

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：34318

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461134

研究課題名(和文)心腎連関を考慮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 that takes into account cardiorenal syndrome

研究代表者

浅沼 博司 (Asanuma, Hiroshi)

明治国際医療大学・医学教育研究センター・教授

研究者番号：20416217

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：心不全発症や進展のプロセスに腎機能障害が関与することが報告され、心腎連関として知られている。

本研究では、まず前臨床段階研究として、大動物心不全モデルにおいて、慢性腎不全用剤である炭素微粒体(AST-120)投与が腎機能低下および血中インドキシル硫酸(IS)濃度増加を抑制し、心筋アポトーシス・線維化を抑制することで心不全の病態を改善させることが明らかになった。

次に、慢性腎臓病を合併する心不全患者でAST-120投与前後のISと心機能を、AST-120を投与されていない患者とでレトロスペクティブに比較検討した結果、AST-120投与群でのみ腎機能が改善しISが低下し、心機能の改善が認められた。

研究成果の概要(英文)：Renal dysfunction is associated with cardiovascular toxicity through the action of indoxyl sulfate (IS). The levels of IS can be reduced by the spherical carbon adsorbent AST-120. Because heart failure (HF) causes renal dysfunction by low cardiac output and renal edema, the removal of IS could be cardioprotective. Therefore, we examined whether plasma IS levels increase in HF, and whether AST-120 can reduce those levels and improve HF in the canine pacing induced HF. In the untreated dogs, plasma IS levels increased and cardiac function deteriorated. In contrast, plasma IS levels in the treated dogs decreased to baseline levels and cardiac function improved when compared with untreated dogs. These effects were observed even after the onset of HF. Finally, plasma IS levels increased in patients with HF compared with those in healthy subjects, and the treatment with AST-120 improved cardiac dysfunction in patients with HF. Thus, AST-120 could be a novel candidate for the treatment of HF.

研究分野：循環器内科学

キーワード：心不全 心腎連関 トランスレーショナル研究 インドキシル硫酸

1. 研究開始当初の背景

慢性心不全は、ACE 阻害薬や 受容体遮断薬などの薬物療法や非薬物療法が確立され生命予後は改善しているものの、高齢化による心不全患者の増加や急増する心原性の病院外心停止の原因の1つとしても注目されており、先端医療を駆使しても十分に克服されておらず社会的問題となっている。心不全においては交感神経系、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系が賦活され左室の進行性の拡大と収縮・弛緩の低下、すなわちリモデリングが生じ、死亡、心不全の悪化などのイベントにつながると考えられている。近年、このプロセスに腎機能障害が関与することが報告され、心腎連関として知られるようになってきたが、その詳細な機序や影響については不明な点が多く、悪循環を断ち切る治療法も確立していない。Acute Decompensated Heart Failure National Registry(ADHERE)研究において、心不全症例の30%が慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)を有し、5%が透析療法を受け、20%が血清Cr 2.0mg/dL以上、9%が血清Cr 3.0mg/dL以上であった(*Am Heart J.* 2005;149:209-16.)。わが国にける多施設前向き登録観察研究である Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology(JCARE-CARD)研究においても、慢性心不全症例におけるCKDの合併頻度が高く、推定糸球体濾過量(eGFR)が60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害を有する症例は70.3%も存在し、平均は49.5mL/min/1.73m²でありADHERE研究と同様であることが報告されている(*Circ J.* 2009;73:1442-7.)。一方、CKDを合併する慢性心不全症例は、死亡率が高いことも報告されており、The Second Prospective Randomized Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II)では、入院時のeGFRが心機能分類や左室駆出率を上回る最強の死亡の予測因子であることが明らかにされており(*Circulation.* 2000;102:203-10.)、JCARE-CARD研究においても、eGFRが低下するに従い、心不全症例の生存率が低下し、eGFRは独立した予後規定因子であることが報告されている。

