

機関番号：14301
 研究種目：基盤研究(B)
 研究期間：2008年度～2010年度
 課題番号：20390224
 研究課題名（和文） 心筋胎児型イオンチャンネルの発現制御機構と新規心不全治療標的としての意義の解明
 研究課題名（英文） Elucidation of molecular mechanisms regulating the gene expression of fetal cardiac ion channels and its implication as a novel therapeutic target for the treatment of heart failure
 研究代表者 桑原 宏一郎 (KUWAHARA KOICHIRO)
 京都大学・医学研究科・講師
 研究者番号：30402887

研究成果の概要（和文）：

本申請研究では病的状態の心筋において認められるイオンチャンネル遺伝子発現変化にかかわるストレス応答経路の分子機序と、これらイオンチャンネルの心不全・突然死の発症・進展における役割を明らかにし、新たな心不全治療標的の同定、および治療法の開発を目指した。本研究において HCN, TCC, TRPC6 など病的心において発現亢進する複数のイオンチャンネルの発現制御機構とその意義、更には治療標的としての意義を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

Genetic remodeling contributes to the progression of pathological cardiac remodeling and heart failure by affecting myocardial cellular function and survival. In this study we evaluated the transcriptional regulation of fetal cardiac ion channels gene expression and the significance of these fetal ion channels as novel therapeutic targets for the treatment and prevention of heart failure. Our studies have revealed the transcriptional network regulating the expression of cardiac fetal-type ion channels, which are involved in the development of cardiac dysfunction and arrhythmias and potential therapeutic targets for the treatment and prevention of heart failure.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成20年度	9,200,000	2,760,000	11,960,000
平成21年度	2,800,000	840,000	3,640,000
平成22年度	2,800,000	840,000	3,640,000
年度			
年度			
総計	14,800,000	4,440,000	19,240,000

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：イオンチャル、心不全、転写調節、不整脈

1. 研究開始当初の背景

心血管病の最終病態としての心不全は、種々の薬物治療法の普及にもかかわらず、いまだ予後不良の症候群として知られ、新しい治療標的の同定が望まれる。心不全の死因の約半数を占めるといわれる突然死はその多くが致死的不整脈によるが、収縮不全を伴う不整

脈に対し今のところ有効な薬物療法は限られたものとなっており、より深い病態への理解とそれを基にした新たな治療法開発が必要である。以前より心不全においてイオンチャンネルの機能や発現の変化が起こることは知られているが、まだその病態形成における意義やその分子機構についてはあまり知

られていない。イオンチャンネル発現の病的な変化は、致死的不整脈発症のみならず、収縮不全の原因にもなりうることから、こうしたイオンチャンネルの病的発現変化の分子機構とその心不全発症における意義を解明し、それをもとに新しい治療標的の同定、治療法の開発を行うことは非常に重要である。

申請者は心肥大・心不全における遺伝子発現変化に関わる分子機構の解明の課程において、転写抑制因子 NRSF が心筋胎児型遺伝子発現に非常に重要な役割を果たしていることを見出した。さらに NRSF の機能を心筋特異的に阻害したマウスを作製したところ、このマウスは拡張型心筋症様の心機能低下を示し、心室性頻拍により突然死した。このマウスでは胎児型イオンチャンネルである T 型カルシウムチャンネルや HCN チャンネルの発現が亢進しており、NRSF がこれらイオンチャンネルの発現制御に大きく関与していることが明らかとなった。また、やはり心肥大における遺伝子発現変化に関与し、胎児期の心室では活性が高いが生後その活性が低下することが知られる calcineurin-NFAT 転写経路において、TRPC6 イオンチャンネルの NFAT 依存性発現亢進が病的な心における calcineurin-NFAT 経路のさらなる活性化に寄与し、心不全発症・進展に関与する可能性を申請者は示した。これらの研究から、病的状態において胎児型イオンチャンネル発現プログラムを制御するストレス応答性転写経路が示され、それが心不全や突然死発症に関与する可能性が強く示唆された。

2. 研究の目的

本申請研究では病的状態の心筋において認められるイオンチャンネル遺伝子発現変化にかかわるストレス応答経路のさらに詳細な分子機序と、これらイオンチャンネルの心不全・突然死の発症・進展における役割を明らかにし、新たな心不全治療標的の同定、および治療法の開発を目指す。

