

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09309

研究課題名(和文) ミトコンドリアダイナミクスとオートファジーを標的としたサルコペニアの新規治療法

研究課題名(英文) A novel treatment for sarcopenia targeting mitochondrial dynamics and autophagy

研究代表者

赤崎 雄一 (Akasaki, Yuichi)

鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・助教

研究者番号：00631920

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：老化による筋減少症は、老人の活動性や代謝能の低下を引き起こす原因として重要視されている。この加齢に伴う筋減少を防ぐことは重要であるため、その原因を検討し、治療ターゲットを明らかにした。老化や酸化ストレスは、ミトコンドリアの機能異常を引き起こし、骨格筋修復を抑制していた。これらは、アンジオテンシン受容体への作用を阻害することで改善したため、この機序が骨格筋減少の治療標的になることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加齢に伴う骨格筋減少は、高齢者の総死亡率についての予測因子になりうる。ミトコンドリアは、ミトコンドリアダイナミクスという、細胞環境に応じて別のミトコンドリアと融合すること(Fusion)や分離すること(Fission)で、バランスをとっている。老化に伴う骨格筋のミトコンドリア形態変化については、このバランス不均衡が骨格筋の加齢性機能低下に関与することが疑われている。本研究において、老化や酸化ストレスは、ミトコンドリアの機能異常を引き起こし、骨格筋修復を抑制していた。これらは、アンジオテンシン受容体への作用を阻害することで改善したため、この機序が骨格筋減少の治療標的になることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Aging-related sarcopenia is regarded as a cause of deterioration of activity and metabolic capacity of the elderly. Since it is important to prevent this age-related muscle loss, we examined to clarify the cause and the therapeutic target of sarcopenia. Aging and oxidative stress caused mitochondrial dysfunction and suppressed skeletal muscle repair. These were improved by inhibiting angiotensin receptor, which suggested that this mechanism would be a therapeutic target for aging-related skeletal muscle loss.

研究分野：内科

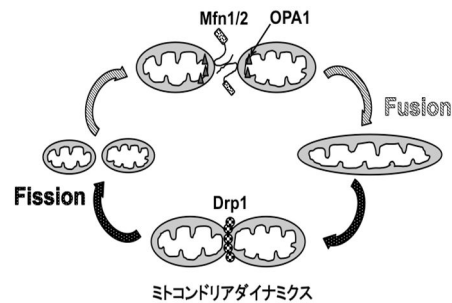
キーワード：ミトコンドリア ミトコンドリア機能 サルコペニア 老化 酸化ストレス アンジオテンシン

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

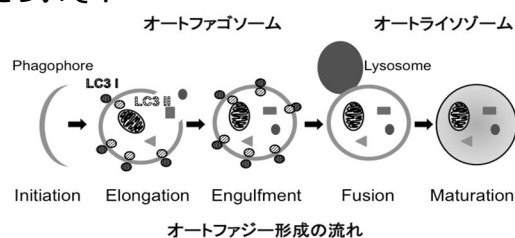
サルコペニアについて：加齢に伴う骨格筋減少は、身体的な障害や生活の質の低下、および死などの有害な転機のリスクを伴うものであり、進行性および全身性の骨格筋量および骨格筋力の低下を特徴とする症候群と定義された (Cruz-Jentoft AJ et al, Age Aging. 2010. )。筋肉量の低下と筋肉機能の低下の両方の存在が重要であり、これらの存在が診断に重要であると考えられている。特に筋力の減少は、老人だけでなく、中年においても、将来の総死亡率についての予測因子になりうると報告されていることから (Cooper R et al. BMJ. 2010. )、サルコペニアを防ぐことが重要であると考えられる。