糸球体濾過量(GFR)は、代償性心不全状態では血漿量増加や自動調節能により維持されるものの、非代償性心不全の状態では心拍出量が低下することにより、腎臓における血流の分布に変化が生じ、主に腎皮質血流が減少し、GFRが低下することが知られている。GFRが60ml/min程度に低下すると、まずリン排泄量が減少して、リンの蓄積が生じる。CKD患者において、血清リン濃度と生命予後との関係は、リン濃度を三分割するとリン濃度が高い群ほど、生命予後が悪いことが報告されている(*J Am Soc Nephrol.* 2005;16:520-8.)。さらに、冠動脈疾患症例において、新規の心不全発症率が血清リンのレ

ベルに応じて段階的に増加していることが報告されている(*Circulation.* 2005;112:2627-33.)。最近我々は、国立循環器病研究センターに心不全の診断で入院した患者の血清リンレベルとBNPレベルが相関関係にあることを見出した。また、トリプトファンの終末代謝産物であるインドキシル硫酸(indoxyl sulfate: IS)は、腎から排泄されるためCKDでは、その病期の進行に伴い血中濃度が増加する。このISは尿毒症毒素(uremic toxin)の一つであり、neonatal rat cardiac myocyteにおいてMAPKとNF-kB活性化を介して心肥大を惹起し、neonatal rat cardiac fibroblastにおいてコラーゲン合成を亢進させることが報告され(*Eur Heart J.* 2010;31:1771-9.)、注目されている。一方、GFRの低下に伴い体内に蓄積されるリン代謝においては、fibroblast growth factor(FGF)23/Klothoシステムが血清リン濃度低下に作用することが知られているが、FGF23は、心肥大や心機能低下をきたすことが知られている。興味深いことに、尿毒症モデルラットにおいて、慢性腎不全用剤である炭素微粒体(AST-120)がKlotho遺伝子発現を増加させ、尿細管障害を抑止することが報告されている(*Am J Nephrol.* 2010;31:160-4.)。さらに、我々の慢性心不全症例コホートをを用いた研究では、1) 血中IS、FGF23レベルの増加が認められ、2) 血中ISレベルは血中FGF23レベルと相関することが明らかになってきた。しかし慢性腎不全用剤の炭素微粒体であるAST-120が、心不全における腎機能障害の進行を抑止し、血中ISレベルを低下させ、FGF23/Klothoシステムを制御することにより心腎連関の悪循環を断ち切るかについては明らかでない。

2. 研究の目的

そこで本研究は、臨床応用を見据えた前臨床段階研究として、詳細な血行動態の評価が可能な大動物心不全モデルにおいて、1) 慢性腎不全用剤(炭素微粒体: AST-120)投与が腎機能低下およびISレベル増加を抑制し、心不全の発症・進展を抑止するかどうか、2) そのメカニズムにFGF23/Klothoシステムが関与するかどうかを検討し、3) 慢性心不全症例を対象としてAST-120投与による心機能および心血管イベントへの効果を検討し、新しい心不全治療の開発を行う。

3. 研究の方法

大動物心不全モデルにおけるAST-120の心不全進展抑制効果の検討

詳細な血行動態の評価が可能なビーグル犬を4週間、高頻度右室ペースング(230/分)することにより心不全が惹起される。本モデルは、非虚血性心不全である拡張型心筋症に類似することが知られている。かかるモデルにおいてペースング開始前(ベースライン時)とペースング4週間後に、心拍数、血圧、

スワンガンツカテテルを用いて肺動脈圧、肺動脈楔入圧を計測する。心エコー法で左室収縮末期容積および拡張末期容積、左室駆出率を計測し、さらに血清クレアチニン (Cre) 値、血漿インドキシル硫酸 (IS) 値の測定を行う。本モデルはペースングを中断すると約3日で心機能が改善するが(代償性心不全状態)、さらに2週間ペースングを継続し、合計6週間のペースングを行うことで不可逆となる(非代償性心不全状態)。ペースング6週後も同様の評価を行い、心筋検体を採取して、心筋アポトーシスおよび心筋線維化の組織学的検討を行い、さらに心不全のメカニズムを検討する(対照群, n=6)。

