

平成 21年 3 月 31日現在

研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2006～2008  
 課題番号：18390235  
 研究課題名（和文） 新規核内移行シグナル伝達調節物質による血管リモデリング、動脈硬化制御と治療戦略  
 研究課題名（英文） New Therapeutic Approach Using Novel Nuclear Translocating Signaling Protein Against Vascular Remodeling and Atherosclerosis  
 研究代表者  
 堀内 正嗣 (HORIUCHI MASATSUGU)  
 愛媛大学・大学院医学系研究科・教授  
 研究者番号：40150338

## 研究成果の概要：

アンジオテンシン II 受容体タイプ 1 (AT1)、タイプ 2 (AT2) 受容体は、互いに拮抗して、心血管リモデリングを調節していることが明らかとなってきた。我々は、AT2 受容体の C-末端に特異的に結合する ATIP (AT2 Receptor Interacting Protein) をクローニングし、ATIP の、血管リモデリングにおける作用を ATIP 過剰発現 (ATIP-Tg) マウスを作製し検討した。血管傷害において、野生型マウスに比べ、血管平滑筋増殖、炎症、酸化ストレス、新生内膜の減少等が認められ、ATIP は血管保護的に作用することが明らかとなった。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	6,100,000	1,830,000	7,930,000
2007 年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
2008 年度	4,400,000	1,320,000	5,720,000
年度			
年度			
総計	15,300,000	4,590,000	19,890,000

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：レニン・アンジオテンシン系、受容体、血管リモデリング、動脈硬化

## 1. 研究開始当初の背景

高血圧、糖尿病、高脂血症などに伴う動脈硬化、血管リモデリングにレニン-アンジオテンシン (RA) 系がこれらの病態に、密接に関与していることはよく知られている。アンジオテンシン II 受容体には 1 型 (AT1)、2 型 (AT2) の存在が知られているが、両者は拮抗して作用し、血管機能を調節していることが明らかとなってきた。AT1 受容体、AT2 受容体はともに 7 回膜貫通型 G 蛋白結合受容体であるが、両受容体がシグナルレベルでもクロスト

ークして拮抗して作用していることが次第に明らかにされてきたが、AT2 受容体のシグナル伝達機構に関しては AT1 受容体に比べ、未だ、不明のところが多。加えて従来報告されている作用機構とは異なった新規作用機構が知られてきている。従って、より詳細な血管リモデリング、動脈硬化のメカニズムの解明が必要となってきた。

## 2. 研究の目的

我々は AT2 受容体の C-末端に特異的に結合

する、ATIP(AT2 Receptor Interacting Protein)をクローニングし、ATIPの血管リモデリングへの影響を調べることを主たる目的とした。

従って本研究申請の目的として

(1) ATIPによる、血管リモデリング調節作用、動脈硬化発症制御機構の解明

(2) ATIPによるAT2受容体シグナル伝達調節機構の解明、特に、血管平滑筋細胞でもAT2受容体の刺激がATIPを核内に移行させるのであれば、その詳細な病態生理学的意義の解明

(3) ATIPのgenomic DNAをクローニングし、ATIPの発現に重要な転写調節機構の解明、さらに、ATIPによる血管リモデリング、動脈硬化への影響を、遺伝子改変モデルを作成し、動物レベルでも検討していく。

### 3. 研究の方法

(1) ATIPの血管傷害、リモデリングにおける病態生理学的役割

カフによる血管傷害モデルを用い、まず、ATIP、AT1受容体、AT2受容体の発現部位、その時間的経過を詳細に調べる。次に、新生内膜形成、血管平滑筋の増殖、アポトーシス、遊走、フェノタイプ変換について検討し、ケモカインMCP-1、炎症性サイトカイン産生、傷害血管への白血球、マクロファージの浸潤、酸化ストレス、ERK(extracellular signal regulated kinase)の活性化も併せて測定する。病態生理学的役割を検討するため、ATIP過剰発現マウス(ATIP-Tg)の作成を行う。

