

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月31日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2012

課題番号：21390222

研究課題名（和文） Apoptタンパク質による老化誘導機構の解析

研究課題名（英文） Analysis of the ageing mechanism induced by Apop

研究代表者

楽木 宏実（RAKUGI HIROMI）

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：20252679

研究成果の概要（和文）：

Apoptogenic Protein (Apop)遺伝子の発現が酸化ストレス産生と細胞老化に関わっていることを明らかにした。また Apop がミトコンドリアの代謝の活性化に関わっていることを発見した。Apop 遺伝子を抑制することによって脂肪酸代謝が亢進して血清コレステロール値が改善すること、ならびに体重が減少することを示し、Apop が脂質異常症治療ならびに肥満治療の新しい標的になりうることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

We found that the expression of Apoptogenic Protein (Apop) is implicated in oxidative stress production and senescence of cells. In addition, we found that Apop expression affected the activation of mitochondrial metabolism. Apop gene inhibition enhance fatty acid metabolism, and improved serum cholesterol level and body weight. Therefore, Apop could be to a novel therapeutic target for the treatment of dyslipidemia and obesity.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	4,400,000	1,320,000	5,720,000
2010年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
2011年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2012年度	2,600,000	780,000	3,380,000
年度			
総計	13,600,000	4,080,000	17,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般（含心身医学）

キーワード：老化、ミトコンドリア

### 1. 研究開始当初の背景

高コレステロール血症により動脈硬化を自然発症する動脈硬化のモデルマウスとして ApoE 欠損マウスが知られている。申請者は ApoE 欠損マウスの動脈硬化プラークおよび正常血管から平滑筋細胞を培養し、Differential Display を用いてで発現が亢進している遺伝子を Differential Display を用

いて遺伝子発現の比較を行った。その結果、動脈硬化プラークから培養した平滑筋細胞において発現している遺伝子としていくつかの遺伝子をクローニングした。遺伝子配列を調べた結果、そのなかのひとつは VIII 型コラーゲンであることが判明し、その後 VIII 型コラーゲンの動脈硬化発症における重要性は国際的にも認識され多くの成果が報告

されるに至った。他のひとつの遺伝子は機能不明の遺伝子であり、機能性ドメインも存在しないため機能推定は困難であったが、培養細胞に遺伝子を導入した実験結果から細胞の能動的な死（自殺）であるアポトーシス誘導機能をもつことを明らかにした。そこで申請者はこの遺伝子を **Apoptogenic Protein (Apop)** 遺伝子と名付けて発表した。Apop がミトコンドリアに局在するタンパク質であることを明らかにしたが、この結果は Apop の機能がアポトーシスに留まらずエネルギー代謝や酸化ストレス産生にも関わっていることを予想させるものであった。

Apop 遺伝子発現によってアポトーシスが誘導される機構を明らかにするため、培養平滑筋細胞を用いて研究を行い、以下の点が明らかになっている。

- (1) Apop を発現させた細胞ではミトコンドリアからチトクロム c が細胞質に放出され、それが引金となって一連のカパーゼ経路が活性化されて最終的にアポトーシスが誘導される。
- (2) ミトコンドリアからチトクロム c が放出される際、Bax/Bak 依存性チャネルからではなく、Permeability Transition Pore から放出される。
- (3) Apop 遺伝子の発現抑制は細胞の生存率あるいは代謝を上昇させる。

Permeability Transition Pore からのチトクロム c の放出は一般に心筋梗塞後の治療で行われる虚血再還流の際に起こる心筋細胞死に関わっているとされている。心筋細胞死は心筋梗塞治療後に起こる心不全につながるため、重要な課題である。上記の結果は Apop が心筋梗塞治療後に発症する心不全の病態に関わっていることを示唆するものである。

また Apop が局在するミトコンドリアは細胞内のエネルギー産生器官であるとともに細胞老化にも深く関わっている器官である。特にミトコンドリアからの酸化ストレス産生は細胞老化への関わりが大きい。そこで Apop の老化への関わりに関する研究を行った。

