

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390210

研究課題名(和文) 心不全発症における転写・エピゲノム調節経路の解明とそれに基づく新規治療法の探索

研究課題名(英文) Elucidation of transcriptional and epigenomic regulation in the development of heart failure

研究代表者

桑原 宏一郎 (Kawahara, Koichiro)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：30402887

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,700,000円、(間接経費) 4,410,000円

研究成果の概要(和文)：不全心において特徴的に認められる遺伝子発現変化に関わる転写・エピゲノム調節経路の解明を行った。まず、転写抑制HDAC-NRSF複合体が、HCN2,4チャネル発現調節を介して心筋の電氣的安定性維持にかかわることを見出し、NRSFの心筋形質維持における重要性を示した。またRho依存性転写活性化因子MRTF-Aの病的心筋リモデリングにおける役割の一部を明らかにした。さらに病的心筋リモデリングにおけるTRPC6/3阻害薬の効果を解析した。

研究成果の概要(英文)：We examined the transcriptional and epigenomic regulation of cardiac gene expression during the development of heart failure. We found that NRSF-HDAC complex maintains cardiac electrostability by regulating HCN2 and 4 ion channels expression. In addition, we revealed the important role played by MRTF-A, a rho-dependent co-activator of SRF, in pathological cardiac remodeling. Furthermore, we analyzed the therapeutic effect of TRPC3/6 inhibition on pathological cardiac remodeling.

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：転写調節 心不全

### 1. 研究開始当初の背景

世界的な心血管病の有病率の増加に伴い、さまざまな心血管病の最終病態でありいまだ予後不良の症候群である慢性心不全の増加が問題となっており、慢性心不全の病態解明に基づく新規治療標的の同定と新規予防・治療法の開発が切に望まれる。

慢性心不全患者の心臓においては胎児型遺伝子の発現に見られるような特徴的な遺伝子発現変化が起こること、そしてその変化が病勢の進行と相関することがよく知られている。このことは、これら遺伝子群の発現変化に関わる分子メカニズムが心不全発症・進行の分子プロセスと不可分であることを示唆する。これら遺伝子発現変化の分子メカニズムを明らかにすることにより、慢性心不全の発症・進展の分子機序を明らかにし、同時に慢性心不全における新しい治療標的の同定が可能になるものと考えられる

### 2. 研究の目的

心不全発症・進展に関わる遺伝子発現調節経路を解析し、そこに関わるエピゲノム制御機構にも注目し、それら知見を遺伝子変異動物などのモデル動物を用いた解析に応用することにより、心不全発症に関わる転写・エピゲノム制御分子ネットワークの解明と、それに基づく新規心不全治療標的の探索・可視化と新規心不全治療法開発への寄与を目指す。

### 3. 研究の方法

1、転写抑制 HDAC-NRSF 複合体による心筋遺伝子発現のエピゲノム制御機構の解明とその下流標的の同定に基づく新規心不全・突然死治療法の開発

2、Rho 依存性転写活性化因子 MRTF-A の遺伝子発現制御機構およびその病的な心筋リモデリングにおける意義の解析とそれに基づく新規心不全予防・治療薬開発

3、病的な心筋リモデリングにおける TRPC6/3 イオンチャネル-calcineurin-NFAT 転写調節経路を介したシグナルクロストークとその新規治療標的としての意義の解明

4、心不全発症・進展における p300-MEF2-PGC1 $\alpha$ -ミトコンドリア遺伝子発現調節経路の治療標的としての意義の解明

5、新規心筋胎児型遺伝子発現調節経路の探索とその治療的意義の検討

### 4. 研究成果

1、NRSF の機能を阻害した dominant-negative NRSF cardiac specific transgenic mice (dnNRSF-Tg) の解析を行い、HCN2,4 チャネル遺伝子および蛋白の発現亢進を認め、また dnNRSF-Tg 由来の心室筋細胞において HCN チャネルがコードする If 電流の亢進を認めた。そこで If ブロッカーである ivabradine を dnNRSF-Tg マウスに投与したところ、その致死性不整脈が減少し、生存率が改善した。ま

