

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390203

研究課題名(和文) DPP-4阻害薬によるアデノシンの心血管保護を介した新しい心不全治療の開発

研究課題名(英文) Development of new heart failure treatment using DPP-4 inhibitors-The role of 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・研究開発基盤センター・部長

研究者番号：20294069

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：アデノシンは強力な心血管保護因子として知られている。2型糖尿病治療のDPP-4阻害薬はアデノシンデアミナーゼの作用を抑制、血中アデノシン濃度増加の可能性が報告され、心不全の病態改善の効果が見込まれる。本研究では、DPP-4阻害薬のアデノシンを介する心不全改善効果を複数の心不全モデルで検討、非虚血性および虚血性心不全モデルでDPP-4阻害薬の投与にて血中GLP-1濃度が増加、心不全の病態改善が明らかになった。また、そのメカニズムにアデノシンA1受容体-PKC ϵ -CREBシグナル活性化の関与が明らかになった。これより、DPP-4阻害薬はアデノシンを介した新しい心不全治療薬になることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：It has been reported that GLP-1 and DPP-4 inhibitors improves the pathophysiology of heart failure (HF). On the other hand, adenosine is a well-established cardioprotective molecule. Interestingly, several reports have indicated that DPP-4 forms a complex with adenosine deaminase (ADA) in immune cells and that ADA regulates DPP-4-mediated intracellular signaling. Because circulating adenosine is eliminated by ADA activity, ADA inhibition by DPP-4 inhibitors may mediated cardioprotection via an adenosine-dependent mechanisms. The present study elucidated the cardioprotective mechanism of DPP-4 inhibitor in various models of HF. The increase in GLP-1 level induce by DPP-4 inhibitor reduces myocardial damage via GLP-1 receptor-mediated activation of the adenosine A1 receptor-PKC ϵ -cAMP response element binding protein (CREB) signaling cascade in ischemia-reperfusion model. These findings support the therapeutic potential of this interaction between GLP-1 and adenosine for HF.

研究分野：循環器内科学

キーワード：アデノシン 心不全 トランスレーショナル研究

1. 研究開始当初の背景

慢性心不全(CHF)症例の増加は、人口の高齢化、病因や重症度の相違などにより社会的問題となっている。その理由として、1) CHFの基礎疾患は、虚血性心疾患と、力学的(高血圧・弁膜症)・遺伝的(心筋症)・免疫的(心筋炎)負荷による非虚血性心疾患に大別され多彩であること、2) 従来の受容体遮断を中心とする薬物療法では作用機序が限られており、CHFで亢進した神経・体液性因子の複雑な連関に十分対応できていない可能性があることなどが考えられる。本申請者は内因性の強力な心筋保護現象である虚血プレコンディショニング現象がアデノシンを介して惹起され(*Cardiovasc Res.* 1993. Review)、CHFにおいてもアデノシンが病態に強く関与していることを明らかにした(*Circulation.* 1997.)。アデノシンは、冠血管拡張、心筋 Ca^{2+} 過負荷抑制、好中球・血小板活性化抑制、カテコラミン遊出抑制などの多岐にわたる心血管保護作用を有することから、本申請者はアデノシンの多様性をCHFの病態の多様性に対応させることで克服可能と考え、臨床試験を行った。その結果、血中アデノシン増加療法によりCHFの病態が改善することを明らかにした(*Hypertens Res.* 2007.)。一方、2型糖尿病(DM)症例も増加の一途をたどっている。Framingham研究やMRFITなど複数の疫学的研究により、DM症例の心血管疾患の発症頻度は、非DM症例の2~4倍と高率であることが明らかとなっており、CHFとDMを合併する患者も少なくない。最近、DMの治療戦略としてインクレチンが注目されている。インクレチンは複数の膵外作用を有し、なかでもglucagon-like peptide-1 (GLP-1)には心血管保護作用があることが報告されている。GLP-1は体内のペプチド分解酵素であるdipeptidyl peptidase-4(DPP-4)により速やかに分解されるため、DM治療においてはDPP-4に分解されにくいGLP-1受容体作動薬やDPP-4を阻害する(DPP-4阻害薬)が用いられている。興味深いことに、体内に広く分布するDPP-4は、Tリンパ球上にも発現しており細胞表面抗原CD-26と同一であることが明らかとなっており、その作用として、1) 制御プロテアーゼとしてglucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP)、GLP-1のほか、BNP、ブラジキニン、サブスタンスP、ニューロペプチドYなどが基質となること、2) 受容体アダプターとしてextracellular matrix、コラーゲン、プラスミノゲン、アデノシンデアミナーゼ(ADA)などと酵素活性中心とは別の部分で結合し細胞機能を制御していることが報告されている。ADAはアデノシン代謝に関わる酵素であり、細胞内外でアデノシンはADAによりイノシンへ分解される。ADAはリンパ