## 2. 研究の目的

本研究では独自にクローニングしたアポトーシス（細胞の能動的な死：自殺）誘導タンパク質 (Apop) の生体内での機能を解明するとともに細胞および個体の老化における役割を明らかにして臨床応用することを目的とする。特に Apop 発現による老化誘導機構を解明する。

Apop 発現は特に以下の(1)～(3)の3点から細胞老化に関連しているものと考えられる。

(1) ミトコンドリアの関与：ミトコンドリア機能が老化に関わっていることはミトコン

ドリア DNA に突然変異が蓄積したマウスでは早期老化を発症し短命になることから示されている。

(2) アポトーシス感受性の関与：Apop 発現は細胞のアポトーシス誘導刺激に対する感受性を上昇させる。老化した細胞においてはアポトーシス感受性が増加することが知られているため、Apop の発現は細胞老化に影響しているものと考えられる。

(3) 酸化ストレスの関与：酸化ストレスは細胞老化を促進することが因子として知られている。ミトコンドリアは酸化ストレスの産生器官であり、ミトコンドリアタンパク質である Apop の発現は酸化ストレスによる細胞老化に影響するものと考えられる。

Apop が誘導する Permeability Transition Pore 依存性アポトーシスは老化に深く関わる酸化ストレスや心筋梗塞治療後の虚血再還流によって誘導される。従って Apop 発現は虚血再還流によって生じる臓器不全に関与していることが予想される。本研究では Apop 発現制御による心筋梗塞、脳梗塞の縮小硬化を確認し、老化因子である Apop 発現の抑制を抑制することで寿命延長硬化の検討を行う。本研究によって老化誘導機構ならびに心筋梗塞治療後の心不全発症機構を分子レベルで解明することを目的とし、本邦における高齢者の死因の常に上位を占める心疾患、脳血管障害予防法の構築と寿命の延長効果を検討する。

## 3. 研究の方法

### (1) Apop ノックアウトマウス作製

Apop 遺伝子を欠損したノックアウトマウスを作製する。培養胎児幹細胞 (ES 細胞) に遺伝子改変ベクターを導入して組換え ES 細胞を作製する。この細胞を野生型マウスの胚盤腔に注入して野生型細胞ならびに組換え細胞より構成されたキメラマウスを得る。キメラマウスから出生した仔のなかから組換え細胞より発生したマウスを選別することによって組換えマウスを得る。組換えマウスはまず Flp 発現マウスとの交配により組換え細胞の選別に使用した薬剤耐性遺伝子を除去する。その後全身または心臓、血管平滑筋細胞等に特異的に Cre を発現するマウスとの交配によって全身あるいは組織特異的な Apop 欠損マウス (Conditional knockout マウス) を得る。以降の研究では基本的に全身で Apop 遺伝子を欠損したマウスを用いる。

### (2) Apop 欠損マウスの老化

Apop 発現を抑制した細胞では生存率が上昇する。したがって Apop 欠損マウスでは寿命が延長することが予想される。体外受精により野生型、ヘテロ、ノックアウトマウスの3種類を各群 20 匹作製して約 2 年間と予想される飼育を開始し、各群間での生存率の比較

を開始する。

(3) Apop、ApoE ダブルノックアウトマウスの作製

Apop 欠損マウスと高脂血症により動脈硬化を自然発症する ApoE 欠損マウスの交配を開始する。生まれた仔の遺伝型を PCR によって決定しながら交配を繰り返し、Apop と ApoE のダブルノックアウトマウスを作製する。

(4) ヒト老化組織における Apop 発現解析

ヒトの動脈硬化は脳卒中、心筋梗塞の原因となる危険な病態である。動脈硬化組織における Apop 遺伝子、炎症性サイトカインの発現を免疫染色によって解析する。また組織を Apop 抗体と平滑筋細胞抗体、Apop 抗体と炎症細胞抗体との二重染色し、発現細胞の同定を行う。

