

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 27 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670395

研究課題名(和文)心不全における腸内細菌叢の機能的役割の解明

研究課題名(英文)Elucidation of functional role of gut microbiota in heart failure

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) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：心不全患者と健常者との間でマイクロバイオーーム解析を行ったところ、菌種数に有意差は無かったが、心不全患者と健常者のUniFrac距離は健常者どうしのUniFrac距離よりも大きく、心不全患者の腸内細菌叢に構成異常が生じていることが明らかとなった。さらに60歳未満の若齢心不全患者と60歳以上の高齢心不全患者の間でも腸内細菌叢が異なっていた。心不全における血行動態の異常が腸内細菌叢の構成異常を引き起こし、そのことが心不全をさらに進展させるという「心腸連関」という新しい概念の妥当性を指示する実験結果であり、さらに心不全においては加齢によっても腸内細菌叢が変容することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：To investigate whether gut microbiota in patients with heart failure (HF) is altered, we compared the gut microbiota of HF patients with that of healthy volunteers. Analysis of the bacterial 16S ribosomal RNA gene provided evidence that the number of operational taxonomic units (OTUs) was not different. However, both unweighted and weighted UniFrac analyses showed a significant difference in gut microbiota samples from HF patients and healthy controls. Furthermore, it also showed a significant difference in gut microbiota samples from younger HF patients and older HF patients. These results suggest that gut microbiota is altered in HF patients, and is also influenced by aging, supporting the concept "Heart-Gut axis" that hemodynamic change in HF may induce dysbiosis, and that it may be involved in the progression of HF.

研究分野：分子心臓学

キーワード：心不全 腸内細菌叢

1. 研究開始当初の背景

わが国では生活習慣の欧米化や高齢化にともない、心不全患者は今後ますます増加すると考えられる。しかし心不全の予後は極めて不良であり、治療に要する医療費は高額であることから、心不全に対する有効な治療法の確立が社会全体の急務となっている。

心不全では様々な分子機能の異常が細胞レベル、組織レベルで関与しているが、複雑な病態の理解のためには他臓器との連関を統合的に理解する必要がある。一方で、腸内細菌叢の構成異常 (dysbiosis) が炎症性腸疾患や癌、代謝疾患、動脈硬化の発症に関与していることが最近報告され、注目を集めている。ヒトの腸内には約 1,000 種類、約 100 兆個の腸内細菌が共存し、様々な代謝物質を産生・供給するとともにエネルギー代謝や免疫機能に大きく関与し、宿主の恒常性維持に重要な役割を果たしている。腸内細菌叢が細菌代謝産物や免疫システムを介して循環器系と連関しているという仮説 (心腸連関)のもと、心不全における腸内細菌叢の変容とその病因的役割を明らかにするという、本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

わが国では生活習慣の欧米化や高齢化にともない、心不全患者は今後ますます増加すると考えられる。しかし心不全の予後は極めて不良であり、心不全に対する有効な治療法の確立が社会全体の急務となっている。

心不全では様々な分子機能の異常が細胞レベル、組織レベルで関与しているが、複雑な病態の理解のためには他臓器との連関を統合的に理解する必要がある。腸内には約 1,000 種類、約 100 兆個の腸内細菌が共存し、様々な代謝物質を産生・供給するとともにエネルギー代謝や免疫機能に大きく関わり、宿主の形質や恒常性維持に重要な役割を果たしている。一方で、腸内細菌叢の構成異常 (dysbiosis) が炎症性腸疾患や癌、代謝疾患、動脈硬化の発症に関与していることが最近報告され、注目を集めている。本研究の目的は、心不全患者における腸内常在細菌の特性を理解し、その構成異常が疾患発症に果たす役割を解明することにある。

