (2) 腎除神経がどのような影響を与えるか、
- (3) 圧負荷心肥大形成における心臓交感神経求心路反射活性化の関与、
- (4) メタボリックシンドロームにおける脳内異常と神経体液性因子活性化

3. 研究の方法

収縮力が低下したモデルとして心筋梗塞後マウスを用いた。心収縮力が保たれた心不全としては遺伝的に高血圧を発症し、心肥大を形成する高血圧モデルラット、大動脈バンディングによる圧負荷心肥大マウスを用いた。また、心不全を合併する慢性腎臓病モデルマウスを作成した。心不全予備軍であるメタボリックシンドロームモデルマウスを作成し実験を行った。

- (1) 交感神経活性化における慢性炎症、免疫系の関与に関する検討：脳内アンジオテンシン受容体刺激による交

感神経活性化機序として自然免疫系である脳内 toll like receptor 4 の役割を検討した。また、アストロサイト、ミクログリアの役割を検討した。前者に関してはアストロサイト特異的にアンジオテンシン受容体をノックアウトしたマウスを用いて心筋梗塞を作成し実験を行った。また、高血圧モデルラットを用いて発症早期から心肥大形成期にわたり、制御性 T 細胞の役割について検討した。

- (2) 腎除神経の効果：慢性腎臓病モデルマウスにおいて腎除神経を行い、血圧、交感神経活動、視床下部の役割を調べた。
- (3) 圧負荷心肥大と心臓交感神経求心性反射の役割：心臓から脳を介して心臓へ交感神経活性化を生じる反射機構について圧負荷心肥大との関係を調べた。
- (4) メタボリックシンドロームにおける脳内機序と神経体液性因子活性化：視床下部の上皮型ナトリウムチャンネル活性化と神経体液性因子活性化について調べた。

4. 研究成果

本研究では心不全発症から進展における交感神経活性化制御機構を解明し新たな枠組みを構築するために研究を行い以下の知見を得た。

(1) 心不全における交感神経活性化機序としての炎症・グリア細胞の役割：心不全の基礎疾患として多い高血圧モデルや心筋梗塞後心不全モデルにおいて脳内アンジオテンシン 1 型受容体 (AT1R) 刺激を介した脳内 toll like receptor 4 の活性化が交感神経活性化に関わっていること、アストロサイトの AT1R 活性化が生じていること、ミクログリア活性化が関わっていることを見出した。高血圧モデルでは制御性 T 細胞の減少が脾臓交感神経活動と関連して高血圧の進展や心肥大形成に関わっていることが示唆された。

(2) 腎除神経の効果：心不全発症と深く関連する慢性腎臓病モデルマウスを用いて腎除神経の効果を検討した。腎除神経はこのモデルで活性化している全身の交感神経活性化を抑制し、その機序として視床下部室傍核の活性化を抑制する作用が重要な役割を果たしていることを明らかにした。

(3) 圧負荷心不全と交感神経活性化機序の検討：圧負荷心肥大から心不全をきたす過程で心臓交感神経求心性反射が重要な役割を果たしていることを見出した。

(4) 心不全前段階としてのメタボリックシンドロームと交感神経活性化に関する検討：脳内視床下部における上皮型ナトリウムチャンネルの活性化が食塩感受性獲得による血圧上昇に関与していることを見出した。

心不全における神経体液性因子活性化と食塩感受性がリンクしている可能性が考えられた。

これらの研究成績は、心不全における交感神経活性化において新たに慢性炎症・免疫系・免疫担当細胞の異常が関与していることを示唆する。従来の神経体液性因子活性化の枠組みに免疫細胞などの細胞性因子および分泌される炎症性サイトカインが脳での交感神経活性化機序として重要な役割を担い枠組み形成の要素になっていると考えられた。また、臓器間のネットワークや心不全のステージによってこれらの制御機構の役割が異なっている可能性も示唆された。

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 20 件)

