

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591055

研究課題名(和文)メタボリック症候群を基盤とする非虚血性慢性心不全の病態解明と疾患概念の確立

研究課題名(英文)Metabolic Cardiomyopathy: Disease Entity and Pathophysiology

研究代表者

木原 康樹(Kihara, Yasuki)

広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・教授

研究者番号：40214853

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はメタボリック症候群に合併する非虚血性心不全の本態が「脂質過剰に起因する心筋ミトコンドリア代謝異常である」との仮説を臨床的に検討するとともに、経カテーテル的に得た心筋生検標本における遺伝子発現と免疫組織学的検索により直接の証明を試み、新たな疾患概念としての「メタボリック心筋症」を検証した。冠動脈造影検査にて冠動脈疾患を否定された低左心機能患者をメタボリック症候群の有無で分類しつつエントリーを継続している。同患者群において心筋生検標本よりDNAを抽出しミトコンドリア関連遺伝子発現を中心に検索を進めている。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to establish a new disease entity “metabolic cardiomyopathy” among non-ischemic heart-failure patients who suffered from the metabolic syndrome. We hypothesized that metabolic abnormalities in cardiomyocyte mitochondria may be the fundamental pathophysiology, where the master switch of mitochondria function by endonuclease/PCG-1 could be epigenetically modulated by such as a HDAC3. The patients' specimen were obtained by trans-catheter myocardial biopsy, and the analyses are under the process.

研究分野：循環器

キーワード：循環器・高血圧 シグナル伝達 心筋代謝 メタボリック症候群 ミトコンドリア

1. 研究開始当初の背景

【特定健診導入後もわが国のメタボリック症候群対象者は減少していない】

肥満をベースとした心血管リスク保因者の増加に対処するため国策として平成20年度より特定健診が実施された。その成果が期待される場所であるが、政府の食育白書(平成23年度)によれば、効果としての肥満率低下は30歳代男性(就労年齢前半)において若干認められるものの、それ以外の年齢の男性あるいは女性においてはあきらかでなく、むしろ更なる肥満増加の持続が示唆されている。久山町疫学研究からも同様な報告がなされている。肥満の形成に社会的経済的背景が強く関与していることは言うまでもなく、個人に対する健康注意喚起や身体活動の励行指導だけでは肥満を抑制することが容易ではないことが想像される。一方、一旦肥満を経験した個人がその後さまざまな努力にも拘わらず肥満から抜け出しにくい身体形質を獲得している可能性も指摘されている。しかしながら、その実態や機序は不明である。

【メタボリック症候群を背景とする非虚血性心不全患者が増加している】

われわれは多列CTを用いた心臓イメージングや非侵襲的冠動脈造影法を用いて、メタボリック症候群の根幹をなす内臓脂肪蓄積と冠動脈石灰化(Atherothrombosis 2010)、不安定冠動脈プラーク形成(JACC 2011)、心臓周囲脂質(Int J Cardiol 2011)、石灰化と長期予後(Circ J 2011)、プラーク形成とアディポサイトカインとの関係(JACC, in press)などの検討を通して、内臓脂肪蓄積が冠動脈病変を形成する機序を明らかにするとともに、急性心筋梗塞発症を予知予防する臨床手法の開発を行ってきた。とりわけ冠動脈石灰化や不安定冠動脈プラークの形成はどちらも、高血圧、脂質異常、耐糖能異常など冠リスク因子を正規化しても内臓脂肪蓄積と一次的な相関関係を有していることを示し(JACC 2011)、それを介在する液性因子としては、高分子アディポネクチン血中濃度低下が最も疑わしいことを推定した(JACC, 2012)。

一方、比較的若年にもかかわらず心不全を発症し入院してくる男性が著しく増加している。それらは一様に高度な肥満を呈しているが、必ずしも心不全の発症原因として虚血(冠動脈病変)を指摘できないことにも気づいた。広島市内基幹病院にて2008年から2010年度までの3年間について後向きに集計を行ったところ、該当する525症例において虚血性心不全が62%であったのに対して残り38%は非虚血性心不全であり、拡張型心筋症あるいは頻拍誘発性心筋症と診断されていた。これらの知見は、Met-CHF研究(Circ J 2010)とも合致しており、メタボリック症候群あるいは内臓肥満の標的器官には冠動脈など血管系のみならず心筋組織も含まれて

