

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 24 年 6 月 1 日現在

機関番号：31304

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009 年～2011 年

課題番号：21591016

研究課題名（和文）

新規ホルモン／受容体系の腎臓障害・心血管障害における役割と作用機序の解明

研究課題名（英文）

Novel hormones and receptors in renal and cardiovascular injuries.

研究代表者

戸恒 和人（TOTSUNE KAZUHITO）

東北福祉大学・総合福祉学部・教授

研究者番号：10217515

研究成果の概要（和文）：

新規に発見されたホルモン／受容体系の腎臓障害・心血管障害における役割を検討した。腎不全・心不全・高血圧動物モデルにてアドレノメデュリンⅡ（AM2）、（プロ）レニン受容体（P）RRの発現が心臓または腎臓で変化すること、AM2の遺伝子多型と（P）RRの遺伝子多型がともに、心室肥大、脳ラクナ梗塞と慢性腎疾患に関連することを見いだした。これら新規ホルモン／受容体系が実際に腎臓障害・心血管障害に関与していることが示された。

研究成果の概要（英文）：

Pathophysiological roles of novel hormones and receptors were examined in association with organ injuries. Expressions of adrenomedullin II (AM2) and (pro)renin receptor ((P)RR) in the kidney and/or heart were significantly changed in renal failure, cardiac failure and hypertensive animal models. Analyses of gene polymorphisms revealed that the polymorphisms of AM2 and (P)RR were significantly associated with occurrences of cardiac hypertrophy, cerebral lacuna infarction and chronic kidney diseases. These results indicate that these novel hormones and receptors actually play certain roles in the renal and cardiovascular injuries.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・腎臓内科学

キーワード：遺伝子、循環器、高血圧、腎臓障害、脳血管障害

1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓障害は何故進行するのか？その機序の詳細は今も完全には解明されていない。現在、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）及びアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）が腎臓障害の進行防止に有効である

ことが判明しているが、腎臓障害の進行には糸球体高血圧などの物理的要因に加えてアンジオテンシンⅡ（AⅡ）のみでなく複数の生理活性物質、例えば、エンドセリン-1（ET-1）、TGFβ、ウロテンシンⅡなど、更に多くの因子が関与していると考えられている。

概して、AII、ET-1 など血管収縮作用と細胞増殖促進作用を持つ物質は臓器障害性に働き、Na 利尿ペプチド (ANP, BNP)、アドレノメデュリン (AM) 等の血管拡張作用と細胞増殖抑制作用を持つ物質は、臓器保護性に働く傾向がある。我々はこれまで、血管拡張作用を持つアドレノメデュリン II (AM2) と、最近その存在が証明されたがまだヒトでの病態生理学的意義が明らかとなっていない (プロ) レニンレセプター ((P)RR) に着目し、腎障害及び心血管障害との関係を研究してきた。その過程でいくつかの我々独自の結果を得たが、本分野の研究は世界的にみても端緒についたレベルにとどまっており、臨床応用及び実用化のためには更なる研究が必要且つ有用と思われた。

2. 研究の目的

本研究では、1) 慢性腎疾患 (CKD)、高血圧、心不全との関連が明らかになってきた臓器保護性ペプチド、アドレノメデュリン II (AM2)、2) 最近同定されたプロレニン・レニンに対する受容体、(pro) renin receptor、3) 組織の繊維化に関与する DDR1 及び癌転移抑制作用を有する kisspeptin に注目し、これらの新規ホルモン及び受容体系につき、1) 動物疾患モデルを用いての発現制御機構、2) 自家製抗 (P)RR 抗体を用いて酵素免疫測定法 (EIA) を開発し、動物疾患モデルにおける心臓・腎臓での発現程度、血液・尿中に (P)RR の可溶性成分が存在するかの検討を行い、(P)RR の病態生理的意義を検討、3) 腎尿細管細胞での発現制御因子、4) 大迫研究の疫学調査を基礎として、遺伝子多型解析等を用いて、腎障害・心血管障害・高血圧の発症と進展に関与する因子の役割・作用機序を解明する。