#### 4. 研究成果

(1) Apop ノックアウトマウス作製

Apop 遺伝子は5つのエクソン領域から構成される。エクソン 1 の上流には他の遺伝子 (Bag5) が近接しており、欠失させると Bag5 遺伝子の発現に影響が出る可能性がある。そこで Apop 遺伝子のエクソン 2 およびエクソン 3 を LoxP 配列ではさんだ Flox マウスをまず作成した。得られた Flox マウスはまず Flp トランスジェニックマウスと交配させて薬剤耐性遺伝子を除去した。このマウスを Cre 遺伝子トランスジェニックマウスと交配させることによりエクソン 2 およびエクソン 3 を除去した Apop ノックアウトマウスの作製に成功した。また心筋細胞で特異的に Cre 遺伝子を発現するマウスとの交配により、心筋特異的に Apop 遺伝子を欠損した Conditional knockout マウスの作製にも成功した。

(2) Apop 欠損マウスの老化

① Apop ノックアウトマウスの精子と野生型マウスの卵子の体外受精により、ApopKO マウス、ヘテロマウス、野生型マウスを雌雄各群 20 匹ずつ作製した。各群マウスを通常条件にて飼育開始し、寿命の測定中である。現在志望したマウスは 1 割以下であり、引き続き飼育を継続する予定である。

② ノックアウトマウスならびに野生型マウスの血液を採取して比較した結果、ノックアウトマウスではコレステロール値と中性脂肪の低下が認められた。またノックアウトマウスでは体重の減少が認められた。in vitro においてミトコンドリア代謝の亢進が認められていることから、KO マウスでの血清脂質変化はミトコンドリア内で脂肪酸代謝が亢進した結果であるものと考えられた。

③ Apop ノックダウン細胞

siRNA を用いて培養血管内皮細胞の Apop 発現を低下させる (ノックダウン) ことに成功した。ノックダウンした細胞では ATP 産生

の増加とミトコンドリア活性の上昇が認められた。また老化の指標である  $\beta$  ガラクトシダーゼを発現し始め、老化の兆候を示すことを発見した。

(3) Apop、ApoE ダブルノックアウトマウスの作製

Apop ノックアウトマウスを動脈硬化発症のモデル動物である ApoE 欠損マウスと交配し、Apop、ApoE ダブルノックアウトマウスを作製した。

(4) ヒト老化組織における Apop 発現解析

動脈硬化は血管の老化であり、我が国の死因の常に上位をしめる心筋梗塞、脳卒中の原因病態である。

まず、ヒト Apop タンパク質を大腸菌に発現させることにより必要量の Apop タンパク質を得た。Apop タンパク質をマウスに感作し、抗 Apop モノクローナル抗体を産生する細胞を作製した。得られたモノクローナル抗体産生細胞はマウス腹腔内に注入して、得られた腹水からモノクローナル抗体を精製した。

動脈硬化を起こしたヒト冠動脈切片を Apop モノクローナル抗体を用いて免疫染色を行った。その結果、血管平滑筋細胞が染色され、平滑筋細胞に Apop が発現していることが確認された。また平滑筋細胞の中でも成人血管に存在する収縮型の細胞に強い発現が認められ、胎児血管に存在する合成型の細胞では弱い発現であった。この結果から Apop 発現は血管平滑筋細胞の表現型マーカーとしても有用であることが確認された。

#### 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 149 件)

① Congrains A, Kamide K, Ohishi M, Rakugi H. ANRIL: Molecular Mechanisms and Implications in Human Health. Int J Mol Sci. 査読有 2013;14:1278-1292.

② Ohishi M, Yamamoto K, Rakugi H. Angiotensin (1-7) and other Angiotensin Peptides. Curr Pharm Des. 査読有 2013;19:3060-3064.

③ Nojima K, Sugimoto K, Ueda H, Babaya N, Ikegami H, Rakugi H. Analysis of hepatic gene expression profile in a spontaneous mouse model of type 2 diabetes under a high sucrose diet. Endocr J. 査読有 2013;60:261-274.