上記実験プロトコールで、慢性腎不全用剤(炭素微粒体: AST-120)の効果を心不全を発症しているペースング5週間目から2週間経口投与することで、AST-120によるIS低下療法の心不全進展抑制および心不全改善効果の検討を行う(AST-120投与群, n=6)。

心不全患者を対象にした慢性腎不全用剤(AST-120)の心不全改善効果の検討

G3-G5のCKDを合併する心不全入院患者でAST-120を投与されている患者のAST-120投与前および投与1年後のISと心機能を、G3-G5のCKDを合併する心不全入院患者でAST-120を投与されていない患者のISおよび心機能と比較検討する。

4. 研究成果

大動物心不全モデルにおけるAST-120の心不全進展抑制効果の検討

1) AST-120の腎機能に及ぼす効果

対照群におけるペースング6週後の血清クレアチニン濃度(0.69 ± 0.02 mg/dL 0.76 ± 0.04 mg/dL)および血漿インドキシル硫酸濃度(0.077 ± 0.027 mg/dL 0.192 ± 0.037 mg/dL)はベースライン時と比較すると増加したが、AST-120経口投与(1g/kg/日)により血清クレアチニン濃度(0.61 ± 0.02 mg/dL 0.62 ± 0.01 mg/dL)および血漿インドキシル硫酸濃度(0.135 ± 0.026 mg/dL 0.079 ± 0.026 mg/dL)は増加が抑制された。

2) AST-120の心機能に及ぼす効果

対照群におけるペースング6週後の平均肺動脈圧(13.3 ± 1.8 mmHg 19.3 ± 1.0 mmHg)および肺動脈楔入圧(5.0 ± 0.8 mmHg 14.7 ± 1.4 mmHg)はベースライン時と比較すると上昇したが、AST-120経口投与により平均肺動脈圧(13.2 ± 1.1 mmHg 15.5 ± 0.6 mmHg)および肺動脈楔入圧(5.0 ± 0.6 mmHg 10.0 ± 0.9 mmHg)は上昇が抑制された。また、対照群におけるペースング6週後の左室拡張末期径はベースライン時と比較すると増加し(2.99 ± 0.04 cm 4.00 ± 0.15 cm)、左室駆出率は低下した(74.8 ± 3.3 % 21.3 ± 2.6 %)が、AST-120経口投与により左室拡張末期径の増加(3.00 ± 0.06 cm 3.50 ± 0.09 cm)および左室駆出率の低下(74.9 ± 2.5 % 40.1 ± 4.1 %)

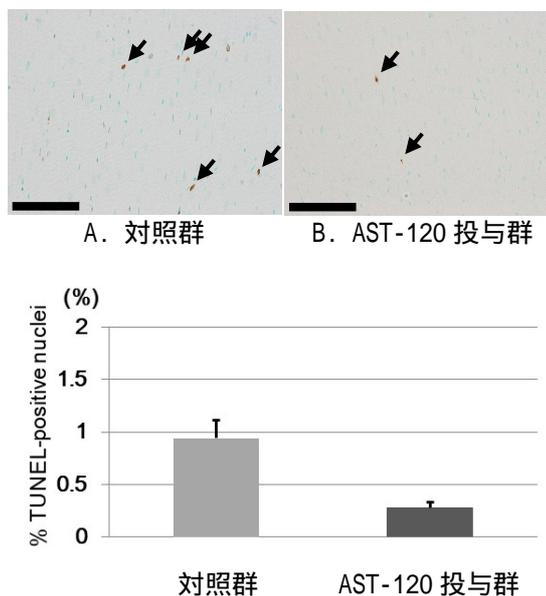
は抑制された。

3) AST-120の心筋アポトーシスおよび心筋線維化に及ぼす効果

ペースング6週後に採取した心筋検体を用いて、AST-120の心不全の病態改善のメカニズムを検討した。対照群における心筋組織のTUNEL-positive nucleiは $0.94 \pm 0.17\%$ であったがAST-120経口投与群のTUNEL-positive nucleiは $0.28 \pm 0.05\%$ であった(図1A, 1B)。