(2) ATIPによる、AT2受容体シグナル伝達促進作用の分子機構の解明

野生型マウス、ATIP-Tgマウスより血管平滑筋培養細胞を調整し、アンジオテンシンIIによる刺激を行い、細胞増殖、ERKの活性化などの差異を調べる。

(3) 野性型マウス、ATIP-Tgマウスの血管リモデリングの差異

野性型マウス、ATIP-Tgマウスにカフによる血管傷害モデルを行い、血管リモデリング、血管平滑筋増殖、酸化ストレス、炎症、ERKの活性化を検討する。

### 4. 研究成果

野生型マウスに比べATIP-Tgマウスより調整した血管平滑筋培養細胞では、増殖能の低下、ERKの活性化の低下を認めた。さらにATIP-Tgマウスにカフによる血管傷害モデルでは新生内膜の減少、酸化ストレス低下、炎症低下、血管平滑筋増殖低下、ERK活性化の減少などを認め、血管リモデリングが改善されていた。

加えて、ラット脳培養神経細胞を用いた実験により、AT2受容体刺激がATIPとSHP-1の結合を促進し、この複合体が核内に移行するこ

とにより、ユビキチンコンジュゲイティングエンザイムのバリエーションであるMMS2の発現を増加させ、神経保護に働くことを報告した。培養血管平滑筋細胞を用いた実験においても、AT2受容体刺激がMMS2の発現を増加させ血管老化を防ぎえる可能性を示す実験結果を得ている。さらにATIPを過剰発現させた培養血管平滑筋細胞では、AT2受容体刺激が促進され、ERK活性化が抑制されて、血管平滑筋の増殖低下を起こすことを観察している。当研究は従来のレニン・アンジオテンシン系の概念に新しい知見を与えるものである。さらにAT2アゴニストも開発され、現在臨床治験が行われている。加えて、今後、ATIPの機能、発現調節機構を詳細に検討していくことで、新しい創薬につながる可能性があると期待される。さらに、ATIPは癌抑制遺伝子の作用を有することも明らかとなっており、今後の研究発展が期待される分野である。

### 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44件) 全て査読有

1. Kawajiri M, Mogi M, Higaki N, Tateishi T, Ohyagi Y, Horiuchi M, Miki T, Kira JI.: Reduced angiotensin II levels in the cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2009, in press.
2. Fujita T, Mogi M, Min LJ, Iwanami J, Tsukuda K, Sakata A, Okayama H, Iwai M, Nahmias C, Higaki J, Horiuchi M.: Attenuation of Cuff-Induced Neointimal Formation by Overexpression of Angiotensin II Type2 Receptor-Interacting Protein 1. *Hypertension.* 53:688-693, 2009.
3. Inaba S, Iwai M, Tomono Y, Senba I, Furuno M, Kanno H, Okayama H, Mogi M, Higaki J, Horiuchi M.: Prevention of vascular injury by combination of an AT1 receptor blocker, olmesartan, with various calcium antagonists. *Am J Hypertens.* 22:145-150, 2009.
4. Inaba S, Iwai M, Furuno M, Tomono Y, Kanno H, Senba I, Okayama H, Mogi M, Higaki J, Horiuchi M.: Continuous activation of renin-angiotensin system impairs cognitive function in renin/angiotensinogen transgenic mice. *Hypertension.* 53:356-362, 2009.
5. Inaba S, Iwai M, Tomono Y, Senba I, Furuno M, Kanno H, Okayama H, Mogi M, Higaki J, Horiuchi M.: Exaggeration of focal cerebral ischemia in transgenic mice

