

機関番号：24402

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20590834

研究課題名（和文）慢性心不全における thrombospondin の β 遮断薬反応性への関与と機序

研究課題名（英文）Role and mechanism of thrombospondin in response to beta blocker therapy in patients with congestive heart failure

研究代表者

竹本 恭彦 (TAKEMOTO YASUHIKO)

大阪市立大学・大学院医学研究科・非常勤講師

研究者番号：20364002

研究成果の概要（和文）：非虚血性慢性心不全例へのアドレナリン β 受容体遮断薬治療前後で、thrombospondin-1 濃度への thrombospondin-1Ala523Thr 多型（G/A）の影響は認めなかった。thrombospondin-1 濃度のアドレナリン β 受容体遮断薬投与前と開始後12ヶ月後の間の変化は、BNPの同期間中変化と相関し、慢性期血行動態安定化への thrombospondin-1 の関与が推察された。

研究成果の概要（英文）：We evaluated Ala523Thr polymorphism (G/A) and thrombospondin-1 plasma levels in nonischemic congestive heart failure patients before, 6, and 12 months after administration of beta blocker therapy and in normal healthy volunteers. There were no significant differences of thrombospondin-1 plasma levels between GG group and non GG group in normal healthy volunteers. No significant differences of thrombospondin-1 plasma levels were found between GG group and non GG group in nonischemic congestive heart failure patients. There were significant correlations between changes in BNP levels from before to 12 months after administration of beta blocker therapy and those in plasma thrombospondin-1 levels. Thrombospondin-1 may play a role in hemodynamic optimization at the chronic stage of nonischemic congestive heart failure.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008	1,500,000	450,000	1,950,000
2009	1,100,000	330,000	1,430,000
2010	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：薬剤応答性、循環器・高血圧、薬理学、臨床、内科

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会を迎えている我が国において、慢性心不全は発症率、罹患率とも増加傾向にあり、その医療経済的負担は甚大である。この重大な病態である慢性心不全の進行を抑制し、左室収縮機能改善効果を有し、入院回数、心事故、死亡率を抑制する薬剤としてアドレナリン β 受容体遮断薬が注目され、CIBISII (Lancet1999;353:9-13)、COPERNICUS (NEnglJMed2001;344:1651-1

658) 等の大規模臨床試験にてその有用性が証明され、現在では心不全の標準治療薬のひとつとなっている。

上記のように有用性の確立されたアドレナリン β 受容体遮断薬であるが、未解決の問題点は、アドレナリン β 受容体遮断薬により心機能が改善する患者群 (responder) と改善しない患者群 (non-responder) が存在し、non-responder へのアドレナリン β 受容体遮断薬の投与は心不全増悪を来たし

大きな不利益を生じてしまうことである。したがって、アドレナリンβ受容体遮断薬の responder と non-responder の差異が生じる機序解明とそれに基づく差異判定方法の確立は、心不全臨床における個別化適正治療実現に向けての大きな課題である。

responder と non-responder の差異を生じる機序解明とそれに基づく差異判定手法の確立に向けて、これまで我々は、非虚血性慢性心不全患者をアドレナリンβ受容体遮断薬に対する responder 群と non-responder 群の2群にわけ、アドレナリン受容体遺伝子の遺伝子多型の変異アレルの偏りを解析した。その結果、ノルアドレナリン系の賦活化に関係する遺伝子(2 遺伝子)、代謝に関係する遺伝子(1 遺伝子)、受容体後シグナル伝達に関与する遺伝子(2 遺伝子)、アドレナリンシグナルの下流シグナルに関係する遺伝子(1 遺伝子)等がアドレナリンβ受容体遮断薬の反応性と有意に相関(p 値 0.05 未満)することを確認した(特願 2005-185355、国際出願 PCT/JP2006/312519)。