全て査読有り

- (1) Yoshikawa T, Kishi T, Shinohara K, Takesue K, Shibata R, Inoguchi T, Sunagawa K, Tsutsui H, Hirooka Y. Arterial pressure lability is improved by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in streptozocin-induced diabetic rats. *Hypertens Res* 2017 (in press). doi: 10.1038/hr.2017.14
- (2) Nishihara M, Takesue K, Hirooka Y. Renal denervation enhances GABA-ergic input to the PVN leading to blood pressure lowering in chronic kidney disease. *Auton Neurosci* 204: 88-97, 2017. doi: 10.1016/j.autneu.2016.09.018.
- (3) Takesue K, Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Activation of microglia within paraventricular nucleus of hypothalamus is NOT involved in maintenance of established hypertension. *J Cardiol*, 2017. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.01.004.
- (4) Nishihara M, Hirooka Y, Sunagawa K. Combining irbesartan and trichlormethiazide enhances blood pressure reduction via inhibition of sympathetic activity without adverse effects on metabolism in hypertensive rats with metabolic syndrome. *Clin Exp Hypertens* 37: 33-38, 2015. doi: 10.3109/10641963.2014.897719.
- (5) Isegawa K, Hirooka Y, Kishi T, Yasukawa K, Utsumi H, Sunagawa K. Benefit of azilsartan on blood pressure elevation around rest-to-active phase in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 37: 45-50, 2015. doi: 10.3109/10641963.2014.897721.
- (6) Nagayama T, Hirooka Y, Kishi T, Mukai Y, Inoue S, Takase S, Takemoto M, Chishaki A, Sunagawa K. Blockade of brain angiotensin II type 1 receptor inhibits the development of atrial fibrillation in hypertensive rats. *Am J Hypertens* 28: 444-451, 2015. doi: 10.1093/ajh/hpu196.
- (7) Katsuki M, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K. Decreased proportion of Foxp3+CD4+ regulatory T cells contributes to the development of hypertension in genetically hypertensive rats. *J Hypertens* 33: 773-783, 2015. doi: 10.1097/HJH.0000000000000469.
- (8) Shinohara K, Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Circulating angiotensin II deteriorates left ventricular function with sympathoexcitation via brain angiotensin II receptor. *Physiol Rep* 3: E12514, 2015. doi: 10.14814/phy2.12514.
- (9) Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Telmisartan reduced mortality and left ventricular hypertrophy with sympathoinhibition in rats with hypertension and heart failure. *Am J Hypertens* 27: 260-267, 2014. doi: 10.1093/ajh/hpt188.
- (10) Matsukawa R, Hirooka Y, Ito K, Honda N, Sunagawa K. Central neureglin-1/ErbB signaling modulates cardiac function via sympathetic activity in pressure overload-induced heart failure. *J Hypertens* 32: 817-825, 2014. doi: 10.1097/HJH.0000000000000072.
- (11) Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Corticosterone-activated mineralocorticoid receptor contributes to salt-induced sympathoexcitation in pressure overload mice. *Clin Exp Hypertens* 36: 550-556, 2014. doi: 10.3109/10641963.2014.881841.
- (12) Isegawa K, Hirooka Y, Katsuki M, Kishi T, Sunagawa K. Angiotensin II type 1 receptor expression in astrocytes is upregulated leading to increased mortality in mice with myocardial infarction-induced heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 307: H1448-H1455, 2014. doi: 10.1152/ajpheart.00462.2014.
- (13) Nagayama T, Hirooka Y, Chishaki A, Takemoto M, Mukai Y, Inoue S, Kishi T, Sunagawa K. Duration of electrically induced atrial fibrillation is augmented by high voltage of stimulus

