

機関番号：14401

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20390218

研究課題名（和文）

インバースアゴニストによるアンジオテンシン II 受容体活性抑制の分子機構

研究課題名（英文）

Molecular analysis of angiotensin II receptor inactivation by inverse agonists

研究代表者

赤澤 宏 (AKAZAWA HIROSHI)

大阪大学・医学系研究科・特任講師（常勤）

研究者番号：20396683

研究成果の概要（和文）：アンジオテンシン II (AngII) タイプ 1 (AT₁) 受容体は他のメカノセンサー分子と会合しており、この分子会合が AT₁ 受容体によるメカノセンシングに関わっている可能性が示唆された。一方、AT₁ 受容体のインバースアゴニストは、複数の特異的な薬剤-受容体間の相互作用を介して受容体を不活性型に保持し、AngII 非依存的な受容体活性化を抑制していることが明らかとなった。また、心筋での AT₁ 受容体の発現が亢進した場合、受容体の自律的活性によって AngII 非依存的に心臓リモデリングが生じるが、このような機序による心臓リモデリングの抑制には、インバースアゴニスト活性を有する AT₁ 受容体ブロッカーが有用であることが証明された。

研究成果の概要（英文）：Angiotensin II (AngII) type 1 (AT₁) receptor physically interacts with other mechanosensitive molecules, which implicates functional relevance of the mutual interactions in mechanosensation by AT₁ receptor. Multivalent interactions between an inverse agonist and the AT₁ receptor cooperate to stabilize the receptor in an inactive conformation in response to the distinct processes of AngII-independent activation. Constitutive activity of AT₁ receptor contributes to cardiac remodeling independently of AngII even *in vivo*, when AT₁ receptor is up-regulated in the heart, and inverse agonism of AT₁ receptor blockers provides therapeutic effects in the prevention of cardiac remodeling induced by constitutive activity of AT₁ receptor.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	6,100,000	1,830,000	7,930,000
2009年度	5,500,000	1,650,000	7,150,000
2010年度	2,800,000	840,000	3,640,000
年度			
年度			
総計	14,400,000	4,320,000	18,720,000

研究分野：医歯薬学 A

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：シグナル伝達、循環器・高血圧、細胞・組織

1. 研究開始当初の背景

心肥大は心不全の代償性の前段階であるだけでなく、虚血性心疾患や致死性不整脈、突然死などの主要な心血管イベントの独立した

危険因子である (*N Engl J Med* 322, 1561, 1990)。したがって、心肥大形成の分子機構を理解することは、臨床的にも非常に重要である。心肥大形成には、カテコラミ

ンや血管作動性ペプチド、サイトカイン、増殖因子などの神経・液性因子も関与しているが、最も重要なトリガーはメカニカルストレスである。しかし、心筋細胞が物理的刺激であるメカニカルストレスを感知し、生化学的な細胞内シグナル伝達系に変換するメカニズムは不明であった。

アンジオテンシンII (Ang II) タイプ1 (AT₁) 受容体は7回膜貫通型のG蛋白質共役型受容体 (G protein-coupled receptor: GPCR) ファミリーに属し、血圧や水・電解質の恒常性の維持に中心的な役割を果たしているが、組織レベルでは心血管系細胞の増殖や肥大、線維化を促進するなど、心血管リモデリングの病態に深く関与している。一方で、AT₁受容体ブロッカー (ARB) は組織レニン・アンジオテンシン系を抑制することで心血管保護作用を有することが動物実験や大規模臨床試験により証明されつつあった。

私たちは伸展刺激というメカニカルストレスが、アゴニストであるAngIIを介さず直接的にAT₁受容体を活性化するという新しい活性化機構を発見し、メカニカルストレスが生体レベルでもAngII非依存性にAT₁受容体を活性化することで心肥大を誘導することを世界で初めて報告した (*Nat Cell Biol.* 6, 499, 2004.)。聴覚や触覚を含めてメカニカルストレスの受容機構については分子レベルでは不明な点が多く残されており、GPCRであるAT₁受容体がメカノセンサーとしてアゴニスト非依存的に活性化することの新規性は非常に高かった。