ミトコンドリアダイナミクスと老化の関係について：ミトコンドリアは、細胞環境に応じて別のミトコンドリアと融合すること (Fusion) や分離すること (Fission) で、その形態を変化させ、この機能はミトコンドリアダイナミクスと呼ばれている (Liesa M. et al, Cell Metab. 2013)。老化に伴う骨格筋のミトコンドリア形態変化については、Fusion と Fission のバランス不均衡は骨格筋の加齢性機能低下に関与することが疑われているが、これまでに一定の見解がない (Leduc-Gaudet JP, et al. Oncotarget. 2015, Iqbal, et al. Muscle Nerve. 2013. )。



ミトコンドリアの質管理とオートファジーの関係について：

オートファジーは、古くなった細胞質成分やオルガネラをオートファゴソーム (Autophagosome) で隔離し、引き続きリソソームと結合する (オートライソソーム Autolysosome の形成) ことで、内容物を分解除去する細胞内機構である (Klionsky DJ. et al., Science 2000 )。

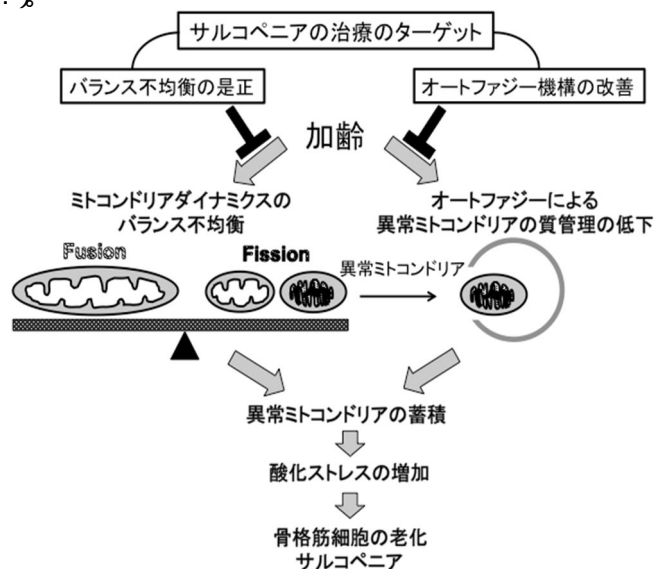


### 2. 研究の目的

ミトコンドリアもまた、オートファジーによる除去を介して質的管理を受けている (Green DR, et al. Science. 2011 )。これまでに、心臓においては Drp1 がミトコンドリアのオートファジーに関与し、エネルギーストレスに対して心保護的役割を担うことを証明した (Ikeda Y, et al. Circ Res. 2015 Jan 16; 116(2):264-78. )。

しかしながら骨格筋におけるミトコンドリアの除去機構が加齢性変化に関与することが疑われているが、そのメカニズムについては十分な検討が行われていない。これらの学術的背景を踏まえ、これまでに加齢に伴う骨格筋におけるミトコンドリアのミトコンドリアダイナミクスを経年的に追った研究はなく、また骨格筋におけるオートファジーによるミトコンドリアの排除機能の加齢性変化について検討した報告はない。

ミトコンドリアダイナミクスのバランス不均衡とオートファジーの質管理低下は、機能が低下したミトコンドリアの蓄積をもたらす、酸化ストレスが増大し、骨格筋の加齢性変化の増加をもたらしているとの仮説を立てた。



### 3. 研究の方法

骨格筋におけるミトコンドリアの加齢性変化を観察し、ミトコンドリアの機能障害および質管理に関するオートファジーの機序について解明し、筋減少症の改善ができるか検討した。酸化ストレスは、加齢に伴う筋萎縮のリスク因子であり、ミトコンドリア機能障害を惹起すると仮定した。したがって、in vivo 実験として、12 週齢および 80 週齢の正常 (C57BL/6) および高コレステロール (ApoE ノックアウト) マウスを比較した。さらにアンジオテンシン受容体ノックアウトは、酸化ストレスの影響を軽減すると仮説をたて、ApoE とアンジオテンシン受容体 (AT1aR) のダブルノックアウトマウスを用いて比較検討した。In vitro 実験としては、マウス骨格筋細胞 C2C12 細胞を用いて、酸化ストレスとしては、Advanced Glycation End products (AGEs) を用いて、ミトコンドリア・ダイナミクスに対する影響を検討した。