- with higher blood pressure in hypertensive rats. *Int J Hypertens* 2014: 980505, 2014. doi: 10.1155/2014/980505.
- (14) Matsukawa R, Hirooka Y, Ito K, Sunagawa K. Inhibition of neuregulin-1/ErbB signaling in the rostral ventrolateral medulla leads to hypertension through reduced nitric oxide synthase. *Am J Hypertens* 26: 51-57, 2013. doi: 10.1093/ajh/hps005.
- (15) Nakano M, Hirooka Y, Matsukawa R, Ito K, Sunagawa K. Mineralocorticoid receptors/epithelial Na⁺ channels in the choroid plexus are involved in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res* 36: 277-284, 2013. doi: 10.1038/hr.2012.174.
- (16) Ito K, Hirooka Y, Nakano M, Honda N, Matsukawa R, Sunagawa K. Role of hypothalamic angiotensin type 1 receptors in pressure overload-induced mineralocorticoid receptor activation and salt-induced sympathoexcitation. *Hypertens Res* 36: 513-519, 2013. doi: 10.1038/hr.2012.221.
- (17) Ogawa K, Hirooka Y, Kishi T, Ide T, Sunagawa K. Partially silencing brain toll-like receptor 4 prevents in part left ventricular remodeling with sympathoexcitation in rats with myocardial infarction-induced heart failure. *PLoS One* 8: e69053, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0069053
- (18) Honda N, Hirooka Y, Ito K, Matsukawa R, Shinohara K, Kishi T, Yasukawa K, Utsumi H, Sunagawa K. Moxonidine-induced central sympathoinhibition improves prognosis in rats with hypertensive heart failure. *J Hypertens* 31: 2300-2308, 2013. doi: 10.1097/HJH.0b013e328364a2a1.
- (19) Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Sunagawa K. Potential clinical application of recent discovered brain mechanisms involved in hypertension. *Hypertension* 62: 995-1002, 2013. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00801.
- (20) Shinohara K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K. Reduction of nitric oxide-mediated gamma-amino butyric acid release in rostral ventrolateral medulla is involved in superoxide-induced sympathoexcitation of hypertensive rats. *Circ J*: 2814-2821, 2012. doi: 10.1253/circj.CJ-12-0399.
- [学会発表] (計 49 件) 主たるもの 42 件
- (1) 廣岡 良隆: 高血圧・心不全における交感神経活性化及び機序解明の進歩. 第 69 回日本自律神経学会総会【教育講演】2016 年 11 月 10 日, 熊本.
- (2) Shibata R, Shinohara K, Ito K, Kishi T, Tsutsui H, Hirooka Y. Pressure overload-induced cardiac hypertrophy increases TRPV1 in heart and BDNF in NTS, suggesting baroreflex disruption via the brain-heart axis. 第 20 回日本心不全学会学術集会. 2016 年 10 月 7 日, 札幌.
- (3) 吉川 智子, 篠原 啓介, 岸 拓弥, 廣岡 良隆, 筒井 裕之: 第 SGLT2 阻害薬はストレプトゾシン誘発性糖尿病ラットの血圧制御機構を改善する. 39 回日本高血圧学会総会. 2016 年 10 月 1 日, 仙台.
- (4) Hirooka Y. Immunity and sympathetic nervous system in hypertension. The 17th International SHR Symposium. 【Invited Speaker】2016 年 9 月 22 日, 東京.
- (5) Hirooka Y. Astrocytes are beyond supporting players on enhanced sympathetic outflow in heart failure. 【Invited Speaker】FASEB Scientific Research Conference. 2016 年 7 月 19 日, Saxton River, VT, USA.
- (6) 廣岡 良隆: 高血圧における交感神経活性化と免疫系との関連. 第 37 回日本循環制御医学会総会. 【招待講演】2016 年 7 月 8 日, 東京.
- (7) 廣岡 良隆: 基礎研究からみた病態を考慮した腎デナベーションの有効性. 【招待講演】第 5 回臨床高血圧フォーラム. 2016 年 5 月 14 日, 大阪.
- (8) 廣岡 良隆: 高血圧発症・進展における自律神経制御異常. CVMW2015 【シンポジウム】2015 年 12 月 11 日, 神戸.
- (9) Hirooka Y. Immunity and sympathetic nervous system in hypertension. The 8th Federation of Asian and Oceanian Physiological Societies Congress. 【Invited Speaker】2015 年 11 月 23 日, Bangkok, Thailand.
- (10) Kunita-Takanezawa M, Ito K, Kishi T, Hirooka Y. Activation of hypothalamic mineralocorticoid receptor-independent epithelial sodium channels leads to salt sensitive hypertension in mouse model of metabolic syndrome. Scientific Sessions 2015. 2015 年 11 月 9 日, Orlando, FL, USA.
- (11) Takesue K, Kishi T, Hirooka Y. Hypothalamic activated microglia with morphological changes accelerates blood pressure elevation during the

