

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 21 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591093

研究課題名(和文) 心不全の基礎疾患と病期を考慮した新しい包括的心不全治療法の開発

研究課題名(英文) Development of new comprehensive heart failure treatment that takes into account the underlying disease and the stage of the heart failure

研究代表者

浅沼 博司 (ASANUMA, HIROSHI)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：20416217

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：心不全の病態の多様性に対応するために、虚血性および非虚血性心不全モデルの双方において内因性ストレス感受性因子(AMPK)活性化剤の投与を心不全発症前(予防)と心不全発症後(治療)の双方のタイミングで行い、その効果を血行動態、心機能および遺伝子発現変化から多面的に検討した。その結果、AMPKの活性化が心不全の発症や進展を抑制し、その効果は虚血性や非虚血性などの病因や病期にかかわらず認められることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：We examined whether AMPK activation can modulate cardiac remodeling and inhibit the progression of heart failure in the canine myocardial infarction model and pacing induced decompensated heart failure, which is considered to be similar to human dilated cardiomyopathy and can be superimposed on translational study for human heart failure. Neither blood pressure nor heart rate differed between the groups with and without AICAR (AMPK activator) at 6 weeks after the onset of myocardial infarction or pacing-induced heart failure. Left ventricular ejection fraction increased, and mean pulmonary arterial pressure and pulmonary capillary wedge pressure decreased in the AICAR treated group compared with the untreated group. These effects were observed in both models, even after the onset of heart failure. Thus, we conclude that AMPK activation is an important novel therapeutic target in chronic heart failure.

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：心不全 トランスレーショナルリサーチ 循環器内科学 分子心臓病態学

1. 研究開始当初の背景

慢性心不全患者の生命予後は、ACE 阻害薬や受容体遮断薬による薬物療法が確立され改善しているものの、高齢化による心不全患者の増加、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、病因や重症度の相違などにより、先端医療を駆使しても慢性心不全は十分に克服されておらず医療経済を圧迫し社会的問題となっている。その理由として、1) 慢性心不全の基礎疾患は多彩であり、冠動脈硬化を基礎病態とする虚血性心疾患と、力学的(高血圧・弁膜症)・遺伝的(心筋症)・免疫的(心筋炎)負荷による心肥大・拡大を伴う非虚血性心疾患に大別されるが、従来の心不全治療に関する研究は、心筋梗塞モデル、薬剤性もしくは自己免疫性心筋障害モデル、圧負荷モデルなど単一の心不全モデルによる評価が行われており、多彩な基礎疾患の終末像である慢性心不全の病態に必ずしも対応しているとは言えないこと、2) アンジオテンシン受容体拮抗薬や受容体遮断薬など、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、心不全で亢進した神経・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、3) 心不全にはリスク保有期、無症候期、有症候期、治療抵抗期の各ステージが存在するが、治療薬の効果を各ステージに応じて評価した研究は極めて少ないことなどが考えられる。

心不全の重症度の指標として脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)が日常臨床において利用されているが、BNP は強い心血管保護作用を有し、不全心の機能改善にはたらくことが知られている。また、内因性生理活性物質であるアデノシンも、刺激による収縮亢進および Ca^{2+} 流入抑制作用、交感神経節からのカテコラミン遊出抑制作用、冠血管弛緩作用、血小板凝集、好中球活性化およびフリーラジカル産生抑制作用など多彩な心血管保護作用を有することが国内外の研究施設により明らかにされており、我々は、アデノシンが BNP と同様に心不全の重症度に応じて血中濃度が増加することを見出した(Kitakaze M, et al. *Circulation*. 1997;95:1363-1365.)。さらに末期重症心不全により左室縮小形成術(Batista 手術もしくは Dor 手術)症例の心筋サンプルを DNA マイクロアレイ法で検討したところ、心不全心筋ではアデノシン A2a、A2b、A3 受容体およびアデノシン分解酵素の遺伝子発現が低下するというアデノシンシグナル異常の存在を明かにし(Asakura M, Asanuma H, et al. *Hypertens Res*. 2007;30:781-787.)、慢性心不全患者に対しアデノシン濃度増加作用を有するジピリダモールを長期間投与することにより、心機能および運動耐容能が改善することを解明した(Sanada S, Asanuma H, et al. *Hypertens Res*. 2007;30:913-919.)。一方、近年、