3. 研究の方法

(1). 便検体の採取と臨床データの解析

心不全の診断で入院している患者 22 人 (男性 18 人、女性 4 人) から書面を用いて十分に説明して承諾を得たうえで、便検体の提供を受けた。また、以下の臨床情報について調べた。年齢、性別、高血圧の有無、脂質代謝異常症の有無、糖尿病の有無、慢性腎臓病の有無、虚血性心疾患の有無、心房細動の有無、経胸壁心エコーでの左室駆出率 (ejection fraction: EF)、NYHA (New York Heart Association) 心機能分類、血漿 BNP 値。

(2). 腸内細菌叢解析

便検体から細菌叢ゲノム DNA を抽出して、16S rRNA 領域を増幅した PCR 産物 (16S アンプリコン) を対象として配列解析を行った。クオリティチェックの後にプライマー配列のトリミングを行い、クラスタリングの後に菌種 (OTU) 組成の解析を行った。さらに、OUT 数から菌種数の推定、系統樹組成から細菌叢全体構造の比較 (UniFrac-朱座標、距離解析) を行った。

4. 研究成果

(1). 心不全患者と健常者との間の腸内細菌叢の比較

心不全患者 22 人 (男性 18 人、女性 4 人) から便検体の提供を受けた。まずは健常者 12 名 (41.6 ± 2.0 歳) と年齢をマッチさせた心不全患者 12 名 (47.4 ± 2.8 歳) との間でマイクロバイーム解析を行った。心不全患者の重症度は NYHA 分類で II~IV 度 (平均 2.9 ± 0.2 度)、心エコーでの EF は $20 \pm 2\%$ 、血漿 BNP 値は 1061 ± 239 pg/mL で、高血圧が 8%、脂質代謝異常症が 33%、糖尿病が 33%、慢性腎臓病が 33%、虚血性心疾患が 17%、心房細動が 8%含まれていた。

心不全患者と健常者との間で OTU の数に有意差は無かったが、心不全患者と健常者の UniFrac 距離は健常者どうしの UniFrac 距離よりも大きく、心不全患者の腸内細菌叢に構成異常が生じていることが明らかとなった。とくに心不全患者では Firmicutes 門 Clostridia 網に属する細菌の割合が減少していた。

(2). 心不全の若齢患者と高齢患者との間の腸内細菌叢の比較

60 歳未満の若齢心不全患者 12 名 (47.4 ± 2.8 歳) と 60 歳以上の高齢心不全患者 10 名 (73.8 ± 2.8 歳) とで腸内細菌叢の比較を行った。男性は $92 \pm 8\%$ (若齢) $70 \pm 15\%$ (高齢)、高血圧は $8 \pm 8\%$ (若齢) $60 \pm 16\%$ (高齢)、脂質代謝異常症は $33 \pm 14\%$ (若齢) $40 \pm 16\%$ (高齢)、糖尿病は $33 \pm 14\%$ (若齢) $30 \pm 15\%$ (高齢)、慢性腎臓病は $33 \pm 14\%$ (若齢) $70 \pm 15\%$ (高齢)、虚血性心疾患は $17 \pm 11\%$ (若齢) $40 \pm 16\%$ (高齢)、心房細動は $8 \pm 8\%$ (若齢) $40 \pm 16\%$ (高齢)、心エコーでの EF は $20 \pm 2\%$ (若齢) $45 \pm 6\%$ (高齢)、NYHA 分類は 2.9 ± 0.2 (若齢) 2.4 ± 0.2 (高齢)、血漿 BNP 値は 1061 ± 239 pg/mL (若齢) 698 ± 176 pg/mL (高齢) であり、高血圧は高齢で有意に多く、心エコーでの EF は高齢で有意に高かったが、それ以外の項目は有意差がなかった。

若齢患者と高齢患者との間で OTU の数に有意差は無かったが、両群間でも腸内細菌叢が異なっていた。とくに高齢患者では Bacteroidetes 門 Faecalibacterium 属の割合が少なく、Proteobacteria 門 Lactobacillus 属の割合が多いことが明らかとなった。

以上より、心不全における血行動態の異常が腸内細菌叢の構成異常を引き起こし、そのことが心不全をさらに進展させるという「心腸連関」という新しい概念の妥当性を指示する実験結果が得られ、さらに心不全においては加齢によっても腸内細菌叢が変容することが示唆された。