球細胞表面抗原であるCD26(DPP-4)と結合し、細胞外において他の細胞との相互作用により免疫システム制御に関わっていること、さらにADA欠損症では血中アデノシン上昇することが報告されていることから、DPP-4阻害薬によりDPP-4と結合しているADAを阻害することで血中アデノシン濃度が上昇する可能性がある。アデノシンの作用は多岐にわたり、心血管保護作用を有することが明らかにされている。しかし1) DPP-4阻害薬が複数の心不全モデルの病態を改善しうるのか、2) DPP-4阻害薬の心不全改善効果のメカニズムにアデノシンが関与するのかわについては明らかではない。

2. 研究の目的

2型糖尿病治療に用いられるDPP-4阻害薬はアデノシンデアミナーゼ(アデノシン分解酵素)の作用を抑制することが報告されていることから、DPP-4阻害薬が血中アデノシン濃度を増加させてCHFの病態を改善する可能性が考えられる。そこで本研究では、DPP-4阻害薬の心不全改善効果を複数の心不全モデルを用いて検討し、内因性の強力な心血管保護因子であるアデノシンを介するDPP-4阻害薬による新しい包括的心不全治療法を開発する。

3. 研究の方法

(1) 大動物狭心症(急性虚血性心不全)モデルを用いたDPP-4阻害薬の冠動脈血流増加作用の検討

ビーグル犬を麻酔開胸し、冠動脈左前下行枝(LAD)を頸動脈からの体外循環バイパスチューブで選択的に灌流し、冠灌流圧(CPP)、冠血流量(CBF)を計測する。心行動態の安定後、バイパスチューブを狭窄させることでCBFを対照時の50%に低下させ、以後CPPを一定に保ち心筋虚血を作成する。CPP低下5分後よりDPP-4阻害薬をバイパスチューブを介してLAD内に20分間持続投与し、CBFおよび血中ADA・アデノシン濃度、冠動脈アデノシン濃度較差を測定する。

(2) 大動物ペースング(慢性非虚血性心不全)モデルを用いたDPP-4阻害薬の心不全改善効果の検討

ビーグル犬を6週間にわたり高頻度右室ペースング(230/分)することにより心不全モデルを作成する。1) 対照群、2) DPP-4阻害薬経口投与群(5週目より2週間投与)の2群間においてペースング前と、ペースング6週間後に右心カテテル検査および心臓超音波検査により心機能を評価する。

(3) マウス圧負荷(慢性非虚血性心不全)モデルを用いたDPP-4阻害薬の心不全改善効果の検討

マウスの大動脈を縮窄させることで、左室圧負荷モデルを作成する(TAC)。1) Sham群、2) Sham+

DPP-4 阻害薬経口投与群、3) TAC 群、4) TAC+DPP-4 阻害薬経口投与群の 4 群間で 4 週間後に血中 GLP-1 濃度、経腹腔ブドウ糖負荷試験、心臓超音波検査による心機能、アポトーシスおよび心筋組織の評価を行う。

(4) 大動物急性心筋梗塞(急性虚血性心不全)モデルを用いた DPP-4 阻害薬の心筋梗塞サイズ縮小効果の検討

ビーグル犬を麻酔開胸し、LAD を頸動脈からの体外循環バイパスチューブで選択的に灌流し、バイパスチューブを鉗子で閉塞・閉塞解除することにより 90 分間虚血・6 時間再灌流を行う。1) 対照群、2) DPP-4 阻害薬経口投与群(前投与 4 日間)、3) DPP-4 阻害薬 + アデノシン受容体遮断薬(8-sulphophenyltheophylline(8-SPT))冠動脈内投与群、4) 8-SPT 冠動脈内投与群の 4 群間で心筋梗塞サイズおよびアポトーシスの評価、血中 ADA・アデノシン濃度と分子メカニズムに関する検討を行う。