3. 研究の方法

1、イオンチャンネル発現制御機構の解明

①HCN2&4、CACNA1H および TRPC6 遺伝子のプロモーター解析

2、イオンチャンネル発現亢進の病的意義とその治療標的としての可能性の探索

①胎児型イオンチャンネルトランスジェニックマウスの作製・解析

②胎児型イオンチャンネルの心肥大・心不全治療標的としての可能性の検討

3、NRSF の機能修飾機序の解明

①NRSF 機能修飾蛋白の探索

②NRSF 機能修飾低分子化合物の探索

4. 研究成果

1、イオンチャンネル発現制御機構の解明

①HCN2&4、CACNA1H および TRPC6 遺伝子のプロモーター解析

HCN4 チャンネル遺伝子において、NRSE が存在する 1st intron に心筋での特異的な発現に重要な領域を見出し、そこに存在する AP1 結合サイトと MEF2 結合サイトが重要であることを見出し、HCN4 の心筋における発現調節機構として NRSF による転写抑制に加え、AP1、MEF2 転写因子による正の制御機構の存在を明らかにした。本研究成果は Cardiovascular Research 誌に掲載された。

また TRPC6 の遺伝子発現調節機構について、我々が既に報告した calcineurin-NFAT 経路以外の調節機構を検討したところ、TRPC6 遺伝子の 5' 隣接領域や 1st exon に SRF 結合領域である CArG box 類似のシーケンス、NRSE 類似配列の存在を見出し、現在更に解析中である。

2、イオンチャンネル発現亢進の病的意義とその治療標的としての可能性の探索

①胎児型イオンチャンネルトランスジェニックマウスの作製・解析

病的な心における HCN 発現亢進の意義を探るために HCN2 の心筋特異的過剰発現マウスを作製した。これら HCN2-Tg にイソプロテレノールを持続投与したところ、心肥大は野生型マウスと同程度であったにもかかわらず、HCN2-Tg では野生型では少数しか認めない心室性期外収縮や心室頻拍の発症が明らかに増加していた。HCN2-Tg の心室筋を単離し、イソプロテレノールにて刺激したところ、野生型マウスの心室筋では認められない、頻回の自発的な活動電位が観察され、その活動電位は HCN 阻害薬である ivabradine によって抑制された。これらのことから心室筋における HCN2 の過剰発現は心臓の機能や形態とは独立して心室筋のカテコラミン刺激に対する受感性を亢進させ、不整脈発生増加につながることを明らかにした。現在本結果を論文として投稿準備中である。

また我々は抗心肥大作用を有する ANP, BNP がその受容体 GC-A 介して、cGMP-PKG 経路を活性化し、TRPC6 を特異的にリン酸化し、その活性を抑制することを見出し、ANP, BNP が TRPC6 と機能的に拮抗関係にあることを見出した。そこで心筋特異的 TRPC6 過剰発現マウス (TRPC6-Tg) を ANP, BNP の共通の受容体である GC-A を決失した GC-A ノックアウトマウス (GC-A KO) と交配し、TRPC6-Tg; GC-A KO マウスを作製した。TRPC6-Tg は比較的若年では明らかな心臓の異常はきたさず、30 週令前後より心体重比の増加を認めるが、TRPC6-Tg; GC-A KO では若年のうちから GC-A KO で認める心肥大が更に増悪することを見出した。このことから ANP, BNP-GC-A 経路が欠損すると TRPC6

を介した心肥大シグナルが亢進することが示され、ANP, BNP と TRPC6 との機能的な拮抗関係が示された。本研究結果は *Circulation Research* 誌に掲載された。