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 29 件)

1. Akazawa H, Komuro I. Dickkopf-3: a stubborn protector of cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res*. 102:6-8,2014. DOI. 10.1093/cvr/cvu051. 査読有.
2. Kudo-Sakamoto Y, Akazawa H, Ito K, Takano J, Yano M, Yabumoto C, Naito AT, Oka T, Lee JK, Sakata Y, Suzuki J, Saido TC, Komuro I. Calpain-dependent cleavage of N-cadherin is involved in the progression of post-myocardial infarction remodeling. *J Biol Chem*. 289:19408-19419,2014. DOI. 10.1074/Jbc.M114.567206. 査読有.
3. Sun A, Zou Y, Wang P, Xu D, Gong H, Wang S, Qin Y, Zhang P, Chen Y, Harada M, Isse T, Kawamoto T, Fan H, Yang P, Akazawa H, Nagai T, Takano H, Ping P, Komuro I, Ge J. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 plays protective roles in heart failure after myocardial infarction via suppression of the cytosolic JNK/p53 pathway in mice. *J Am Heart Assoc*. 3:e000779,2014. DOI. 10.1161/JAHA.113.000779. 査読有.
4. Suzuki J, Imai Y, Aoki M, Fujita D, Aoyama N, Tada Y, Wakayama K, Akazawa H, Izumi Y, Isobe M, Komuro I, Nagai R, Hirata Y. Periodontitis in cardiovascular disease patients with or without Marfan syndrome – a possible role of *Prevotella intermedia*. *PLoS ONE*. 9:e95521,2014. DOI. 10.1371/journal.pone.0095521. 査読有.
5. Yasui H, Lee JK, Yoshida A, Yokoyama T, Nakanishi H, Miwa K, Naito AT, Oka T, Akazawa H, Nakai J, Miyagawa S, Sawa Y, Sakata Y, Komuro I. Hearts using decellularized extracellular matrix. *Biomaterials*. 35:7839-7850,2014. DOI. 10.1016/j.biomaterials.2014.05.080. 査読有.
6. Suzuki J, Aoyama N, Aoki M, Tada Y, Wakayama K, Akazawa H, Shigematsu K, Hoshina K, Izumi Y, Komuro I, Miyata T, Hirata Y, Isobe M. High incidence of periodontitis in Japanese patients with abdominal aortic aneurysm. *Int Heart J*. 55:268-270,2014. DOI. 10.1536/ihj.13-301. 査読有.
7. Sumida T, Naito AT, Nomura S, Nakagawa A, Higo T, Hashimoto A, Okada K, Sakai T, Ito M, Yamaguchi T, Oka T, Akazawa H, Lee JK, Minamino T, Offermanns S, Noda T, Botto M, Kobayashi Y, Manabe I, Nagai T, Shiojima I, Morita H, Komuro I. Complement C1q-induced activation of β -catenin signaling causes hypertensive arterial remodeling. *Nat Commun*. 6:6241,2015. DOI. 10.1038/ncomms7241. 査読有.
8. Hirakawa H, Zempo H, Ogawa M, Watanabe R, Suzuki J, Akazawa H, Komuro I, Isobe M. A DPP-4 inhibitor suppresses fibrosis and inflammation on experimental autoimmune myocarditis in mice. *PLoS ONE*. 10:e0119360,2015. DOI. 10.1371/journal.pone.0119360. 査読有.
9. Kamo T, Akazawa H, Komuro I. Pleiotropic effects of angiotensin II receptor signaling in cardiovascular homeostasis and aging. *Int Heart J*. 56:249-254,2015. DOI. 10.1536/ihj.14-429. 査読有.
10. Yagi H, Hatano M, Takeda N, Harada S, Suzuki Y, Taniguchi Y, Shintani Y, Morita H, Kanamori N, Aoyama T, Watanabe M, Manabe I, Akazawa H, Kinugawa K, Komuro I. Congenital contractural arachnodactyly without FBN1 or FBN2 Gene mutations complicated by dilated cardiomyopathy. *Intern Med*. 54:1237-1241,2015. DOI. 10.2169/internalmedicine.54.4280. 査読有.
11. Ikeda Y, Kumagai H, Okazaki H, Fujishiro M, Motozawa Y, Nomura S, Takeda N, Toko H, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Suzuki J, Yamazaki T, Komuro I, Yanagisawa M. Monitoring β -arrestin recruitment via β -lactamase enzyme fragment complementation: purification of peptide E as a low-affinity ligand for mammalian bombesin receptors. *PLoS One*. 10:e0127445,2015. DOI. 10.1371/journal.pone.0127445. 査読有.
12. Kumagai H, Ikeda Y, Motozawa Y, Fujishiro M, Okamura T, Fujio K, Okazaki H, Nomura S, Takeda N, Harada M, Toko H, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Suzuki J, Yamazaki T, Yamamoto K, Komuro I, Yanagisawa M. Quantitative Measurement of GPCR Endocytosis via Pulse-Chase Covalent Labeling. *PLoS One*. 10:e0129394,2015. DOI. 10.1371/journal.pone.0129394. 査読有.
13. Kamo T, Akazawa H, Komuro I. Cardiac Non-myocytes in the Hub of Cardiac Hypertrophy. *Circ Res*. 117:89-98,2015. DOI.