④ Takeda M, Yamamoto K, Takemura Y, Takeshita H, Hongyo K, Kawai T, Hanasaki-Yamamoto H, Oguro R, Takami Y, Tatara Y, Takeya Y, Sugimoto K, Kamide K, Ohishi M, Rakugi H. Loss of ACE2 exaggerates high-calorie diet-induced

insulin resistance by reduction of GLUT4 in mice. *Diabetes*. 査読有 2013;62:223-233.

⑤ Kawai T, Ohishi M, Onishi M, Takeya Y, Ito N, Kato N, Yamamoto K, Kamide K, Rakugi H. Influence of renin angiotensin system gene polymorphisms on visit-to-visit blood pressure variability in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 査読有 2012;25:1249-1255.

⑥ Inoue K, Matsui I, Hamano T, Fujii N, Shimomura A, Nakano C, Kusunoki Y, Takabatake Y, Hirata M, Nishiyama A, Tsubakihara Y, Isaka Y, Rakugi H. Maxacalcitol ameliorates tubulointerstitial fibrosis in obstructed kidneys by recruiting PPM1A/VDR complex to pSmad3. *Lab Invest*. 査読有 2012;92:1686-1697.

⑦ Kamide K, Kawano Y, Rakugi H. Pharmacogenomic approaches to study the effects of antihypertensive drugs. *Hypertens Res*. 査読有 2012;35:796-799.

⑧ Kawai T, Kamide K, Onishi M, Hongyo K, Yamamoto-Hanasaki H, Oguro R, Maekawa Y, Yamamoto K, Takeya Y, Sugimoto K, Ohishi M, Rakugi H. Relationship between renal hemodynamic status and aging in patients without diabetes evaluated by renal Doppler ultrasonography. *Clin Exp Nephrol*. 査読有 2012 ;16:786-791.

⑨ Congrains A, Kamide K, Katsuya T, Yasuda O, Oguro R, Yamamoto K, Ohishi M, Rakugi H. CVD-associated non-coding RNA, ANRIL, modulates expression of atherogenic pathways in VSMC. *Biochem Biophys Res Commun*. 査読有 2012;419:612-616.

⑩ Nakano C, Hamano T, Fujii N, Matsui I, Tomida K, Mikami S, Inoue K, Obi Y, Okada N, Tsubakihara Y, Isaka Y, Rakugi H. Combined use of vitamin D status and FGF23 for risk stratification of renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 査読有 2012;7:810-819.

⑪ Omori H, Kawada N, Inoue K, Ueda Y, Yamamoto R, Matsui I, Kaimori J, Takabatake Y, Moriyama T, Isaka Y, Rakugi H. Use of xanthine oxidase inhibitor febuxostat inhibits renal interstitial inflammation and fibrosis in unilateral ureteral obstructive nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 査読有 2012;16:549-556.

⑫ Takahashi A, Kimura T, Takabatake Y, Namba T, Kaimori J, Kitamura H, Matsui I, Niimura F, Matsusaka T, Fujita N, Yoshimori T, Isaka Y, Rakugi H. Autophagy

guards against cisplatin-induced acute kidney injury. *Am J Pathol*. 査読有 2012;180:517-525.

⑬ Oguro R, Kamide K, Katsuya T, Akasaka H, Sugimoto K, Congrains A, Arai Y, Hirose N, Saitoh S, Ohishi M, Miura T, Rakugi H. A single nucleotide polymorphism of the adenosine deaminase, RNA-specific gene is associated with the serum triglyceride level, abdominal circumference, and serum adiponectin concentration. *Exp Gerontol*. 査読有 2012;47:183-187.

⑭ Congrains A, Kamide K, Oguro R, Yasuda O, Miyata K, Yamamoto E, Kawai T, Kusunoki H, Yamamoto H, Takeya Y, Yamamoto K, Onishi M, Sugimoto K, Katsuya T, Awata N, Ikebe K, Gondo Y, Oike Y, Ohishi M, Rakugi H. Genetic variants at the 9p21 locus contribute to atherosclerosis through modulation of ANRIL and CDKN2A/B. *Atherosclerosis*. 査読有 2012;220:449-455.