3. 研究の方法

(1) 動物疾患モデル及びヒト疾患での検討 (戸恒が担当)

5/6 腎摘腎不全モデル・心不全モデル・自然発症高血圧モデルを作成し、AM2/CRLR+RAMPs 系及び (プロ) レニン/(P)RR 系の腎障害・心血管障害・高血圧への関与を検討した。腎臓・心臓血管での AM2, (P)RR の発現の変化を競合的 RT-PCR 法、免疫染色、ウェスタンブロットにより調べた。対象遺伝子として、臓器保護作用が期待される DDR1, Kisspeptin 系の各因子をも加えた。

(2) 抗 (プロ) レニン受容体抗体の作成と、酵素免疫測定法 (Enzyme Immunoassay, EIA) の開発 (戸恒、高橋が担当)

本研究では、独自に作成した抗 (プロ) レニン受容体抗体を用いて、①動物疾患モデルでの心臓、腎臓組織での (P)RR 蛋白発現、②

ヒト疾患での脳、副腎、腎臓組織での (P)RR 蛋白発現、を免疫染色、ウェスタンブロットにより検討した。また、酵素免疫測定法を開発し、③血液及び尿中に (P)RR 可溶性成分が存在するか否かを検討した。

(3) 大迫研究における遺伝子多型分析と、腎障害・心血管イベントの発症・血圧値に関与する因子の検討 (戸恒、今井が担当)

本研究では、(P)RR、AM2 の遺伝子多型を対象とした。大迫地域住民約 2500 名からインフォームドコンセントとともに提供された DNA を用いて遺伝子多型と表現系としての腎障害・心血管イベントの発症・血圧値との関わりを検討した。PCR-RFLP 法、TaqMan 法等を適宜用いた。また、他の因子についても検討した。

4. 研究成果

(1) 動物疾患モデル及びヒト疾患での検討

①アドレノメデュリン II (AM2) の腎不全・高血圧への関与の検討

AM2 はアドレノメデュリンと同様に血管拡張作用を有し、血圧との関連に加えて心臓保護作用を有することが指摘されている。AM2 の mRNA 発現を腎不全ラットモデルで検討した結果、腎不全の腎臓で発現が増加していることを見出した。また、自然発症高血圧ラットの腎臓では AM2 の発現が減少していることを見出し、報告した (図 1) (Am J Physiol Renal Physiol. Vol. 299:F128-F134, 2010)。本結果は AM2 のアゴニストまたは AM2 受容体の賦活薬が腎障害の治療薬として有効であることを強く示唆した世界で最初の成果である。今後このような薬が開発されることを期待する。

(A) AM2/IMD

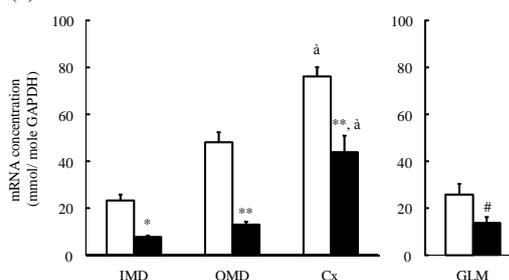


図 1 自然発症高血圧ラットの腎臓における AM2 mRNA の発現. Open column:WKY rat, Closed column:SHR rat, inner medulla (IMD), outer medulla (OMD), cortex (Cx), and glomerulus (Glm).