- 10.1161/CIRCRESAHA.117.305349. 査読有.
14. Okada K, Naito AT, Higo T, Nakagawa A, Shibamoto T, Sakai T, Hashimoto A, Kuramoto Y, Sumida T, Nomura S, Ito M, Yamaguchi T, Oka T, [Akazawa H](#), Lee JK, Morimoto S, Sakata Y, Shiojima I, [Komuro I](#). Wnt/ β -catenin signaling contributes to skeletal myopathy in heart failure via direct interaction with FoxO. *Circ Heart Fail*. 8:799-808,2015. DOI. 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001958. 査読有.
 15. Yamagami K, Oka T, Wang Q, Ishizu T, Lee JK, Miwa K, [Akazawa H](#), Naito AT, Sakata Y, [Komuro I](#). Pirfenidone exhibits cardioprotective effects by regulating myocardial fibrosis and vascular permeability in pressure overloaded hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 309:H512-522,2015. DOI. 10.1152/ajpheart.00137.2015. 査読有.
 16. Nakatani K, Watabe T, Masuda D, Imaizumi M, Shimosegawa E, Kobayashi T, Sairyō M, Zhu Y, Okada T, Kawase R, Nakaoka H, Naito A, Ohama T, Koseki M, Oka T, [Akazawa H](#), Nishida M, [Komuro I](#), Sakata Y, Hatazawa J, Yamashita S. Myocardial energy provision is preserved by increased utilization of glucose and ketone bodies in CD36 knockout mice. *Metabolism*. 64:1165-1174,2015. DOI. 10.1016/j.metabol.2015.05.017. 査読有.
 17. Yabumoto C, [Akazawa H](#), Yamamoto R, Yano M, Kudo-Sakamoto Y, Sumida T, [Kamo T](#), Yagi H, Shimizu Y, Saga-Kamo A, Naito AT, Oka T, Lee JK, Suzuki J, Sakata Y, Uejima E, [Komuro I](#). Angiotensin II receptor blockade promotes repair of skeletal muscle through down-regulation of aging-promoting C1q expression. *Sci Rep*. 5:14453,2015. DOI. 10.1038/srep14453. 査読有.
 18. Yano M, [Akazawa H](#), Oka T, Yabumoto C, Kudo-Sakamoto Y, [Kamo T](#), Shimizu Y, Yagi H, Naito AT, Lee JK, Suzuki J, Sakata Y, [Komuro I](#). Monocyte-derived extracellular Namp1-dependent biosynthesis of NAD⁺ protects the heart against pressure overload. *Sci Rep*. 5:15857,2015. DOI. 10.1038/srep15857. 査読有.
 19. Suzuki J, Aoyama N, Aoki M, Tada Y, Wakayama K, [Akazawa H](#), Shigematsu K, Hoshina K, Izumi Y, [Komuro I](#), Miyata T, Hirata Y, Isobe M. Incidence of periodontitis in Japanese patients with cardiovascular diseases: a comparison between abdominal aortic aneurysm and arrhythmia. *Heart Vessels*. 30:498-502,2015. DOI. 10.1007/s00380-014-0507-6. 査読有.