(5) 大動物陳旧性心筋梗塞(慢性虚血性心不全)モデルを用いた DPP-4 阻害薬の心筋リモデリング抑制効果の検討

ビーグル犬を麻酔開胸し、LAD の中間部(第一対角枝分岐直後)を結紮することにより、陳旧性心筋梗塞モデルを作成する。本モデルにおいて、1) 対照群、2) DPP-4 阻害薬経口投与群(5 週目より 2 週間投与)の 2 群間において心筋梗塞作成前と、心筋梗塞 6 週間後に右心カテーテル検査および心臓超音波検査により心機能を評価する。

4. 研究成果

(1) 大動物狭心症(急性虚血性心不全)モデルを用いた DPP-4 阻害薬の冠動脈血流増加作用の検討

DPP-4 阻害薬の冠動脈内投与により、CBF に変化は認められなかった。また、溶媒を冠動脈内に投与した対照群と比較しても、血中 ADA・アデノシン濃度、冠動脈アデノシン濃度較差に差はなかった。これらの結果より、DPP-4 阻害薬は心・血管系に急性効果を及ぼさないことが考えられた。

(2) 大動物ペースキング(慢性非虚血性心不全)モデルを用いた DPP-4 阻害薬の心不全改善効果の検討

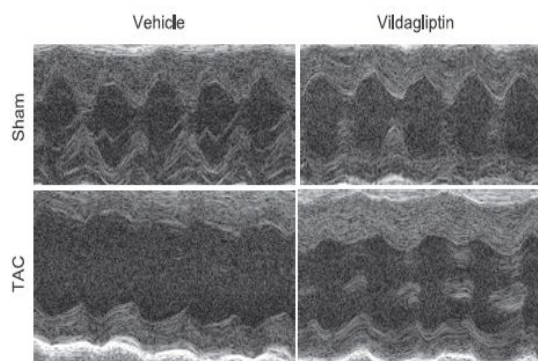
対照群におけるペースキング 6 週後の平均肺動脈圧(13.3±2.9 mmHg→19.3±1.6 mmHg)および肺動脈楔入圧(5.0±1.2 mmHg→14.7±2.2 mmHg)は上昇したが、DPP-4 阻害薬経口投与により平均肺動脈圧(11.5±1.0 mmHg→17.0±4.3 mmHg)および肺動脈楔入圧(3.5±1.0 mmHg→9.0±1.4 mmHg)は上昇が抑制された。また、対照群におけるペースキング 6 週後の左室拡張末期径は増加し(2.99±0.04 cm→4.04±0.26 cm)、左室駆出率は低下した(73.8±4.2 %→

19.6±1.0 %)が、DPP-4 阻害薬投与により左室拡張末期径の増加(2.90±0.03 cm→3.61±0.37 cm)および左室駆出率の低下(80.9±5.4 %→39.2±8.5 %)は抑制された。これらの結果より、DPP-4 阻害薬は慢性非虚血性心不全の心機能を改善させることが考えられた。

(3) マウス圧負荷(慢性非虚血性心不全)モデルを用いた DPP-4 阻害薬の心不全改善効果の検討

1) Sham 群、2) Sham+ DPP-4 阻害薬経口投与群、3) TAC 群、4) TAC+DPP-4 阻害薬経口投与群の 4 群間で 4 週間後に血中 GLP-1 濃度、経腹腔ブドウ糖負荷試験、心臓超音波検査による心機能、アポトーシスと心筋組織の評価を行った。経腹腔ブドウ糖負荷試験では、TAC 群に比し DPP-4 阻害薬経口投与(TAC+DPP-4 阻害薬経口投与群)により耐糖能異常が改善した。血中 GLP-1 濃度は、TAC 群は Sham 群に比し低値(1.41±0.26 vs. 2.37±0.40 pM, p<0.05)であったが、DPP-4 阻害薬経口投与(TAC+DPP-4 阻害薬経口投与群)により、4.83±0.50 pM に増加した(p<0.05)。心臓超音波検査では、TAC 群は Sham 群に比し、左室拡張・収縮末期径の拡大と左室短縮率の低下が認められたが、DPP-4 阻害薬経口投与(TAC+DPP-4 阻害薬経口投与群)により、左室拡張・収縮末期径の拡大と左室短縮率の低下が抑制された(図 1)。