(1)生理学的評価：老化に伴うサルコペニア（筋萎縮）に伴う筋力低下について、経年的変化を生理学的に検討する。

a. 筋力測定：コンピューター制御下筋力測定装置を用いて行う。測定方法はマウスに前腕でバーを握らせた後、マウスの尾を後ろに引くことで、マウスが装置を牽引する。この牽引力をマウスの握力とする。マウスは3日前より練習させ器具に慣れさせる。これを5回測定し、真ん中の値3回分を平均して、握力とする。

(2)形態学的評価：老化による筋肉量の変化が、どの程度、筋線維を萎縮させているか、また、どの線維を萎縮させているのかを形態学的に検討する。

a. 組織重量の比較：骨格筋（ヒラメ筋：type I 型線維；遅筋、腓腹筋：type IIb 型線維；速筋）の重量を測定し、比較検討する。腓腹筋は骨格筋 type I（BA-F8）、type IIa（SC-71）、type IIb（BF-F3）のモノクローナル抗体で蛍光染色を行う。蛍光染色後は蛍光顕微鏡下で写真を撮影し、Image Jで断面積を測定する。

b. 電子顕微鏡によるミトコンドリア形態の経年的変化の評価：電子顕微鏡を用いてミトコンドリアの形態を観察し、ミトコンドリアの長径や面積を計測することで、ミトコンドリアの形態が経年的に変化していくことを観察する。

c. C2C12細胞を用いて、AGEs刺激を行った。それに伴い、骨格筋細胞のミトコンドリア・ダイナミクスについて検討した。またそれらの反応について、Angiotensin II receptor blocker: Candesartan (ARB)を投与して、AGEsによる影響に変化が認められるか検討した。その評価は、Mito-tracker Red Stainingを用いて行った。

(3)生化学的解析：

a. 各月齢で採取した骨格筋組織サンプルからタンパク質やmRNAを抽出し、Western blot法やReal-time PCR法を用いてLC3やp62等のオートファジー関連因子の発現を計測することで、オートファジーの経年的変化を検討する。蛋白活性は蛋白を筋肉（ヒラメ筋（I型骨格筋）、腓腹筋（II型骨格筋））から抽出した後、ウェスタンブロットを行う。全ての蛋白発現の程度は、デンシトメトリー法で数値化し、比較検討する。

b. オートファジーの低下は、異常ミトコンドリアをもたらし、酸化ストレス増加に関与すると言われているため、酸化ストレスマーカー（gp91phox、NADPH oxidase活性）について検討する。

(4)蛍光顕微鏡を用いた、オートファジーの経年的変化の評価

オートファゴソーム形成に必須のLC3遺伝子に、蛍光蛋白GFPおよびmRFP遺伝子が繋がれた遺伝子を発現させることにより、可視的にオートファジーを評価できるGFP-mRFP-LC3 Tgマウス（Hariharan N, et al. Antioxid Redox Signal. 2010; 14:2179-90.）を用いて実験を行う。

骨格筋のI型骨格筋（ヒラメ筋）およびII型骨格筋（腓腹筋）のサンプルを使用し凍結切片を作成する。蛍光顕微鏡を用いてGFPおよびmRFPの蛍光ドットを観察することで、オートファジーの経年的変化を視覚的に評価する。