 20. Suzuki J, Imai Y, Aoki M, Fujita D, Aoyama N, Tada Y, [Akazawa H](#), Izumi Y, Isobe M, [Komuro I](#), Nagai R, Hirata Y. High incidence and severity of periodontitis in Marfan syndrome patients in Japan. *Heart Vessels*. 30:692-695,2015. DOI. 10.1007/s00380-013-0434-y. 査読有.
 21. Arakawa S, Nakanomyo I, Kudo-Sakamoto Y, [Akazawa H](#), [Komuro I](#), Shimizu S. Identification of a novel compound that inhibits both mitochondria-mediated necrosis and apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 467:1006-1011,2015. DOI. 10.1016/j.bbrc.2015.10.022. 査読有.
 22. [Akazawa H](#). Mechanisms of cardiovascular homeostasis and pathophysiology: from gene expression, signal transduction to cellular communication. *Circ J*. 79:2529-2536,2015. DOI. 10.1253/circj.CJ-15-0818. 査読有.
 23. Matsubara TJ, Fujiu K, Asada K, Kojima T, Makimoto H, Yamagata K, Shimizu Y, Hasumi E, Hatano M, [Akazawa H](#), [Komuro I](#). Direct left atrial ICE imaging guided ablation for atrial fibrillation without employing contrast medium. *Int J Cardiol*. 203:733-739,2016. DOI. 10.1016/j.ijcard.2015.11.038. 査読有.
 24. Zempo H, Suzuki J, Watanabe R, Wakayama K, Kumagai H, Ikeda Y, [Akazawa H](#), [Komuro I](#), Isobe M. Cacao polyphenols ameliorate autoimmune myocarditis in mice. *Hypertens Res*. 39:203-209,2016. DOI. 10.1038/hr.2015.136. 査読有.
 25. Hasumi E, Fujiu K, Imamura T, Iwata H, Sawaki D, Hosoya Y, Ando J, Kojima T, Shimizu Y, Oguri G, Matsubara T, Hatano M, [Akazawa H](#), Watanabe M, Ono M, [Komuro I](#). Cardiac arrest triggered by subepicardial aneurysm without cardiac rupture. *Circ J*. 80:538-540,2016. DOI. 10.1253/circj.CJ-15-0830. 査読有.
 26. Watanabe R, Suzuki J, Wakayama K, Kumagai H, Ikeda Y, [Akazawa H](#), [Komuro I](#), Isobe M. Angiotensin II receptor blocker irbesartan attenuates cardiac dysfunction induced by myocardial infarction in the presence of renal failure. *Hypertens Res*. 39:237-244,2016. DOI. 10.1038/hr.2015.141. 査読有.
 27. Nakagawa A, Naito AT, Sumida T, Nomura S, Shibamoto M, Higo T, Okada K, Sakai T, Hashimoto A, Kuramoto Y, Oka T, Lee JK,