AMP-activated protein kinase (AMPK) はレプチン、アディポネクチンやメトホルミンなどの抗糖尿病薬のシグナル・標的分子として作用することが明らかとなり、メタボリックシンドロームや糖尿病分野において注目されており、AMPK は心筋を含む様々な組織で発現し、ストレス状況下でのエネルギー代謝の調節において中心的な役割を担っていることが報告されている(*J Clin Invest*. 2004 ;114 :465-468)。そこで我々は、抗糖尿病薬メトホルミンが AMPK 活性化を介して心不全の発症・進展を抑止するかを大動物ペーシング心不全モデル(非虚血性心不全モデル)で検討した。その結果、心不全で AMPK が活性化され、メトホルミン投与によるさらなる AMPK 活性化を介して心筋アポトーシスおよび心臓リモデリングが抑制されることで、心不全の発症・進展が抑止され、さらに別の AMPK 活性化剤である 5-Amino-4-imidazole-1-β-d-carboxamide ribofuranoside (AICAR)でも同様の効果が認められることを明らかにした(Sasaki H, Asanuma H, et al. *Circulation*. 2009;119:2568-2577.)。しかし、AMPK 活性化が、1) 虚血性心不全モデルにおいても心不全の発症・進展を抑止しうるのか、2) 発症後の心不全に対しても有効であるのか、3) 不全心における AMPK の詳細な標的分子はいかなるものであるのかについては明らかではない。

2. 研究の目的

本研究では、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モデルにおいて、1) AMPK 活性化剤が陳旧性心筋梗塞(虚血性心不全)モデルにおいて心不全発症・進展を抑止しうるのか、2) AMPK 活性化剤が右室高頻度ペーシング(非虚血性心不全)モデルおよび陳旧性心筋梗塞(虚血性心不全)モデルにおける発症後の心不全に対しても有効であるのか、3)心筋サンプルの DNA マイクロアレイ法による網羅的な遺伝子発現の解析を行い、不全心における AMPK の標的分子を解明する。

3. 研究の方法

1) 非虚血性心不全モデル(右室高頻度ペーシング)における AMPK 活性化剤の心不全改善効果の検討

前述の如く、詳細な血行動態の評価が可能なビーグル犬を4週間、高頻度右室ペーシング(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。本モデルはペーシ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週間ペーシングを継続し、合計6週間のペーシングを行うことで不可逆となる(非代償性心不全状態)。かかるモデルにおいてペーシング開始前、ペーシング4週間後、ペー

シング6週間後に心エコー法で左室収縮末期径および拡張末期径、左室駆出率を計測する。また、ペースング開始前とペースング6週間後に心拍数、血圧およびスワンガンツカテールを用いて肺動脈圧、肺動脈楔入圧、右房圧、心拍出量を計測する。さらにペースング6週間後に心筋サンプルを採取し、DNA マイクロアレイ法を用いて、網羅的に遺伝子発現の変化を解析する。上記実験プロトコールで、AMPK 活性化剤(AICAR)の効果の検討を行うが、薬剤の投与開始時期を心不全を発症していないペースング開始前からの投与(心不全発症予防)と、心不全を既に発症しているペースング4週間後からの投与(心不全治療投与)の二つのパターンの効果を検討することにより、薬剤の心不全発症・進展および心不全改善効果の検討を行う。

2) 虚血性心不全モデル(陳旧性心筋梗塞)における AMPK 活性化剤の心不全改善効果の検討

ビーグル犬を全身麻酔下で左開胸し、冠動脈左前下行枝の中間部(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。かかるモデルにおいて心筋梗塞作成前、心筋梗塞4週間後(心筋梗塞完成期)、心筋梗塞6週間後(心室リモデリング期)に心エコー法で左室収縮末期径および拡張末期径、左室駆出率を計測する。また、心筋梗塞作成前と心筋梗塞6週間後に心拍数、血圧およびスワンガンツカテールを用いて肺動脈圧、肺動脈楔入圧、右房圧、心拍出量を計測する。さらに心筋梗塞6週間後に心筋サンプルを採取し、DNA マイクロアレイ法を用いて、網羅的に遺伝子発現の変化を解析する。上記実験プロトコールで、AMPK 活性化剤(AICAR)の効果の検討を行うが、薬剤の投与開始時期を心不全を発症していない心筋梗塞作成前からの投与(心不全発症予防投与)と、心不全を既に発症している心筋梗塞4週間後からの投与(心不全治療投与)の二つのパターンの効果を検討することにより、薬剤の心不全発症・進展および心不全改善効果の検討を行う。