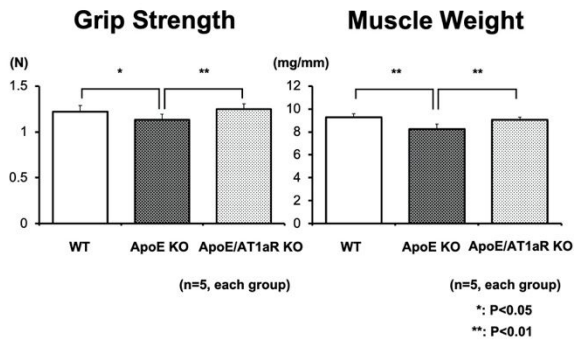
(5)レスキュー実験による、治療ターゲットの明確化

オートファジーによる異常ミトコンドリア排除を目的としたレスキュー実験  
オートファジー関連遺伝子であるBeclin1やAtg7を、ウイルスを用いて過剰発現させることや、Beclin1を活性化させるTAT-Beclin1を使用してオートファジーを誘導する。オートファジーの誘導に伴い、異常ミトコンドリアが排除されることで、サルコペニアが改善することを明らかにする。

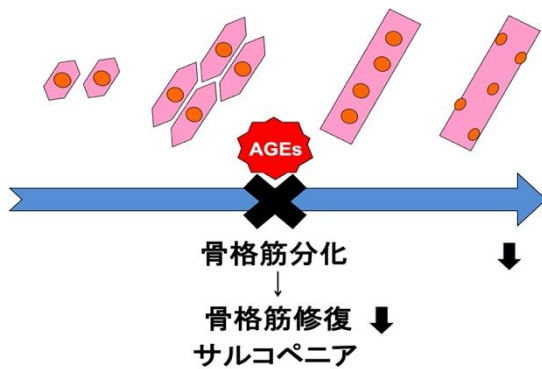
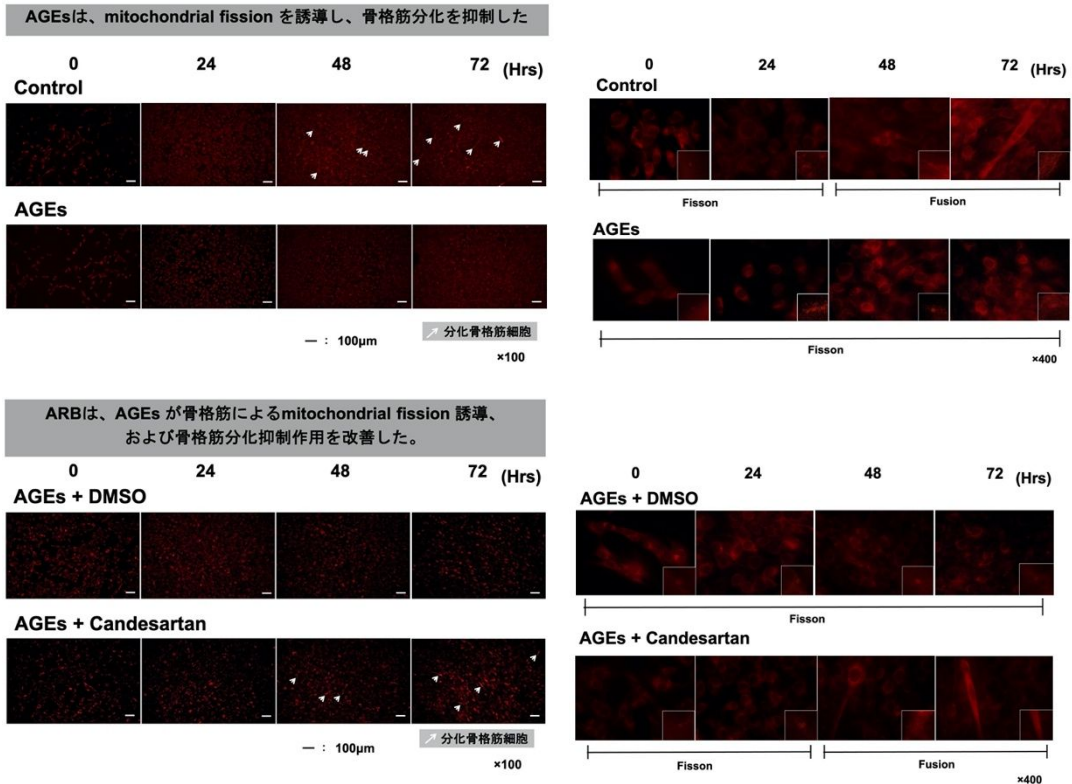
ミトコンドリアダイナミクスの是正によるサルコペニア改善を目的としたレスキュー実験  
ミトコンドリアのFusion化に関与するMfn1、Mfn2、OPA1の過剰発現や、ミトコンドリアのFission化に関与するDrp1の過剰発現により、加齢に伴うサルコペニアの変化を評価する。