- Harada M, Ueda K, Shiojima I, Limbourg FP, Adams RH, Noda T, Sakata Y, Akazawa H, Komuro I. Activation of endothelial β -catenin signaling induces heart failure. *Sci Rep*. 6:25009,2016. DOI. 10.1038/srep25009. 査読有.
28. Takamura C, Suzuki J, Ogawa M, Watanabe R, Tada Y, Maejima Y, Akazawa H, Komuro I, Isobe M. Suppression of murine autoimmune myocarditis achieved with direct renin inhibition. *J Cardiol*. in press. DOI:10.1016/j.jjcc.2015.09.008. 査読有
29. Kobayashi N, Suzuki J, Aoyama N, Sato H, Akimoto S, Wakayama K, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I, Izumi Y, Isobe M. Toll-like receptor 4 signaling plays a critical role in Porphyromonas gingivalis accelerated neointimal formation after arterial injury in mice. *Hypertens Res*. in press. 査読有.
- [学会発表] (計 23 件)
1. 赤澤 宏 : New position of β -blockers in cardiovascular medicine、The 18th International Vascular Biology Meeting、2014 年 4 月 14 日~2014 年 4 月 17 日、みやこめっせ (京都府京都市)
2. 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 down-regulates aging-promoting C1q protein and promotes skeletal muscle regeneration、The 18th International Vascular Biology Meeting、2014 年 4 月 14 日~2014 年 4 月 17 日、みやこめっせ (京都府京都市)
3. 藪本千鶴、赤澤 宏、内藤篤彦、小室一成 : 老化形質発現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、Research PlaNet 2014、2014 年 5 月 10 日~2014 年 5 月 11 日、東京国際フォーラム (東京都千代田区)
4. 赤澤 宏 : 心血管疾患の発症と老化におけるレニン・アンジオテンシン系の多面的役割、第 1 回腎と血管研究会、2014 年 5 月 15 日、自治医科大学 (栃木県下野市)
5. 赤澤 宏、小室一成 : 老化による心血管疾患発症の分子機序、第 3 回臨床高血圧フォーラム、2014 年 5 月 24 日~2014 年 5 月 25 日、広島国際会議場 (広島県広島市)
6. 赤澤 宏 : 心臓リモデリングと老化・炎症、第 14 回日本抗加齢医学会総会、2014 年 6 月 6 日~2014 年 6 月 8 日、大阪国際会議場 (大阪府大阪市)
7. 赤澤 宏 : レニン・アンジオテンシン系と生老病死、お茶の水がん学アカデミア 第 105 回集会、2014 年 6 月 25 日、順天堂大学医学部 (東京都文京区)
8. 坂本陽子、赤澤 宏、藪本千鶴、矢野正道、坂田泰史、小室一成 : Prevention of left ventricular remodeling after myocardial infarction is associated with N-cadherin cleavage by calpain、第 5 回 Molecular Cardiovascular Conference II、2014 年 9 月 5 日~2014 年 9 月 6 日、神戸シェラトンホテル&タワーズ (兵庫県神戸市)
9. 矢野正道、赤澤 宏、坂本陽子、藪本千鶴、坂田泰史、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 5 回 Molecular Cardiovascular Conference II、2014 年 9 月 5 日~2014 年 9 月 6 日、神戸シェラトンホテル&タワーズ (兵庫県神戸市)
10. 赤澤 宏 : レニン・アンジオテンシン系の拮抗的多面性と生老病死、第 16 回旭川心血管リモデリング研究会、2014 年 10 月 3 日、旭川グランドホテル (北海道旭川市)
11. 赤澤 宏 : 高血圧治療の UP TO DATE、日本内科学会北陸支部第 64 回生涯教育講演会、2015 年 3 月 8 日、石川県地場産業センター (石川県金沢市)
12. 赤澤 宏 : Molecular Mechanisms of Cardiovascular Stress Responses and Pathophysiology、第 79 回日本循環器学会学術集会、2015 年 4 月 24 日~2015 年 4 月 26 日、大阪国大会議場 (大阪府大阪市)
13. 赤澤 宏 : 心臓のストレス応答から探る創薬ターゲット、第 1 回国際心臓薬物療法学会日本部会学術集会、2015 年 6 月 20 日~2015 年 6 月 21 日、ハイアットリージェンシー京都 (京都府京都市)
14. 赤澤 宏 : 老化形質発現における RAS と Wnt の役割、第 36 回日本炎症・再生医学会、2015 年 7 月 21 日~2015 年 7 月 22 日、虎ノ門ヒルズフォーラム (東京都港区)
15. 赤澤 宏 : Inflammatory network underlying the pathogenesis of atrial fibrillation、第 30 回日本不整脈学会学術大会・第 32 回日本心電学会学術集会、2015 年 7 月 28 日~2015 年 7 月 31 日、国立京都国際会館 (京都府京都市)
16. 藪本千鶴、赤澤 宏、矢野正道、小室一成 : Monocyte-derived Extracellular NAD⁺ Biosynthesis of Myocardial NAD⁺ is Essential for Hemodynamic Compensation to Pressure