また、AM2 はヒトの視床下部-下垂体-副腎系で発現していることを見出し、報告した (J Mol Neurosci. Vol. 43:182-192, 2011.)。

② (プロ) レニン/ (プロ) レニン受容体系の腎障害・心血管障害・高血圧への関与の検討

心不全モデル・5/6腎摘腎不全モデル・自然発症高血圧モデルの腎臓・心臓血管での(プロ)レニン受容体の発現の変化を競合的RT-PCR法、Western Blot法、免疫染色法により調べた。結果、(プロ)レニン受容体のmRNAは心不全の心臓及び腎臓で発現が増加していることを見出し、報告した(Peptides, Vol. 30:2316-2322, 2009)。

また、(プロ)レニン受容体のmRNAは腎不全ラットの腎臓で発現が増加していることを見出し、報告した(図2)(第42回米国腎臓学会(Renal Week 2009)にて発表, Regul Pept. Vol. 159:93-99, 2010.)。

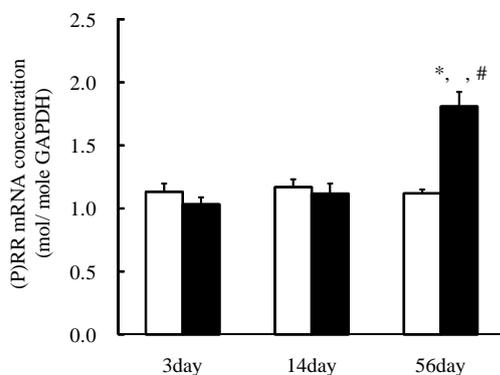


図2 5/6腎摘腎不全ラットの腎臓における(P)RR mRNAの発現。Open column: Sham operated rat, Closed column: renal failure rat.

また、脱水負荷をかけることにより、ラット腎尿細管での(P)RRの発現が増加すること(第34回日本高血圧学会総会にて発表)、自然発症高血圧ラット脳組織において(P)RRの発現が増加していることを見出した(第37回日本神経内分泌学会にて発表)。

更に、ヒトにおいても、ヒトの視床下部-下垂体-副腎系で(P)RRが発現していること(J Neuroendocrinol. Vol. 22: 453-459, 2010)、乳癌で(P)RRが発現していることを見出した(第34回日本分子生物学会年會にて発表)。

(プロ)レニン受容体の研究はまだ歴史が浅く、各種病態での(プロ)レニン受容体の発現変化については報告が少ない。本研究結果は臓器障害性疾患中で主要な疾患である腎障害・心血管障害・高血圧において(プロ)レニン受容体の発現が増加していること、また(プロ)レニン受容体はヒトでも幅広く全身に発現していることを世界に発信したものである。即ち、本成果はこれら疾患の治療薬として(プロ)レニン受容体の阻害薬を開発することが有用であることの根拠を提示

している。

③ DDR1, kisspeptin系の腎障害・心血管障害への関与の検討

DDR1の腎障害・心血管障害への関与を検討するため、心不全モデルにて、腎臓・心臓血管でのmRNAの発現の変化を競合的RT-PCR法、免疫染色法により調べた。結果、DDR1 mRNAが心不全心臓で発現が増加していることを見出した(未発表)。

また、kisspeptinとその受容体の発現を腎不全ラットの腎臓で検討し、その発現が変化することを見出し(Peptides, Vol. 31:1920-1925, 2010)、ヒトの副腎・副腎腫瘍にkisspeptinが発現していることを見出した(J Mol Neurosci. Vol. 41:138-144, 2010)。これらの結果は、今はまだ着目されていない新規ホルモン/受容体系であるが、実際に腎障害・心血管障害に関与していることを世界に先駆けて示したものである。

(2) 抗(プロ)レニン受容体抗体の作成とその応用

抗(プロ)レニン受容体抗体は市販されているものも多いが、そのほとんどが、免疫染色、Western Blot法の使用に耐えないものであり、抗体を自作せざるを得なかったという現実がある。我々は計3種の抗体を作成し、ヒト脳・中枢神経系での(P)RRの発現を検討した。ヒト脳・中枢神経系で(P)RRは脳全体に発現しており、また脳下垂体にも発現を認めた。視床下部では、バソプレシンとオキシトシン分泌細胞と共存しており、(P)RRは水・電解質の制御に関与している可能性が示された(図3)(J Neuroendocrinol. Vol. 22: 453-459, 2010)。