た HCN4 を心筋特異的に発現する HCN4-Tg を作製し、イソプロテレノール刺激を加えたところ、野生型マウスに比し、有意に心室性不整脈、頻拍が増加した。dnNRSF-Tg 由来の心室筋細胞ではイソプロテレノール刺激で異常活動電位の亢進を認めたが、それは ivabradine 添加により減少した。これらのことから、dnNRSF-Tg では HCN 発現増加が、交感神経刺激下での異常活動電位発生を引き起こし、致死性不整脈発生に関与していること、ivabradine による HCN 阻害はそれらを抑制することで、突然死を予防しているものと考えられ、HCN 阻害の心不全に伴う突然死予防薬としての可能性が示唆された (Kuwabara Y, et al. JAHA 2013)。

また、NRSF flox の作成に成功し、alphaMHC-cre マウスと交配し、心筋特異的 NRSF ノックアウトマウスを作製した (NRSF cKO)。NRSF cKO は dnNRSF-Tg 同様、心機能低下を示し、突然死した。そこで NRSF cKO と対照マウスを用いて microarray 解析を行った結果、複数の遺伝子が NRSF cKO において増加していることが明らかとなり、さらに dnNRSF-Tg でも同様に発現亢進している遺伝子が存在することを見出した。現在、これら遺伝子の NRSF cKO の心機能低下における意義に関して検討を継続している。

さらに、NRSF/HDAC1/HDAC2 心筋特異的 triple ヘテロノックアウトマウスを作製したところ、明らかな心不全などの表現型を認めなかった。このことは NRSF と HDAC1/2 の下流経路が重複している可能性を示唆する

2、MRTF-A KO を用いた大動脈脈縮窄 (TAC) およびアンジオテンシン II 投与モデルにおいて MRTF-A が心肥大に重要な役割を果たすことを明らかにした。引き続き、上記 dnNRSF-Tg に加え Galphaq-Tg マウスも用いて MRTF-A KO と交配することにより、心不全モデルにおける MRTF-A の意義を解析継続している。同時に MRTF-A 阻害作用を有する CCG-1423 の投与実験を心不全モデルマウスにて開始した。さらに、microarray 解析を用いて、MRTF-A で制御される遺伝子とその意義を解析継続している。

3、心不全マウスモデルとして dnNRSF-Tg および Galphaq-Tg マウスに、TRPC 阻害作用を有する化合物を投与し、その作用を検討し、一部 preliminary な結果を得た。新規心臓病治療薬としての TRPC 阻害薬の意義を探るべく、現在更なる解析を継続している。

また、TRPC6 が calcineurin-NFAT 経路により発現制御を受けていることをすでに明らかにしたが、加えて、転写因子 SRF 結合部位を TRPC6 5' 隣接領域に見出した。現在その心血管病における意義をさらに検討中である。

4、優性抑制変異型 p300 Tg では PGC-1 の活性および発現低下が起こっていることを見出し、micorarray 解析にてその下流の標的遺伝子の探索を行った。

また、TRPM2 の発現が心筋細胞において

肥大刺激で誘導されることを見出し、TRPM2 KO マウスにアンジオテンシン を投与し心肥大における意義を検討した。現在さらに心肥大モデルマウスである GC-A KO マウスと TRPM2 KO との掛け合わせを行い、その表現型を解析中である。

5、転写因子 SRF の結合部位を新たに BNP5' 隣接領域に同定したことに加え(Kuwahara K, et al. *Mol Cell Biol* 2010)、その比較的近傍にも心肥大刺激に反応する別の領域を見出した。現在その部位を介した BNP 発現制御機構の病的意義解明研究を継続している。