対照群における心筋組織のCollagen volume fractionは $4.63 \pm 0.61\%$ であったがAST-120経口投与群のCollagen volume fractionは $1.92 \pm 0.26\%$ であった。

図1. TUNEL-positive nuclei



4) AST-120の心不全進展抑制効果のメカニズム

対照群(Control)における心筋組織は正常心筋組織(Sham)に比しAKTリン酸化レベルの低下およびERKリン酸化レベルの亢進が認められたが、AST-120経口投与群(AST-120)における心筋組織ではAKTリン酸化レベルの低下が認められずERKリン酸化レベルの亢進が抑制された(図2)。

対照群(Control)における心筋組織は正常心筋組織(Sham)に比しBax/Bcl-2比の増加が認められたが、AST-120経口投与群(AST-120)における心筋組織ではBax/Bcl-2比の増加が抑制された。対照群(ontrol)における心筋組織は正常心筋組織(Sham)に比しTGF-1発現レベルの亢進が認められたが、AST-120経口投与群(AST-120)における心筋組織ではTGF-1発現レベルの亢進が抑制された(図3)。

図 2 AKT および ERK のリン酸化の変化

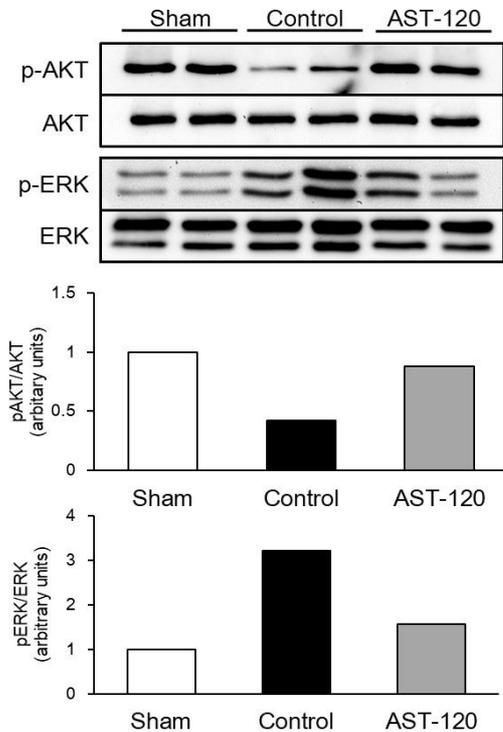
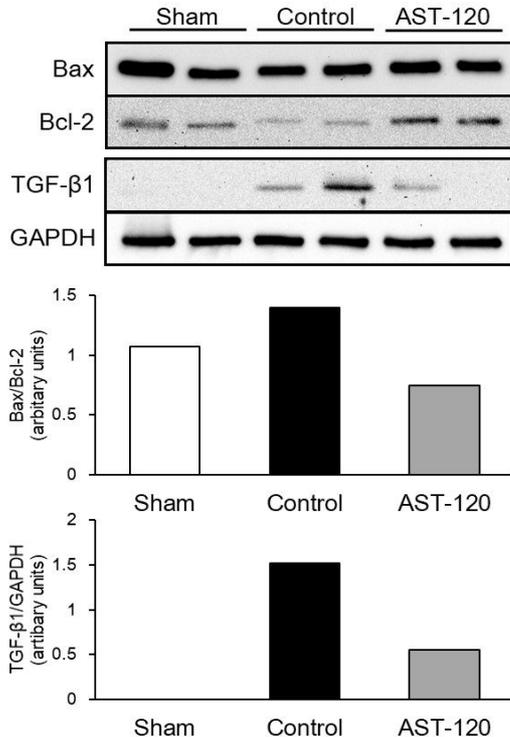