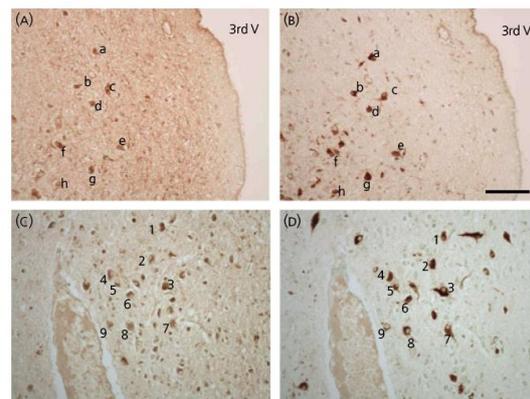


図3 Co-localisation of (pro)renin receptor [(P)RR] (A, C) with arginine vasopressin (B) or oxytocin (D) in the paraventricular nucleus of human hypothalamus. Identical cell bodies of the neurone appeared in two serial sections are indicated by a-h (A, B) and 1-9 (C, D). 3rd V, 3rd ventricle. Scale bar = 100 μm.

また、糖尿病性腎症による腎不全のヒト腎臓において(P)RR 発現を検討し、腎尿細管での(P)RR 発現は糖尿病性腎症例でより強度である所見を得た (Peptides. Vol.31: 1405-1408, 2010)。

更に、ヒト副腎皮質での(P)RR 発現を検討し、アルドステロン産生副腎皮質腺腫と付随副腎に(P)RR 発現を認めて、報告した (第34回日本高血圧学会総会)。

自作抗体とその抗原を用いて、競合的酵素免疫測定法(EIA)を開発し、ヒト血中・尿中に可溶性(P)RR (sPRR) が存在するか否かを検討した。結果、ヒト血中及び尿中に sPRR が存在することを証明した (14th International Congress of Endocrinology、第40回日本心臓血管動植物質学会にて発表)。サンドイッチ ELISA の構築を試みたが標準品としてのリコンビナント(P)RR を認識しないという技術的問題が発生し、実用化にはなお時間を要する。競合的 EIA を用いて透析患者の血中 sPRR を測定し、血中 sPRR は透析の前後で有意に上昇することを見出し報告した (図4) (第44回米国腎臓学会 (Kidney Week 2011)にて発表)。すなわちこれらの結果は、sPRR は体液の変動に反応する生理活性物質である可能性が高いことを示している。今後本 EIA を用いることで血液レベルで(P)RR の発現度合いを評価することが可能となり、腎障害・心血管障害の病態解明と治療薬の開発に役立つものと期待される。

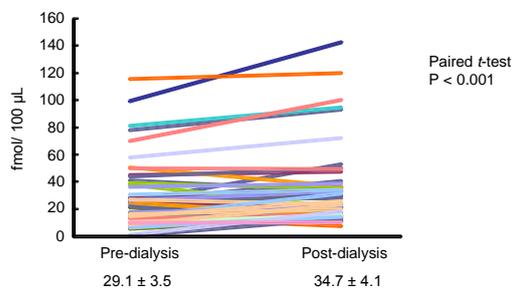


図4 血中(P)RR 様免疫活性物質 (sPRR)濃度：透析前後の変化

(3) 大迫研究における遺伝子多型分析と関連解析

① AM2 の遺伝子多型と脳血管障害、腎機能及び慢性腎臓病 (CKD) との関連を検討した。結果、AM2 の遺伝子多型は、脳ラクナ梗塞、心肥大及び腎機能と有意に関連していることが認められた (14th International Congress of Endocrinology、第43回米国腎臓学会 (ASN, Renal Week 2010)、第33回日本高血圧学会総会にて発表。Hypertens Res. Vol.34:1327-1332, 2011)。これらの結果から、この遺伝子多型はAM2 の持つ臓器保護作用を弱めるものと思われ、AM2 作用をもつ物