②胎児型イオンチャンネルの心肥大・心不全治療標的としての可能性の検討

拡張型心筋症、突然死モデルである dominant-negative NRSF-Tg マウス (dnNRSF-Tg) において HCN チャンネル (HCN2,4) の発現が亢進していること、また HCN2-Tg がカテコラミン刺激下に不整脈を示すことから、dnNRSF-Tg に対し HCN 阻害薬である ivabradine を投与し、その致死性不整脈に対する効果を検討した。その結果、ivabradine 投与は dnNRSF-Tg の心室頻拍を減少させ、死亡率を減少させた。心室において発現亢進した HCN が心室筋の自動能を亢進させ、致死性不整脈発生のトリガーとなっている可能性が示唆された。本結果は現在論文として投稿準備中である。さらに現在、心筋梗塞モデルなど他の不整脈発症モデルにおいて ivabradine が同様の不整脈抑制作用があるかも検討中である。

dnNRSF-Tg の心室では HCN に加え、T 型カルシウムチャンネル(TCC)の発現増加も認められることから、次に我々は TCC 阻害薬の dnNRSF-Tg の突然死に対する効果を検討した。TCC 阻害作用を持つ efonidipine を dnNRSF-Tg に投与したところ、対象とした nitrendipine(L 型カルシウムチャンネルを選択的に阻害する) と比べて有意に死亡率を低下させた。以上の研究から TCC 阻害が病的な心筋における不整脈発症を予防し、突然死を減少させる効果がある可能性が示された。本研究は *Circulation* 誌に掲載された。

更に我々は calcineurin-NFAT を活性化する TRPC6 がやはり病的な心筋で発現亢進すること、また TRPC6 と ANP, BNP が機能的に拮抗関係にあることを見出したため、TRPC 阻害が心肥大抑制につながるかどうか検討した。まず GC-A KO マウスに TRPC 阻害作用を有する BTP2 を投与したところ、GC-A KO で認められる心肥大を有意に改善した。さらに BTP2 はアンジオテンシン II の慢性投与による心肥大を血圧とは無関係に抑制した。以上より TRPC 阻害が新規心肥大、病的な心筋リモデリング予防、治療薬となる可能性が示された。本研究結果は *Circulation Research* 誌に掲載された。現在 BTP2 を複数の心不全モデルに投与し、その効果を検討中である。

3、NRSF の機能修飾機序の解明

①NRSF 機能修飾蛋白の探索

複数の心筋胎児型イオンチャンネルの発現を制御する転写抑制因子 NRSF の機能制御機構を明らかにするために NRSF を bait として yeast two-hybrid スクリーニングを行った。その結果複数の陽性クローンを得、その

中から Zfp90 として報告されていた zinc finger 転写因子の機能について解析した。Zfp90 は NRSF の DNA 結合領域に結合し NRSF の転写抑制機能を阻害した。Zfp90 の遺伝子発現は病的な心筋において亢進しており、Zfp90 の発現亢進が病的な心における NRSF の機能抑制とその結果としての ANP、BNP、胎児型イオンチャンネルの発現亢進に一部関与している可能性が示唆された。本研究結果は *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 誌に掲載された。現在、他のクローンについての解析を継続している。

また NRSF との会合蛋白を明らかにする目的で、我々は Cre-lox-p system を用いて conditional に Flag-NRSF を心室筋に過剰発現するマウスの作製に成功した。

②NRSF 機能修飾低分子化合物の探索

NRSF の転写抑制機能を細胞において検出するレポーターシステムを構築し、それを利用して低分子化合物ライブラリーから NRSF 機能を修飾する化合物のスクリーニングを行った。今後より詳細な解析を継続する予定である。

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 18 件)

1. Fujiwara M, Yan P, Otsuji TG, Narazaki G, Uosaki H, Fukushima H, Kuwahara K, Harada M, Matsuda H, Matsuoka S, Okita K, Takahashi K, Nakagawa M, Ikeda T, Sakata R, Mummery CL, Nakatsuji N, Yamanaka S, Nakao K, Yamashita JK. Induction and enhancement of cardiac cell differentiation from mouse and human induced pluripotent stem cells with cyclosporin-a. 査読有 **PLoS One**. 2011 Feb 22;6(2):e16734
2. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. 査読有 **J Cardiol**. 2011 Feb 4. [Epub ahead of print] in press
3. Hata L, Murakami M, Kuwahara K, Nakagawa Y, Kinoshita H, Usami S, Yasuno S, Fujiwara M, Kuwabara Y, Minami T, Yamada Y, Yamada Y, Nakao K, Ueshima K, Nishikimi T, and Nakao K. Zinc-finger protein 90 negatively regulates neuron-restrictive silencer factor-mediated transcriptional repression of fetal cardiac genes. 査読有 **J Mol Cell Cardiol**. in press 2011.
4. Takano M, Kinoshita H, Shioya T, Itoh M, Nakao K, Kuwahara K. Pathophysiological Remodeling of Mouse Cardiac Myocytes