- hypertension development phase in stroke-prone hypertensive rats. Scientific Sessions 2015. 2015年11月8日, Orlando, FL, USA.
- (12) Takenaka R, Ito K, Kishi T, Hirooka Y. Pressure overload-induced cardiac hypertrophy increases brain-derived neurotrophic factor in nucleus tractus solitaries suggesting disruption of the baroreflex via heart-to-brain axis. 第19回日本心不全学会学術集会. 2015年10月23日, 大阪.
- (13) 廣岡 良隆: 高血圧のデバイス治療. 【シンポジスト】第38回日本高血圧学会総会. 2015年10月11日, 松山.
- (14) 高根澤 睦, 伊藤 浩司, 岸 拓弥, 廣岡 良隆: メタボリック症候群モデルマウスにおける食塩感受性高血圧の脳内機序においてミネラルコルチコイド受容体非依存性の脳内上皮性 Na チャネル活性化が重要である. 第38回日本高血圧学会総会. 2015年10月10日, 松山.
- (15) Hirooka Y. Brain angiotensin type 1 receptor activation plays an critical role in immune-inflammatory mechanisms of central sympathoexcitation in hypertension and heart failure. 9th Meeting of the International Society for Autonomic Neuroscience (ISAN 2015). 2015年9月27日, Stresa, Italy.
- (16) Hirooka Y. Current status and expectation of baroreflex activation therapy and vagal nerve stimulation in heart failure. 【プレナリーセッション】第79回日本循環器学会学術集会. 2015年4月24日, 大阪.
- (17) 廣岡 良隆: 心不全と交感神経・圧受容器反射感受性. 【シンポジスト】第18回日本心血管内分泌代謝学会学術集会. 2014年11月21日, 横浜.
- (18) Nagayama T, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K. Brain angiotensin II type 1 receptor blockade ameliorates the development of atrial fibrillation via sympathoinhibition independent of depressor response in hypertensive rats. American Heart Association Scientific Sessions 2014. 2014年11月17日, Chicago IL, USA.
- (19) Katsuki M, Hirooka Y, Sunagawa K. In vivo induction of regulatory T cells delays the development of hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. American Heart Association Scientific Sessions 2014. 2014年11月17日, Chicago IL, USA.
- (20) Isegawa K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K. Genetic ablation of astrocyte-specific angiotensin II type 1 receptors improves prognosis of myocardial infarction-induced heart failure. American Heart Association Scientific Sessions 2014. 2014年11月17日, Chicago IL, USA.
- (21) Hirooka Y. Central nervous system mechanisms involved in RDN and BAT. 【Organizer and Invited Speaker】 American Heart Association Scientific Sessions 2014. 2014年11月17日, Chicago IL, USA.
- (22) 廣岡 良隆: 脳からみた高血圧症. 【シンポジスト】第37回日本高血圧学会総会. 2014年10月19日, 横浜.
- (23) 廣岡 良隆: 交感神経系. 【シンポジスト】第37回日本高血圧学会総会. 2014年10月18日, 横浜.
- (24) Katsuki M, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K. Involvement of decreases in regulatory T cells and splenic sympathetic nerve in the development of hypertension in genetically hypertensive rats. High Blood Pressure Research Scientific Sessions 2014. 2014年9月10日, San Francisco, CA, USA.
- (25) 廣岡 良隆: 中枢性循環制御機構の解明と展望. 【会長講演】第35回日本循環制御医学界総会. 2014年7月4日, 福岡.
- (26) Isegawa K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K. Targeting deletion of angiotensin II type 1 receptor in astrocytes inhibits left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. 第78回日本循環器学会学術集会. 2014年3月22日, 東京.
- (27) Nishihara M, Hirooka Y, Sunagawa K. Renal nerve denervation exerts antihypertensive effects via enhancing GABA-ergic inputs to paraventricular nucleus in hypertensive mice with chronic kidney disease. 第78回日本循環器学会学術集会. 2014年3月21日, 東京.
- (28) Isegawa K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K. Brain angiotensin II type 1 receptors in astrocytes, not neurons, are upregulated in mice with myocardial infarction-induced heart failure. 第17回日本心不全学会学術集会. 2013年11月28日, 大阪.
- (29) 本田 修浩, 廣岡 良隆, 伊藤 浩司, 砂川 賢二: 腎除神経は高血圧性心不全ラットにおいて利尿作用により心機能障害を抑制し、生命予後を改善する. 第36回日本高血圧学会総会. 2013年10月24日, 大阪.
- (30) Katsuki M, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K. Splenic T regulatory