前述のように、ペースング心不全モデル・陳旧性心筋梗塞モデルにおける AMPK 活性化剤の効果を検討することにより、非虚血性および虚血性心不全に対する AMPK の標的分子を中心とした心不全の発症・進展抑止および心不全改善効果のメカニズムが明らかになり、臨床において様々な心疾患の終末像である心不全に対するテーラーメイド医療に展開させることが可能になると考えられる。

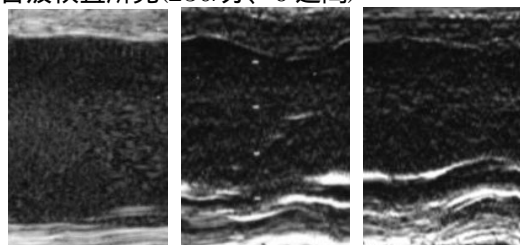
4. 研究成果

1) 非虚血性心不全モデル(右室高頻度ペースング)における AMPK 活性化剤の心不全発症・進展および心不全改善効果の検討

右室高頻度ペースング(230/分)を6週間継

続することにより、平均肺動脈圧($12.5 \pm 1.9\text{mmHg}$ → $28.8 \pm 4.9\text{mmHg}$)および肺動脈楔入圧($7.0 \pm 1.4\text{mmHg}$ → $23.5 \pm 4.4\text{mmHg}$)が上昇し、左室拡張末期径($3.0 \pm 0.1\text{mm}$ → $4.0 \pm 0.1\text{mm}$)が増加し、左室駆出率($81.5 \pm 6.9\%$ → $22.0 \pm 5.5\%$)が低下した(図1-a)。一方、AMPK 活性化剤(AICAR)を心不全発症前であるペースング開始前から投与(5mg/kg , 皮下注射, 隔日)することにより(心不全発症予防投与)、平均肺動脈圧($13.3 \pm 3.1\text{mmHg}$ → $16.0 \pm 2.8\text{mmHg}$)および肺動脈楔入圧($8.7 \pm 2.1\text{mmHg}$ → $10.5 \pm 2.1\text{mmHg}$)の上昇と、左室拡張末期径($2.9 \pm 0.1\text{mm}$ → $3.5 \pm 0.1\text{mm}$)の増加および左室駆出率($76.6 \pm 1.6\%$ → $47.0 \pm 5.5\%$)の低下が抑制された(図1-b)。また、AMPK 活性化剤(AICAR)を心不全発症後のペースング開始4週間後から投与(5mg/kg , 皮下注射, 隔日)することにより(心不全治療投与)、平均肺動脈圧($13.7 \pm 2.5\text{mmHg}$ → $21.7 \pm 3.5\text{mmHg}$)および肺動脈楔入圧($8.3 \pm 1.5\text{mmHg}$ → $18.0 \pm 2.6\text{mmHg}$)の上昇と、左室拡張末期径($3.0 \pm 0.1\text{mm}$ → $3.6 \pm 0.3\text{mm}$)の増加および左室駆出率($76.6 \pm 6.4\%$ → $36.7 \pm 3.6\%$)の低下が抑制された(図1-c)。

図1. 右室高頻度ペースングモデルの心臓超音波検査所見(230/分、6週間)



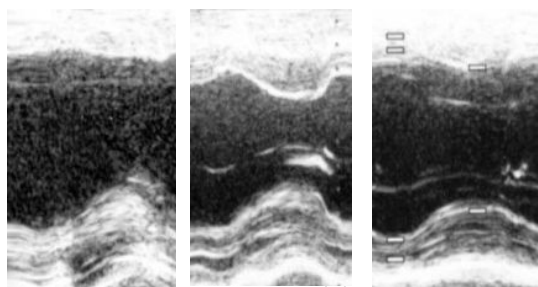
a. 対照群(無投薬) b. AICAR 6週間投与 c. AICAR 2週間投与