#### 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 22 件)

1. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K, Yasuno S, Kinoshita H, Kuwabara Y, Nakao K, Minami T, Yamada C, Ueshima K, Ikeda Y, Okamoto H, Horii K, Nagata K, Kangawa K, Minamino N, Nakao K. The Effects of Super-Flux (High Performance) Dialyzer on Plasma Glycosylated Pro-B-Type Natriuretic Peptide (proBNP) and Glycosylated N-Terminal proBNP in End-Stage Renal Disease Patients on Dialysis. **PLoS One**. 9(3):e92314. 2014.
2. Uosaki H, Magadum A, Seo K, Fukushima H, Takeuchi A, Nakagawa Y, Moyes KW, Narazaki G, Kuwahara K, Laflamme M, Matsuoka S, Nakatsuji N, Nakao K, Kwon C, Kass DA, Engel FB, Yamashita JK. Identification of Chemicals Inducing Cardiomyocyte Proliferation in Developmental Stage-Specific Manner with Pluripotent Stem Cells. **Circ Cardiovasc Genet**. 6(6):624-33. 2013.
3. Kuwahara K. Role of NRSF/REST in the Regulation of Cardiac Gene Expression and Function. **Circ J**. 77(11):2682-6. 2013.
4. Yasuno S, Kuwahara K, Kinoshita H, Yamada C, Nakagawa Y, Usami S, Kuwabara Y, Ueshima K, Harada M, Nishikimi T, Nakao K. Angiotensin II Type 1a receptor signaling directly contributes to the increased arrhythmogenicity in cardiac hypertrophy **Br J Pharmacol**. 170(7):1384-95. 2013.
5. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakagawa Y, Kangawa K, Nakao K. Adrenomedullin in Cardiovascular Disease: A Useful Biomarker, Its Pathological Roles and Therapeutic Application. **Curr Protein Pept Sci**. 14(4):256-267. 2013.
6. Kuwabara Y, Kuwahara K, Takano M, Kinoshita H, Arai Y, Yasuno S, Nakagawa Y, Igata S, Usami S, Minami T, Yamada Y, Nakao K, Yamada C, Shibata J, Nishikimi T, Ueshima K, Nakao K. Increased Expression of HCN Channels in the Ventricular Myocardium Contributes to Enhanced Arrhythmicity in Mouse Failing Hearts. **J Am Heart Assoc**. 2(3):e000150. 2013.
7. Funayama A, Shishido T, Netsu S, Narumi T, Kadowaki S, Takahashi H, Miyamoto T, Watanabe T, Woo CH, Abe JI, Kuwahara K, Nakao K, Takeishi Y, Kubota I. Cardiac nuclear High Mobility Group Box 1 prevents the development of cardiac hypertrophy and heart failure. **Cardiovasc Res**. 99(4):657-64. 2013
8. Nishikimi T, Okamoto H, Nakamura M, Ogawa N, Horii K, Nagata K, Nakagawa Y, Kinoshita H, Yamada C, Nakao K, Minami T, Kuwabara Y, Kuwahara K, Masuda I, Kangawa K, Minamino N, Nakao K. Direct Immunochemiluminescent Assay for proBNP and Total BNP in Human Plasma proBNP and Total BNP Levels in Normal and Heart Failure. **PLoS One**. 8(1):e53233. 2013.
9. Matsumoto E, Sasaki S, Kinoshita H, Kito T, Ohta H, Konishi M, Kuwahara K, Nakao K, Itoh N. Angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and fibrosis are promoted in mice lacking Fgf16. **Genes Cells**. 18(7):544-553. 2013
10. Nishida M, Ishikawa T, Saiki S, Sunggip C, Aritomi S, Harada E, Kuwahara K, Hirano K, Mori Y, Kim-Mitsuyama S. Voltage-dependent N-type Ca<sup>2+</sup> channels in endothelial cells contribute to oxidative stress-related endothelial dysfunction induced by angiotensin II in mice. **Biochem Biophys Res Commun**. 434(2):210-6. 2013.
11. Kawai M, Yoshimura M, Harada M, Mizuno Y, Hiramitsu S, Shimizu M, Shoda T, Kuwahara K, Miyagishima K, Ueshima K, Nakao K. Determination of the B-type Natriuretic Peptide Level as a Criterion for Abnormalities in Japanese Individuals in Routine Clinical Practice: The J-ABS Multi-center Study (Japan Abnormal BNP Standard). **Intern Med**. 52(2):171-7. 2013
12. Hosoda K, Yasoda A, Ebihara K, Kuwahara K, Mukoyama M, Nakao K [109th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: symposium: 2. Translational research and evidence-based medicine (EBM) in internal medicine in Japan, translational research; 4) Translational research of

