

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 31 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461075

研究課題名(和文)心不全をターゲットとしたバイオマーカーへのマイクロRNAの応用

研究課題名(英文)Plasma microRNAs as a new generation of biomarker for developing heart failure

研究代表者

井澤 英夫(Hideo, Izawa)

藤田保健衛生大学・医学部・教授

研究者番号：80402569

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)：我が国では約100万人以上もの人が心不全に罹患し、医療費の約30%が心血管疾患の治療に用いられている。心不全やその基礎心疾患として本邦に多い心筋疾患(心筋症)を早期に診断し治療を開始すれば心不全の進行を抑制することが可能である。そのためには血液検査で心不全や心筋症を診断できる血液バイオマーカーの発見が重要である。最近、マイクロRNA(miRNA)がバイオマーカーとしても有用であることが報告された。私たちは今回の研究で心不全の診断に有用な可能性がある1個のmiRNAを同定した。同様に二次性心筋症の一種である心サルコイドーシスの診断に有用な可能性のある40個のmiRNAを同定した。

研究成果の概要(英文)：Heart failure remains a major and growing public health problem in aging society like Japan. More than one million Japanese have suffered from heart failure, and almost 30% of the medical costs have been used in the treatment of cardiovascular disease. Cardiomyopathy including dilated cardiomyopathy (DCM) are among the most common underlying heart failure in Japan. It is therefore important that patients with cardiomyopathy who are refractory to standard medical treatment be placed under strict management as early as possible. Micro RNAs (miRNAs) are single stranded and short noncoding RNAs, generated from endogenous transcripts, and miRNAs are suggested to have important roles in a variety of physiological and pathological processes. Recently, circulating miRNAs has shown great promise as novel biomarkers for cardiovascular disease. In this study, we showed that the expression level of a miRNA was significantly increased in patients with DCM.

研究分野：循環器内科、心不全、心筋症、心臓リハビリテーション

キーワード：循環器 心不全 マイクロRNA バイオマーカー

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 我が国では約 100 万人以上の方が心不全に罹患し、医療費の約 30%が心血管疾患の治療に用いられている。今後、世界に類を見ない少子高齢化を迎える我が国では、心不全罹患者数の増加とそれに伴う医療費の爆発的な増加が予想され早急な対応が必要である。そのためには、心不全の発症進展を抑制することと、心不全に陥っている症例の運動耐容能を改善して入院回数を減らすことが重要である。約 20 年前にアンジオテンシン変換酵素阻害薬によって心不全の予後は改善されることが明らかにされ、その後ベータ遮断薬を追加することでさらに予後を改善することが明らかとなり、心不全の長期予後は劇的に改善された。アンジオテンシン変換酵素阻害薬やベータ遮断薬は、過剰な神経体液性因子の抑制により長期予後改善効果を発揮することも明らかとなってきた。しかし、このような新しい時代の心不全治療にもかかわらず、薬物治療にても心不全が悪化する症例は数多く存在する。そのため、従来から新しい薬理作用ターゲット分子探索を目的とした心不全の病態解明研究が分子生物学的レベルで活発に行われているが、心不全治療に新たなパラダイムシフトを起こす治療ターゲットは未だ発見されていない。

(2) 近年、タンパク質をコードしない non-coding RNA (ncRNA) がにわかに脚光を浴び始めている。ncRNA の一種であるマイクロ RNA (miRNA) はそれ自身が遺伝子の最終産物であり、機能性高分子として働き、遺伝子の発現調節に関わる重要な RNA 分子であることが次第に明らかになりつつある。miRNA は細胞の発生や分化、細胞の初期化に関与していることが報告され、疾患の原因としてタンパク質の異常のみならず miRNA の異常も視野に入れる必要性が認識されつつある。循環器領域においては、動物実験で miR-1 や miR-133 は心肥大に対して抑制的に働く一方で、miR-23、miR-24、miR-199 等は心肥大を促進することが報告されている。また、miR-29 や miR-133 が心筋線維化に抑制的に働くことも報告されている。私たちも、科学研究費補助金(2009-2011 年度)の支援の下、14 例の慢性心不全患者(全例が拡張型心筋症)から得た心筋生検標本の一部の解析により、重症不全心筋では miR-10、miR-300、miR-302、miR-323、miR-422 が異常発現していることを報告した (J Cardiol. 2011; 57: 338-344)。さらに私たちは、8 例の拡張型心筋症の症例から得た心筋生検標本の一部のマイクロアレイを用いた解析により、7 種類の miRNA が有意に ( $p < 0.01$ ) 心筋線維化に関与している可能性があることを認めるとともに、別の 14 例の拡張型心筋症の症例から得た心筋生検標本の一部を定量的 RT-PCR により解析した結果、心筋線維化の程度が進行している症例では miRNA-1, miRNA-23, miRNA-210,