いると考えられることより、「メタボリック心筋症」が新たな疾患概念として提起された。

2. 研究の目的

メタボリック症候群(内臓肥満)に合併したうっ血性心不全患者の入院が増加しており、65歳以下男性では心不全入院全体の7割近くを占めている。それら患者の2/3は虚血性心不全であるが残りの1/3は非虚血性であり、後者における心筋傷害の原因は不明である。

本研究はメタボリック症候群に合併する非虚血性心不全の本態が、「脂質過剰に起因する心筋ミトコンドリア代謝異常である」との仮説をSPECTやMRSを用いて臨床的に検討するとともに、経力テレル的に得た心筋生検標本における遺伝子発現と免疫組織学的検索により直接の証明を試み、新たな疾患概念としての「メタボリック心筋症」を検証する。

3. 研究の方法

1) 対象患者

65歳以下の男性でうっ血性心不全のため初回入院した患者を対象とする。冠動脈造影検査にて冠動脈疾患が否定された者をメタボリック症候群(日本動脈硬化学会等による診断基準2005年に拠る)の有無により、Met群とNo-Met群に分類する。対象患者をリクルートするため広島市内基幹病院が研究に参画する。研究に同意の得られた患者は広島大学病院循環器内科に転院し、インフォームドコンセントと文書による同意を確認の後検討を行う。各群20名を目標とする。

2) 臨床検査

123I-MIBG心筋SPECTによる脂肪酸代謝: 123I-MIBG(Fiji Film RI Pharma, 111MBq)は心筋細胞内に能動的に取り込まれる脂肪酸アナログであり、その動態は動物モデルや虚血性心疾患患者において広く研究されてきている。心筋細胞内がミトコンドリア脂肪酸代謝障害に陥り、トリグリセライド(TG)など脂質の過剰供給にあればそのUptakeは遅延・減少しBack diffusionは逆に増加する(Eur J Nucl Med, 2005)。ドプタミン負荷前後で撮像を行い、脂肪酸代謝リザーブを測定する。ガンマカメラ(QCA-9300A/UI)は既存のものが使用できる。

MR Spectroscopyによる心筋脂肪酸代謝: 単位心筋当たりのクレアチニン(Cr)量とTG量を定量的に把握するため、1.5T-MRS(GPFLEX GE Medical)を用いる。心電図同期にて収縮末期像を得る。心室中隔に2x2x2mmのボクセルを設定しCr(chemical shift, 3.0ppm)とTG(1.4ppm)のPRESS spectrumを取得し算出する(J Cardiac Fail, 2010)。No-Met群ではCrが減少しそれに比例してTGも減少しているが、Met群ではCrの減少が示されず、かえってTGが増加していることが推定される。

心臓エコー検査による左室形態の定量的評価：左心室の形状、左室重量、spherical index, asynergy index をそれぞれ測定する。左室駆出率 (EF) を低容量ドブタミン負荷前後で測定する。Cr 心筋含量に比例して Met 群では No-Met 群より良好なドブタミン負荷時の EF 増加が推定される。

心臓カテーテル検査による血行動態評価と心内膜下心筋生検：右心カテーテル検査を施行し、心拍出量、一回拍出量、肺動脈楔入圧を測定する。続いて右内頸静脈より 7Fr 生検用カテーテルを挿入し、右室中隔壁より心内膜下心筋標本を得る。

3) 心筋生検標本を用いた組織学的・分子生物学的検討

心筋生検標本の半分は、OCT コンパウンドに包埋し液体窒素にて凍結保存、その後の免疫染色と組織学的検討に用いる。残りの半分は AGPC 法 (ISOGEN) を用いて total RNA の抽出を行い、更に Doligotex-dT30 で poly(A)RNA を精製し RT-PCR 解析に供する。

メタボリック症候群と心筋傷害・心不全を結ぶミトコンドリア遺伝子制御異常心筋細胞における ATP 産生はミトコンドリア (Mit) における脂肪酸代謝に依存しているが、Mit に対する上流制御と脂質過剰との関係について、本年発表された 2 つの独立した遺伝子改変モデル動物を用いた研究の結果を総合して以下に示す。1 つのモデルは Endog が従来云われてきたカスパーゼ非依存のアポトーシスのシグナルだけでなく、Mit のマスタースイッチである ERR- /PCG-1 シグナルを受けて Mit DNA 転写を直接制御していることを示し、Endog を KO すると脂肪蓄積を伴う心筋細胞肥大と心不全を呈した (McDermott-Roe, Nature 2011)。もう 1 つのモデルは HDAC3-/- を心臓特異的に発現させると、通常食餌では正常発育し異常を呈さないが、高脂質食餌に切り替えると心肥大・心不全を急速に発病することを示した (Sun, JBC 2011)。両者の共通項は、Mit 代謝障害と高血圧非依存性左室肥大・心不全である。