- endocrinology and metabolism]. **Nihon Naika Gakkai Zasshi**. 101(9):2552-62. 2012
13. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakagawa Y, Kangawa K, Minamino N, Nakao K. Complexity of molecular forms of B-type natriuretic peptide in heart failure. **Heart**. 99(10):677-679.2012
  14. Minami T, Kuwahara K, Nakagawa Y, Takaoka M, Kinoshita H, Nakao K, Kuwabara Y, Yamada Y, Yamada C, Shibata J, Usami S, Yasuno S, Nishikimi T, Ueshima K, Sata M, Nakano H, Seno T, Kawahito Y, Sobue K, Kimura A, Nagai R and Nakao K. Reciprocal expression of MRTF-A and myocardin is crucial for pathological vascular remodeling in mice. **EMBO J** 31(23):4428-40. 2012.
  15. Shimizu K, Kawakami S, Hayashi K, Kinoshita H, Kuwahara K, Nakao K, Hashida M, Konishi S. In vivo site-specific transfection of naked plasmid DNA in mice using a tissue suction device. **Plos One**. 7(7):e41319.2012
  16. Kuwahara K, Nishikimi T, Nakao K. Transcriptional regulation of the fetal cardiac gene program. **J Pharmacol Sci**. 18;119(3):198-203.2012
  17. Yasuno S, Fujimoto A, Nakagawa Y, Kuwahara K, Ueshima K. Fixed-dose combination therapy of candesartan cilexetil and amlodipine besilate for the treatment of hypertension in Japan. **Expert Rev Cardiovasc Ther**. 10(5):577-83.2012
  18. Nishikimi T, Ikeda M, Takeda Y, Ishimitsu T, Shibasaki I, Fukuda H, Kinoshita H, Nakagawa Y, Kuwahara K, Nakao K. The effect of glycosylation on plasma N-terminal proBNP-76 levels in patients with heart or renal failure. **Heart**. 98(2):152-61. 2012.
  19. Kuwahara K, Nakao K. New Molecular Mechanisms for Cardiovascular Disease: Transcriptional Pathways and Novel Therapeutic Targets in Heart Failure. **J Pharmacol Sci**. 17;116(4):337-342.2011
  20. 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. **PLoS One**. 6(2):e16734.2011
  21. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. **J Cardiol**. 57(2); 131-140. 2011
  22. 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. **J Mol Cell Cardiol**. 50(6):972-981. 2011.
- 〔学会発表〕(計 22 件)
- 国内学会**
1. Kinoshita H, Kuwahara K  
TRPC3/6 as Potentially Novel Therapeutic Targets for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension  
第 7 8 回日本循環器学会学術集会 2014.3.21-23.東京
  2. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K, Yasuno S, Kinoshita H, Kuwabara Y, Nakao K, Yamada C, Ueshima K, Minamino N, Kimura T, Nakao K  
Elucidation of molecular mechanism of human proBNP: role of O-glycosylation in N-terminal region of proBNP  
第 7 8 回日本循環器学会学術集会 2014.3.21-23.東京
  3. Nishikimi T, Nakagawa Y, Minamino N, Ikeda M, Ishimitsu T, Yamada C, Nakao K, Minami T, Kuwabara Y, Kinoshita H, Kangawa K, Kuwahara K, Nakao K  
Molecular mechanism of lower processing rate in human proBNP: importance of the distance between the O-glycosylation and cleavage sites  
第 78 回日本循環器学会学術集会 2014.3.21-23.東京
  4. 桑原宏一郎  
ナトリウム利尿ペプチド発現制御機構解明による心血管病治療標的の同定  
第 17 回日本心血管内分泌代謝学会総会 2013.11.22-23. 大阪
  5. 中川靖章、錦見俊雄、桑原宏一郎、保野慎治、木下秀之、栗原佳宏、中尾一泰、山田千夏、上嶋健治、中尾一和  
維持血液透析患者における血中 B 型(脳性)ナトリウム利尿ペプチド前駆体についての検討  
第 17 回日本心血管内分泌代謝学会総会 2013.11.22-23. 大阪
  6. 中川靖章、錦見俊雄、桑原宏一郎、保野慎治、木下秀之、栗原佳宏、中尾一泰、山田千夏、上嶋健治、中尾一和  
維持血液透析患者における proBNP につ