図 3. Bax, Bcl-2, および TGF- β 1 の発現変化



これらの結果より、慢性腎不全用剤である AST-120 投与は、不全心筋において AKT リン酸化レベル低下を抑制し ERK リン酸化レベルの亢進を抑制することで心筋アポトーシスおよび心筋線維化を抑制し、心不全の進展を抑制することが明らかになった。

心不全患者を対象にした慢性腎不全用剤 (AST-120) の心不全改善効果の検討

国立循環器病研究センターに心不全入院し、推算糸球体濾過量 (eGFR) が 40-60 の腎機能が軽度から中等度低下した 49 名の患者 (心不全群) の血漿インドキシル硫酸値 (IS) を年齢性別をマッチングさせ eGFR が 40-60 の住民健診受診者 (対照群) の IS と比較した。その結果、対照群の IS は $0.12 \pm 0.07 \mu\text{g/ml}$ であったのに対し、心不全群の IS は $1.38 \pm 0.84 \mu\text{g/ml}$ と高値であった ($p < 0.001$)。心臓超音波検査による評価では、心不全群と対照群を合わせて左心室の収縮性の指標である左室内径短絡率 (FS) と IS との関係を検討した結果、FS と IS に良好な相関関係が認められた ($r = -0.35$, $p = 0.009$)。次に、G3-G5 の慢性腎臓病 (CKD) を合併する心不全入院患者で慢性腎不全用剤である炭素微粒体 (AST-120) を投与されている患者 8 名の AST-120 投与前および投与 1 年後の IS と心機能を、G3-G5 の CKD を合併する心不全入院患者で慢性腎不全用剤である炭素微粒体 (AST-120) を投与されていない患者 8 名の IS と心機能をレトロスペクティブに比較検討した。その結果、AST-120 投与群では IS が $1.40 \pm 0.76 \mu\text{g/ml}$ から $0.93 \pm 0.63 \mu\text{g/ml}$ に低下し ($p = 0.035$)、eGFR が 25 ± 5 から 29 ± 6 に改善した ($p = 0.008$)。さらに脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) が $352 \pm 248 \text{pg/ml}$ から $244 \pm 213 \text{pg/ml}$ に低下し ($p = 0.015$)、FS が $29.4 \pm 12.0\%$ から $32.5 \pm 11.5\%$ に改善した ($p = 0.049$)。一方、AST-120 を投与しなかった群ではこれらの改善効果が認められなかった。

以上のことから、心不全患者では IS が増加し、AST-120 投与による IS 低下療法により心不全患者の心機能が改善することが明らかになった。

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 14 件)

Asanuma H, Kitakaze M. Translational Study of Hydrogen Gas Inhalation as Adjuncts to Reperfusion Therapy for Acute Myocardial Infarction. *Circ J.* (In Press) 査読有

Imazu M, Takahama H, Amaki M, Sugano Y, Ohara T, Hasegawa T, Kanzaki H, Anzai T, Mochizuki N, Asanuma H, Asakura M, Kitakaze M. Use of serum fibroblast growth factor 23 vs. plasma B-type natriuretic peptide levels in assessing the pathophysiology of patients with heart failure. *Hypertens Res.* 40(2):181-188, 2017. 査読有

Fukuda H, Suwa H, Nakano A, Sakamoto M, Imazu M, Hasegawa T, Takahama H, Amaki M, Kanzaki H, Anzai

T, Mochizuki N, Ishii A, Asanuma H, Asakura M, Washio T, Kitakaze M. Non-linear Equation using Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels to Predict Cardiovascular Outcomes in Patients with Heart Failure. **Sci Rep.** 6:37073, 2016. 査読有