#### 4. 研究成果

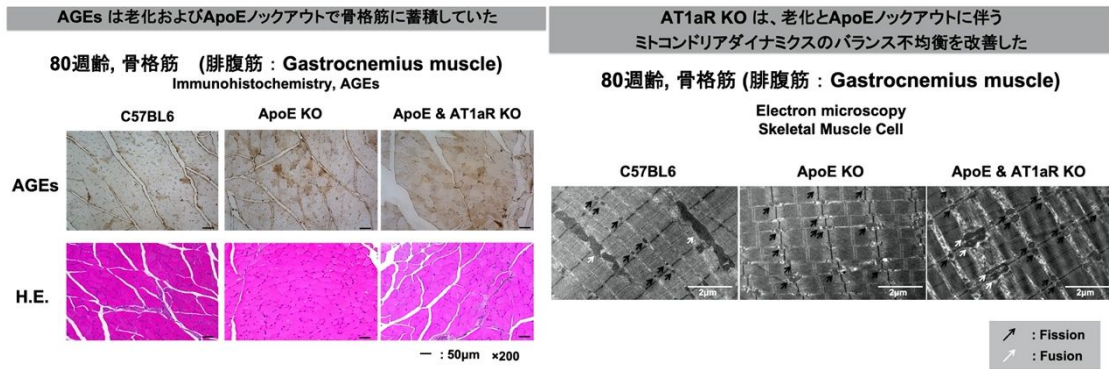
(1)加齢による筋肉量・筋力およびミトコンドリア機能について、12週齢の若年と80週齢の高齢マウスについての筋力については、80週齢では筋力が低下して、更にApoEノックアウトマウスでは、正常マウスに比較して筋力が低下していた。しかし、AT1aRノックアウトにより、正常同等に筋力は保持されていた。2.加齢による骨格筋の低下しており、ApoEノックアウトで更に低下していたが、AT1aRノックアウトにより、筋肉量は保持されていた。



(2) AGEs は骨格筋細胞の分化誘導を抑制し、その細胞では、Fission が増加していた。また ARB によって、AGEs の影響を減少させることが示唆された。

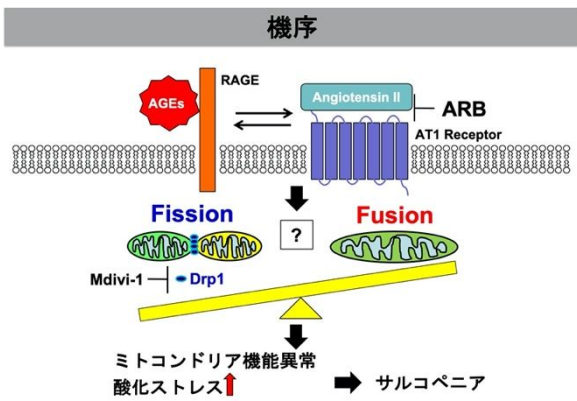


(3)酸化ストレス AGEs は、老化および ApoE ノックアウトで骨格筋に蓄積していた。老化および ApoE ノックアウトでは骨格筋の Fission が増え、骨格筋分化が抑制されていたが、AT1aR ノックアウトにより、Fission が減少していたため、ミトコンドリアダイナミクスのバランスは改善していると考えられた。