miRNA-624 のレベルが、心筋線維化の程度が進行していない症例と比較して有意に ( $p < 0.05$ ) 小であることを見いだした (AHA 2011)。心筋線維化の進行に基づき心不全の重症度を分類して、心不全の進展に關与する miRNA を初めて報告した。このように、不全心の病態に關与する miRNA を探索し、その機能異常による生体応答を総合的に把握することは、心不全の病態解明および心不全治療に新たなパラダイムシフトを起こす治療ターゲット同定に直結する重要な課題であると考えられる。

(3) 最近、miRNA がバイオマーカーとしても有用であることが報告され始めている。血清中の miR-141 が前立腺ガンのマーカーとして有用であること等、miRNA の悪性腫瘍をターゲットとしたバイオマーカーへの応用が模索されている。しかしながら、miRNA の心不全をターゲットとしたバイオマーカーへの有用性を検証した報告は極めて少ない。私たちは心不全の主要な原因疾患である心筋梗塞の感受性遺伝子を世界で初めて網羅的大規模関連解析を行い同定した (N Engl J Med 2002)。また、高血圧やリスクファクターの感受性遺伝子についても同定した (Hypertension 2003, Diabetologia 2009, Eur J Hum Genet 2011)。これら心筋梗塞や非虚血性的高血圧性不全心、拡張型心筋症では、心筋収縮・拡張障害の機序として、心筋細胞内  $Ca^{2+}$  調節の異常や心筋線維化が深く関わっていることも我々は心筋生検標本の解析を基に明らかにしてきた (Circulation 1997, 1999, 2001, 2004, 2005; J Am Coll Cardiol 1996, 2001, 2002, 2003, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010; Eur Heart J 2003, 2008, 2009; Heart 2008, 2010 等)。また、アンジオテンシン受容体拮抗薬やミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の心不全に対する有用性について報告した (Circulation 2005, J Cardiovasc Pharmacol 2009, Heart Vessels 2012)。以上の現状をふまえ、私たちは、これまでの研究で同定した収縮障害や心筋線維化の進展に關連する miRNA を複数同定した優位性、先進性を応用して、心不全診断にパラダイムシフトを起こす新しい血液バイオマーカーとしての miRNA の有用性を確立することを目的に本研究計画を立案するに至った。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、心不全の症例を対象に (1) 末梢静脈血液中で上記 miRNA が上昇していることを同定し、心不全診断の新しいバイオマーカーとしての miRNA の有用性を確立すること、 (2) 収縮障害や心筋線維化等の重症度と血液中 miRNA 発現レベルとの関連を検討することで、心不全の重症度診断の有用性を確立すること、である。

### 3. 研究の方法

(1) 特発性拡張型心筋症 (DCM) に関連する血清中 miRNA の網羅的探索:

心不全症状 (New York Heart Association (NYHA) クラス II 度) を有して精査治療目的で入院した DCM 患者 11 例と健常対照者 3 例を対象とした。拡張型心筋症の診断は Ejection Fraction (EF) が 50% 以下で、冠動脈造影で冠動脈疾患を認めず、心エコー等にて弁膜疾患や二次性心筋症を否定した症例とした。

血液検査により脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、血中カテコラミン濃度を測定した。また、心エコー検査を施行した。さらに心臓カテーテル検査にて左室拡張末期圧 (EDP) を、左室造影に左室駆出率を測定した。