2) 虚血性心不全モデル(陳旧性心筋梗塞)における AMPK 活性化剤の心不全改善効果の検討

冠動脈左前下行枝中間部を結紮することで心筋梗塞を作成した6週間後、平均肺動脈圧($14.0 \pm 2.6\text{mmHg}$ → $18.3 \pm 1.2\text{mmHg}$)および肺動脈楔入圧($7.3 \pm 2.5\text{mmHg}$ → $17.0 \pm 2.1\text{mmHg}$)が上昇し、左室拡張末期径($3.1 \pm 0.1\text{mm}$ → $3.7 \pm 0.4\text{mm}$)が増加し、左室駆出率($77.9 \pm 6.7\%$ → $38.2 \pm 0.7\%$)が低下した(図2-a)。一方、AMPK 活性化剤(AICAR)を心不全発症前である心筋梗塞作成前から投与(5mg/kg , 皮下注射, 隔日)することにより(心不全発症予防投与)、平均肺動脈圧($12.7 \pm 3.1\text{mmHg}$ → $15.3 \pm 2.1\text{mmHg}$)および肺動脈楔入圧($8.3 \pm 2.1\text{mmHg}$ → $10.3 \pm 1.5\text{mmHg}$)は上昇が抑制され、左室拡張末期径($3.0 \pm 0.1\text{mm}$ → $3.3 \pm 0.2\text{mm}$)の増加および左室駆出率($80.7 \pm 3.6\%$ → $49.2 \pm 7.8\%$)の低下が抑制された(図2-b)。また、AMPK 活性化剤(AICAR)を心筋梗塞作成4週間後から投与(5mg/kg , 皮下注射, 隔日)することによ

り(心不全治療投与)、平均肺動脈圧(13.3±2.5mmHg → 17.0±2.6mmHg)および肺動脈楔入圧(8.7±1.5mmHg → 13.7±2.5mmHg)の上昇と、左室拡張末期径(3.0±0.1mm → 3.4±0.2mm)の増加および左室駆出率(79.1±3.4% → 43.0±4.6%)の低下が抑制された(図2-c)。

図2. 陳旧性心筋梗塞モデルの心臓超音波検査所見(冠動脈左前下行枝結紮6週間後)

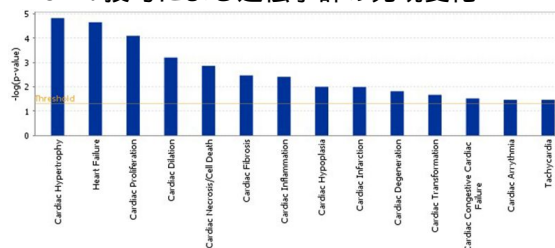


a. 対照群(無投薬) b. AICAR 6週間投与 c. AICAR 2週間投与

3) DNA マイクロアレイ法による不全心における AMPK の標的分子の網羅的な解析

虚血性および非虚血性心不全モデルの双方において得られた心筋サンプルを用いて、DNA マイクロアレイ法による網羅的な遺伝子発現の解析を行った。その結果、非虚血性心不全モデルの心筋において、多彩な心血管保護作用を有する内因性生理活性物質である BNP やアデノシン産生酵素の遺伝子発現が2倍以上に増加した。AICAR 投与により、2倍以上発現が増加した遺伝子は AMPK を含めて38個認められ、1.5倍以上の増加もしくは低下を示した遺伝子群の挙動から、どのような上流の因子が動いたかを IPA(Ingenuity Pathway Analysis®)を用いて予測したところ、心肥大、心不全、心拡大、心筋壊死、心筋線維化に関する遺伝子群などの発現変動が認められ(図3)、とくに TGF- α 1 に関する遺伝子群の発現が抑制されていた。

図3. IPA(Ingenuity Pathway Analysis®)を用いた、ペースング心不全モデルにおける AICAR 投与による遺伝子群の発現変化



また、陳旧性心筋梗塞による虚血性心不全モデルでは、TGF- α 1 および TNF- α の遺伝子発現増加が特徴的であったが、AICAR 投与により双方の遺伝子発現低下が認められた。

本研究で得られた結果より、AMPK の活性

化が心不全の発症や進展を抑制し、発症した心不全を改善させ、その効果は虚血性や非虚血性など病因や病期にかかわらず認められることが明らかとなった。

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19件)

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 U S A**. 111(1):273-278, 2014. 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**. 304(10):H1361-H1369, 2013. 査読有