Ito S, Asakura M, Liao Y, Min KD, Takahashi A, Shindo K, Yamazaki S, Tsukamoto O, Asanuma H, Mogi M, Horiuchi M, Asano Y, Sanada S, Minamino T, Takashima S, Mochizuki N, Kitakaze M. Identification of the Mtus1 Splice Variant as a Novel Inhibitory Factor Against Cardiac Hypertrophy. **J Am Heart Assoc.** 5(7), 2016. 査読有

Fu HY, Sanada S, Matsuzaki T, Liao Y, Okuda K, Yamato M, Tsuchida S, Araki R, Asano Y, Asanuma H, Asakura M, French BA, Sakata Y, Kitakaze M, Minamino T. Chemical Endoplasmic Reticulum Chaperone Alleviates Doxorubicin-Induced Cardiac Dysfunction. **Circ Res.** 118(5):798-809, 2016. 査読有

Kanzaki M, Asano Y, Ishibashi-Ueda H, Oiki E, Nishida T, Asanuma H, Kato H, Oka T, Ohtani T, Tsukamoto O, Higo S, Kioka H, Matsuoka K, Sawa Y, Komuro I, Kitakaze M, Takashima S, Sakata Y. A Development of Nucleic Chromatin Measurements as a New Prognostic Marker for Severe Chronic Heart Failure. **PLoS One.** 11(2):e0148209, 2016. 査読有

Tsukamoto O, Asanuma H, Kitakaze M. Targeting lysosomal Ca²⁺ to reduce reperfusion injury. **Cardiovasc Res.** 108(3):321-323, 2015. 査読有

Asanuma H, Kitakaze M. Glycemic Variability Predicts Rapid Progression of Non-Culprit Lesions in Patients With Acute Coronary Syndrome. **Circ J.** 79(10):2114-2115, 2015. 査読有

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 glucagon-like peptide-1 and adenosine contributes to cardioprotection of a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor from myocardial ischemia-reperfusion injury. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.** 308(10):H1287-H1297, 2015. 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.** 6:6137,

2015. 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 Y, 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.** 112(5):1553-1558, 2015. 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 nonischemic cardiac disease and early chronic kidney disease. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.** 307(10):H1504-H1511, 2014. 査読有

Hasegawa T, Asakura M, Eguchi K, Asanuma H, Ohara T, Kanzaki H, Hashimura K, Tomoike H, Kim J, Kitakaze M. Plasma B-type natriuretic peptide is a useful tool for assessing coronary heart disease risk in a Japanese general population. **Hypertens Res.** 38(1):74-79 2015. 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. **Hypertens Res.** 37(8):716-723, 2014. 査読有

[学会発表](計12件)

第81回日本循環器学会学術集会2017(金沢)

Asanuma H, Takahama H, Takahama H, Asakura M, Kitakaze M. Development of Large Animal Models Relevant to Heart Failure in Clinical Settings for Better Understanding of its Physiology and Pathophysiology.

第80回日本循環器学会学術集会2016(仙台)

Ito S, Asakura M, Min KD, Shindo K, Imazu M, Fukuda H, Chung H, Yamazaki Y, Asanuma H, Kitakaze M. Mtus1A Variant Suppresses Cardiac Hypertrophy through the Inhibition of ERK Signaling Activated by ROS Production

Hasegawa T, Asakura M, Kanzaki H, Sakamoto M, Asanuma H, Takashio S, Amaki M, Takahama H, Ohhara T, Sugano Y, Yasuda S, Ogawa H, Anzai T, Kitakaze M. Subclinical Left Ventricular Dysfunction in Stage A Subjects in a Community-based Population.

第 32 回 International Society of Heart Research 日本部会総会 2015 (神戸)

Asanuma H, Chung H, Ito S, Min K, Takahama H, Imazu M, Asakura M, Kitakaze M. AST-120, an Adsorbent of Uremic Toxins Improves the Pathophysiology of Heart Failure in Conscious Dogs.