質、薬剤の開発が臓器障害の進行防止に有用である可能性が大であることが示唆された。
② (プロ) レニン受容体の遺伝子多型と心肥大・腎機能・脳ラクナ梗塞との関係を検討した。結果、本遺伝子多型は日本人女性において心肥大、無症候性ラクナ脳梗塞及び慢性腎疾患 (CKD) と関連することを見出し報告した (第43回米国腎臓学会 (Renal Week 2010)にて発表。Hypertens Res. Vol.34:530-535, 2011)。本研究者はすでに(P)RR の遺伝子多型が日本人男性の血圧と有意な関連があることを報告しており、合わせて、本研究の成果は(P)RR が実際にヒトの疾患に関係していることを重ねて証明した重要な成果である。

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13件)

- ① Hirose T, Totsune K, Nakashige Y, Metoki H, Kikuya M, Ohkubo T, Hara A, Satoh M, Inoue R, Asayama K, Kondo T, Kamide K, Katsuya T, Ogihara T, Izumi S, Rakugi H, Takahashi K, Imai Y. Influence of adrenomedullin 2/intermedin gene polymorphism on blood pressure, renal function and silent cerebrovascular lesions in Japanese: the Ohasama study. Hypertens Res. Vol. 34: 1327-1332, 2011. doi: 10.1038/hr.2011.131. 査読有。
- ② Hirose T, Hashimoto M, Totsune K, Metoki H, Hara A, Satoh M, Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Kondo T, Kamide K, Katsuya T, Ogihara T, Izumi S, Rakugi H, Takahashi K, Imai Y. Association of (pro)renin receptor gene polymorphisms with lacunar infarction and left ventricular hypertrophy in Japanese women: the Ohasama study. Hypertens Res. Vol. 34: 530-535, 2011. 査読有。
- ③ Takahashi K, Morimoto R, Hirose T, Satoh F, Totsune K. Adrenomedullin 2/intermedin in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. J Mol Neurosci. Vol. 43:182-192, 2011. 査読有。
- ④ Shoji I, Hirose T, Mori N, Hiraishi K, Kato I, Shibasaki A, Yamamoto H, Ohba K, Kaneko K, Morimoto R, Satoh F, Kohzuki M, Totsune K, Takahashi K. Expression of kisspeptins and kisspeptin receptor in the kidney of chronic renal failure rats. Peptides. Vol. 31:1920-1925, 2010. 査読有。
- ⑤ Hirose T, Totsune K, Mori N, Mori T, Morimoto R, Metoki H, Asayama K, Kikuya M, Ohkubo T, Kohzuki M, Takahashi K, Imai