末梢静脈から採血した血液 20mL の内の 8mL は miRNA 測定のため遠心分離後、直ちに冷凍保存した。採取した血液 8mL を直ちに遠心分離して、血清を -80 °C にて冷凍保存する。下記手順にて保存血清における miRNA 発現プロファイリングを網羅的に行った。

miRNA のラベリング: ラベリングによるハイブリダイゼーションの障害なく、それぞれの miRNA から最大のシグナルを得られるようにすべての miRNA の 3' 末端に 20-50 塩基の核酸を付加した。付加された 3' テールには通常の塩基とアミン修飾された塩基が混在し、アミン修飾した miRNA に蛍光色素を付加した。

ハイブリダイゼーション: 1896 種類のヒト miRNA、1141 種類のマウス miRNA、679 種類のラット miRNA を含む 3100 種類の miRNA をターゲットにしたプローブをスポットしたアレイ (EXIQON 社製 miRCURY LNA microRNA Array) を用いた。ループが負荷されたプローブを用いることで、成熟 miRNA のみを特異的に検出できた。

スキャンニング・データ解析:

GenePix4000B にて読み取り画像ファイルを作成し、解析ソフトウェアにより各スポットの発現強度を数値化した。

(2) DCM に関連する血清中 miRNA の定量的解析:

DCM 20 例と健常対照 5 例を対象に miRNA 測定のため末梢静脈から血液 8mL を採血した。上記(1)のマイクロアレイによる血清中 miRNA 発現プロファイリングにより DCM との関連が同定された 9 種類の miRNA の中で解析可能であった 8 種類の miRNA (miRNA-489, miRNA-496, miRNA-3156-3p, miRNA-4721, miRNA-4781-5p, miRNA-5010-5p, miRNA-5088-3p, miRNA-8052) と病的な心筋での異常発現が従来報告されている 3 種類の miRNA (miRNA-1, miRNA-134, miRNA423-5p) に関する血清中の発現レベルを定量的 RT-PCR 法により評価した。

(3) 心サルコイドーシスに関連する血清中

miRNA の網羅的探索:

慢性心不全の原因となる心サルコイドーシス 5 例と健常対照者 3 例を対象に miRNA 測定のため末梢静脈から血液 8mL を採血した。389 種類の血清中 miRNA 発現レベルをマイクロアレイを用いて網羅的にプロファイリングした。

本研究プロトコルは藤田保健衛生大学医学部倫理委員会による承認を得た後、各症例から文書による同意を得て行った。

### 4. 研究成果

(1) 特発性拡張型心筋症 (DCM) に関連する血清中 miRNA の網羅的探索:

DCM 11 例の中で高度な腎障害がなく、解析可能な心臓超音波検査画像が得られた 6 例 (53.5 ± 13.5 歳) と健常対照者 3 例 (53.7 ± 6.0 歳) について解析した。心臓超音波検査から計測した DCM 群の左室拡張末期径 = 69 ± 14mm、左室駆出率 = 30 ± 7%、組織ドプラ法にて計測した E/e' = 15.5 ± 10.4 であった。また、血漿中のノルアドレナリン濃度は健常対照群と比較して DCM 群で有意に ( $p < 0.05$ ) 上昇し (615 ± 179 vs. 350 ± 116 pg/ml)、アルドステロン濃度は有意に低下していた (79.9 ± 31.2 vs. 124.3 ± 8.2 pg/ml)。マイクロアレイを用いた網羅的プロファイリングの結果、健常対照群と比較して DCM 群の血液中で  $p < 0.05$  の有意水準で異常発現している 44 種類の miRNA を同定した。さらに、これ異常発現している 44 種類の miRNA の中で 9 種類の miRNA は  $p < 0.01$  の有意水準でも異常発現していた。

(2) DCM に関連する血清中 miRNA の定量的解析:

次に私たちは DCM 20 症例と健常対照 5 例を対象に上記(1)で DCM との関連が示唆された 9 種類の miRNA の中で解析可能であった 8 種類の miRNA (miRNA-489, miRNA-496, miRNA-3156-3p, miRNA-4721, miRNA-4781-5p, miRNA-5010-5p, miRNA-5088-3p, miRNA-8052) と病的な心筋での異常発現が従来報告されている 3 種類の miRNA (miRNA-1, miRNA-134, miRNA423-5p) に関する血清中の発現レベルを定量的 RT-PCR 法により評価した。DCM 群と健常対照群との間に年齢や性別に差は認めなかった。DCM 群では左室ポンプ機能が低下し (EF=37.0%)、左室拡張機能も低下 (E/e' =13.2) していた。また、血漿ノルアドレナリン濃度が上昇 (292.8pg/ml) していたが、心筋繊維化の血液バイオマーカーである ICTP、MMP=3、アルドステロンそれぞれの血液中濃度は健常対照群と差はなかった。定量的 RT-PCR 法 (CT 法) により解析した結果、1 種類の miRNA (miRNA=489) 発現が健常対照群と比較して有意に ( $p < 0.05$ ) 上昇していた。