- Expressing Dominant Negative Mutant of Neuron Restrictive Silencing Factor. 査読有 **Circ J.** in press 2010.
5. Kuwahara K, Kinoshita H, Kuwabara Y, Nakagawa Y, Usami S, Minami T, Yamada Y, Fujiwara M, and Nakao K. MRTF-A is a common mediator of mechanical stress- and neurohumoral stimulation-induced cardiac hypertrophic signaling leading to activation of BNP gene expression. 査読有 **Mol Cell Biol.** 30(17):4134-4148.2010
 6. Kuwahara K, Nakao K. Regulation and significance of atrial and brain natriuretic peptides as cardiac hormones. 査読有 **Endocr J.** 57(7):555-565.2010
 7. Small EM, Thatcher JE, Sutherland LB, Kinoshita H, Gerard RD, Richardson JA, Dimairo JM, Sadek H, Kuwahara K, Olson EN. Myocardin-Related Transcription Factor-A Controls Myofibroblast Activation and Fibrosis in Response to Myocardial Infarction. 査読有 **Circ Res.** 107(2):294-304.2010
 8. Kinoshita H, Kuwahara K, Nishida M, Jiang Z, Rong X, Kiyonaka S, Kuwabara Y, Kurose H, Inoue R, Mori Y, Li Y, Nakagawa Y, Usami S, Fujiwara M, Yamada Y, Minami T, Ueshima K, and Nakao K. Inhibition of TRPC6 Channel Activity Contributes to the Anti-hypertrophic Effects of Natriuretic Peptides-Guanylyl Cyclase-A Signaling in the Heart. 査読有 **Circ Res.** 106(12): 1849-1860.2010
 9. Rong X, Li Y, Ebihara K, Zhao M, Naowaboot J, Kusakabe T, Kuwahara K, Murray M, Nakao K. Angiotensin II type 1 receptor-independent beneficial effects of telmisartan on dietary-induced obesity, insulin resistance and fatty liver in mice. 査読有 **Diabetologia.** in press 2010
 10. Yokoi H, Kasahara M, Mukoyama M, Mori K, Kuwahara K, Fujikura J, Arai Y, Saito Y, Ogawa Y, Kuwabara T, Sugawara A, Nakao K. Podocyte-specific expression of tamoxifen-inducible Cre recombinase in mice. 査読有 **Nephrol Dial Transplant.** 25(7):2150-2154. 2010.
 11. Li Y, Saito Y, Kuwahara K, Rong X, Kishimoto I, Harada M, Horiuchi M, Murray M, Nakao K. Vasodilator therapy with hydralazine induces angiotensin AT receptor-mediated cardiomyocyte growth in mice lacking guanylyl cyclase-A. 査読有 **Br J Pharmacol.** 159(5):1133-1142.2010.
 12. Nakagawa Y, Kuwahara K, Takemura G, Akao M, Kato M, Arai Y, Takano M, Harada M, Murakami M, Nakanishi M, Usami S, Yasuno S, Kinoshita H, Fujiwara M, Ueshima K, Nakao K. p300 plays a critical role in maintaining cardiac mitochondrial function and cell survival in postnatal hearts. 査読有 **Circ. Res.** 105(8):746-754. 2009.
 13. Kinoshita H, Kuwahara K, Takano M, Arai Y, Kuwabara Y, Yasuno S, Nakagawa Y, Nakanishi M, Harada M, Fujiwara M, Murakami M, Ueshima K, Nakao K. T-type Ca²⁺ channel blockade prevents sudden death in mice with heart failure. 査読有 **Circulation.** 120(9):743-752. 2009.
 14. Kuratomi S, Ohmori Y, Ito M, Shimazaki K, Muramatsu SI, Mizukami H, Uosaki H, Yamashita J, Arai Y, Kuwahara K, Takano M. The cardiac pacemaker-specific channel Hcn4 is a direct transcriptional target of MEF2. 査読有 **Cardiovasc Res.** 83(4):682-7. 2009.
 15. Yasuno S, Usami S, Kuwahara K, Nakanishi M, Arai Y, Kinoshita H, Nakagawa Y, Fujiwara M, Murakami M, Ueshima K, Harada M, Nakao K. Endogenous cardiac natriuretic peptides protect the heart in a mouse model of dilated cardiomyopathy and sudden death. 査読有 **Am J Physiol Heart Circ Physiol.** 296(6):H1804-10.2009
 16. Li Y, Saito Y, Kuwahara K, Rong X, Kishimoto I, Harada H, Adachi Y, Nakanishi M, Kinoshita H, Horiuchi M, Murray M, Nakao K. Natriuretic peptide receptor/guanylyl cyclase-A inhibits angiotensin II type 2 receptor-mediated pro-hypertrophic signaling in the heart. 査読有 **Endocrinology.** 150(8):3759-65. 2009
 17. Hotta Y, Sasaki S, Konishi M, Kinoshita H, Kuwahara K, Nakao K, Itoh N. Fgf16 is required for cardiomyocyte proliferation in the mouse embryonic heart. 査読有 **Dev Dyn.** 24;237(10):2947-2954.2008
 18. Usami S, Kishimoto I, Saito Y, Harada M, Kuwahara K, Nakagawa Y, Nakanishi M, Yasuno S, Kangawa K, Nakao K. Association of CT dinucleotide repeat polymorphism in the 5'-flanking region of the guanylyl cyclase (GC)-A gene with essential hypertension in the Japanese. 査読有 **Hypertens Res.** 31(1):89-96.2008
- [学会発表] (計 25 件)
1. Kinoshita H, Kuwahara K, et al. T-type Ca²⁺ Channel Blockade Improved Cardiac Autonomic Nervous System Imbalance and Reduced Sudden Death in Mice Model of Chronic Heart Failure. European Society of Cardiology Congress2010 Aug28-Sept.01. Stockholm, Sweden.
 2. Kinoshita H, Kuwahara K, et al. Blockade of TRPC Channel Prevents Pathological