- Overload、第5回 Molecular Cardiovascular Conference II、2015年9月4日～2015年9月5日、ヒルトン福岡シーホーク（福岡県福岡市）
17. 赤澤 宏：Inflammatory network underlying the pathogenesis of atrial fibrillation in stressed hearts、第38回日本高血圧学会総会、2015年10月9日～2015年10月11日、ひめぎんホール（愛媛県松山市）
 18. 赤澤 宏：単球由来 eNamt による圧負荷心の恒常性維持機構、第38回日本高血圧学会総会、2015年10月9日～2015年10月11日、ひめぎんホール（愛媛県松山市）
 19. 矢野正道、赤澤 宏、藪本千鶴、坂田泰史、小室一成：Monocyte-derived extracellular Nampt-dependent biosynthesis of myocardial NAD⁺ protects the heart against pressure overload、第19回日本心不全学会学術集会、2015年10月22日～2015年10月24日、グランフロント大阪（大阪府大阪市）
 20. 赤澤 宏：老化から疾患を考える～老化促進分子とRASの関係、Cardiovascular and Metabolic Week 2015 心血管代謝週間、2015年12月10日～2015年12月12日、神戸国際会議場（兵庫県神戸市）
 21. 赤澤 宏：心筋リモデリングにおけるカルパイン・カルバスタチンシステムの機能と役割、Cardiovascular and Metabolic Week 2015 心血管代謝週間、2015年12月10日～2015年12月12日、神戸国際会議場（兵庫県神戸市）
 22. 藪本千鶴、赤澤 宏、矢野正道、小室一成：Monocyte-derived Extracellular Nampt-dependent Biosynthesis of Myocardial NAD⁺ Protects the Heart against Pressure Overload、Cardiovascular and Metabolic Week 2015 心血管代謝週間、2015年12月10日～2015年12月12日、神戸国際会議場（兵庫県神戸市）
 23. 赤澤 宏、矢野正道、野村征太郎、小室一成：Cardiomyocyte Angiotensin II Type 1 Receptor Plays an Integrative Role in Post-myocardial Infarction Remodeling、Gordon Research Conference on Angiotensin、2016年2月21日～2016年2月26日、Renaissance Tuscany (Il Ciocco, Italy)
2. 赤澤 宏：急性心筋梗塞、再生医療用語ハンドブック（メディカルトリビューン）83、2015.
3. 高橋政夫、赤澤 宏、小室一成：老人性全身性アミロイドーシスの病態と治療、Annual Review 循環器 2016（中外医学社）55-61、2016.

〔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://plaza.umin.ac.jp/~utok-card/study/cardiovascular_analysis>

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

小室一成 (KOMURO, Issei)
東京大学・医学部附属病院・教授
研究者番号：30260483

加茂雄大 (KAMO, Takehiro)
東京大学・医学部附属病院・特任臨床医
研究者番号：10722556

本田賢也 (HONDA, Kenya)
慶應義塾大学・医学部・教授
研究者番号：60334231

森田英利 (MORITA, Hidetoshi)
岡山大学・農学部・教授
研究者番号：70257294

服部正平 (HATTORI, Masahira)
早稲田大学・理工学術院・教授
研究者番号：70175537

〔図書〕（計3件）

1. 赤澤 宏、小室一成：レニン・アンジオテンシン系とARB/ACE阻害薬、高血圧専門医ガイドブック（診断と治療社）105-109、2014.