Takahama H, Shigematsu H, Asai T, Matsuzaki T, Sanada S, Fu HY, Okuda K, Yamato M, Asanuma H, Asano Y, Asakura M, Oku N, Komuro I, Kitakaze M, Minamino T. Liposomal Amiodarone Augments Anti-arrhythmic Effects and Reduces Hemodynamic Adverse Effects in an Ischemia/Reperfusion Rat Model. **Cardiovasc Drugs Ther**. 27(2):125-132, 2013. 査読有

Yoshida A, Asakura M, Asanuma H, Ishii A, Hasegawa T, Minamino T, Takashima S, Kanzaki H, Washio T, Kitakaze M. Derivation of a mathematical expression for predicting the time to cardiac events in patients with heart failure: a retrospective clinical study. **Hypertens Res**. 36(5):450-456, 2013. 査読有

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 244(13):1311-1316, 2013. 査読無

浅沼博司、北風政史、カルシウム拮抗薬、The Lipid 24(2):43-50, 2013. メディカルレビュー社 査読無

Chen CY, Yoshida A, Asakura M, Hasegawa T, Takahama H, Amaki M, Funada A, Asanuma H, Yokoyama H, Kim J, Kanzaki H, Kitakaze M. Serum Blood Urea Nitrogen and Plasma Brain Natriuretic Peptide and Low Diastolic Blood Pressure Predict Cardiovascular Morbidity and Mortality Following Discharge in Acute Decompensated Heart Failure Patients. **Circ J**. 76(10):2372-2379, 2012. 査読有

Yoshida A, Asanuma H, Sasaki H, Sanada S, Yamazaki S, Asano Y, Shinozaki Y, Mori H, Shimouchi A, Sano M, Asakura M, Minamino T, Takashima S, Sugimachi M, Mochizuki N, Kitakaze M. H(2) Mediates Cardioprotection Via Involvements of K(ATP) Channels and Permeability Transition Pores of Mitochondria in Dogs. **Cardiovasc Drugs Ther**. 26(3):217-226, 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, 2012. 査読有

松田外志朗, 栗原敏修, 浅沼博司, 中江晴彦, 富吉浩雅, 森田正則, 嶋津岳士, 平出敦, 近畿大学医学部付属病院救急診療部(ER)における低血糖症例の特徴, 近畿大学医学雑誌 37:71-79, 2012. 査読有

浅沼博司, 北風政史, アデノシンと臓器障害, *Heart View* 17(2):55-60, 2013. メディカルレビュー社 査読無

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連関するか?, 日本冠疾患学会雑誌 18(3):245-251, 2012. 査読無

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):301-308, 2012. 日本臨床社 査読無

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* 23(1):53-58, 2012. メディカルレビュー社 査読無

Sohma R, Inoue T, Abe S, Taguchi I, Kikuchi M, Toyoda S, Arikawa T, Hikichi Y, Sanada S, Asanuma H, Kitakaze M, Node K. Cardioprotective effects of low-dose combination therapy with a statin and an angiotensin receptor blocker in a rat myocardial infarction model. **J Cardiol**. 59(1):91-96, 2012. 査読有

Asanuma H, Kitakaze M. Does the treatment of both hypertension and cardiac hypertrophy not only prevent but also treat acute myocardial infarction? **Circ J**. 75(5):1061-1062, 2011. 査読有

Asanuma H, Kitakaze M. The largest cohort study opens a new era for the management of heart failure in Japan. **Circ J**. 75(4):775-776, 2011. 査読有

浅沼博司, 北風政史, 虚血性心筋症の分類と特徴, 冠動脈疾患(下)-診断と治療の進歩-, 日本臨床 69: 352-357, 2011. 日本臨床社 査読無

朝倉正紀, 浅沼博司, 北風政史, 冠循環と心機能, 冠動脈疾患(上)-診断と治療の進歩-, 日本臨床 69: 69-73, 2011. 日本臨床社 査読無

[学会発表](計12件)

第78回日本循環器学会学術集会 2014

Min KD, Asakura M, Ito S, Shirai M, Nakano A, Tsukamoto O, Inoue H, Yamazaki S, Asanuma H, Takashima S, Minamino T, Mochizuki N, Schneider M, Kitakaze M. The E3 Ligase Asb2 Regulates Cardiac Development Through Targeting Smad9 for Proteasomal Degradation.