さらに、伸展刺激によるAT₁受容体の活性化をある種のARBがインバースアゴニストとして抑制することを発見した (*Nat Cell Biol.* 6, 499, 2004.)。インバースアゴニストは受容体に作用して不活性型構造を維持することで、アゴニストによる受容体の活性化のみならず、受容体の自律的活性あるいはアゴニストに依存しない受容体の活性化も抑制することが明らかになりつつあった (*EMBO Rep.* 9, 179, 2008.)。

2. 研究の目的

本研究の目的は、メカニカルストレスによって誘導される AT₁ 受容体の構造変化や細胞内シグナルの時間的、空間的なダイナミクスを明らかにし、ARB の化学構造とインバースアゴニスト活性との因果関係を解明すると

ともに、臓器保護作用におけるインバースアゴニスト活性の重要性を明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1). AT₁受容体のメカノセンシング機構

①. 細胞培養と遺伝子導入: HEK293 細胞に、FuGENE6 Transfection Reagent (Roche Diagnostics) を用いて、AT₁ 受容体や Transient receptor potential (TRP) チャネルの遺伝子導入を行った。

②. 免疫沈降: HEK293 細胞に FLAG タグで標識した AT₁ 受容体と HA タグで標識した TRPC1, 3, 6 を共発現させ、蛋白質を抽出し、Protein G Sepharose (GE Healthcare) を用いて抗 FLAG 抗体 (Sigma-Aldrich) で免疫沈降した後に抗 HA 抗体 (Roche Diagnostics) でイムノブロットした。

③. ルシフェラーゼアッセイ: NFAT (nuclear factor of activated T-cells) ルシフェラーゼレポータープラスミドと AT₁ 受容体や TRPC チャネルを、FuGENE6 Transfection Reagent (Roche Diagnostics) を用いて遺伝子導入した。また、pRL-SV40 (Promega) を internal control として用いた。遺伝子導入後 24 時間で AngII 刺激あるいは伸展刺激を行い、さらに 24 時間の時点で、Dual-Luciferase Reporter Assay System (Promega) を用いてルシフェラーゼ活性の測定を行った。

(2). ARB の化学構造とインバースアゴニスト活性の関連について。

①. 細胞培養と遺伝子導入: 1 日齢の Wistar ラットから心筋細胞を単離し、コラーゲンコートしたシリコンディッシュ上で培養を行った。HEK293 細胞に、FuGENE6 Transfection Reagent (Roche Diagnostics) を用いて、AT₁ 受容体および様々な変異受容体の遺伝子導入を行った。

②. ウェスタンブロット: 培養細胞から蛋白質を抽出し、SDS-PAGE を行い、以下の 1 次抗体を用いてウェスタンブロットを行った。ウサギ抗リン酸化 extracellular signal-regulated protein kinase 1/2 (ERK1/2) ポリクローナル抗体 (Cell Signaling Technology)、ウサギ抗 ERK1/2 ポリクローナル抗体 (Invitrogen)。

③. ノーザンブロット: 培養細胞から total

RNAを抽出し(RNeasy Mini Kit, Qiagen)、*c-fos*遺伝子のcDNAプローブを用いてノーザンブロットを行った。

④ルシフェラーゼアッセイ：*c-fos*ルシフェラーゼレポータープラスミドとAT₁受容体あるいはAT₁-N111G変異受容体を、FuGENE6 Transfection Reagent (Roche Diagnostics)を用いて遺伝子導入した。また、pRL-SV40 (Promega)をinternal controlとして用いた。遺伝子導入後24時間の時点で、Dual-Luciferase Reporter Assay System (Promega)を用いてルシフェラーゼ活性の測定を行った。

(3). 心臓におけるアゴニスト非依存的なAT₁受容体の自律的活性の病因的役割について。

①. マウスの作成と心機能評価：*α-myosin heavy chain*プロモーター下に心筋特異的にAT₁受容体を過剰発現するAT₁Tgマウスと、アンジオテンシノーゲンノックアウト(AgtKO)マウスとを交配し、AT₁Tg-AgtKOマウスを作成した。このAT₁Tg-AgtKOマウスでは、心筋特異的にAT₁受容体が過剰発現しているが、全身性にAngIIの産生が見られない。心機能は、無麻酔下に心エコー法(Vevo 770 Imaging System, 25 MHzプローブ, Visual Sonics)によって評価した。また、心臓組織は、ホルマリン固定後にパラフィン包埋、薄切し、HE染色およびMasson trichrome染色にて組織学的な評価を行った。