- carrying human Renin and human angiotensinogen genes. *Stroke*. 40:597-603, 2009.
6. Kawajiri M, Mogi M, Higaki N, Matsuoka T, Ohyagi Y, Tsukuda K, Kohara K, Horiuchi M, Miki T, Kira J. : Angiotensin-converting enzyme (ACE) and ACE2 levels in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 15:262-265, 2009.
7. Koga J, Egashira K, Matoba T, Kubo M, Ihara Y, Iwai M, Horiuchi M, Sunagawa K. : Essential role of angiotensin II type 1a receptors in the host vascular wall, but not the bone marrow, in the pathogenesis of angiotensin II-induced atherosclerosis. *Hypertens Res*. 31:1791-1800, 2008.
8. Mogi M, Li JM, Tsukuda K, Iwanami J, Min LJ, Sakata A, Fujita T, Iwai M, Horiuchi M. : Telmisartan prevented cognitive decline partly due to PPAR-gamma activation. *Biochem Biophys Res Commun*. 375:446-449, 2008.
9. Shigenaga A, Tamura K, Wakui H, Masuda S, Azuma K, Tsurumi-Ikeya Y, Ozawa M, Mogi M, Matsuda M, Uchino K, Kimura K, Horiuchi M, Umemura S. : Effect of olmesartan on tissue expression balance between angiotensin II receptor and its inhibitory binding molecule. *Hypertension*. 52:672-678, 2008.
10. Yamamoto Y, Watari Y, Brydun A, Yoshizumi M, Akishita M, Horiuchi M, Chayama K, Oshima T, Ozono R. : Role of the angiotensin II type2 receptor in arterial remodeling after wire injury in mice. *Hypertens Res*. 31:1241-1249, 2008.
11. Kawajiri M, Mogi M, Osoegawa M, Matsuoka T, Tsukuda K, Kohara K, Horiuchi M, Miki T, Kira JI. : Reduction of angiotensin II in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 14:5575-5560, 2008.
12. Iwanami J, Mogi M, Li JM, Tsukuda K, Min LJ, Sakata A, Fujita T, Iwai M, Horiuchi M. : Deletion of angiotensin II type 2 receptor attenuates protective effects of bone marrow stromal cell treatment on ischemia-reperfusion brain injury in mice. *Stroke*. 39:2554-2559, 2008.
13. Li JM, Mogi M, Iwanami J, Min LJ, Tsukuda K, Sakata A, Fujita T, Iwai M, Horiuchi M. : Temporary pretreatment with the angiotensin II type 1 receptor blocker, valsartan, prevents ischemic brain damage through an increase in capillary density. *Stroke*. 39:2029-2036, 2008.
14. Min LJ, Mogi M, Iwanami J, Li JM, Sakata A, Fujita T, Tsukuda K, Iwai M, Horiuchi M. : Angiotensin II type 2 receptor deletion enhances vascular senescence by methyl methanesulfonate sensitive 2 inhibition. *Hypertension*. 51:1339-1344, 2008.
15. Tsukuda K, Mogi M, Li JM, Iwanami J, Min LJ, Sakata A, Fujita T, Iwai M, Horiuchi M. : Diabetes-associated cognitive impairment is improved by a calcium channel blocker, nifedipine. *Hypertension*. 51:528-533, 2008.
16. Mogi M, Walsh K, Iwai M, Horiuchi M. : Akt-FOXO3a signaling affects human endothelial progenitor cell differentiation. *Hypertens Res*. 31:153-159, 2008.
17. Iwai M, Inaba S, Tomono Y, Kanno H, Iwanami J, Mogi M, Horiuchi M. : Attenuation of focal brain ischemia by telmisartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *Hypertens Res*. 31:161-168, 2008.
18. Tomono Y, Iwai M, Inaba S, Mogi M, Horiuchi M. : Blockade of AT1 receptor improves adipocyte differentiation in atherosclerotic and diabetic models. *Am J Hypertens*. 21:206-212, 2008.
19. Ohinata K, Fujiwara Y, Fukumoto S, Iwai M, Horiuchi M, Yoshikawa M. : Angiotensin II and III suppress food intake via angiotensin AT(2) receptor and prostaglandin EP(4) receptor in mice. *FEBS Lett*. 582:773-777, 2008.
20. Sakai N, Wada T, Matsushima K, Bucala R, Iwai M, Horiuchi M, Kaneko S. : The renin-angiotensin system contributes to renal fibrosis through regulation of fibrocytes. *J Hypertens*. 26:780-790, 2008.
21. Yamada Y, Yamauchi D, Usui H, Zhao H, Yokoo M, Ohinata K, Iwai M, Horiuchi M, Yoshikawa M. : Hypotensive activity of novokinin, a potent analogue of ovokinin(2-7), is mediated by angiotensin AT(2) receptor and prostaglandin IP receptor. *Peptides*. 29:412-418, 2008.
22. Mogi M, Tsukuda K, Li JM, Iwanami J, Min LJ, Sakata A, Fujita T, Iwai M, Horiuchi M. : Inhibition of cognitive decline in mice fed a high-salt and cholesterol diet by the angiotensin receptor blocker, olmesartan. *Neuropharmacology*. 53:899-905, 2007.
23. Tsukuda K, Mogi M, Li JM, Iwanami J, Min