- Y. Expression of adrenomedullin 2/intermedin, a possible renoprotective peptide, is decreased in the kidneys of rats with hypertension or renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol*. Vol.299:F128-F134, 2010. 査読有.
- ⑥ Takahashi K, Yamamoto H, Hirose T, Hiraishi K, Shoji I, Shibasaki A, Kato I, Kaneko K, Sasano H, Satoh F, Totsune K. Expression of (pro)renin receptor in human kidneys with end-stage kidney disease due to diabetic nephropathy. *Peptides*. Vol.31: 1405-1408, 2010. 査読有.
- ⑦ Takahashi K, Hiraishi K, Hirose T, Kato I, Yamamoto H, Shoji I, Shibasaki A, Kaneko K, Satoh F, Totsune K. Expression of (pro)renin receptor in the human brain and pituitary, and co-localisation with arginine vasopressin and oxytocin in the hypothalamus. *J Neuroendocrinol*. Vol.22: 453-459, 2010. 査読有.
- ⑧ Hirose T, Mori N, Totsune K, Morimoto R, Maejima T, Kawamura T, Metoki H, Asayama K, Kikuya M, Ohkubo T, Kohzuki M, Takahashi K, Imai Y. Increased expression of (pro)renin receptor in the remnant kidneys of 5/6 nephrectomized rats. *Regul Pept*. Vol.159:93-99, 2010. 査読有.
- ⑨ Takahashi K, Shoji I, Shibasaki A, Kato I, Hiraishi K, Yamamoto H, Kaneko K, Murakami O, Morimoto R, Satoh F, Ito S, Totsune K. Presence of kisspeptin-like immunoreactivity in human adrenal glands and adrenal tumors. *J Mol Neurosci*. Vol.41:138-144, 2010. 査読有.
- ⑩ Hirose T, Mori N, Totsune K, Morimoto R, Maejima T, Kawamura T, Metoki H, Asayama K, Kikuya M, Ohkubo T, Kohzuki M, Takahashi K, Imai Y. Gene expression of (pro)renin receptor is upregulated in hearts and kidneys of rats with congestive heart failure. *Peptides*. Vol.30:2316-2322, 2009. 査読有.
- ⑪ Takahashi K, Hirose T, Mori N, Morimoto R, Kohzuki M, Imai Y, Totsune K. The renin-angiotensin system, adrenomedullins and urotensin II in the kidney: possible renoprotection via the kidney peptide systems. *Peptides*. Vol.30:1575-1585, 2009. Review. 査読有.
- [学会発表] (計 28 件)
- ① Kaneko K, Shibasaki A, Nishiyama H, Hirose T, Ohba K, Totsune K, Furuyama K, Takahashi K. Expression of (pro)renin receptor in human erythroid cell lines: the effect of interferon-gamma. 53rd American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition. 2011. 12. 12. San Diego, CA, USA.
- ② Totsune K, Hirose T, Metoki H, Asayama K, Kikuya M, Murakami O, Imai Y, Takahashi K. (Pro)renin receptor-like immunoreactivity in human plasma. The American Society of Nephrology (ASN), 44th Annual Meeting (Kidney Week 2011). 2011.11. 12, Philadelphia, PA.
- ③ 山本 肇、森本 玲、加藤一郎、廣瀬卓男、大場浩史、金子桐子、佐藤文俊、戸恒和人、高橋和広。アルドステロン産生副腎皮質腺腫と付随副腎における(プロ)レニン受容体の発現。第 34 回日本高血圧学会総会 2011. 10. 21. 宇都宮
- ④ 戎 栄、伊藤 修、森 伸芳、森 建史、伊藤貞嘉、戸恒和人、高橋和広、上月正博。腎ネフロンセグメントにおける(プロ)レニン受容体の発現：高食塩水と脱水による調節 Expression of (pro)renin receptor in the nephron segments of rat kidney: Regulation by high salt diet and dehydration. 第 34 回日本高血圧学会総会 2011. 10. 21. 宇都宮
- ⑤ Takahashi K, Yamamoto H, Kato I, Shibasaki A, Ohba K, Kaneko K, Morimoto R, Murakami O, Satoh F, Hirose T, Totsune K. Prorenin receptor, primary aldosteronism and chronic kidney disease: Possible involvement of adrenal prorenin receptor in chronic kidney disease. 48th Congress of European Renal Association (ERA)-European Dialysis and Transplant Association (EDTA). 2011. 6. 25. Prague, Czech Republic.
- ⑥ 廣瀬卓男、戸恒和人、森信芳、菊谷昌浩、大久保孝義、高橋和広、今井潤。血漿・尿中(プロ)レニン受容体可溶性成分の検討。第 40 回日本心臓血管作動物質学会 (2011. 2. 4. 高松
- ⑦ Totsune K, Hirose T, Metoki H, Asayama K, Kikuya M, Ohkubo T, Takahashi K, Imai Y. Association of (pro)renin receptor gene polymorphism with cardiac hypertrophy, asymptomatic cerebrovascular lesions and chronic kidney disease in Japanese: the Ohasama study. The American Society of Nephrology (ASN), 43rd Annual Meeting