②. AngII投与と血圧測定: AngIIは生理食塩水に溶解し、8週齢のC57BL/6マウスに0.6 mg/kg/dayの用量で浸透圧ポンプ(ALZET model 2002, Durent Corp)を用いて2週間の持続的皮下投与を行った。血圧はtail cuff法により非侵襲的に測定を行った(BP-98A, Softron)。

③. Real time PCR: 心臓組織よりtotal RNAを抽出し(RNeasy Kit, Qiagen)、cDNAを作成し(QuantiTect Reverse Transcription Kit, Qiagen)、Universal ProbeLibrary Assay法(Roche Applied Science)によりreal-time PCRを行った。

④. ウェスタンブロット: 心臓組織から蛋白質を抽出し、膜分画と細胞質分画に分離し、SDS-PAGEを行い、以下の1次抗体を用いてウェスタンブロットを行った。ウサギ抗Gα_{q/11}ポリクローナル抗体(Santa Cruz Biotechnology)、マウス抗α-tubulinモノク

ローナル抗体(Sigma-Aldrich)、ウサギ抗リン酸化ERK1/2ポリクローナル抗体(Cell Signaling Technology)、ウサギ抗ERK1/2ポリクローナル抗体(Invitrogen)。

4. 研究成果

(1). AT₁受容体のメカノセンシング機構

①. AT₁受容体とTRPCチャンネルとの分子的会合

FLAGタグで標識したAT₁受容体とHAタグで標識したTRPC1, 3, 6を共発現させ、抗FLAG抗体で免疫沈降した後に抗HA抗体でイムノブロットしたところ、AT₁受容体はTRPC1, 3, 6のいずれとも複合体を形成することが明らかとなった。また、AngII刺激および伸展刺激の前後で複合体形成は量的に変化しなかった。

②. AT₁受容体とTRPCチャンネルとの分子的会合と細胞内シグナルとの関連性

AT₁受容体とTRPCチャンネルは、AngII刺激および伸展刺激に対して相加的にカルシウム依存的転写因子NFATの転写活性を上昇させた。

本研究により、伸展刺激感受性のAT₁受容体とTRPCチャンネルはベースラインで相互作用しており、何らかの機序で機能的に共役している可能性が示唆された。TRPCチャンネルは伸展刺激により開口することが示唆されているが、伸展刺激によるAT₁受容体の活性化は、TRPチャンネルの阻害剤GsMTx-4によって抑制されないことを私たちは報告している(*EMBO Rep.* 9, 179, 2008.)。メカニカルストレス受容におけるAT₁受容体とTRPCチャンネルとの分子的会合の機序と役割について、今後さらなる検討が必要である。

(2). ARBであるオルメサルタンの化学構造とインバースアゴニスト活性の関連について。

①. AngII刺激に対する抑制効果

AT₁受容体を発現するHEK293細胞における、AngII刺激によるERK活性化や*c-fos*ルシフェラーゼ活性の上昇、*c-fos*遺伝子発現の増加に対して、オルメサルタンはinsurmountableな抑制効果を示したのに対して、カルボキシル基を欠失した誘導體R-239470と水酸基を欠失した誘導體R-90929はsurmountableな抑制効果を示した。

②. 活性型変異受容体の自律的活性に対する抑制効果

AT₁-N111G 活性型変異受容体を発現する HEK293 細胞におけるベースの *c-fos* ルシフェラーゼ活性を、オルメサルタンは抑制するのに対して、R-239470 と R-90929 は抑制しなかった。

③. 伸展刺激による受容体活性化に対する抑制効果

ラット新生仔心筋細胞や AT₁ 受容体を発現する HEK293 細胞における、伸展刺激による ERK 活性化を、オルメサルタンは抑制するのに対して、R-239470 と R-90929 は抑制しなかった。

また、AT₁-Y113F、AT₁-K199Q、AT₁-H256A、AT₁-Q257A 変異受容体を発現する HEK293 細胞では、伸展刺激による ERK 活性化に対してオルメサルタンは抑制効果を示さなかった。さらに、AT₁ 受容体を発現する HEK293 細胞において、オルメサルタンのテトラゾールリングをカルボキシル基に置換した誘導体 R-88145 は、伸展刺激による ERK 活性化を抑制しなかった。このような構造機能解析により、伸展刺激による AT₁ 受容体活性化の抑制には、オルメサルタンの水酸基と AT₁ 受容体の Tyr113、カルボキシル基と Lys199 および His256、さらにテトラゾールリングと Gln257 との相互作用が必要であることが明らかとなった。