- Cardiac Hypertrophy. Basic_Cardiovascular Sciences 2010 Scientific Sessions Jul 19-22,2010. Rancho Mirage, CA, USA
3. Kuwahara K, et al. Inhibition of TRPC6 Channel Contributes to the Anti-hypertrophic Effects Exerted by Natriuretic Peptides-Guanylyl Cyclase-A Signaling in the Heart. 20th European Meeting of Hypertension, June 18-21, 2010. Oslo, Norway
 4. Kuwahara K, et al. NRSF maintains normal cardiac structure and function. 20th World Congress of the International Society of Heart Research, May 13-16l, 2010. Kyoto.
 5. Kuwahara K, et al. Inhibition of TRPC6 Channel Contributes to the Anti-hypertrophic Effects of Natriuretic Peptides-Guanylyl Cyclase-A Signaling in the Heart. 20th World Congress of the International Society of Heart Research, May 13-16l, 2010. Kyoto.
 6. Kinoshita H, Kuwahara K, et al. Blockade of T-Type Ca²⁺ Channel Prevents Sudden Death in Mice With Heart Failure. 20th World Congress of the International Society of Heart Research, May 13-16l, 2010. Kyoto.
 7. Kuwahara K, et al. Angiotensin receptors signaling in cardiac remodeling. 14th International Congress of Endocrinology. 2010.3.28. 京都.
 8. Nakagawa Y, Kuwahara K, et al. Functional inhibition of p300 affects the mitochondrial function and cell survival in the post-natal heart in mice. 14th International Congress of Endocrinology. 2010.3.28. 京都.
 9. Kinoshita H, Kuwahara K, et al. Atrial and Brain Natriuretic Peptides-Guanylyl Cyclase-A Signaling Pathway Inhibits TRPC6-Mediated Pro-Hypertrophic Signaling in the Hearts. 14th International Congress of Endocrinology. 2010.3.28. 京都.
 10. Kuwabara Y, Kuwahara K, et al. Blockade of T-Type Ca²⁺ Channel Corrects Cardiac Autonomic Nervous System Imbalance and Prevents Sudden Death in Mice With Heart Failure. 14th International Congress of Endocrinology. 2010.3.28. 京都.
 11. 木下秀之、桑原宏一郎。Inhibition of TRPC6 channel activity mediates the anti-hypertrophic effects of natriuretic peptides-guanylyl cyclase-A signaling in the heart. The73rd Annual Scientific Meeting of The Japanese Circulation Society。2010.3.7。京都。
 12. Kuwahara K, et al. Myocardin-related transcription factor-A is a common mediator of mechanical stretch- and neurohumoral stimulation-induced hypertrophic response. The73rd Annual Scientific Meeting of The Japanese Circulation Society。2010.3.7。京都
 13. Kuwahara K, et al. Rho and actin dynamics-dependent nuclear translocation of MRTF-A is a common molecular mechanisms underlying both mechanical stretch- and neurohumoral stimulation-induced cardiac hypertrophy. 14th Annual Scientific Session of the Society of Cardiovascular Endocrinology and Metabolism March 31-April 1, 2010. Nara.
 14. 桑原宏一郎。心不全に対する新規治療標的の探索。第 83 回日本薬理学会年会。2010.3.16。大阪。
 15. 木下秀之、桑原宏一郎。Cardiac natriuretic peptides inhibit TRPC6-mediated prohypertrophic signaling through cGMP-PKG pathway.. 4th International Conference on cGMP. 2009.6.20. ドイツ、Regensburg.
 16. 桑原宏一郎。Transcriptional Pathways Regulating Cardiac Remodeling. MRC international Symposia. 2009.4.13. 韓国、光州。
 17. 桑原宏一郎。心臓内分泌代謝機能における転写共役因子の役割。第 82 回日本内分泌学会学術総会。2009.4.23。群馬、前橋。
 18. 木下秀之、桑原宏一郎。ナトリウム利尿ペプチドの心保護作用における TRPC6 の役割。第 82 回日本内分泌学会学術総会。2009.4.23。群馬、前橋。
 19. Kinoshita H, Kuwahara K, Nakao K, et al. Protein Kinase G-mediated inhibition of TRPC6 channel activity participates in anti-hypertrophic effect of cardiac natriuretic peptides. The 73rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2009/3/20.大阪市。
 20. Nakagawa Y, Kuwahara K, Nakao K, et al. An imprtnt role fo p300 on mitochondrial gene expression and function and tolerance to ischemis in the heart. The 73rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2009/3/20.大阪市。
 21. Kuwahara K, Olson EN, Nakao K. MRTF-A, a rho-dependent co-activator of SRF, mediates mechanical stress-induced hypertrophic gene reprogramming. The 73rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2009/3/22.大阪市。
 22. Kuwahara K, Murakami M, Nakao K, et al.