⑮ Shinzawa M, Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, Obi Y, Namba T, Kitamura H, Kaneko T, Okada N, Iwatani H, Yamauchi A, Tsubakihara Y, Imai E, Isaka Y, Rakugi H. Gene polymorphisms contributing to hypertension in immunoglobulin A nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 査読有 2012;16:250-258.

⑯ Kato N, Tatara Y, Ohishi M, Takeya Y, Onishi M, Maekawa Y, Rakugi H. Angiotensin-converting enzyme single nucleotide polymorphism is a genetic risk factor for cardiovascular disease: a cohort study of hypertensive patients. *Hypertens Res*. 査読有 2011;34:728-734.

⑰ Kawai T, Kamide K, Onishi M, Yamamoto-Hanasaki H, Baba Y, Hongyo K, Shimaoka I, Tatara Y, Takeya Y, Ohishi M, Rakugi H. Usefulness of the resistive index in renal Doppler ultrasonography as an indicator of vascular damage in patients with risks of atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 査読有 2011;26:3256-3262.

⑱ Sugimoto K, Katsuya T, Kamide K, Fujisawa T, Shimaoka I, Ohishi M, Morishita R, Ogihara T, Rakugi H. Promoter Polymorphism of RGS2 Gene Is Associated with Change of Blood Pressure in Subjects with Antihypertensive Treatment: The Azelnidipine and Temocapril in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Study. *Int J Hypertens*. 査読有 2010;2010:196307.

⑲ Iwashima Y, Horio T, Suzuki Y, Takagi T, Kamide K, Ohishi M, Ogihara T,

Yoshikawa J, Kawano Y, Rakugi H. Impact of concomitant diabetes and chronic kidney disease on preload-induced changes in left ventricular diastolic filling in hypertensive patients. *J Hypertens*. 査読有 2011;29:144-153.

㊸ Ohishi M, Takeya Y, Tataru Y, Yamamoto K, Onishi M, Maekawa Y, Kamide K, Rakugi H. Strong suppression of the renin-angiotensin system has a renal-protective effect in hypertensive patients: high-dose ARB with ACE inhibitor (Hawaii) study. *Hypertens Res*. 査読有 2010;33:1150-1154.

㊹ Hayashi N, Yamamoto K, Ohishi M, Tataru Y, Takeya Y, Shiota A, Oguro R, Iwamoto Y, Takeda M, Rakugi H. The counterregulating role of ACE2 and ACE2-mediated angiotensin 1-7 signaling against angiotensin II stimulation in vascular cells. *Hypertens Res*. 査読有 2010;33:1182-1185.

㊺ Furumatsu Y, Nagasawa Y, Shoji T, Yamamoto R, Iio K, Matsui I, Takabatake Y, Kaimori JY, Iwatani H, Kaneko T, Tsubakihara Y, Imai E, Isaka Y, Rakugi H. Urinary type IV collagen in nondiabetic kidney disease. *Nephron Clin Pract*. 査読有 2011;117:c160-c166.

㊻ Rakugi H, Ogihara T, Goto Y, Ishii M; JATOS Study Group. Comparison of strict and mild-blood pressure control in elderly hypertensive patients: a per-protocol analysis of JATOS. *Hypertens Res*. 査読有 2010;33:1124-1128.

㊼ Kaimoto T, Yasuda O, Ohishi M, Mogi M, Takemura Y, Sahara T, Ogihara T, Fukuo K, Rakugi H. Nifedipine inhibits vascular smooth muscle cell dedifferentiation via downregulation of Akt signaling. *Hypertension*. 査読有 2010;56: 247-252.

㊽ Shindo N, Fujisawa T, Sugimoto K, Nojima K, Oze-Fukai A, Yoshikawa Y, Wang X, Yasuda O, Ikegami H, Rakugi H. Involvement of microsomal triglyceride transfer protein in nonalcoholic steatohepatitis in novel spontaneous mouse model. *J Hepatol*. 査読有 2010;52:903-912.