本研究により、AT₁-N111G 活性型変異受容体の自律的活性の抑制には、オルメサルタンの水酸基と AT₁ 受容体の Tyr113、カルボキシル基と Lys199 および His256 との間の相互作用が必要であるが、伸展刺激による受容体活性化の抑制にはさらにテトラゾールリングと Gln257 との相互作用が必要であることが、明らかとなった。伸展刺激にともなう受容体の構造変化は部分活性型の構造と異なっていることが既に示されており、インバースアゴニストは複数の特異的な薬剤-受容体間の相互作用を介して受容体を不活性型に保持していることが示唆された。

(3). 心臓におけるアゴニスト非依存的な AT₁ 受容体の自律的活性の病因的役割について。

①. AT₁Tg-AgtKOマウスの心臓では、AT₁受容体の自律的活性が亢進している。

抗リン酸化ERK1/2抗体を用いてERK1/2のリン酸化レベルをウエスタンブロット法で比較

したところ、AT₁Tg-AgtKOマウスではAgtKOマウスよりも心臓でのERK1/2のリン酸化が亢進していた。また、抗G $\alpha_{q/11}$ 抗体を用いて膜分画および細胞質分画でのG $\alpha_{q/11}$ の発現レベルを比較したところ、AT₁Tg-AgtKOマウスではAgtKOマウスよりも心臓でのG $\alpha_{q/11}$ の細胞質分画への再分布が亢進していた。以上より、AT₁Tg-AgtKOマウスの心臓では、AT₁受容体の自律的活性が亢進していることが示唆された

②. AT₁Tg-AgtKOマウスは心機能低下と心室拡大、間質の線維化を示す。

AT₁Tg-AgtKOマウスはAgtKOマウスと比べて血圧には差が見られなかったが、進行性の心機能低下と心室拡大が心エコー法によって認められた。また、Masson trichrome 染色による組織学的検討を行ったところ、AT₁Tg-AgtKOマウスでは間質の著明な線維化を認めた。さらに、AT₁Tg-AgtKOマウスでは、心臓における胎児性遺伝子 (*Nppa*, *Nppb*, *Acta1*) や細胞外基質遺伝子 (*Col3a1*, *Postn*) の発現が亢進していた。以上より、AT₁Tg-AgtKOマウスでは、AT₁受容体の自律的活性がAngII非依存的に心臓リモデリングを促進させていることが示唆された。

③. AT₁Tg-AgtKOマウスの心臓リモデリングは、インバースアゴニスト活性の高いARBにより抑制される。

高いインバースアゴニスト活性を有するカンデサルタンと、イミダゾールリングに存在するカルボキシル基を欠失することでインバースアゴニスト活性が低いカンデサルタン誘導体 (カンデサルタン7H) とで、AT₁Tg-AgtKOマウスにおける心臓リモデリングに対する治療効果に違いがあるか、検討した。まず、C57BL/6マウスにAngII (0.6 mg/kg/day)を2週間持続投与行くと、有意な血圧上昇が見られるが、カンデサルタン (1 mg/kg/day)の経口投与によって血圧上昇は抑制された。カンデサルタン7Hは同じ用量では血圧低下作用を発揮しなかったが、20 mg/kg/dayの投与ではカンデサルタンと同等に血圧を低下させた。一方、カンデサルタンはAT₁Tg-AgtKOマウスにおける心臓リモデリングの進展を抑制したのに対して、カンデサルタン7Hは20 mg/kg/dayの投与量でも心臓リモデリングの進展を抑制しなかった。これらの結果から、AT₁受容体ブロッカーのインバースアゴニスト活性は、自律