- LJ, Sakata A, Fujita T, Iwai M, Horiuchi M: Amelioration of cognitive impairment in the type-2 diabetic mouse by the angiotensin II type-1 receptor blocker candesartan. *Hypertension*. 50(6):1099-1105, 2007.
24. Ihara Y, Egashira K, Nakano K, Ohtani K, Kubo M, Koga J, Iwai M, Horiuchi M, Gang Z, Yamagishi S, Sunagawa K.: Upregulation of the ligand-RAGE pathway via the angiotensin II type I receptor is essential in the pathogenesis of diabetic atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol*. 43:455-464, 2007.
25. Gao X, Iwai M, Inaba S, Tomono Y, Kanno H, Mogi M, Horiuchi M: Attenuation of monocyte chemoattractant protein-1 expression via inhibition of nuclear factor-kappaB activity in inflammatory vascular injury. *Am J Hypertens*. 20:1170-1175, 2007.
26. Min LJ, Mogi M, Iwanami J, Li JM, Sakata A, Fujita T, Tsukuda K, Iwai M, Horiuchi M: Cross-talk between aldosterone and angiotensin II in vascular smooth muscle cell senescence. *Cardiovasc Res*. 76:506-516, 2007.
27. Iwanami J, Mogi M, Okamoto S, Gao XY, Li JM, Min LJ, Ide A, Tsukuda K, Iwai M, Horiuchi M: Pretreatment with eplerenone reduces stroke volume in mouse middle cerebral artery occlusion model. *Eur J Pharmacol*. 566:153-159, 2007.
28. Iwai M, Chen R, Imura Y, Horiuchi M: TAK-536, a new AT1 receptor blocker, improves glucose intolerance and adipocyte differentiation. *Am J Hypertens*. 20:579-586, 2007.
29. Li JM, Mogi M, Tsukuda K, Tomochika H, Iwanami J, Min LJ, Nahmias C, Iwai M, Horiuchi M: Angiotensin II-induced neural differentiation via angiotensin II type 2 (AT2) receptor-MMS2 cascade involving interaction between AT2 receptor-interacting protein and Src homology 2 domain-containing protein-tyrosine phosphatase 1. *Mol Endocrinol*. 21:499-511, 2007.
30. Sonoyama K, Ninomiya H, Igawa O, Kaetsu Y, Furuse Y, Hamada T, Miake J, Li P, Yamamoto Y, Ogino K, Yoshida A, Taniguchi S, Kurata Y, Matsuoka S, Narahashi T, Shiota G, Nozawa Y, Matsubara H, Horiuchi M, Shirayoshi Y, Hisatome I.: Inhibition of inward rectifier K<sup>+</sup> currents by angiotensin II in rat atrial myocytes: lack of effects in cells from spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res*. 29:923-993, 2006.
31. Mogi M, Iwai M, Chen R, Iwanami J, Ide A, Tsukuda K, Yoshii T, Horiuchi M: Amlodipine treatment reduces stroke size in apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Hypertens*. 19:1144-1149, 2006.
32. Iwai M, Li HS, Chen R, Shiuchi T, Wu L, Min LJ, Li JM, Tsuda M, Suzuki J, Tomono Y, Tomochika H, Mogi M, Horiuchi M: Calcium channel blocker azelnidipine reduces glucose intolerance in diabetic mice via different mechanism than angiotensin receptor blocker olmesartan. *J Pharmacol Exp Ther*. 319:1081-1087, 2006.
33. Okada H, Inoue T, Kikuta T, Watanabe Y, Kanno Y, Ban S, Sugaya T, Horiuchi M, Suzuki H.: A possible anti-inflammatory role of angiotensin II type 2 receptor in immune-mediated glomerulonephritis during type 1 receptor blockade. *Am J Pathol*. 169:1577-1589, 2006.
34. Oshita A, Iwai M, Chen R, Ide A, Okumura M, Fukunaga S, Yoshii T, Mogi M, Higaki J, Horiuchi M: Attenuation of inflammatory vascular remodeling by angiotensin II type 1 receptor-associated protein. *Hypertension*. 48:671-676, 2006.
35. Mogi M, Li JM, Iwanami J, Min LJ, Tsukuda K, Iwai M, Horiuchi M: Angiotensin II type-2 receptor stimulation prevents neural damage by transcriptional activation of methyl methanesulfonate sensitive 2. *Hypertension*. 48:141-148, 2006.
36. Nabeshima Y, Tazuma S, Kanno K, Hyogo H, Iwai M, Horiuchi M, Chayama K.: Anti-fibrogenic function of angiotensin II type 2 receptor in CCl4-induced liver fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 346:658-664, 2006.
37. Hamai M, Iwai M, Ide A, Tomochika H, Tomono Y, Mogi M, Horiuchi M: Comparison of inhibitory action of candesartan and enalapril on brain ischemia through inhibition of oxidative stress. *Neuropharmacology*. 51:822-828, 2006.
38. Iwai M, Chen R, Ide A, Iwanami J, Tomochika H, Tomono Y, Mogi M, Horiuchi M: The calcium-channel blocker, azelnidipine, enhances the inhibitory action of AT1 receptor blockade on ischemic brain damage. *J Hypertens*. 24:2023-2031, 2006.
39. Yahata Y, Shirakata Y, Tokumaru S, Yang L, Dai X, Tohyama M, Tsuda T, Sayama K, Iwai M, Horiuchi M, Hashimoto K.: A novel function of angiotensin II in skin wound