- いての検討  
第 17 回日本心不全学会学術集会  
2013.11.28-30.埼玉
7. 中川靖章, 錦見俊雄, 桑原宏一郎, 保野慎治, 木下秀之, 栞原佳宏, 中尾一泰, 山田千夏, 上嶋健治, 中尾一和  
透析患者における血中 N 端 proBNP の糖鎖修飾と測定系への影響について  
第 2 回 臨床高血圧フォーラム 2013 年 5 月 25 日 ~ 26 日 東京
  8. 木下秀之, 桑原宏一郎, 清中茂樹, 森泰生, 赤木達, 中村一文, 栞原佳宏, 中川靖章, 錦見俊雄, 中尾一和  
肺動脈性肺高血圧症に対する新規治療標的としての TRPC3/6 阻害効果の検討  
第 2 回 日本肺循環学会学術集会  
2013.6.22-23 東京
  9. Kuwahara K, Nakao K  
Myocardin-related transcription factor-A plays a pivotal role in vascular remodeling  
第 45 回 日本動脈硬化学会  
2013.7.18-19. 東京
  10. 中川靖章, 錦見俊雄, 桑原宏一郎, 保野慎治, 木下秀之, 栞原佳宏, 中尾一泰, 山田千夏, 上嶋健治, 中尾一和  
透析患者における血中 B 型 (脳性) ナトリウム利尿ペプチド前駆体 proBNP についての検討  
第 61 回心臓病学会 2013. 9.20-22 熊本
  11. 桑原宏一郎  
ナトリウム利尿ペプチド発現制御機構解明による心血管病治療標的の同定  
第 17 回日本心血管内分泌代謝学会総会  
2013.11.22-23. 大阪
  12. 中川靖章, 錦見俊雄, 桑原宏一郎, 保野慎治, 木下秀之, 栞原佳宏, 中尾一泰, 山田千夏, 上嶋健治, 中尾一和  
維持血液透析患者における血中 B 型 (脳性) ナトリウム利尿ペプチド前駆体についての検討  
第 17 回日本心血管内分泌代謝学会総会  
2013.11.22-23. 大阪
  13. 中川靖章, 錦見俊雄, 桑原宏一郎, 保野慎治, 木下秀之, 栞原佳宏, 中尾一泰, 山田千夏, 上嶋健治, 中尾一和  
維持血液透析患者における proBNP についての検討  
第 17 回日本心不全学会学術集会  
2013.11.28-30.埼玉
  14. Yasuaki Nakagawa, Toshio Nishikimi, Koichiro Kuwahara, Yoshihiro Kuwabara, Hideyuki Kinoshita, Makoto Takano, Satoru Usami, Kazuhiro Nakao, Takeya Minami, Yuko Yamada, Chinatsu Yamada, Junko Shibata, Kenji Ueshima and Kazuwa Nakao.  
Glycosylation of plasma N-terminal proBNP and its effect on NT-proBNP assay in hemodialysis patients  
第 77 回日本循環器学会学術総会  
2013.3.15-17. 横浜

15. Koichiro Kuwahara, Kazuwa Nakao (Meet the Experts)  
Translational Research of Natriuretic Peptide in Cardiovascular Disease  
The 76th Annual Scientific Meeting of The Japanese Circulation Society March 16-18 2012, Fukuoka International Congress Center, Fukuoka, Japan
16. Hideyuki Kinoshita, Koichiro Kuwahara, Shigeki Kiyonaka, Yasuo Mori, Junko Shibata, Chinatsu Yamada, Takeya Minami, Kazuhiro Nakao, Yoshihiro Kuwabara, Shinji Yasuno, Satoru Usami, Yasuaki Nakagawa, Toshio Nishikimi, Kenji Ueshima, Kazuwa Nakao  
TRPC3/6 Ion Channels as Potentially Novel Therapeutic Targets against Pulmonary Arterial Hypertension  
The 76th Annual Scientific Meeting of The Japanese Circulation Society March 16-18 2012, Fukuoka International Congress Center, Fukuoka, Japan
17. 桑原宏一郎・木下秀之・栞原佳宏・中川靖章・南 丈也・山田千夏・柴田純子・宇佐美覚・錦見俊雄・中尾一和  
BNP 遺伝子発現調節領域における serum response factor 応答領域の新たな同定とその心筋細胞肥大反応における意義  
第 15 回日本心血管内分泌学会、2011 年 11 月 25-26 日、大阪