Anovel NRSF-binding partner Zfp90 negatively regulates the repression activity of NRSF, a critical regulator of cardiac fetal gene program. The 73rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2009/3/21.大阪市。

23. 木下秀之、桑原宏一郎、中尾一和、他。T型カルシウムチャンネルは心不全モデルにおいて自律神経機能を介して、致死性不整脈発症に関与する。第12回日本心血管内分泌代謝学会学術総会。2008/11/28。熊本市。
24. Nakagawa Y, Kuwahara K, et al. Inhibitory effect of p300. on cardiac mitochondrial gene expression and cell survival in postnatal heart. Basic Cardiovascular Science Conference 2008. 29, July, 2008. Keystone Colorado. USA
25. Kinoshita, K, Kuwahara K, et al. Blockade of T-type Ca²⁺ channel corrects imbalance in cardiac autonomic nerve activity and prevents sudden arrhythmic death in chronic heart failure in mice. Basic Cardiovascular Science Conference 2008. 18 Jul 2008. Keystone, Colorado. USA

[その他]

ホームページ等

<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~med2/jpn/research/cardio.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

桑原 宏一郎 (KUWAHARA KOICHIRO)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：30402887

(2) 研究分担者

村上 政男 (MURAKAMI MASAO) (2008年度のみ)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：10302605

(3) 連携研究者

鷹野 誠 (TAKANO MAKOTO)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：30236252

荒井 勇二 (ARAI YUJI)

国立循環器病研究センター研究所・分子生物学部・室長

研究者番号：30202724