上記したアドレナリン受容体遺伝子の遺伝子多型のような直接的に薬力学的影響に関与するものとは異なるが、血管内皮において NO により活性化されるグアニル酸シクラーゼを CD47 を介して抑制する thrombospondin-1 の Ala523Thr 多型 (G/A) も、アドレナリンβ受容体遮断薬に対する反応性と関連しており、GG 型では non-responder 比率が有意に少なく、AA 型では non-responder 比率が有意に高いことも見出した。

また、GG 型と AA 型の thrombospondin-1 全長を細胞にトランスフェクトし強制発現し western blot 法にて蛋白発現量を解析したところ、GG 型では蛋白発現量が少ない可能性があることが判明した。このことより、GG 型では thrombospondin-1 発現が少なく、NO やグアニル酸シクラーゼ活性抑制作用が弱いためアドレナリンβ受容体遮断薬に対する反応性がよく、その結果 GG 型において non-responder 比率が少なくなる可能性が示唆される。

一方我々は、経胸壁心エコーによる冠血流予備能 (CFR) を計測する手法を用い、アドレナリンβ受容体遮断薬投与前後で CFR の経時的变化を観察した。その結果、投与前から1ヶ月後の CFR 改善が投与6ヶ月後の左室駆出率改善と相関するとの結果を得、報告した(図 3)(Am Heart J 2007;153:1080e1-e6、J Am Coll

Cardiol 2005;18:318-319.)。この結果から、アドレナリンβ遮断薬が左室収縮機能改善を生じる機序のひとつに、冠微小循環改善が関与している可能性が示唆される。

Carvedilol や nebivolol などの第3世代アドレナリンβ受容体遮断薬は、血管内皮β3アドレナリン受容体アゴニスト作用を介して NO 産生を増加させることが報告されている(Circulation 2005;112:1195-120、Eur J Pharmacology 2007;567:223-230.)。このことと我々の得た上記の知見を考慮すると、アドレナリンβ受容体遮断薬は NO を産生増加させるが、その増加した NO の作用は thrombospondin-1 多型の影響を受けるため個人差を生じ、冠微小循環改善効果さらには左室駆出率改善効果に個人差を生じる結果となっている可能性が示唆される。

2. 研究の目的

本研究の目的は、アドレナリンβ受容体遮断薬に対する responder、non-responder が生じる機序における thrombospondin-1 の果たす役割を明らかにすることである。非虚血性慢性心不全患者における thrombospondin-1 の Ala523Thr 多型 (G/A) 出現頻度、各多型と thrombospondin-1 血中濃度の関係、各多型と内皮依存性血流増加反応の検討を行うことにより、最終的に thrombospondin-1 多型が非虚血性慢性心不全におけるアドレナリンβ受容体遮断薬に対する反応性の差異に影響を及ぼす機序と役割を明らかにする。また、健常人においても同様の検討を行い、非虚血性慢性心不全患者と健常人の差異を明らかにする。

3. 研究の方法

1) 健常人において末梢血 5ml の採取を行い、Ala523Thr 多型 (G/A) の健常人における出現頻度を算出し、各多型における thrombospondin-1 血中濃度を測定した。遺伝子多型解析は、primer extension 法、PCR-RFLP 法、direct sequence 法等を用い、解析を行う thrombospondin-1 血中濃度は間接的 ELISA 法を用い測定した。thrombospondin-1 以外の因子として、NO 産生に関わる vascular endothelial growth factor (VEGF)、炎症に関わる interleukin-6 (IL-6)を測定した。

さらには、血管内皮機能測定を行った。高解像度超音波装置を用い、駆血による血流増加刺激前の上腕動脈の血管径と血流を測定し、次に収縮期血圧より高い

圧で一定時間駆血したのちに開放し血流増加に伴い拡張した上腕動脈血管径を計測し、血管径の変化率を算出し、血管内皮依存性血管拡張反応 (flow mediated dilatation: FMD) 評価を行った。さらには、高解像度超音波装置を用い、ニトログリセリンによる血流増加刺激前の上腕動脈の血管径と血流を測定し、次にニトログリセリン投与を行うことで生じた血流増加に伴い拡張した上腕動脈血管径を計測し、血管径の変化率を算出し、血管内皮非依存性血管拡張反応評価を行った。