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.

Asakura M, Asanuma H, Ito S, Min KD, Seguchi O, Takahashi A, Nishigori M, Shindoh K, Imazu M, Nakatani T, Tomonaga T, Minamino N, Kitakaze M. Exploratory Reserch on Potential Diagnostic as Well as Therapeutic Targets for Heart Failure Using Omics Data Analysis .

第61回日本心臓病学会学術集会 2013

高濱博幸, 今津美樹, 浅沼博司, 舟田晃, 菅野康夫, 大原貴裕, 長谷川拓也, 朝倉正紀, 神崎秀明, 安斉俊久, 北風政史, Serum Fibroblast Growth Factor 23 as a Surrogate Marker in Patients with Heart Failure.

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

長谷川拓也, 朝倉正紀, 江口和男, 浅沼博司, 天木誠, 高濱博幸, 舟田晃, 菅野康夫, 大原貴裕, 神崎秀明, 橋村一彦, 友池仁遙暢, 金智隆, 安斉俊久, 北風政史, BNPは冠動脈疾患発症リスクの代用マーカーとなりうるか

第33回日本臨床薬理学会学術総会 2012

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)

欧州心臓病学会学術集会 2012

Yoshida A, Sanada S, Asanuma H, Sasaki H, Takahama H, Asakura M, Yoshitomi T, Nagasaki Y, Kitakaze M. Novel synthesized radical-containing nanoparticles augment cardioprotection after ischemia-reperfusion injury via nitric oxide in canine hearts.

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.

欧州心臓病学会学術集会 2011

Yoshida A, Asanuma H, Sanada S, Yamazaki S, Takashima S, Minamino T, Asakura M, Mochizuki N, Kitakaze M. Inhaled hydrogen gas therapy reduced infarct size via mitochondrial KATP channels and mitochondrial permeability transition pore in a dog model of myocardial ischemia reperfusion injury.

Min KD, Asakura M, Asanuma H, Ito S, Takahashi A, Sasaki H, Takahama H, Yamazaki S, Mochizuki N, Kitakaze M. Heterogeneity of global gene expression profiles between endocardial and epicardial normal myocardium diminishes in canine failing hearts.

Ito S, Asakura M, Min KD, Takahashi A, Yamazaki S, Asanuma H, Mochizuki N, Takashima S, Kitakaze M. A novel approach using exon array technique identifies Mtus1 as a new heart failure-related gene.

〔図書〕(計8件)

浅沼博司、北風政史、冠血流調節と心筋虚血、内科学第10版 513-518,2013. 朝倉書店

浅沼博司、平出敦、心原性ショック、経静脈治療オーダーマニュアル 48-55, 2013. メディカルレビュー社

浅沼博司、北風政史、心不全、経静脈治療オーダーマニュアル 210-219, 2013. メディカルレビュー社

浅沼博司、カルディオバージョン、今日の治療指針 83, 2013. 医学書院

浅沼博司、北風政史、心不全に伴う低ナトリウム血症の補正は必要ですか。またどのように行うべきですか?、心不全診療 Q&A エキスパート 106 人からの回答 254-255,

2012. 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 106 人からの回答 258-259, 2012. 中外医学社

浅沼博司、北風政史、貧血の治療法と目標ヘモグロビン値について教えてください。ネスプの使い方についても教えてください。心不全診療 Q&A エキスパート 106 人からの回答 258-259, 2012. 中外医学社

浅沼博司、北風政史、急性心不全患者におけるアデノシン A1 受容体拮抗薬 rolofylline の効果は?、2012-2013 EBM 循環器疾患の治療 196-200, 2012. 中外医学社

6. 研究組織

(1)研究代表者

浅沼 博司 (ASANUMA Hiroshi)

京都府立医科大学・医学研究科・准教授
研究者番号：20416217

(2)研究分担者

朝倉 正紀 (ASAKURA Masanori)

独立行政法人国立循環器病研究センター・臨床研究企画室・室長
研究者番号：80443505

北風 政史 (KITAKAZE Masafumi)

独立行政法人国立循環器病研究センター・臨床研究部・部長
研究者番号：20294069

平出 敦 (HIRAIDE Atsushi)

近畿大学・医学部・教授
研究者番号：20199037