㊾ Inoue K, Kitamura H, Nagasawa Y, Kawada N, Isaka Y, Rakugi H. *Campylobacter fetus* peritonitis in a patient with an unused embedded subcutaneous peritoneal catheter. *Perit Dial Int*. 査読有 2010;30:253-254.

㊿ Shiota A, Yamamoto K, Ohishi M, Tataru Y, Ohnishi M, Maekawa Y, Iwamoto Y,

Takeda M, Rakugi H. Loss of ACE2 accelerates time-dependent glomerular and tubulointerstitial damage in streptozotocin-induced diabetic mice. *Hypertens Res*. 査読有 2010;33:298-307.

㊸ Iio K, Nagasawa Y, Iwatani H, Yamamoto R, Horii A, Okuzaki D, Furumatsu Y, Inohara H, Nojima H, Imai E, Isaka Y, Rakugi H. Microarray analysis of tonsils in immunoglobulin A nephropathy patients. *Biochem Biophys Res Commun*. 査読有 2010;393:565-570.

㊹ Yamato M, Ito T, Iwatani H, Yamato M, Imai E, Rakugi H. E-cadherin and claudin-4 expression has circadian rhythm in adult rat kidney. *J Nephrol*. 査読有 2010;23:102-110.

㊺ Furumatsu Y, Nagasawa Y, Yamamoto R, Iio K, Iwatani H, Matsui I, Takabatake Y, Kawada N, Shoji T, Imai E, Isaka Y, Rakugi H. Specialist care and improved long-term survival of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 査読有 2010;25:1930-1935.

㊻ Yamamoto K, Ohishi M, Ho C, Kurtz TW, Rakugi H. Telmisartan-induced inhibition of vascular cell proliferation beyond angiotensin receptor blockade and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation. *Hypertension*. 査読有 2009;54:1353-1359.

㊼ Baba Y, Yasuda O, Takemura Y, Ishikawa Y, Ohishi M, Iwanami J, Mogi M, Doe N, Horiuchi M, Maeda N, Fukuo K, Rakugi H. Timp-3 deficiency impairs cognitive function in mice. *Lab Invest*. 査読有 2009;89:1340-1347.

㊽ Tanaka H, Hamano T, Fujii N, Tomida K, Matsui I, Mikami S, Nagasawa Y, Ito T, Moriyama T, Horio M, Imai E, Isaka Y, Rakugi H. The impact of diabetes mellitus on vitamin D metabolism in predialysis patients. *Bone*. 査読有 2009;45:949-955.

㊾ Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, Inoue K, Uehata T, Kaneko T, Okada T, Yamauchi A, Tsubakihara Y, Imai E, Isaka Y, Rakugi H. A candidate gene approach to genetic prognostic factors of IgA nephropathy--a result of Polymorphism REsearch to DIstinguish genetic factors Contributing To progression of IgA Nephropathy (PREDICT-IgAN). *Nephrol Dial Transplant*. 査読有 2009;24: 3686-3694.

㊿ Maekawa Y, Ishikawa K, Yasuda O, Oguro R, Hanasaki H, Kida I, Takemura Y, Ohishi M, Katsuya T, Rakugi H. Klotho suppresses TNF-alpha-induced expression

of adhesion molecules in the endothelium and attenuates NF-kappaB activation. *Endocrine*. 査読有 2009;35:341-346.