心筋標本における遺伝子発現検索

得られた mRNA を用いて RT-PCR 法により、以下の遺伝子群の発現状況を Met 群と No-Met 群で比較検討する。Hdac3, Ppar α , Ppar β , Ppar γ , Pcg1a, Err α , Endog, Cpt-1b, ATP synthase family, Cox15, Cox19, Ucp2, Ucp3, G6pdx, Me3, Pdk1, Pfkfb1, Ehhadh, Cpt1b, Acads, Acad8, Crot, Peci, Acss1, Acs15, Acot2, Agpat9, Akr1b10, Dgat1, Gyk, ALDH2, NADH dehydrogenase family, ANP, BNP, MHC β , HSP90, p38。

心筋標本組織における免疫染色検査

HE 染色、Masson 染色、Oil Red O 染色により心筋変性、線維化、脂肪沈着を観察する。共焦点レーザー顕微鏡にてヘキスト核染色下に WGA にて細胞周囲膜を、Mitotracker (Molecular Probe) にて Mit を各々染色し、心筋細胞面積と Mit 面積を測定する。必要に

より電子顕微鏡を用いて、Mit の構造変化を詳細に観察する。

症例数を増やししながら、上記臨床検査所見と分子生物学的・組織免疫学的検討を進める。上図の如き HDAC3 と Mit マスタースイッチ抑制・Mit 代謝障害、さらには脂質沈着と心肥大・心不全との直線の関係が臨床症例においても示唆されれば、脂質依存性に HDAC3 の抑制が生じる機序として、HDAC3 の SNP が関与していないかどうかについて末梢血白血球より得た genomic DNA (QIAGEN) を使用して HDAC3 coding region を Go Taq-PCR 増幅後、ABI PRISM310 Genetic Analyzer にて mutation/polymorphism 解析を追加する。

4. 研究成果

【メタボリック症候群を背景とする非虚血性心不全患者の臨床像】

広島市内 7 基幹病院 (広島市立安佐市民病院、広島市立広島市民病院、広島赤十字・原爆病院、土谷総合病院、J A 広島総合病院、県立広島病院、広島鉄道病院) および広島大学病院における 2008 年から 2010 年度までの 3 年間について後向きに集計した。年齢 65 歳以下の男性でうっ血性心不全のために初回入院した患者 786 例のうち、525 例 (68%) がメタボリック症候群であった。そのうち 326 例 (62%) が有意冠動脈病変を有する虚血性心不全であったが、199 例 (38%) では心不全を説明する冠動脈病変を認めなかった。非メタボリック症候群心不全患者 261 例と比較すると、年齢はより若い傾向にあり (52 歳 vs. 58 歳)、BMI は高値 (28.2 vs. 24.7) であったが、高血圧、高 LDL 血症、糖尿病、喫煙、CKD の合併には差を認めなかった。むしろこれら合併症の程度は非虚血性メタボリック症候群心不全患者において軽微である傾向が示され、糖尿病性心筋傷害や高血圧性心不全など既存の概念では説明が困難であった。一方、左室肥大と心房細動については、メタボリック症候群の方が有意に高率であり、高血圧によらない左室肥大の進行が背景因子として想像された。RAS 系阻害薬や遮断薬に対する短期的反応は比較的良好であった。

広島地域における初回入院心不全患者 (男性、65 歳以下)



従来肥満者に生じる心不全については様々な神経体液性因子活性ネットワークの介在により概念的説明がなされてきたが、科学的根拠は必ずしも明確ではなく、我々のデータとも相容れない。それに対して最近発表された2つの遺伝子改変動物モデルの成果は共にミトコンドリアマスタースイッチ (ERR-PCG-1 とその制御を受ける EndonucleaseG) の異常と脂質過剰下におけるミトコンドリア代謝異常、その結果としての心肥大/心不全との関係をより明確に説明していると思われる。従って、ミトコンドリアマスタースイッチ異常とそれに伴うエネルギー代謝障害がヒトにおける「メタボリック心筋症」の機序であり、拡張型心筋症とは異なる病態に基づいているとの仮説を以下の方法により検証しつつある。これにより新たな疾患概念を提唱する。