的活性の亢進によって生じる臓器障害に対して有効性を発揮することが示唆された。

本研究により、AngIIが存在しない場合でも、心筋でAT₁受容体の発現が亢進すると、その自律的活性によって、心臓リモデリングが促進することが証明された。GPCRの自律的活性は培養細胞系ではよく知られた現象であるが、生体内では内因性のアゴニストによる作用を排除することが難しく、その病態生理学的意義については不明な点が多く残されていた。様々な心疾患モデルで心臓におけるAT₁受容体の発現レベルは亢進していることから、ヒトにおいてもAT₁受容体の自律的活性は何らかの病因的役割を果たしていると考えられる。このようなアゴニストに依存しない受容体活性化は理論的にアンタゴニストでは抑制できず、インバースアゴニストによってのみ抑制される。実際に、AT₁Tg-AtgKOマウスにおける心臓リモデリングの進行は、インバースアゴニストであるカンデサルタンによって抑制された。本研究の成果は、GPCRの自律的活性の生体における役割に関する最初のproof-of-principleであり、GPCRを標的とする創薬や薬物治療に対しても大きなインパクトを与えると期待される。

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 13 件)

- ① Akazawa H, Komuro I. Navigational error in the heart leads to premature ventricular excitation. *J Clin Invest*. 121: 513-516, 2011, 査読有.
- ② Akazawa H, Yasuda N, Miura S, Komuro I. Assessment of inverse agonism for the angiotensin II type 1 receptor. *Methods Enzymol*. 485: 25-35, 2010, 査読有.
- ③ Naito AT, Okada S, Minamino T, Iwanaga K, Liu ML, Sumida T, Nomura S, Sahara N, Mizoroki T, Takashima A, Akazawa H, Nagai T, Shiojima I, Komuro I. Promotion of CHIP-mediated p53 degradation protects the heart from ischemic injury. *Circ Res*. 106: 1692-1702, 2010, 査読有.
- ④ Shimizu I, Minamino T, Toko H, Okada S, Ikeda H, Yasuda N, Tateno K, Moriya J, Yokoyama M, Nojima A, Koh GY, Akazawa H, Shiojima I, Kahn CR, Abel ED, Komuro I. Excessive cardiac insulin signaling exacerbates systolic dysfunction induced by pressure overload. *J Clin Invest*. 120: 1506-1514, 2010, 査読有.
- ⑤ Liao CH, Akazawa H, Tamagawa M, Ito K, Yasuda N, Kudo Y, Yamamoto R, Ozasa Y, Fujimoto M, Wang P, Nakauchi H, Nakaya H, Komuro I. Cardiac mast cells cause atrial fibrillation through PDGF-A-mediated fibrosis in pressure-overloaded mouse hearts. *J Clin Invest*. 120: 242-253, 2010, 査読有.
- ⑥ Qin Y, Yasuda N, Akazawa H, Ito K, Kudo K, Liao CH, Yamamoto R, Miura S, Saku K, Komuro I. Multivalent ligand-receptor interactions elicit inverse agonist activity of AT₁ receptor blockers against stretch-induced AT₁ receptor activation. *Hypertens Res*. 232: 875-883, 2009, 査読有.
- ⑦ Ito K, Akazawa H, Tamagawa M, Furukawa K, Ogawa W, Yasuda N, Kudo Y, Liao CH, Yamamoto R, Sato T, Molkenstein JD, Kasuga M, Noda T, Nakaya H, Komuro I. PDK1 coordinates survival pathways and β -adrenergic response in the heart. *Proc Natl Acad Sci USA*. 106: 8689-8694, 2009, 査読有.
- ⑧ Akazawa H, Yasuda N, Komuro I. Mechanisms and functions of agonist-independent activation in the angiotensin II type 1 receptor. *Mol Cell Endocrinol*. 302: 140-147, 2009, 査読有.
- ⑨ Akazawa H, Komuro I. "Change Can Happen" by PKA: Proteasomes in *in vivo* Hearts. *J Mol Cell Cardiol*. 46: 445-447, 2009, 査読有.
- ⑩ Ajima R, Akazawa H, Kodama M, Takeshita F, Otsuka A, Kohno T, Komuro I, Ochiya T, Yokota J. Deficiency of Myo18B in mice results in embryonic lethality with cardiac myofibrillar aberrations. *Genes Cells*. 13: 987-999, 2008, 査読有.
- ⑪ Utsumi T, Ohtsuka M, Uchida E, Yamaguchi H, Nakajima T, Akazawa H, Takano H, Nakaya H, Komuro I. Abdominal aortic pseudoaneurysm caused by prolonged methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sepsis. *Int J Cardiol*. 128: 294-295, 2008, 査読有.
- ⑫ Yasuda N, Akazawa H, Qin Y, Zou Y, Komuro I. A novel mechanism of mechanical stress-induced angiotensin II type 1 receptor activation without the involvement of angiotensin II. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol*. 377:

933-939, 2008, 査読有.