(3) 心サルコイドーシスに関連する血清中 miRNA の網羅的探索 :

心臓サルコイドーシス 5 例と健常対照 3 例に対して血液を採取してマイクロアレイを用いて網羅的プロファイリングを実施した。その結果、心サルコイドーシスでは健常対照群と比較して 200 種類の血液中 miRNA が有意に ( $p < 0.01$ ) 異常発現していた。これら 200 種類の miRNA の中で 13 種類の miRNA が強力に (ratio >4) 発現が低下して、27 種類の miRNA 発現が上昇していた。

以上の結果から、私たちは DCM の診断的血液バイオマーカーの候補となる 1 種類の miRNA を同定した。また二次生心筋症の一種である心サルコイドーシスについても 27 種類の miRNA が診断的血液バイオマーカーの候補としてスクリーニングすることに成功した。

今回、私たちは世界で初めて、DCM および心サルコイドーシスに関連する miRNA を同定することに成功した。超高齢化社会を迎える我が国では侵襲が少ない診断的血液バイオマーカーの開発が喫緊の課題であることから、今回の研究結果は心不全医療へ大いに寄与する結果と考える。心不全の病因解明や、新たな分子治療ターゲットの同定にも結びつくものと考ええる。

#### 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 11 件)

1. Kamada T, Hayashi M, Fujiwara W, Yoshikawa D, Mukaide D, Sugishita Y, Yoshinaga M, Itoh T, Yokoi H, Ishii J, Watanabe E, Ozaki Y, Izawa H. Antihypertensive efficacy and safety of the angiotensin receptor blocker azilsartan in elderly patients with hypertension. *Drug Chem Toxicol*. 2016 May 5:1-5. [Epub ahead of print]. (査読有)  
DOI:10.1080/01480545.2016.1188301
2. Izumi Y, Hayashi M, Morimoto R, Cheng XW, Wu H, Ishii H, Yasuda Y, Yoshikawa D, Izawa H, Matsuo S, Oiso Y, Murohara T. Impact of circulating cathepsin K on the coronary calcification and the clinical outcome in chronic kidney disease patients. *Heart Vessels*. 2016 Jan;31(1):6-14. (査読有)  
DOI:10.1007/s00380-014-0570-z
3. Yoshinaga M, Yoshikawa D, Ishii H, Hirashiki A, Okumura T, Kubota A, Sakai S, Harada K, Somura F, Mizuno T, Fujiwara W, Yokoi H, Hayashi M, Ishii J, Ozaki Y, Murohara T, Yoshida Y, Amano T, Izawa H. Clinical Characteristics and Long-Term Outcomes of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Int Heart J*. 2015;56(4):415-20. (査読有)  
DOI: 10.1536/ihj.14-418
4. Tagaya M, Yoshikawa D, Sugishita Y, Yamauchi F, Ito T, Kamada T, Yoshinaga M, Mukaide D, Fujiwara W, Yokoi H, Hayashi M, Watanabe E, Ishii J, Ozaki Y, Izawa H. Prescription patterns of oral anticoagulants for patients with non-valvular atrial fibrillation: experience at a Japanese single institution. *Heart Vessels*. 2015 May 29. [Epub ahead of print] (査読有)  
PMID: 26022376
5. Kamada T, Hayashi M, Yokoi H, Fujiwara W, Yoshikawa D, Mukaide D, Sugishita Y, Yoshinaga M, Ito T, Ozaki Y, Izawa H. Takotsubo cardiomyopathy with involvement of delayed-onset rhabdomyolysis and acute kidney injury after rosuvastatin treatment. *Intern Med* 2015; 54: 31-35. (査読有)  
DOI:10.2169/internalmedicine.54.3239
6. Ishii J, Takahashi H, Kitagawa F, Kuno A, Okuyama R, Kawai H, Muramatsu T, Naruse H, Motoyama S, Matsui S, Hasegawa M, Aoyama T, Kamoi D, Kasuga H, Izawa H, Ozaki Y, Yuzawa Y. Multimarker approach to risk stratification for long-term mortality in patients on chronic hemodialysis. *Circ J*. 2015 Feb 25;79(3):656-63. (査読有)  
DOI: 10.1253/circj.CJ-14-0915
7. Nakatochi M, Ichihara S, Yamamoto K, Ohnaka K, Kato Y, Yokota S, Hirashiki A, Naruse K, Asano H, Izawa H, Matsubara T, Yokota M. Epigenome-wide association study suggests that SNPs in the promoter region of RETN influence plasma resistin level via effects on DNA methylation at neighboring sites. *Diabetologia*. 2015 Dec;58(12):2781-90. (査読有)  
DOI: 10.1007/s00125-015-3763-9
8. Izawa H, Amano T. Plasma microRNA-100 as a biomarker of coronary plaque vulnerability -a new generation of biomarker for developing acute coronary syndrome-. *Circ J*. 2015 Jan 23;79(2):303-4. (査読有)  
DOI:10.1253/circj.CJ-14-1295
9. Ichihara S, Yamamoto K, Asano H, Nakatochi M, Sukegawa M, Ichihara G, Izawa H, Hirashiki A, Takatsu F, Umeda H, Iwase M, Inagaki H, Hirayama H, Sone T, Nishigaki K, Minatoguchi S, Cho MC, Jang Y, Kim HS, Park JE, Tada-Oikawa S,