1) 65歳以下で発症した男性新規非虚血性心不全患者をメタボリック症候群合併例 (Met群) と非合併群 (No-Met群) に分類する。2) SPECT と MRS を用いて各群の心筋代謝リザーブを測定し、その差異を検定する。

3) 経カテーテル的に心筋生検を施行し、免疫染色により心筋細胞内ミトコンドリア含量と形態異常を定量する。

4) 心筋生検標本から得たDNAを対象にミトコンドリア関連遺伝子、アポトーシス関連遺伝子、ROS 関連遺伝子、炎症関連遺伝子、エピジェネティック関連遺伝子を網羅的に検索し、両群の差異を遺伝子レベルで確定する。現在それら分子学的研究が進行中である。

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 119 件)

1. Ikenaga H, Kurisu S, Ishibashi K, Dohi Y, Fukuda Y, Kihara Y. Slow-flow phenomenon after Paclitaxel-coated balloon angioplasty: findings from optical coherence tomography and coronary angiography. JACC Cardiovasc Interv. 2015 Apr 20;8(4):e59-62. 査読：有
2. Maruhashi T, Noma K, Fujimura N, Kajikawa M, Matsumoto T, Hidaka T, Nakashima A, Kihara Y, Liao JK, Higashi Y. Exogenous nitric oxide inhibits Rho-associated kinase activity in patients with angina pectoris: a randomized controlled trial. Hypertens Res. 2015 Mar 5. [Epub ahead of print] 査読：有
3. Matsumoto T, Oki K, Kajikawa M, Nakashima A, Maruhashi T, Iwamoto Y, Iwamoto A, Oda N, Hidaka T, Kihara Y, Kohno N, Chayama K, Goto C, Aibara Y,

Noma K, Liao JK, Higashi Y. Effect of aldosterone-producing adenoma on endothelial function and Rho-associated kinase activity in patients with primary aldosteronism. Hypertension. 2015 Apr;65(4):841-8. 査読：有

4. Kajikawa M, Nakashima A, Fujimura N, Maruhashi T, Iwamoto Y, Iwamoto A, Matsumoto T, Oda N, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Aibara Y, Noma K, Takeuchi M, Matsui T, Yamagishi S, Higashi Y. Ratio of serum levels of AGEs to soluble form of RAGE is a predictor of endothelial function. Diabetes Care. 2015 Jan;38(1):119-25. 査読：有
5. Maruhashi T, Noma K, Iwamoto Y, Iwamoto A, Oda N, Kajikawa M, Matsumoto T, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Nakashima A, Goto C, Liao JK, Higashi Y. Critical role of exogenous nitric oxide in ROCK activity in vascular smooth muscle cells. PLoS One. 2014 Oct 3;9(10):e109017. 査読：有
6. Yamamoto H, Kitagawa T, Kihara Y. Clinical implications of the coronary artery calcium score in Japanese patients. J Atheroscler Thromb. 2014 ;21(11):1101-8. Epub 2014 Sep 26. 査読：有
7. Ishida M, Ishida T, Tashiro S, Uchida H, Sakai C, Hironobe N, Miura K, Hashimoto Y, Arihiro K, Chayama K, Kihara Y, Yoshizumi M. Smoking cessation reverses DNA double-strand breaks in human mononuclear cells. PLoS One. 2014 Aug 5;9(8):e103993. 査読：有
8. Maruhashi T, Nakashima A, Matsumoto T, Oda N, Iwamoto Y, Iwamoto A, Kajikawa M, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Noma K, Higashi Y. Relationship between nitroglycerine-induced vasodilation and clinical severity of peripheral artery disease. Atherosclerosis. 2014 Jul;235(1):65-70. 査読：有
9. Yamamoto H, Awai K, Kuribayashi S, Kihara Y; PREDICT Investigators. Rationale and design of the PREDICT (Plaque Registration and Evaluation Detected In Computed Tomography) registry. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2014 Mar-Apr;8(2):90-6. 査読：有