2) 非虚血性慢性心不全例において、健常人において計測したのと同様、末梢血 5ml の採取を行い、Ala523Thr 多型 (G/A) の健常人における出現頻度を算出し、各多型における thrombospondin-1 血中濃度を測定した。thrombospondin-1 以外の因子として、NO 産生に関わる VEGF、炎症に関わる IL-6 を測定し、さらには BNP 測定も行った。これらの測定は、アドレナリンβ受容体遮断薬投与開始前とアドレナリンβ受容体遮断薬投与開始後 6、12 ヶ月後に行った。

健常人と同様、非虚血性慢性心不全例においても、血管内皮機能測定を行った。測定方法は、健常人の場合と同じ手法で施行し、アドレナリンβ受容体遮断薬投与開始前とアドレナリンβ受容体遮断薬投与開始後 6、12 ヶ月後に行った。

心臓超音波装置を用い、左室拡張末期径、左室収縮末期径、左室壁厚、左室駆出率、左室僧帽弁流入速度波形解析、左室僧帽弁輪運動速度波形 (組織ドプラ法による) 解析、を行い、心機能の総合評価を行った。アドレナリンβ受容体遮断薬投与開始前とアドレナリンβ受容体遮断薬投与開始後 6、12 ヶ月後に行った。

4. 研究成果

健常人における検討

1) 対象背景

健常人 36 例において検討を行ない、解析は 27 例施行可能であった。27 例の平均年齢は、26±4 歳、男性 22 例、女性 5 例であった。

27 例全例では、FMD 6.82±3.21%、thrombospondin-1 1.14±0.76 μg/ml、VEGF 13.56±12.81pg/ml、IL-6 1.34±2.24pg/ml であった。

2) thrombospondin-1Ala523Thr 多型 (G/A) に基づく GG 群と non GG (AA+AG) 群の比較:

27 例中、GG 群 7 例、non GG 群 20 例であった。GG 群 7 例は、FMD 7.96±3.60%、thrombospondin-1 1.58±0.68 μg/ml、

VEGF 24.00±19.37pg/ml、IL-6 0.96±0.44pg/ml であった。non GG 群 20 例は、FMD 6.42±3.07%、thrombospondin-1 0.98±0.74 μg/ml、VEGF 9.91±7.23pg/ml、IL-6 1.47±2.59pg/ml であった。GG 群と non GG 群の比較をノンパラメトリック検定 (Mann-Whitney 検定) にて施行したところ、FMD p=0.203、thrombospondin-1 p=0.091、VEGF p=0.068、IL-6 p=0.317、といずれも両群間で有意差を認めなかった。

非虚血性慢性心不全例における検討

1) 対象背景

非虚血性慢性心不全例 19 例において検討を行ない、解析は 12 例施行可能であった (6 例は通院自己中断、1 例は死去)。12 例の平均年齢は、64±13 歳、男性 10 例、女性 2 例であった。

2) 経時的变化: 全例

非虚血性慢性心不全例 12 例において、アドレナリンβ受容体遮断薬投与開始前から、アドレナリンβ受容体遮断薬投与開始後 6、12 ヶ月後の経時的变化を検討した。Friedman 検定、Wilcoxon 符号付順位検定にて、左室駆出率は投与前 (26.6±6.3%) より 6 か月後 (39.0±11.3%)、12 か月後 (44.8±6.2%) で有意な上昇を認めた。BNP は投与前 (907.5±875.8pg/ml) より 6 か月後 (131.3±113.4 pg/ml)、12 か月後 (109.2±119.5 pg/ml) で有意な低下を認めた。FMD、thrombospondin-1、VEGF、IL-6 は、アドレナリンβ受容体遮断薬投与開始前、アドレナリンβ受容体遮断薬投与開始後 6、12 ヶ月後の間で、有意差を認めなかった。