#### 国際学会

1. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K, Yasuno S, Kinoshita H, Kuwabara Y, Yamada C, Nakao K, Ueshima K, Nakao K  
Effect of hemodialysis on precursor proBNP and glycosylated NT-proBNP in end-stage renal disease patients  
European Society of Cardiology 2013 (ESC 2013) 2013/8/31-9/4 Amsterdam, Netherland
2. Kinoshita H, Kuwahara K, Nishida M, Kurose H, Kiyonaka S, Mori Y, Yamada C, Kuwabara Y, Yasuno S, Nakagawa Y, Nishikimi T, Ueshima K, Nakao K  
Blockade of TRPC6 is a Novel Therapeutic Approach Against Pathological Cardiac Remodeling  
International Conference on Endothelin ET-13 2013, 9.8-11. Tokyo
3. Nishikimi T, Nakagawa Y, Minamino N, Ikeda M, Ishimitsu T, Yamada C, Nakao K, Minami T, Kuwabara Y, Kinoshita H, Kangawa K, Kuwahara K, Nakao K  
O-glycosylated Pro B-type Natriuretic Peptide is Cleaved intracellularly By Furin in Ventricular Myocytes and Atrial Myocytes : Importance of the Distance Between the O-glycosylation Sites and Cleaved Sites

- AHA Scientific Sessions 2013  
2013.11.16-20. Dallas, USA
4. Koichiro Kuwahara, Kazuwa Nakao  
Molecular mechanisms underlying  
cardioprotective effects of natriuretic  
peptide.  
The 7th Oulu Symposium, 2012.8 30-9.2,  
Oulu, Finland
  5. Hideyuki Kinoshita, Koichiro Kuwahara,  
Motohiro Nishida, Hitoshi Kurose, Shigeki  
Kiyonaka, Yasuo Mori, Yoshihiro  
Kuwabara, Yasuaki Nakagawa,  
Kenji Ueshima, Kazuwa Nakao  
Blockade of TRPC6/3 is a Novel  
Therapeutic Approach for  
Preventing Pathological Cardiac  
Hypertrophy  
European Society of Cardiology  
Congress2011 Aug27-31. Paris, France

〔図書〕(計4件)

1. **ガイドライン外来診療 2014** (日経メ  
ディカル開発)  
(編集) 泉 孝英 2014年4月1日 第  
14版  
「心不全」の項執筆担 p455-460  
桑原宏一郎、木村剛
2. **変貌する心不全診療** (南江堂) 2013.3  
(編集) 伊藤浩  
「甲状腺機能障害」の項執筆担当  
中川靖章、桑原宏一郎
3. **心不全診療Q & A エキスパート 106  
人からの回答** (中外医学社) 2012.9  
「15 心不全悪化時にβ遮断薬を中止  
したほうがよいですか?」  
「16 心不全悪化時に利尿薬の反応が  
悪くなるのはなぜですか?」  
「17 急性心不全の治療ではヘパリン  
投与は必要ですか?」  
の項執筆。P205-20 桑原宏一郎
4. **最新内分泌代謝学(診断と治療社)**2013.3  
(編集主幹) 中尾一和  
「心不全と内分泌代謝学」の項の執筆担  
当 p274 - 277  
桑原宏一郎

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況 (計0件)

名称：

発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔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・大学院医学研究科・講師  
研究者番号：30402887

(2)研究分担者

錦見俊雄 (NISHIKIMI, Toshio)  
京都大学・大学院医学研究科・准教授  
研究者番号：80291946

中川靖章 (NAKAGAWA, Yasuaki)  
京都大学・大学院医学研究科・助教  
研究者番号：70452357

木下秀之 (KINOSHITA, hideyuki)  
京都大学・大学院医学研究科・助教  
研究者番号：30467477

(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)  
独立行政法人国立循環器病研究センター・分子生物学部・室長  
研究者番号：30202724

森泰生 (MORI, yasuo)  
京都大学・工学研究科・教授  
研究者番号：80212265

西田基弘 (NISHIDA, motohiro)  
九州大学・薬学研究科・准教授  
研究者番号：90342641