10. Kajikawa M, Noma K, Maruhashi T, Mikami S, Iwamoto Y, Iwamoto A, Matsumoto T, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Nakashima A, Goto C, Liao JK, Higashi Y. Rho-associated kinase activity is a predictor of cardiovascular outcomes. *Hypertension*. 2014 Apr;63(4):856-64. 査読 : 有
11. Kurisu S, Iwasaki T, Ikenaga H, Watanabe N, Higaki T, Shimonaga T, Ishibashi K, Mitsuba N, Dohi Y, Kihara Y. Influence of left ventricular geometry on thallium-201 gated single-photon emission tomographic findings in patients with known or suspected coronary artery disease. *Ann Nucl Med*. 2014 Feb;28(2):120-7. doi: 10.1007/s12149-013-0786-5. 査読 : 有
12. Maruhashi T, Nakashima A, Soga J, Fujimura N, Idei N, Mikami S, Iwamoto Y, Kajikawa M, Matsumoto T, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Noma K, Tomiyama H, Takase B, Yamashina A, Higashi Y. Hyperuricemia is independently associated with endothelial dysfunction in postmenopausal women but not in premenopausal women. *BMJ Open*. 2013 Nov 8;3(11):e003659. 査読 : 有
13. Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, Idei N, Mikami S, Iwamoto Y, Kajikawa M, Matsumoto T, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Noma K, Nakashima A, Goto C, Tomiyama H, Takase B, Yamashina A, Higashi Y. Relationship between flow-mediated vasodilation and cardiovascular risk factors in a large community-based study. *Heart*. 2013 Dec;99(24):1837-42. 査読 : 有
14. Kagawa E, Dote K, Kihara Y. Percutaneous coronary intervention for postcardiac arrest syndrome. *Curr Opin Cardiol*. 2013 Nov;28(6):689-94. 査読 : 有
15. Utsunomiya H, Yamamoto H, Kitagawa T, Kunita E, Urabe Y, Tsushima H, Hidaka T, Awai K, Kihara Y. Incremental prognostic value of cardiac computed tomography angiography in asymptomatic aortic stenosis: significance of aortic valve calcium score. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 15;168(6):5205-11. 査読 : 有
16. Idei N, Ukawa T, Kajikawa M, Iwamoto Y, Fujimura N, Maruhashi T, Mikami S, Matsumoto T, Kihara Y, Chayama K, Noma K, Nakashima A, Takayanagi T, Morimoto H, Tsuji T, Higashi Y. A novel noninvasive and simple method for assessment of endothelial function: enclosed zone flow-mediated vasodilation (ezFMD) using an oscillation amplitude measurement. *Atherosclerosis*. 2013 Aug;229(2):324-30. 査読 : 有
17. Kagawa E, Dote K, Kihara Y. Letter by Kagawa et al regarding article, "hypothermia in comatose survivors from out-of-hospital cardiac arrest: pilot trial comparing 2 levels of target temperature". *Circulation*. 2013 Jul 23;128(4):e55. 査読 : 有
18. Mikami S, Nakashima A, Nakagawa K, Maruhashi T, Iwamoto Y, Kajikawa M, Matsumoto T, Kihara Y, Chayama K, Noma K, Ochi M, Nishimura M, Tsuji K, Kato Y, Goto C, Higashi Y. Autologous bone-marrow mesenchymal stem cell implantation and endothelial function in a rabbit ischemic limb model. *PLoS One*. 2013 Jul 4;8(7):e67739. 査読 : 有
19. Yamamoto H, Kitagawa T, Ohashi N, Utsunomiya H, Kunita E, Oka T, Urabe Y, Tsushima H, Awai K, Kihara Y. Noncalcified atherosclerotic lesions with vulnerable characteristics detected by coronary CT angiography and future coronary events. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2013 May-Jun;7(3):192-9. 査読 : 有
20. Kurisu S, Shimonaga T, Iwasaki T, Mitsuba N, Ishibashi K, Dohi Y, Kihara Y. Mean platelet volume in patients with primary aldosteronism and its relation to left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 3;168(3):3143-4. 査読 : 有
21. Nakano Y, Chayama K, Ochi H, Toshishige M, Hayashida Y, Miki D, Hayes CN, Suzuki H, Tokuyama T, Oda N, Suenari K, Uchimura-Makita Y, Kajihara K, Sairaku A, Motoda C, Fujiwara M, Watanabe Y, Yoshida Y, Ohkubo K, Watanabe I, Nogami A, Hasegawa K, Watanabe H, Endo N, Aiba T, Shimizu W, Ohno S, Horie M, Arihiro K, Tashiro S, Makita N, Kihara Y. A nonsynonymous polymorphism in semaphorin 3A as a risk factor for human unexplained cardiac arrest with