老化による筋減少症は、65歳上の老人の35%に存在すると報告があり、老人の活動性や代謝能の低下を引き起こす原因として重要視されている。本研究の目的は、骨格筋老化の原因を検討し、治療ターゲットを明らかにすることである。老化の原因として、ミトコンドリアの機能異常が報告されている。またミトコンドリアの質的管理にはオートファジーも関与していることが推測されている。本研究では、骨格筋におけるミトコンドリアの加齢性変化を観察し、ミトコンドリアの機能障害および質管理に関するオートファジーの機序について解明し、筋減少症の改善ができるか検討した。酸化ストレスは、加齢に伴う筋萎縮のリスク因子であり、ミトコンドリア機能障害を惹起すると仮定した。

以上の結果から、老化および酸化ストレスは、マウスにおいて、骨格筋重量を減らし、また筋力を低下させていた。そのことは、細胞レベルでも AGEs を用いて、ミトコンドリア・ダイナミクスの Fission を増やし、骨格筋分化が抑制されていたことから、骨格筋修復を抑制することによりサルコペニアが悪化することが示唆された。また酸化ストレスや加齢に伴うミトコンドリア・ダイナミクスのバランス不良は、ARB や AT1aR ブロックにより改善されることから、アンジオテンシン受容体ブロックが、サルコペニア改善に寄与できる可能性が示唆された。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Ikeda Y, Sasaki T, Kuwahata S, Imamura M, Tanoue K, Komaki S, Hashiguchi M, Kuroda A, Akasaki Y, Hamada C, Ohishi M	4. 巻 82
2. 論文標題 Questionnaire survey from the viewpoint of concordance in patient and physician satisfaction concerning hypertensive treatment in elderly patients-patients voice study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circ J	6. 最初と最後の頁 1051-1061
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Sasaki Yuichi, Ikeda Yoshiyuki, Iwabayashi Masaaki, Akasaki Yuichi, Ohishi Mitsuru	4. 巻 58
2. 論文標題 The Impact of Autophagy on Cardiovascular Senescence and Diseases	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 666-673
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1536/ihj.17-246">https://doi.org/10.1536/ihj.17-246</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Sasaki Y, Ikeda Y, Miyauchi T, Uchikado Y, Akasaki Y, Ohishi M.	4. 巻 27
2. 論文標題 Estrogen-SIRT1 Axis Plays a Pivotal Role in Protecting Arteries Against Menopause-Induced Senescence and Atherosclerosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb.	6. 最初と最後の頁 47-59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.5551/jat.47993.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ikeda Y, Sasaki T, Kuwahata S, Imamura M, Tanoue K, Komaki S, Hashiguchi M, Kuroda A, Akasaki Y, Ohishi M.	4. 巻 42
2. 論文標題 Management instructions for elderly patients with hypertension.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Exp Hypertens.	6. 最初と最後の頁 295-301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1080/10641963.2019.1649685.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Akasaki Y, Ohishi M.	4. 巻 43
2. 論文標題 Cerebrovascular and cardiovascular diseases caused by drugs of abuse.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertens Res.	6. 最初と最後の頁 363-371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41440-019-0367-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計23件(うち招待講演 0件/うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Sasaki Y, Ikeda Y, Akasaki Y, Uchikado Y, Ohishi M
2. 発表標題 Estrogen Protects Artery from Senescence via Sirt1/AMPK/Rab9-mediated Mitophagy.
3. 学会等名 AHA Basic Cardiovascular Science 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akasaki Y, Ikeda Y, Sasaki Y, Kuwahata S, Sasaki Y, Ohishi M
2. 発表標題 Questionnaire survey from the viewpoint of concordance in patient and physician satisfaction concerning hypertensive treatment in elderly patients(patients voice study).
3. 学会等名 ISH 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Uchikado Y, Ikeda Y, Sasaki Y, Akasaki Y, Ohishi M
2. 発表標題 Metabolic stress evokes mitochondrial dysfunction and vascular senescence via mitochondrial fission.
3. 学会等名 The 2nd JCS Council Forum on Basic Cardiovascular Research
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akasaki Y, Ikeda Y, Uchikado Y, Sasaki Y, Higuchi K, Ohishi M
2. 発表標題 Metabolic stress evokes muscular mitochondrial dysfunction and sarcopenia via angiotensin II type I receptor signal induced mitochondrial fission.
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sasaki Y, Ikeda Y, Iwabayashi M, Akasaki Y, Higuchi K, Miyata M, Ohishi M
2. 発表標題 Inhibition of angiotensin II type I receptor retards development of cellular senescence and atherosclerosis via augmentation of Rab9-dependent mitophagy.
3. 学会等名 第82回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sasaki Y, Ikeda Y, Iwabayashi M, Akasaki Y, Higuchi K, Miyata M, Ohishi M