- ⑬ Fujita T, Ohtsuka M, Uchida E, Yamaguchi H, Nakajima T, Akazawa H, Takano H, Nakaya H, Komuro I. Takayasu arteritis evaluated by multi-slice computed tomography in an old man. *Int J Cardiol*. 125: 286-287, 2008, 査読有.

[学会発表] (計 17 件)

- ① 赤澤 宏、Agonist-dependent and -independent activation of angiotensin II receptor in the pathogenesis of cardiovascular remodeling、第75回日本循環器学会学術集会、2011年3月19日、横浜市
- ② 赤澤 宏、Agonist-dependent and -independent activation of angiotensin II receptor in the pathogenesis of cardiovascular remodeling、第18回日本血管生物医学会学術集会、2010年12月1日、大阪市
- ③ 赤澤 宏、心臓リモデリングにおけるアンジオテンシンII受容体自律的活性の病因的役割、第32回日本高血圧学会総会、2010年10月16日、福岡市
- ④ 赤澤 宏、アンジオテンシンII受容体のアゴニスト非依存的活性化と心不全、第32回日本高血圧学会総会、2010年10月15日、福岡市
- ⑤ 赤澤 宏、Constitutive activity of angiotensin II receptor contributes to cardiac remodeling independently of angiotensin II、Basic Cardiovascular Sciences Conferences 2010、2010年7月20日、Rancho Mirage (USA)
- ⑥ 赤澤 宏、Up-regulation of cardiac angiotensin II receptor induces ventricular remodeling independently of angiotensin II、20th World Congress of the International Society for Heart Research 2010、2010年5月13日、京都市
- ⑦ 赤澤 宏、アンジオテンシンII受容体活性化の新しいパラダイム、第47回日本臨床分子医学会学術集会、2010年4月10日、東京都
- ⑧ 赤澤 宏、Agonist-independent activation of angiotensin II receptor in cardiovascular remodeling、International Symposium on Cardiovascular Endocrinology and Metabolism 2010、2010年3月31日、奈良市
- ⑨ 赤澤 宏、メカニカルストレスによるAT₁受容体活性化と心肥大、第74回日本循環器学会学術集会、2010年3月6日、京都市
- ⑩ 赤澤 宏、Cardiac overexpression of angiotensin II type 1 receptor induces ventricular remodeling independently of

angiotensin II、Gordon Research Conference (Angiotensin)、2010年2月24日、Ventura (USA)

- ⑪ 赤澤 宏、アゴニスト非依存的なアンジオテンシンII受容体活性化の分子機構と役割、第39回日本心脈管作動物質学会、2010年2月5日、名古屋市
- ⑫ 赤澤 宏、Agonist-independent activation of angiotensin II receptor in the pathogenesis of left ventricular remodeling、第26回国際心臓研究学会 (ISHR) 日本部会、2009年12月5日、札幌市
- ⑬ 赤澤 宏、PDK1 as a therapeutic target for gene therapy to coordinate survival pathways and β -adrenergic response in failing hearts、第15回日本遺伝子治療学会年次学術集会、2009年7月10日、吹田市
- ⑭ 赤澤 宏、Conformational switch of angiotensin II type 1 receptor underlying mechanical stress-induced activation、Keystone Symposium (GPCRs)、2008年5月19日、Killarney (Ireland)
- ⑮ 赤澤 宏、Homeostatic role of Atg7 in normal and stressed hearts、第73回日本循環器学会学術集会、2009年3月22日、大阪市
- ⑯ 赤澤 宏、Homeostatic role of PDK-1 in the regulation of β -adrenergic response and cell survival in the hearts、第12回日本心不全学会学術集会、2008年10月18日、東京都
- ⑰ 赤澤 宏、インバースアゴニストによるアンジオテンシンII受容体活性の抑制機構、第5回GPCR研究会、2008年5月9日、東京都

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/cardiology/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

赤澤 宏 (AKAZAWA HIROSHI)

大阪大学・医学系研究科・特任講師 (常勤)

研究者番号: 20396683

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

小室 一成 (KOMURO ISSEI)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号: 30260483