- documented ventricular fibrillation. PLoS Genet. 2013 Apr;9(4):e1003364. 査読：有
22. Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, Idei N, Mikami S, Iwamoto Y, Kajikawa M, Matsumoto T, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Noma K, Nakashima A, Goto C, Higashi Y. Nitroglycerine-induced vasodilation for assessment of vascular function: a comparison with flow-mediated vasodilation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013 Jun;33(6):1401-8. 査読：有
23. Kihara Y. Statin therapy in chronic heart failure: frog prince or bare frog? Circ J. 2013;77(4):895-7. Epub 2013 Mar 15. PubMed PMID: 23502989. 査読：有
24. Kurisu S, Kihara Y. Tako-tsubo cardiomyopathy: clinical presentation and underlying mechanism. J Cardiol. 2012 Dec;60(6):429-37. 査読：有
25. Urabe Y, Fujii T, Kurushima S, Tsujiyama S, Kihara Y. Pigs-in-a-blanket coronary arteries: a case of immunoglobulin G4-related coronary periarteritis assessed by computed tomography coronary angiography, intravascular ultrasound, and positron emission tomography. Circ Cardiovasc Imaging. 2012 Sep 1;5(5):685-7. 査読：有
26. Yamazato R, Yamamoto H, Tadehara F, Teragawa H, Kurisu S, Dohi Y, Ishibashi K, Kunita E, Utsunomiya H, Oka T, Kihara Y. Association between aortic valve calcification and myocardial ischemia, especially in asymptomatic patients. J Nucl Med. 2012 Aug;53(8):1216-21. 査読：有
27. Lin YJ, Suenari K, Lo MT, Lin C, Hsieh WH, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Cheng CC, Kihara Y, Chao TF, Hartono B, Wu TJ, Lin WS, Hsu KH, Kibos AS, Huang NE, Chen A. Novel assessment of temporal variation in fractionated electrograms using histogram analysis of local fractionation interval in patients with persistent atrial fibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012 Oct;5(5):949-56. 査読：有
28. Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, Idei N, Mikami S, Iwamoto Y, Kajikawa M, Matsumoto T, Kihara Y, Chayama K, Noma K, Nakashima A, Tomiyama H, Takase B, Yamashina A, Higashi Y.

Hyperbilirubinemia, augmentation of endothelial function, and decrease in oxidative stress in Gilbert syndrome. Circulation. 2012 Jul 31;126(5):598-603. 査読：有

〔学会発表〕(計 56 件)

1. Kajikawa M, Matsumoto T, Iwamoto Y, Maruhashi T, Mikami S, Noma K, Kihara Y, Higashi Y. A Novel Noninvasive and Simple Method for Assessment of Endothelial Function: Enclosed Zone Flow-Mediated Vasodilation Using an Oscillation Amplitude Measurement. The 85th Scientific Sessions of the American Heart Association 2012 Nov 3, Los Angeles, USA

〔図書〕(計 58 件)

1. 木原康樹. 海外文献紹介, 心臓の miRNA が MED13 を介して個体のエネルギー代謝を制御している. Angiol Front. Vol. 11, No.3, P84(260)-86(262). 2012/9.
2. 木原康樹. 高齢化社会の医療問題解決の鍵となる動脈硬化性疾患予防を見据えた報告相次ぐ-MetS 特定健診・保健指導 5 年目を迎えた研究集会. MEDICAMENT NEWS. 第 2138 号, P26.2 013/10.
3. 木原康樹. 慢性心不全の病態を理解する: 医療チームの一員としてのソノグラフィであるために. 超音波検査. Vol.38, No.5, P558-559.2013/10.
4. 木原康樹. 心不全のチーム医療(解説). 心臓. Vol.46, No.8, P1185-1186. 2014/8.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木原 康樹 (KIHARA Yasuki)
 広島大学・大学院医歯薬保健学研究所・教授
 研究者番号: 4 0 2 1 4 8 5 3

(2) 研究分担者 なし

()

(3) 連携研究者 なし

()