Chung H, Asanuma H, Ito S, Min KD, Shindo K, Imazu M, Asakura M, Kitakaze M. AST-120, an adsorbent of uremic toxins improved the cardiac function by suppressing apoptosis and ERK phosphorylation in heart failure dogs.

第 19 回日本心不全学会学術集会 2015 (大阪)

Chung H, Asanuma H, Ito S, Min KD, Shindo K, Imazu M, Fukuda H, Takahama H, Asakura M, Kitakaze M. AST-120, An Adsorbent of Uremic Toxins Improved the Cardioprotective Signaling in Pacing-induced Heart Failure Dog. The European Society of Cardiology Congress 2015 (London)

Fukuda H, Min KD, Asanuma H, Ito S, Shindo K, Imazu M, Tomonaga T, Minamino N, Asakura M, Kitakaze M. Proteomic analysis of canine failing hearts induced by rapid pacing: evidence for the elevation of the protein levels related to either mitochondrial dysfunction or acute phase response signaling.

第 18 回日本心不全学会学術集会 2014 (大阪)

Asanuma H, Takahama H, Imazu M, Sasaki H, Ihara M, Minamino T, Takashima S, Sugimachi M, Asakura M, Kitakaze M. Development of New Heart Failure Treatment in Consideration of Cardiorenal Syndrome.

Ihara M, Yamazaki S, Asanuma H, Kitakaze M. Dipeptidyl- Peptidase 4 Inhibitor Alogliptin Attenuates Myocardial Ischemia/Reperfusion Infury Via an Adenosine- dependent Mechanism.

Imazu M, Asakura M, Takahama H, Asanuma H, Funada A, Sugano Y, Ohara T, Hasegawa T, Kanzaki H, Anzai T, Kitakaze M. Relationship between Indoxyl Sulfate and Fibroblast Growth Factor 23 in Heart Failure Patients with Preserved Renal Function.

The European Society of Cardiology Congress 2014 (Spain)

Ito S, Asakura M, Min K, Imazu M, Shindo K, Asanuma H, Kitakaze M. Mtus1 splice variant inhibits cardiac hypertrophy and exacerbates heart failure. ESC Congress

2014. Final Programme:334.

Min K, Asakura M, Ito S, Shindo K, Imazu M, Asanuma H, Kitakaze M. Pressure overload to the heart induces pulmonary up-regulation of genes coding secretory proteins involved in the cardiovascular diseases.

〔図書〕(計6件)

浅沼博司、北風政史

薬物療法

重症心不全の患者さんがきました 449-457, 2016. 中外医学社

浅沼博司、北風政史

強心薬とRAS阻害薬

強心薬のさじ加減 278-285, 2016. 中外医学社

浅沼博司、北風政史

抗アルドステロン薬の有用性を教えてください。スピロノラクトンとエプレレノンの使い分けはありますか？

心不全診療 Q&A エキスパート 105 人からの回答 改訂 2 版 261-262, 2015. 中外医学社

浅沼博司、北風政史

心筋梗塞後の心不全と利尿薬

ここが知りたい 利尿薬の選び方, 使い方 199-207, 2014. 中外医学社

浅沼博司、北風政史

高血圧性心不全における利尿薬の使い方

ここが知りたい 利尿薬の選び方, 使い方 208-218, 2014. 中外医学社

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. 38(5):508-514, 2014. へるす出版

6. 研究組織

(1)研究代表者

浅沼 博司 (ASANUMA Hiroshi)

明治国際医療大学・医学教育研究センター・教授

研究者番号: 20416217

(2)研究分担者

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

朝倉 正紀 (ASAKURA Masanori)

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・室長

研究者番号: 80443505

長谷川 拓也 (HASEGAWA Takuya)

独立行政法人国立循環器病研究センター・病院・医師

研究者番号: 10602584