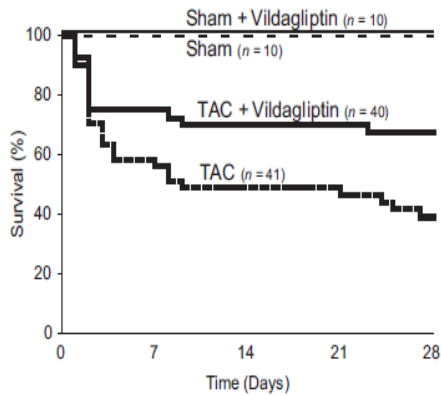
図 1. 各群の心エコー図(代表例)



心筋アポトーシスの指標である TUNEL 陽性細胞数は、Sham 群に比し TAC 群で増加を認めたが、DPP-4 阻害薬経口投与(TAC+DPP-4 阻害薬経口投与群)により、TUNEL 陽性細胞数の減少を認めた。さらに、cleaved caspase-3 の蛋白発現レベルも、Sham 群に比し TAC 群で増加を認めたが、DPP-4 阻害薬経口投与(TAC+DPP-4 阻害薬経口投与群)により、cleaved caspase-3 の蛋白発現レベルの減少を認めた。picrosirius red 染色法による間質のコラーゲン量は、Sham 群に比し TAC 群で増加を認めたが、DPP-4 阻害薬経口投与(TAC+DPP-4 阻害薬経口投与群)により抑制され、*Tgf1b* の遺伝子発現も同様の変化が認められた。Kaplan-Meier 法による生存曲線では、TAC 群に比し TAC+DPP-4 阻害薬経口投与群

で有意な改善が認められた(図 2)。これらの結果より、DPP-4 阻害薬は血中 GLP-1 濃度の増加を介して慢性非虚血性心不全の耐糖能障害および心機能を改善させ、生命予後も改善させることが考えられた。

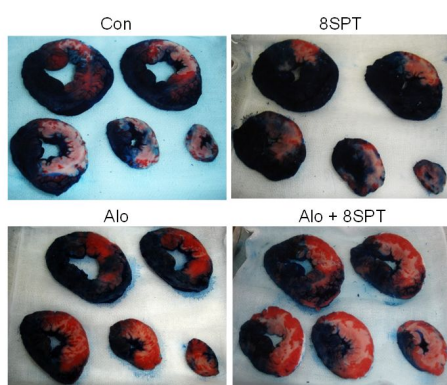
図 2. Kaplan-Meier 法による各群の生存曲線



(4) 大動物急性心筋梗塞(急性虚血性心不全)モデルを用いた DPP-4 阻害薬の心筋梗塞サイズ縮小効果の検討

心筋梗塞サイズ(心筋梗塞領域/心筋梗塞危険領域)は、対照群では $43.1 \pm 2.5\%$ であったが、DPP-4 阻害薬経口投与により $17.1 \pm 2.5\%$ と有意に縮小した ($p < 0.05$; 図 3)。DPP-4 阻害薬経口投与による心筋梗塞サイズ縮小効果は、アデノシン受容体遮断薬(8-SPT)の併投与により抑制された ($51.2 \pm 8.2\%$)。8-SPT 単独投与による心筋梗塞サイズは対照群と差がなかった。4 群間において、平均血圧および心拍数、心筋梗塞危険領域、マイクロスフェア法で計測した虚血中の側副血流量には差がなかった。

図 3. 各群の心筋梗塞サイズ(代表例)



また、DPP-4 阻害薬経口投与により血中 GLP-1 濃度は対照群に比し 7 倍に増加した(図 4)。一方、血中 ADA・アデノシン濃度、冠動静脈アデノシン濃度較差には差がなかった。

虚血領域心筋における DPP-4、GLP-1 受容体およびアデノシン A₁ 受容体の発現レベルをウエスタンブロット法により解析したところ、DPP-4 阻害薬経口投与による発現の変化は認められなかった。GLP-1

アゴニストの虚血心筋保護作用に関与することが報告されている Akt、GSK-3 β および Erk1/2 の発現レベルをウエスタンブロット法により解析したところ、DPP-4 阻害薬経口投与により Akt、GSK-3 β および Erk1/2 のタンパク発現レベルには変化がなかったものの、Akt、GSK-3 β のリン酸化の亢進が認められ、8-SPT の併投与でも抑制されなかった(図 5)。