healing. Induction of fibroblast and keratinocyte migration by angiotensin II via heparin-binding epidermal growth factor (EGF)-like growth factor-mediated EGF receptor transactivation. *J Biol Chem.* 281:13209-13216, 2006.

40. Tsurumi Y, Tamura K, Tanaka Y, Koide Y, Sakai M, Yabana M, Noda Y, Hashimoto T, Kihara M, Hirawa N, Toya Y, Kiuchi Y, Iwai M, Horiuchi M, Umemura S.: Interacting molecule of AT1 receptor, ATRAP, is colocalized with AT1 receptor in the mouse renal tubules. *Kidney Int.* 69:488-494, 2006.

41. Suzuki J, Iwai M, Mogi M, Oshita A, Yoshii T, Higaki J, Horiuchi M.: Eplerenone with valsartan effectively reduces atherosclerotic lesion by attenuation of oxidative stress and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 26:917-921, 2006.

42. Yoshii T, Iwai M, Li Z, Chen R, Ide A, Fukunaga S, Oshita A, Mogi M, Higaki J, Horiuchi M.: Regression of atherosclerosis by amlodipine via anti-inflammatory and anti-oxidative stress actions. *Hypertens Res.* 29:457-466, 2006.

43. Mizoue S, Iwai M, Ide A, Suzuki J, Horiuchi M, Shiraiishi A, Ohashi Y.: Role of angiotensin II receptor subtypes in conjunctival wound healing. *Curr Eye Res.* 31:129-136, 2006.

44. Wu L, Iwai M, Li Z, Li JM, Mogi M, Horiuchi M.: Nifedipine inhibited angiotensin II-induced monocyte chemoattractant protein 1 expression: involvement of inhibitor of nuclear factor kappa B kinase and nuclear factor kappa B-inducing kinase. *J Hypertens.* 24:123-130, 2006.

[学会発表] (計 12 件)

1. 堀内正嗣 : Roles of Angiotensin II Receptor Type 2 Receptor Stimulation in Ischemic Brain Damage and Cognition (第 73 回日本循環器学会総会・学術集会『トピック』) 2009 (3 月 22 日)、大阪、日本

2. 堀内正嗣 : 血管老化、虚血性脳障害、アンチエイジングとアンジオテンシン II 受容体サブタイプ (第 13 回静岡健康・長寿学術フォーラム) 2008 (11 月 8 日)、静岡、日本