3) 経時的变化: thrombospondin-1 Ala523Thr 多型 (G/A) に基づく GG 群と non GG (AA+AG) 群における検討

非虚血性慢性心不全例 12 例において、アドレナリンβ受容体遮断薬投与開始前から、アドレナリンβ受容体遮断薬投与開始後 6、12 ヶ月後の経時的变化を、thrombospondin-1 遺伝子多型 GG 群 (2 例) と non GG (AA+AG) 群 (10 例) に分け、検討した。

遺伝子多型 GG 群では、左室駆出率、FMD、BNP、thrombospondin-1、VEGF、IL-6 のいずれも、アドレナリンβ受容体遮断薬投与開始前、アドレナリンβ受容体遮断薬投与開始後 6、12 ヶ月後の間で、有意差を認めなかった。

遺伝子多型 non GG 群では、左室駆出率は投与前 (25.3±6.1%) より 6 か月後 (38.8±12.4%)、12 か月後 (45.2±7.2%) で有意な上昇を認めた。BNP は投与前 (1054.5±889.7pg/ml) より 6 か月後

(131.2±121.7 pg/ml)、12か月後(111.5±131.6 pg/ml)で有意な低下を認めた。FMD、thrombospondin-1、VEGF、IL-6は、アドレナリンβ受容体遮断薬投与開始前、アドレナリンβ受容体遮断薬投与開始後6、12ヶ月後の間で、有意差を認めなかった。

遺伝子型GG群とnon GG群の間での比較では、左室駆出率、FMD、BNP、thrombospondin-1、VEGF、IL-6のいずれも、アドレナリンβ受容体遮断薬投与開始前、アドレナリンβ受容体遮断薬投与開始後6、12ヶ月後のいずれの時点においても、有意差を認めなかった。また、アドレナリンβ受容体遮断薬投与開始前から開始後6ヶ月、開始前から12ヶ月、6ヶ月から12ヶ月のいずれの期間の間の変化も、すべての因子において有意差を認めなかった。