- Kitajima H, Matsubara T, Sunagawa K, Shimokawa H, Kimura A, Lee JY, Murohara T, Inoue I, Yokota M. Identification of a glutamic acid repeat polymorphism of ALMS1 as a novel genetic risk marker for early-onset myocardial infarction by genome-wide linkage analysis. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013 Dec;6(6):569-78. (査読有)  
DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.111.000027
10. Fujiwara W, Izawa H, Ukai G, Yokoi H, Mukaide D, Kinoshita K, Morimoto S, Ishii J, Ozaki Y, Nomura M. Low dose of hydrochlorothiazide, in combination with angiotensin receptor blocker, reduces blood pressure effectively without adverse effect on glucose and lipid profiles. *Heart Vessels*. 2013 May;28(3):316-22. (査読有)  
DOI: 10.1007/s00380-012-0246-5
11. Mukaide D, Tabata T, Kinoshita K, Yokoi H, Fujiwara W, Inami O, Sugishita Y, Ukai G, Yoshinaga M, Kamada T, Nomura M, Izawa H. Role of the left atrial function on the pseudonormalization of the transmitral flow velocity pattern evaluated by two-dimensional tissue tracking technique. *J Cardiol*. 2013 May;61(5):365-71. (査読有)  
DOI:10.1016/j.jjcc.2013.01.007

[学会発表](計 10 件)