2. 発表標題 Estrogen maintains mitochondrial function and retards vascular senescence via Rab9-dependent mitophagy.
3. 学会等名 第82回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 赤崎雄一、大石 充
2. 発表標題 高齢者における血圧変動と心血管疾患および身体機能の関係
3. 学会等名 第41回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 Ikeda Y, Iwabayashi M, Sasaki Y, Akasaki Y, Higuchi K, Miyata M, Ohishi M.
2. 発表標題 Renin-angiotensin signal develops arterial senescence and atherosclerosis via modulation of mitochondrial dynamics.
3. 学会等名 AHA Council on Hypertension 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ikeda Y, Sasaki T, Kuwahata S, Akasaki Y, Hamada C, Ohishi M.
2. 発表標題 Switching insufficient hypotensive monotherapy to ARB/CCB combination tablet in elderly patients increases both patient and physician satisfaction rates and contributes better patient-physician concordance (Patients Voice study).
3. 学会等名 AHA Council on Hypertension 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sasaki Y, Ikeda Y, Iwabayashi M, Miyauchi T, Akasaki Y, Higuchi K, Miyata M, Ohishi M.
2. 発表標題 Selective estrogen receptor modulator retards arterial senescence and atherosclerosis via upregulation of eNOS/Sirt-1 pathway in post^menopause model mouse.
3. 学会等名 The 8th Congress of the International Society for Gender Medicine (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sasaki Y, Ikeda Y, Iwabayashi M, Akasaki Y, Higuchi K, Miyata M, Ohishi M.
2. 発表標題 Estrogen-induced alternative autophagy plays a crucial role in protecting artery from senescence and atherosclerosis.
3. 学会等名 American Heart Association 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Akasaki Y, Ikeda Y, Uchikado Y, Sasaki Y, Higuchi K, Ohishi M.
2. 発表標題 Metabolic stress causes sarcopenia via angiotensin II type I receptor signal-induced mitochondrial fission.
3. 学会等名 第83回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sasaki Y, Ikeda Y, Akasaki Y, Uchikado Y, Higuchi K, Ohishi M.
2. 発表標題 Estrogen/Sirt1/LKB1/AMPK axis plays a crucial role in mediating Rab9-dependent mitophagy and retarding arterial senescence.
3. 学会等名 第83回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Uchikado Y, Ikeda Y, Sasaki Y, Akasaki Y, Higuchi K, Ohishi M.
2. 発表標題 Metabolic stress and angiotensin II causes vascular senescence via AT1R signal-mediate mitochondrial fission.
3. 学会等名 第83回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤崎雄一、窪園琢郎、杉浦剛、牧迫飛雄馬、田平隆行、桑波田聡、竹中俊宏、大石充
2. 発表標題 コントロール不良高血圧の要因分析 - 垂水研究からの考察 -
3. 学会等名 第8回臨床高血圧フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤崎雄一、窪園琢郎、杉浦剛、牧迫飛雄馬、田平隆行、桑波田聡、竹中俊宏、大石充
2. 発表標題 未治療高血圧の要因分析 - 垂水研究からの考察 -
3. 学会等名 第8回臨床高血圧フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田義之、佐々木 健、桑波田 聡、今村正和、赤崎雄一、大石 充.
2. 発表標題 高血圧治療における患者の理解や患者 医師間の満足度は前期高齢者と後期高齢者で異なる特徴をもつ.
3. 学会等名 第61回 日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤崎雄一、窪園琢郎、池田義之、富岡一俊、桑波田 聡、竹中俊宏、牧迫飛雄馬、大石 充.
2. 発表標題 血圧・血圧変動とサルコペニア・軽度認知機能障害の関係：垂水研究.
3. 学会等名 第61回 日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内門義博、池田義之、佐々木雄一、赤崎雄一、大石 充.
2. 発表標題 生活習慣病による血管老化にAngiotensin2 Type1受容体を介したmitochondrial fissionは重要な役割を果たす.
3. 学会等名 第61回 日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤崎雄一, 窪園琢郎, 池田義之, 大石 充.
2. 発表標題 CAVI上昇は, 血圧変動の独立した危険因子である: 超高齢者社会を迎えた鹿児島県垂水市における健康調査の結果から.
3. 学会等名 第51回 日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内門義博, 池田義之, 佐々木雄一, 赤崎雄一, 大石 充.
2. 発表標題 ox-LDLやAGEによる血管老化にAngiotensinII type1受容体を介したmitochondrial fissionは重要な役割を果たす.
3. 学会等名 第51回 日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内門義博, 池田義之, 佐々木雄一, 赤崎雄一, 大石 充.
2. 発表標題 ox-LDLによる血管老化にAngiotensin Type 受容体を介したmitochondrial fissionは重要な役割を果たす.
3. 学会等名 第67回 日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Uchikado Y, Ikeda Y, Sasaki Y, Akasaki Y, Ohishi M.
2. 発表標題 Oxidized Low Density Lipoprotein and Angiotensin II Causes Vascular Senescence Via AT1R Signal-mediate Mitochondrial Fission.
3. 学会等名 AHA Basic Cardiovascular Science 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