- (Renal Week 2010). 2010. 9. 20. Denver, USA.
- ⑧ Totsune K, Hirose T, Metoki H, Asayama K, Kikuya M, Ohkubo T, Takahashi K, Imai Y. Association of adrenomedullin 2 gene I/D polymorphism with cerebral and renal damage in a Japanese general population: the Ohasama study. The American Society of Nephrology (ASN), 43rd Annual Meeting (Renal Week 2010). 2010. 9. 20. Denver, USA.
- ⑨ Takahashi K, Hirose T, Hiraishi K, Kato I, Shoji I, Yamamoto H, Shibasaki A, Kaneko K, Mori N, Kohzuki M, Totsune K. Prorenin receptor in the human brain and pituitary, and its increased expression in the brain of spontaneous hypertensive rats. The 7th International Congress of Neuroendocrinology. 2010. 7. 13. Rouen, France.
- ⑩ Mori N, Hirose T, Totsune K, Xu B, Rong R, Ito D, Takashima K, Muroya Y, Suzuki F, Nagasaka M, Ebihara S, Ito O, Takahashi K, Imai Y, Kohzuki M. Soluble form of the (Pro)renin receptor in plasma. 14th International Congress of Endocrinology. 2010. 3. 28. Kyoto, Japan.
- ⑪ Hirose T, Totsune K, Metoki H, Kawamura T, Hara A, Asayama K, Kondo T, Kikuya M, Ohkubo T, Izumi S-I, Takahashi K, Imai Y. Association of adrenomedullin2/intermedin gene insertion/deletion polymorphism with blood pressure, renal function and silent cerebrovascular lesions in a Japanese general population: the Ohasama study. 14th International Congress of Endocrinology. 2010. 3. 27. Kyoto, Japan.
- ⑫ Takahashi K, Yamamoto H, Hirose T, Hiraishi K, Shoji I, Shibasaki A, Kato I, Kaneko K, Murakami O, Satoh F, Sasano H, Totsune K. Prorenin receptor expression in the human kidney and brain. 14th International Congress of Endocrinology. 2010. 3. 27. Kyoto, Japan.
- ⑬ Hiraishi K, Hirose T, Yamamoto H, Shoji I, Shibasaki A, Kato I, Kaneko K, Satoh F, Totsune K, Takahashi K. Expression of prorenin receptor in the human brain and co-localization with arginine vasopressin and oxytocin in the hypothalamus. Satellite Symposium of the 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010); Aldosterone and related substances in hypertension. 2010. 3. 24. Sendai, Japan.
- ⑭ Rong R, Mori N, Ito O, Muroya Y, Mori T, Ito S, Totsune K, Takahashi K, Kohzuki M. Expression of (pro)renin receptor in the nephron segments of rat kidney: regulation by dehydration. Satellite Symposium of the 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010); Aldosterone and related substances in hypertension. 2010. 3. 24. Sendai, Japan.
- ⑮ Totsune K, Hirose T, Mori N, Metoki H, Asayama K, Kikuya M, Ohkubo T, Takahashi K, Imai Y. Renal expression of (Pro)renin receptor is upregulated in rats with chronic renal failure. The American Society of Nephrology (ASN), 42nd Annual Meeting (Renal Week 2009), 2009.10.29. San Diego, USA.
- ⑯ 廣瀬卓男、戸恒和人、川村卓也、目時弘仁、星川美奈子、原 梓、小原 拓、浅山敬、菊谷昌浩、近藤健男、大久保孝義、出江紳一、高橋和広、今井潤. アドレノメデュリン2/インターメジン遺伝子多型と無症候性脳血管障害との関連の検討：大迫研究。第32回日本高血圧学会総会 2009.10.2. 大津

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

戸恒 和人 (TOTSUNE KAZUHIITO)
東北福祉大学・総合福祉学部・教授
研究者番号：10217515

(2) 研究分担者

高橋 和広 (TAKAHASHI KAZUHIRO)
東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：80241628

今井 潤 (IMAI YUTAKA)
東北大学・大学院薬学研究科・教授
研究者番号：40133946

(3) 連携研究者

なし ()