1. Matsui S, Ishii J, Okuyama R, Takahashi H, Kawai H, Muramatsu T, Yamada A, Motoyama S, Naruse H, Hayashi M, Izawa H, Ozaki Y. Combined Assessment of Acute Kidney Injury and Increased Plasma Concentration of D-dimer Is Useful for Evaluating 1-year Mortality in Patients Hospitalized to Coronary Care Units. Scientific Sessions 2015, American Heart Association. 2015 年 11 月 7 日、オランダ (米国)
2. Matsui S, Ishii J, Okuyama R, Takahashi H, Kawai H, Muramatsu T, Yamada A, Motoyama S, Naruse H, Hayashi M, Izawa H, Ozaki Y. Combined Assessment of High-Sensitive Troponin I and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels Improves the Prediction of Cardiovascular Event in Outpatients With Hypertension. Scientific Sessions 2015, American Heart Association. 2015 年 11 月 7 日、オランダ (米国)
3. Naruse H, Ishii J, Okuyama R, Ohta M, Kawai H, Okumura M, Muramatsu T, Hayashi M, Matsui S, Motoyama S, Izawa H, Ozaki Y. Prognostic Value of Combined Assessment of Oxidized Lipoprotein (a) and Estimated Glomerular Filtration Rate in Patients Undergoing Elective Coronary Angiography for Suspected Coronary Artery Disease. Scientific Sessions 2015, American Heart Association. 2015 年 11 月 7 日、オランダ (米国)
4. Takehiro Ito, Daiji Yoshikawa, Mutsuharu Hayashi, Wakaya Fujiwara, Daisuke Mukaide, Yoshinori Sugishita, Toyooki Murohara, Junichi Ishii, Yukio Ozaki, Hideo Izawa. Predictors for In-hospital Clinical Outcome in Patients Prescribed Tolvaptan for Their Worsening Heart Failure. 第 79 回日本循環器学会学術集会, 2015 年 4 月 24 日、大阪国際会議場 (大阪市)
5. Yoshinori Sugishita, Daiji Yoshikawa, Takehiro Ito, Tomohito Kamada, Masataka Yoshinaga, Daisuke Mukaide, Wakaya Fujiwara, Hiroatsu Yokoi, Mutsuharu Hayashi, Toyooki Murohara, Yukio Ozaki, Hideo Izawa. Inhibitory Factors for a Prescription of Novel Oral Anti-Coagulant Agents for Non-Valvular Atrial Fibrillation: An Analysis from the 'Real World'. 第 79 回日本循環器学会学術集会, 2015 年 4 月 24 日、大阪国際会議場 (大阪市)
6. Daiji Yoshikawa, Hideki Ishii, Susumu Suzuki, Kyosuke Takeshita, Mutsuharu Hayashi, Hideo Izawa, Yukio Ozaki, Toyooki Murohara. Plasma Indoxyl Sulfate Levels Predict Long-term Clinical Outcomes in Patients with Coronary Artery Disease. 第 79 回日本循環器学会学術集会, 2015 年 4 月 24 日、大阪国際会議場 (大阪市)
7. Tousei Hashimoto, Junichi Ishii, Ryunosuke Okuyama, Hiroyuki Naruse, Yoshihisa Mori, Shigeru Matsui, Hideo Izawa, Yukio Ozaki. Combination of Admission Urinary Albumin and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Improves Prediction of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized to CCUs. 第 79 回日本循環器学会学術集会, 2015 年 4 月 24 日、大阪国際会議場 (大阪市)
8. Ryunosuke Okuyama, Junichi Ishii, Tousei Hashimoto, Hideki Kawai, Takashi Muramatsu, Hiroyuki Naruse, Shigeru Matsui, Sadako Motoyama, Yoshihisa Mori, Hideo Izawa, Yukio Ozaki. Combined Assessment of Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and NT-proBNP on Admission Improves Prediction of Mortality in Patients Hospitalized to CCUs. 第 79 回日本循環器学会学術集会, 2015 年 4 月

- 24日、大阪国際会議場（大阪市）
9. Shigeru Matsui, Junichi Ishii, Ryunosuke Okuyama, Masanori Okuyama, Tousei Hashimoto, Hideki Kawai, Takashi Muramatsu, Hiroyuki Naruse, Yoshihisa Mori, Sadako Motoyama, Hideo Izawa, Yukio Ozaki. Combined Assessment of High-Sensitive Troponin I and NT-proBNP Improves Prediction of Future Admission for Heart Failure Outpatients with Hypertension. 第79回日本循環器学会学術集会, 2015年4月24日、大阪国際会議場（大阪市）
10. 井澤英夫、河野裕治、粥川知子、青柳陽一郎、才藤栄一、吉川大治、藤原稚也、山田純生. 心不全の長期予後と心臓リハビリテーション. 第21回日本心臓リハビリテーション学会学術集会, 2015年7月18日、福岡国際会議場（福岡市）

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

井澤 英夫 (IZAWA Hideo)  
藤田保健衛生大学・医学部・教授  
研究者番号：80402569

### (2) 研究分担者

尾崎 行男 (OZAKI Yukio)  
藤田保健衛生大学・医学部・教授  
研究者番号：50298569

横井 博厚 (YOKOI Hiroatsu)  
藤田保健衛生大学・医学部・講師  
研究者番号：20644876

藤原 稚也 (FUJIWARA Wakaya)  
藤田保健衛生大学・医学部・講師  
研究者番号：60644870