## 〔図書〕 計10件

1. 著者名 赤崎雄一、大石 充	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日本医学出版	5. 総ページ数 506-510
3. 書名 心臓	

1. 著者名 赤崎雄一、大石 充	4. 発行年 2018年
2. 出版社 ライフメディコム	5. 総ページ数 52-58
3. 書名 カレントセラピー	

1. 著者名 赤崎雄一、大石 充	4. 発行年 2018年
2. 出版社 先端医学社	5. 総ページ数 682-685
3. 書名 血圧	

1. 著者名 赤崎雄一、大石充	4. 発行年 2017年
2. 出版社 先端医学社	5. 総ページ数 24-28
3. 書名 血圧	

1. 著者名 赤崎雄一、大石充	4. 発行年 2017年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 321-323
3. 書名 1336専門家による私の治療	

1. 著者名 赤崎雄一、大石充	4. 発行年 2017年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 133-138
3. 書名 診療ガイドラインUP-TO-DATE 2018-2019	

1. 著者名 赤崎雄一、大石充	4. 発行年 2017年
2. 出版社 ライフメディコム	5. 総ページ数 52-58
3. 書名 カレントセラピー	

1. 著者名 赤崎雄一、大石 充	4. 発行年 2019年
2. 出版社 先端医学社	5. 総ページ数 6
3. 書名 血圧	

1. 著者名 赤崎雄一、大石 充	4. 発行年 2019年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 6
3. 書名 循環器内科	

1. 著者名 赤崎雄一、大石 充	4. 発行年 2019年
2. 出版社 ライフ・サイエンス	5. 総ページ数 4
3. 書名 Geriatric Medicine	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	池田 義之 (Ikeda Yoshiyuki)  (00573023)	鹿児島大学・医歯学域医学系・講師  (17701)	
研究分担者	大石 充 (Ohishi Mitsuru)  (50335345)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授  (17701)	