- lymphocytes are reduced in genetically hypertensive rats are associated with sympathoinhibition. High Blood Pressure Research Scientific Sessions 2013. 2013年9月11日, New Orleans, LA, USA.
- (31) Hirooka Y. Device therapy in hypertension. 【Organizer and Symposium Speaker】 33th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2013年7月7日, 大阪.
- (32) Hirooka Y. AT1 receptors and oxidative stress in the RVLM are the possible therapeutic target for hypertension. 【シンポジスト】第90回日本生理学会大会. 2013年3月28日, 東京.
- (33) Honda N, Hirooka Y., Ito K, Matsukawa R, Sunagawa K. Central sympathoinhibition by moxonidine attenuates brain oxidative stress, prevents cardiac dysfunction and improves prognosis in rats with hypertensive heart failure. Scientific Sessions 2013, Dallas, TX, USA.
- (34) Hirooka Y. Brain AT1 receptors as a therapeutic target for hypertension via oxidative stress and inflammatory response. 【Invited Speaker】 The 29th Annual Meeting of the International Society for Heart Research Japanese Section. 2012年10月27日, 福岡.
- (35) Hirooka Y. Mechanisms involved in activation of the sympathetic nervous system in hypertension: oxidative stress in the brainstem and hypothalamus. 【Invited Speaker】 The 11th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry/55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry. 2012年9月29日, 神戸.
- (36) Hirooka Y. Targeting the AT1 receptors in the RVLM for therapeutic aspects. Satellite Meeting of the International Society for Hypertension. 【Invited Speaker】 2012年9月27日, Palm Cove, Queensland, Australia.
- (37) 廣岡 良隆: 高血圧におけるRVLM機能異常と酸化ストレス. 【シンポジスト】第35回日本高血圧学会・SHR学会合同シンポジウム. 2012年9月21日, 名古屋.
- (38) 廣岡 良隆: 高血圧から心不全に至る交感神経系の役割. 【招待講演, シンポジスト】第49回高血圧関連疾患モデル学会学術集会総会.
- (39) 廣岡 良隆: 高血圧・心不全の病態における循環中枢異常による交感神経活性化. 【シンポジスト】第60回日本心臓病学会学術集会. 2012年9月14日, 金沢.
他 10件
- 〔図書〕(計 6 件)
- (1) Hirooka Y., Sunagawa K. Oxidative stress and central regulation of blood pressure. “Studies on Atherosclerosis”, edited by Rodriguez-Porcel M, 79-87, 2017.
- (2) 廣岡 良隆: 降圧薬の作用機序からみた血圧変動性への作用. 「血圧変動 エビデンス&プラクティス」, 楽木 宏実編集, 118-122, 2016.
- (3) 廣岡 良隆: 治療抵抗性高血圧に腎でナビゲーションは有効でないのか? 「EBM 循環器疾患の治療 2015-2016」, 小室 一成監修, 430-434, 2015.
- (4) 廣岡 良隆: 中枢性血圧調節機構. 「Annual Review 循環器 2106」, 小室 一成, 佐地 勉, 坂田 隆造, 赤坂 隆史編集, 181-187, 2015.
- (5) 廣岡 良隆: 二次性高血圧. 「高血圧診療 Q&A」, 北風 政史編集, 339-401, 2014.
- (6) Hirooka Y.: Central and peripheral nervous system in “Nitric Oxide Synthase Inhibitors: From Animal Studies to Clinical Implications”, edited by Tuncan B, Cuzzocrea S, Yokoyama M. Transworld Research Network, 195-205, 2013.
- 〔その他〕
ホームページ等
<https://www.med.kyushu-u.ac.jp/cardiol/>
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
廣岡 良隆 (HIROOKA YOSHITAKA)
九州大学・循環器病未来医療研究センター教授
研究者番号: 90284497
- (2) 研究分担者
井手 友美 (IDE TOMOMI)
九州大学・医学研究院・講師
研究者番号: 90380625
岸 拓弥 (KISHI TAKUYA)
九州大学・循環器病未来医療研究センター・准教授
研究者番号: 70423514
伊藤 浩司 (ITO KOJI)
九州大学・医学(系)研究科・研究員
研究者番号: 10452757
(H24-H27)