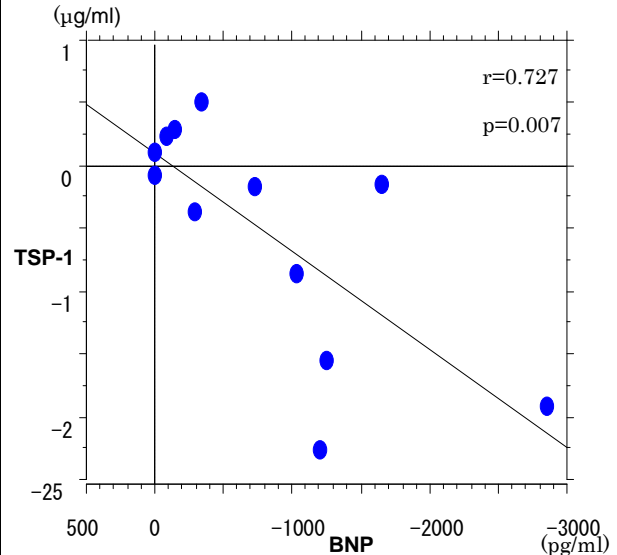
4) 健常人と非虚血性慢性心不全例の比較

解析可能であった健常人27例と非虚血性慢性心不全例12例のアドレナリンβ受容体遮断薬投与開始前、アドレナリンβ受容体遮断薬投与開始後6、12ヶ月後の比較を行った。FMD、thrombospondin-1は、健常人と比較し、アドレナリンβ受容体遮断薬投与開始前、アドレナリンβ受容体遮断薬投与開始後6、12ヶ月後のいずれも、有意な変化を認めなかった(FMD; p=0.414, thrombospondin-1; p=0.557)。VEGFは、健常人と比較し、アドレナリンβ受容体遮断薬投与開始前、アドレナリンβ受容体遮断薬投与開始後6ヶ月後においては有意な変化を認めないが、12ヶ月後において健常人よりも有意な上昇を認めた(健常人13.56±12.81pg/ml、非虚血性慢性心不全例12か月後48.6±55.83pg/ml、p=0.001)。IL-6は、健常人と比較し、アドレナリンβ受容体遮断薬投与開始前、アドレナリンβ受容体遮断薬投与開始後6、12ヶ月後のいずれも有意な上昇を認めた(健常人IL-6 1.34±2.24pg/ml、非虚血性慢性心不全例アドレナリンβ受容体遮断薬投与開始前21.87±52.60pg/ml (p=0.003)、6ヶ月後34.13±97.17pg/ml (p=0.002)、12ヶ月後25.82±72.44pg/ml (p=0.003))。

5) 心血管機能因子と血漿因子の関連性の検討

心血管超音波装置で得られた指標と各血漿因子との関連性につき、検討した。thrombospondin-1のアドレナリンβ受容体遮断薬投与開始前と開始後12ヶ月後の間の変化は、BNPの同期間中変化と相関が認められた(r=0.727, p=0.007)。

また、VEGFのアドレナリンβ受容体遮断薬投与開始前と開始後6ヶ月後の間の変化は、BNPの同期間中変化(r=0.790, p=0.002)、左室駆出率の同期間中変化と相関が認められた(r=0.689, p=0.013)。



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25件)

1. Washio, I., Maeda, M. (2), Fujio, Y. (7), Azuma, J. (8) Cigarette smoke extract induces CYP2B6 through constitutive androstane receptor in hepatocytes. *Drug Metab. Dispos.* 39. 1-3. 2011. 査読有
2. Ito, T., Fujio, Y. (6), Schaffer, S. W., Azuma, J. (8) Cardiac skeletal muscle abnormality in taurine transporter-knockout mice. *J. Biomed. Sci.* 17. S20. 2010. 査読有
3. Fujio, Y. (1) RGS2 determines the preventive effects of ARB against vascular remodeling: Toward personalized medicine of ARB in anti-hypertensive therapy. *Hypertension Res.* 33. 1221-1222. 2010. 査読有
4. Obana, M., Maeda, M. (2), Azuma, J. (10), Fujio, Y. (11) Therapeutic activation of STAT3 by interleukin-11 ameliorates cardiac fibrosis after myocardial infarction. *Circulation* 121:684-691. 2010. 査読有
5. Hirata, K., Hyodo, E., Yoshiyama, M. (9). Usefulness of a combination of systolic function by left ventricular ejection fraction and diastolic