〔学会発表〕(計 25 件)

- ① 樂木宏実、新規降圧薬の開発、第一回臨床高血圧フォーラム、2012. 5. 12、大阪
- ② 樂木宏実、高齢者と高血圧治療、第 54 回日本老年医学会学術集会・総会、2012. 6. 29、東京
- ③ 樂木宏実、ハンドブックが目指すもの：編集者の立場から、第 54 回日本老年医学会学術集会・総会、2012. 6. 29、東京
- ④ 樂木宏実、実地医家の教育、第 54 回日本老年医学会学術集会・総会、2012. 6. 30、東京
- ⑤ 樂木宏実、高血圧制圧の戦略：新規降圧療法の開発、第 35 回日本高血圧学会総会、2012. 9. 20、名古屋
- ⑥ 樂木宏実、VALISH: The valsartan in elderly isolated systolic hypertension study、第 35 回日本高血圧学会総会、2012. 9. 21、名古屋
- ⑦ 樂木宏実、日本 JSH2009、第 35 回日本高血圧学会総会、2012. 9. 22、名古屋
- ⑧ 樂木宏実、健康長寿診療ハンドブックと高齢期の疾病・介護の予防、第 19 回日本未病システム学会、2012. 10. 28、金沢
- ⑨ 樂木宏実、降圧以上にぶらあすアルファの効果は本当にあるのか？、第 33 回日本臨床薬理学会学術総会、2012. 11. 3、沖縄
- ⑩ Rakugi H, Combination therapy in hypertension with CKD, Abstracts of the 24th Meeting of the Internal Society of Hypertension、2012. 10. 2、Sydney
- ⑪ Rakugi H, Effect of azilsartan on the circadian rhythm of blood pressure in Japanese essential hypertension, Abstracts of the 24th Meeting of the Internal Society of Hypertension、2012. 10. 3、Sydney
- ⑫ 樂木宏実、高齢者高血圧の血圧正常化の有用性と安全性：VALISH 研究サブ解析、第 35 回日本高血圧学会総会、2012. 9. 20、名古屋
- ⑬ 樂木宏実、老年医学の新しい展望、第 21 回老年医学会北陸地方会、2010. 11. 13、福井
- ⑭ 樂木宏実、糖尿病患者の高血圧治療と糖尿病発症予防の高血圧治療、第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会、2010. 5. 28、岡山
- ⑮ 樂木宏実、高齢者高血圧の治療指針、第 52 回日本老年医学会学術集会、2010. 6. 24、神戸
- ⑯ 樂木宏実、本態性高血圧—成因・診断・治療—、老年医学会 北陸地方会、

2010. 10. 13、福井

- ⑰ 樂木宏実、VALISH study から、第 33 回日本高血圧学会総会、2010. 10. 15、福岡
- ⑱ 樂木宏実、VALISH からのレッスン、第 33 回日本高血圧学会総会、2010. 10. 15、福岡
- ⑲ 樂木宏実、ガイドライン改訂の課題、第 33 回日本高血圧学会総会、2010. 10. 15、福岡
- ⑳ 樂木宏実、高血圧と血管老化、第 18 回日本血管生物医学会学術集会、2010. 12. 1、大阪
- ㉑ Rakugi H, Optimal Target Blood Pressure for Elderly Hypertensive Patients, The 23rd scientific meeting of the International Society of Hypertension, 2010. 9. 27, Vancouver

〔図書〕(計 6 件)

- ① 樂木宏実、日本医事新報社、高齢者の降圧目標と薬剤選択、(2012)、160-163
- ② 樂木宏実、西村書店、高血圧、(2012)、169-170
- ③ 樂木宏実、アンジオテンシン変換酵素(ACE)、内分泌性高血圧診療マニュアル、(2010)、44-49
- ④ 樂木宏実、高血圧治療ガイドラインと内分泌性高血圧、内分泌性高血圧診療マニュアル、(2010)、5-6
- ⑤ 樂木宏実、低カリウムを伴う高血圧の鑑別診断、内分泌性高血圧診療マニュアル、(2010)、78-79

〔その他〕

ホームページ等

[http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/geriat/www/index\\_g.html](http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/geriat/www/index_g.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

樂木 宏実 (RAKUGI HIROMI)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：20252679

### (2) 研究分担者

安田 修 (YASUDA OSAMU)

熊本大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：00372615

福尾 恵介

武庫川女子大学・生活環境学部・教授

研究者番号：00372615