3. 堀内正嗣 : 組織 RAS 系、アンジオテンシン II 受容体研究の新展開 (第 31 回日本高血圧学会総会) 2008 (10 月 9 日)、札幌、日本

4. Horiuchi M.: Roles of angiotensin II type1 and type2 receptors in vascular

remodeling and aging, and arteriosclerosis. (18th Scientific meeting International Society of Hypertension) 2008 (15 June), Berlin, Germany

5. Horiuchi M.: Angiotensin II Type 2 receptor signaling in the brain. (ANGIOTENSIN GODON RESEARCH CONFERENCE) 2008 (24-29 February), Ventura CA, USA

6. Horiuchi M.: Renin angiotensin system and aging. (8th CHINA-JAPAN JPINT HYPERTENSION SYMPOSIUM, 6TH ASIAN-PACIFIC CONGRESS OF HYPERTENSION) 2007 (18 November), BEIJING, CHINA

7. 堀内正嗣 : 高血圧を知る-そのメカニズムと関連因子- 高血圧におけるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系研究の新展開 (第 27 回日本医学会総会 シンポジウム) 2007 (4 月 6 日)、大阪、日本

8. 堀内正嗣 : 血管炎症とレニン-アンジオテンシン系 (第 10 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会) 2006 (11 月 17 日)、福井、日本

9. 堀内正嗣 : アンジオテンシン受容体に関する新しい話題 AT1 Receptor Associated Protein (第 10 回日本心不全学会学術集会 JHFS06 シンポジウム・パネルディスカッション) 2006 (10 月 13 日)、東京、日本

10. Horiuchi M.: Amelioration of metabolic syndrome by ARB (ISH 2006 Sapporo Satellite Symposium Metabolic Syndrome, Adipocytokines and Hypertension) 2006 (23 October), Sapporo, Japan

11. Horiuchi M.: Advancing the science of CV protection: Evidence for angiotensin receptor blockade (International Society of Hypertension Novartis Pharma AG Satellite Symposium) 2006 (17 October), Fukuoka, Japan

12. Horiuchi M.: Amelioration of metabolic syndrome by valsartan (New Paradigm Shift of CV Continuum-The Roles of RAS- International Society of Hypertension; Investigator-Initiated Symposium) 2006 (15 October), Tokyo, Japan

[図書] (計 9 件)

1. Mogi M, Iwai M, Horiuchi M.: New insights into the regulation of angiotensin receptors. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* 2009, in press.

2. Iwanami J, Mogi M, Iwai M, Horiuchi M.: Inhibition of the renin-angiotensin system and target organ protection. *Hypertension Res.* 1-9, 2009.

3. Min LJ, Mogi M, Iwai M, Horiuchi M.: Signaling mechanisms of angiotensin II in regulating vascular senescence. *Ageing Res Rev.* 8:113-121, 2008.

4. Mogi M, Horiuchi M. : New insight of angiotensin II receptor blocker treatment in cardiac dysfunction using angiotensin-converting enzyme 2-deficient mice. Hypertens Res. 31:1833-1834, 2008.
5. Mogi M, Iwai M, Horiuchi M. : Emerging concepts of regulation of angiotensin II receptors: new players and targets for traditional receptors. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 27:2532-2539, 2007.
6. Iwai M, Mogi M, Horiuchi M. : Role of NAD(P)H oxidase and its regulation in chronic hypertension. Hypertens Res. 29:743-744, 2006.
7. Mogi M, Iwai M, Horiuchi M. : Emerging concept of adipogenesis regulation by the renin-angiotensin system. Hypertension. 48:1020-1022, 2006.
8. Horiuchi M, Mogi M, Iwai M. : Signaling crosstalk angiotensin II receptor subtypes and insulin. Endocr J. 53:1-5, 2006.
9. Mogi M, Iwai M, Horiuchi M. : New paradigm for brain protection after stroke. Hypertension. 47:642-643, 2006.

[その他]

ホームページ等

<http://www.m.ehime-u.ac.jp/school/biochem1/link.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

堀内 正嗣(HORIUCHI MASATSUGU)

愛媛大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：40150338

### (2) 研究分担者

岩井 将(IWAI MASARU)

愛媛大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：00184854

茂木 正樹(MOGI MASAKI)

愛媛大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：20363236

### (3) 連携研究者