- function by E/E' to predict prognosis in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 103:1275-1279. 2009. 査読有
6. Ito, T., Fujio, Y. (4), Azuma, J. (6) Beneficial effect of taurine treatment against doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice. *Adv. Exp. Med. Biol.* 643:65-74, 2009. 査読有
 7. Ito, T., Fujio, Y. (2), Azuma, J. (4) Involvement of transcriptional factor TonEBP in the regulation of the taurine transporter in the cardiomyocyte. *Adv. Exp. Med. Biol.* 643: 523-532. 2009. 査読有
 8. Ohno, M., Yamamoto, A., Takemoto, Y. (6), Fujio, Y. (12), Azuma, J. (13) Influence of clinical and genetic factors on warfarin dose requirements among Japanese patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 65. 1097-1103, 2009. 査読有
 9. Mohri, T., Fujio, Y. (2), Maeda, M. (6), Azuma, J. (7) Signals through glycoprotein 130 regulate the endothelial differentiation of cardiac stem cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 29: 754-760. 2009. 査読有
 10. Yamamoto, Y., Maeda, M. (9), Fujio, Y. (10), Azuma, J. (11) Atrogin-1 ubiquitin ligase is upregulated by doxorubicin via p38 MAP kinase in cardiac myocytes. *Cardiovasc. Res.* 79:89-96. 2008. 査読有
 11. Hayata, N., Fujio, Y. (2), Maeda, M. (9), Azuma, J. (10) Connective tissue growth factor induces cardiac hypertrophy through Akt signaling. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 370:274-278. 2008. 査読有
 12. Maeda, M. (1), Fujio, Y. (7), Azuma, J. (9) MTHFR gene polymorphism is susceptible to diabetic retinopathy but not to diabetic nephropathy in Japanese type 2 diabetic patients. *J. Diabetes Complications.* 22:119-125, 2008. 査読有
 13. Ito, T., Yoshiyama, M. (8), Fujio, Y. (12), Azuma, J. (13) Taurine depletion caused by knocking out the taurine transporter gene leads to cardiomyopathy with cardiac atrophy. *J Mol Cell Cardiol* 5:927-937, 2008. 査読有
 14. Kouno, Y., Takemoto, Y. (2), Yoshiyama, M. (6) The effect of low-dose pergolide on the valves of the heart in Japanese patients. *Osaka City Med J* 54 : 103-109, 2008. 査読有
 15. Nonen, S., Fujio, Y. (3), Takemoto, Y. (4), Yoshiyama, M. (5), Azuma, J. (10) Polymorphisms of norepinephrine transporter and adrenergic receptor alpha1D are associated with the response to beta-blockers in dilated cardiomyopathy. *Pharmacogenomics J*, 8, 78-84, 2008, 査読有
- [学会発表] (計 31 件)
1. 竹本恭彦(1)、島田健永、東純一(10)、田原旭、葭山稔(12). 高トリグリセライド血症におけるイコサペント酸エチルの血管不全改善効果：機能形態同時評価による検討 日本血管生物医学会 2010年12月2日大阪
 2. 竹本恭彦(1)、島田健永、東純一(10)、葭山稔(12). イコサペント酸エチルによるEPA/AA比改善と血管内皮機能改善効果との関連性 日本血管生物医学会 2010年12月2日大阪
 3. 長井 裕美、東純一(10)、藤尾慈(12). Osteopontin 遺伝子プロモーター多型と高血圧患者における左室拡張機能障害の関連 日本臨床薬理学会 2010年12月1日京都
 4. 志賀 遼太、前田真貴子(4)、藤尾慈(7)、東純一(8). 喫煙による薬物代謝酵素CYP2B6 誘導に対する核内レセプター-CARの関与 日本臨床薬理学会 2010年12月1日京都
 5. 井口朋和、花谷彰久、葭山稔(9). 冠動脈狭窄において病変長がFFRに対して与える影響日本心臓病学会 2010年9月19日東京
 6. Wada, S., Takemoto, Y. (7), Yoshiyama, M. (8) Causes of death in asymptomatic aortic stenosis in Japan. *Japan. Circulation Society*, 2010/03/06, Kyoto
 7. Wada, S., Takemoto, Y. (7), Yoshiyama, M. (8) Outcome in severe aortic stenosis in Japan. *Japan. Circulation Society*, 2010/03/06, Kyoto
 8. 杉浦知佳、前田真貴子(2)、竹本恭彦(9)、藤尾慈(11)、東純一(12). ニコチン代謝酵素 CYP2A6 遺伝子多型のニコチン依存強度に与える影響日本臨床薬理学会 2009年12月3日、横浜
 9. Nonen, S., Fujio, Y. (2), Takemoto, Y. (3), Yoshiyama, M. (4), Azuma, J. (6) Thrombospondin 1 polymorphism (Thr523Ala) is associated with the response to β -blockers in the patients with dilated cardiomyopathy.