図 4. 対照群および DPP-4 阻害薬経口投与群の血中 GLP-1 濃度

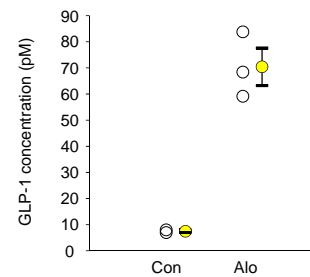
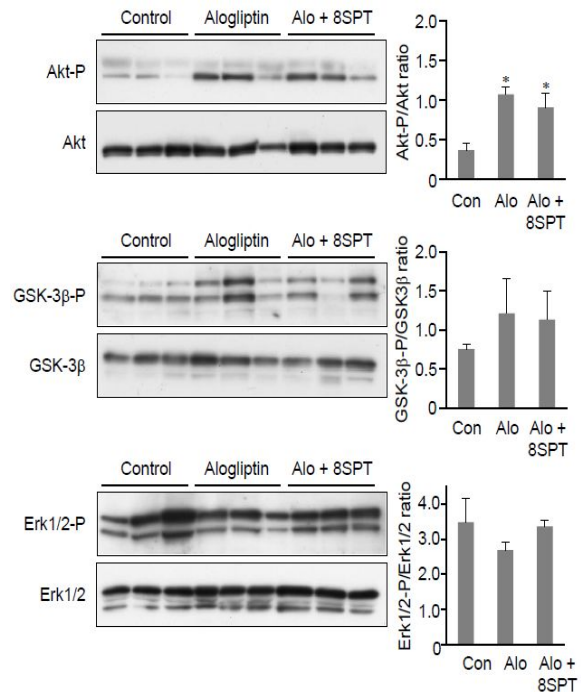


図 5. DPP-4 阻害薬による Akt、GSK-3 β および Erk1/2 のリン酸化

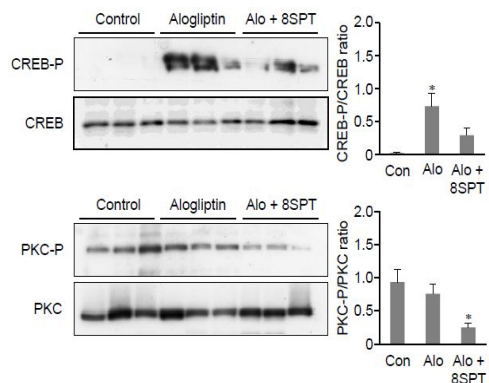


我々の以前の検討から、心筋虚血プレコンディショニング現象の分子メカニズムとして、アデノシン産生亢進によるアデノシン A₁ 受容体活性化を介した PKC α 活性化が重要であることが明らかになっていることから、PKC α および cAMP response element binding protein(CREB)のリン酸化を検討したところ、DPP-4 阻害薬経口投与により CREB のリン酸化の亢進が認められ、アデノシン受容体遮断薬である 8-SPT の併投与により CREB および PKC α のリン酸化が抑制された(図 6)。

これらの結果より、DPP-4 阻害薬の投与により血中

GLP-1 濃度が増加し、心筋保護効果が惹起されることが明らかとなった。また、そのメカニズムにアデノシン A₁ 受容体-PKCα-CREB シグナル活性化が関与することが明らかになった。

図 6. DPP-4 阻害薬による CREB および PKCα のリン酸化



(5) 大動物陳旧性心筋梗塞(慢性虚血性心不全)モデルを用いた DPP-4 阻害薬の心筋リモデリング抑制効果の検討

対照群における心筋梗塞 6 週間後の平均肺動脈圧および肺動脈楔入圧は上昇したが、DPP-4 阻害薬経口投与により平均肺動脈圧および肺動脈楔入圧は上昇が抑制される傾向にあった。また、対照群におけるペーシング 6 週後の左室拡張末期径は増加し、左室駆出率は低下したが、DPP-4 阻害薬経口投与により左室拡張末期径の増加および左室駆出率の低下は抑制される傾向にあった。これらの結果より、DPP-4 阻害薬は慢性虚血性心不全のリモデリングを抑制し、心機能を改善させることが考えられる。

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 9 件)

Ihara M, Asanuma H, Yamazaki S, Kato H, Asano Y, Shinozaki Y, Mori H, Minamino T, Asakura M, Sugimachi M, Mochizuki N, Kitakaze M.