- 次世代シンポジウム 2008年12月20日、京都
10. 上野由香子、藤尾慈(4)、竹本恭彦(5)、葭山稔(6)、東純一(10)。心不全治療におけるβ遮断薬反応性の個人差とThrombospondin1遺伝子多型との関連。日本臨床薬理学会、2008年12月5日、東京。
 11. 松本恭尚、藤尾慈(4)、竹本恭彦(5)、葭山稔(6)、東純一(10)。Complement component 4 遺伝子コピー数多型と拡張型心筋症による心不全治療におけるβ遮断薬反応性個人差との関連。日本臨床薬理学会、2008年12月5日、東京。
 12. Nonen, S., Fujio, Y. (3), Takemoto, Y. (4), Yoshiyama, M. (5), Azuma, J. (9) Combined genotype of norepinephrine transporter T-182C and alpha2c adrenergic receptor deletion polymorphisms is associated with the response to beta-blockers in dilated cardiomyopathy. 薬理学・臨床薬理学共催シンポジウム 2008年11月20日、東京
 13. Okamoto, H., Fujio, Y. (3), Takemoto, Y. (4), Yoshiyama, M. (5), Azuma, J. (9) The Association of Osteopontin with Cardiac Fibrosis and the Responsiveness to Beta-blockers in Patients with Heart Failure. American Heart Association, 2008年11月11日、New Orleans, USA.
 14. Kouno, Y., Takemoto Y. (2), Yoshiyama M. (8) Predictors of early and late restoration of left ventricular function by beta-blocker therapy among patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. The Japanese Heart Failure Society 2008年10月16日、東京
 15. 岡本洋、藤尾慈(3)、竹本恭彦(4)、東純一(6)。心不全におけるβ遮断薬反応性関連バイオマーカーとしてのオステオポンチン遺伝子多型性の意義。日本オステオポンチン研究会、2008年9月27日
 16. 河野靖、竹本恭彦(2)、葭山稔(9)。心不全におけるβ受容体遮断薬反応性個体差の究明：良好反応性関連因子の検討 日本心臓病学会 2008年9月8日、東京
 17. Nonen, S., Fujio, Y. (3), Takemoto, Y. (4), Yoshiyama, M. (5), Azuma, J. (9) Combined genotype of norepinephrine transporter T-182C and alpha2c adrenergic receptor deletion polymorphisms is associated with the response to beta-blockers in dilated cardiomyopathy. World Conference on

Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2008年7月28日、Quebec, Canada

〔図書〕(計5件)

1. 藤尾慈。医薬ジャーナル、レスポンドーとノンレスポンドー、2009
2. 竹本恭彦、葭山稔。文光堂、心腎連関を識る。腎障害と心不全 ベータ遮断薬の使い方、118-122, 2008.
3. 竹本恭彦、葭山稔。南江堂、循環器疾患 最新の治療、拘束型心筋症、198-200, 2008.
4. 竹本恭彦、葭山稔。中外医学社、専門医のための薬物療法 循環器 慢性心不全、253-255, 2008.
5. 竹本恭彦、葭山稔。日本臨床社、医薬品副作用ハンドブック 副作用各論 循環器 心筋症、280-283, 2008.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹本 恭彦 (TAKEMOTO YASUHIKO)
大阪市立大学・大学院医学研究科・
非常勤講師
研究者番号：20364002

(2) 研究分担者

葭山 稔 (YOSHIYAMA MINORU)
大阪市立大学・大学院医学研究科・
教授
研究者番号：30240956

東 純一 (AZUMA JYUNICHI)
兵庫医療大学・薬学研究科・
教授
研究者番号：30144463

藤尾 慈 (FUJIO YASUSHI)
大阪大学・大学院薬学研究科・
教授
研究者番号：20359839

前田 真貴子 (MAEDA MAKIKO)
兵庫医療大学・大学院薬学研究科・
講師
研究者番号：70461168