An interaction between GLP-1 and adenosine contributes to cardioprotection of a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor from myocardial ischemia/reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. (In press)

DOI: 10.1152/ajpheart.00835.2014. 査読有

Hayashi T, Asano Y, Shintani Y, Aoyama H, Kioka H, Tsukamoto O, Hikita M, Shinzawa-Itoh K, Takafuji K, Higo S, Kato H, Yamazaki S, Matsuoka K, Nakano A, Asanuma H, Asakura M, Minamino T, Goto YI, Ogura T, Kitakaze M, Komuro I, Sakata Y, Tsukihara T, Yoshikawa S, Takashima S.

Higd1a is a positive regulator of cytochrome c oxidase. *Proc Natl Acad Sci U S A*.

2015;112(5):1553-1558.

DOI: 10.1073/pnas.1419767112. 査読有

Yan Y, Tsukamoto O, Nakano A, Kato H, Kioka H, Ito N, Higo S, Yamazaki S, Shintani Y, Matsuoka K, Liao Y, Asanuma H, Asakura M, Takafuji K, Minamino T, Asano Y, Kitakaze M, Takashima S.

Augmented AMPK activity inhibits cell migration by phosphorylating the novel substrate Pdlm5. *Nat Commun*. 2015;6:6137.

DOI: 10.1038/ncomms7137. 査読有

Imazu M, Takahama H, Asanuma H, Funada A, Sugano Y, Ohara T, Hasegawa T, Asakura M, Kanzaki H, Anzai T, Kitakaze M.

Pathophysiological impact of serum fibroblast growth factor 23 in patients with non-ischemic cardiac disease and early chronic kidney disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;307(10):H1504-1511.

DOI: 10.1152/ajpheart.00331.2014. 査読有

Asanuma H, Sanada S, Asakura M, Asano Y, Kim J, Shinozaki Y, Mori H, Minamino T, Takashima S, Kitakaze M.

Carperitide induces coronary vasodilation and limits infarct size in canine ischemic hearts: Role of NO. *Hypertension Res*. 2014;37(8):716-723.

DOI: 10.1038/hr.2014.70. 査読有

Kioka H, Kato H, Fujikawa M, Tsukamoto O, Suzuki T, Imamura H, Nakano A, Higo S, Yamazaki S, Matsuzaki T, Takafuji K, Asanuma H, Asakura M, Minamino T, Shintani Y, Yoshida M, Noji H, Kitakaze M, Komuro I, Asano Y, Takashima S.

Evaluation of intramitochondrial ATP levels identifies G0/G1 switch gene 2 as a positive regulator of oxidative phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(1):273-278.

DOI: 10.1073/pnas.1318547111. 査読有

Matsuoka K, Asano Y, Higo S, Tsukamoto O, Yan Y, Yamazaki S, Matsuzaki T, Kioka H, Kato H, Uno Y, Asakura M, Asanuma H, Minamino T, Aburatani H, Kitakaze M, Komuro I, Takashima S.

Noninvasive and quantitative live imaging reveals a potential stress-responsive enhancer in the failing heart. *FASEB J*.

2014;28(4):1870-1879.

DOI: 10.1096/fj.13-245522. 査読有

Takahashi A, Asakura M, Ito S, Min KD, Shindo K, Yan Y, Liao Y, Yamazaki S, Sanada S, Asano Y, Ishibashi-Ueda H, Takashima S, Minamino T, Asanuma H, Mochizuki N, Kitakaze M.

Dipeptidyl-peptidase IV inhibition improves pathophysiology of heart failure and increases survival rate in pressure-overloaded mice. *Am J*

Physiol Heart Circ Physiol. 2013;304(10): H1361-1369.

DOI: 10.1152/ajpheart.00454.2012. 査読有

Chen CY, Asakura M, Asanuma H, Hasegawa T, Tanaka J, Toh N, Min KD, Kanzaki H, Takahama H, Amaki M, Itoh Y, Ichien G, Okumoto Y, Funahashi T, Kim J, Kitakaze M. Plasma adiponectin levels predict cardiovascular events in the observational Arita cohort study in Japan: the importance of the plasma adiponectin levels. *Hypertens Res*. 2012;35(8):843-848. DOI: 10.1038/hr.2012.42. 査読有

〔学会発表〕(計5件)

第18回日本心不全学会学術集会(2014年10月10日-12日・大阪国際会議場・大阪市)

Ihara M, Yamazaki S, Asanuma H, Kitakaze M. Dipeptidyl- peptidase 4 inhibitor alogliptin attenuates myocardial ischemia/reperfusion infury via an adenosine- dependent mechanism. *J Card Fail*. 2014;20:10S:197.

第78回日本循環器学会学術集会(2014年3月21日-23日・東京国際フォーラム・東京都千代田区)
-Late Breaking Clinical Trials-

Kitakaze M, Asakura M, Asanuma H, J-Wind Investigators.

Does the treatment of impaired glucose tolerance provide cardiovascular benefits in patients with previous myocardial infarction.

Circ j. 2014;78 Suppl I:487.

第61回日本心臓病学会学術集会(2013年9月20日-22日・ホテル日航熊本、熊本市現代美術館、鶴屋ホール、パレア・熊本県熊本市)

進藤一紘、朝倉正紀、関庚徳、伊藤慎、高橋彩子、今津美樹、浅沼博司、北風政史
次世代シーケンサーを用いた新規心不全関連遺伝子の探索

第33回日本臨床薬理学会学術総会(2012年11月30日, 11月29日-12月1日・沖縄コンベンションセンター沖縄県宜野湾市)
-Symposium-

Asanuma H, Asakura M, Kim J, Kitakaze M and the ABC Study Investigators.

Concept and consideration for the clinical assessment that an alpha-gi blocks cardiac events in patients with mi and igt. (ABC Study) *Jpn J Clin Pharmacol Ther*.

2012;43 Suppl English session:42.

ESC Congress 2012 (25-29 Aug 2012, Munich, Germany)

Takahashi A, Asakura M, Min K, Ito S, Shindo K, Yan Y, Liu H, Asanuma H, Mochizuki N, Kitakaze M.

Alteration of gene expression profiling of the murine intestine suffering from heart failure.

Eur Heart J 2012;33 (Suppl) :682.

〔図書〕(計7件)

浅沼博司、伊原まどか、北風政史 再灌流障害と心筋保護 救急医学. 2014;38(5):508-514. 総ページ124 へるず出版

北風政史、金智隆、浅沼博司、朝倉正紀 わが国の循環器臨床試験から学ぶ J-WIND 試験から学ぶ Evidence & Pitfall 医学のあゆみ . 2013;244(13):1311-1316.

浅沼博司、北風政史 アデノシンと臓器障害 *Heart View*. 2013;17(2):167-172. メジカルビュー社

浅沼博司、北風政史 冠血流調節と心筋虚血 虚血性心疾患 矢崎義雄 総編集 内科学第10版. 513-518, 2013. 朝倉書店

浅沼博司、朝倉正紀、金智隆、北風政史 耐糖能異常は心不全と関連するか? 日本冠疾患学会雑誌. 2012;18(3):245-251.

浅沼博司、北風政史 疫学研究・大規模臨床試験より得られたEBM PROactive 最新臨床糖尿病学(上) - 糖尿病学の最新動向 - 日本臨床. 70(増刊3):2012;301-308. 日本臨床社

浅沼博司、北風政史 心血管リスク症例における海外での報告 特集:メトホルミンの現況と新たな展開 *Diabetes Frontier*. 2012;23(1):53-58. メディカルレビュー社

〔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)
国立循環器病研究センター・
研究開発基盤センター・部長
研究者番号: 20294069

(2)研究分担者

浅沼 博司 (ASANUMA, Hiroshi)
京都府立医科大学・医学研究科・特任准教授
研究者番号: 20416217

朝倉 正紀 (ASAKURA, Masanori)
国立循環器病研究センター・
研究開発基盤センター・室長
研究者番号: 80443505

山崎 悟 (YAMAZAKI, Satoru)
国立循環器病研究センター・研究所・室長
研究者番号: 70348796

(3)連携研究者 該当なし

(4)研究協力者

中野 敦 (NAKANO, Astushi)
伊原 まどか (IHARA, Madoka)
関 庚徳 (MIN, Kyung-Duk)
伊藤 慎 (ITO, Shin)
進藤 一紘 (SHINDO, Kazuhiro)
今津 美樹 (IMAZU, Miki)
高橋 彩子 (TAKAHASHI, Ayako)