

平成 21 年 5 月 18 日現在

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2007～2008

課題番号：19209012

研究課題名（和文） 日本人の病的血管リモデリングに関する分子病理学的研究

研究課題名（英文） Moleculo-pathological Study on Vascular Remodeling in Japanese

研究代表者

居石 克夫 (SUEISHI KATSUO)

九州大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：70108710

研究成果の概要：

久山町コホート研究の対象症例を含めた日本人剖検例を用いて、我国の動脈硬化症を中心にした血管病の病理学的特徴を検討し、虚血臓器の転帰を決定する要因として側副血管再生が重要であるが、動脈硬化は局所の病的新生血管形成により促進されることを明らかにした。また欧米の動脈硬化とは質的な相対的相違があることが示唆された。現在、動脈硬化による下肢虚血に対して新規の遺伝子治療を九州大学病院で実施、継続している。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	20,300,000	6,090,000	26,390,000
2008年度	18,500,000	5,550,000	24,050,000
年度			
年度			
年度			
総計	38,800,000	11,640,000	50,440,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

キーワード：動脈硬化、血管新生、川崎病、可溶性 Tie-2、色素上皮細胞由来因子 (PEDF)、PKC アイソフォーム、podoplanin、遺伝子治療

## 1. 研究開始当初の背景

生理的血管の構築と機能制御は、胎生期ならびに成熟個体において、血管を構成する細胞群が種々の要因による時間的・空間的調和のもとに動的に相互作用しつつ維持されている。この血管構築における恒常性の破綻は病的血管リモデリング(動脈硬化症とその合併病変(臓器・下肢虚血、大動脈瘤など)、血栓症や糖尿病性血管病変、血行再建術後再狭窄、腫瘍性血管新生など)を招来し、我国の死因として重要な心血管病の基礎病態となっている。従って、

病的血管リモデリングの基礎病態の解明と新規診断、治療、予防法の確立は医学的、社会的急務である。また近年ゲノム・プロテオミクスの研究成果から、心血管病の遺伝子診断・治療が検討されているが、とくに多因子病としての心血管病における遺伝子多型の病因論的意義や遺伝子導入ベクター、標的遺伝子など解決すべき多くの問題を残している。

申請者らは、これまでの久山町研究における病理学的ならびにゲノム疫学研究により心筋梗塞、脳梗塞発症の危険因子の解

析とともに脳梗塞発症に関連する候補遺伝子を同定してきた。また遺伝子導入法を駆使した解析結果から血管リモデリングの恒常性の維持とその破綻の時・空間的分子機構並びに新規の破綻制御法に関する極めて有用な知見を集積してきた。加えて、現在極めて応用性の高い新規遺伝子導入ベクターの開発を終えてFGF-2遺伝子搭載センダイウイルスベクター (SeV-FGF-2) による遺伝子治療のトランスレショナルリサーチ (phase I+IIa) を九州大学病院で開始し、病的血管リモデリングの病態解明により得られたEBMに基づいたさらなる新規診断・治療戦略の確立を目指すべく本研究を計画した。

## 2. 研究の目的ならびに

### 3. 研究の方法

本研究では、以下の研究により得られた成果を基に日本人の個別心血管病に対する臨床応用、とくに新規治療、予防法を確立することを目的として以下の研究を遂行した。

1. 血管リモデリングの恒常性維持に関する分子生物学的研究: 1) 血管内皮・平滑筋前駆 (幹) 細胞の血管新生への関与機構の解明、2) 側副血行路発達に関する分子生物学的検討、3) 内皮・周皮 (平滑筋) 細胞の時・空間的相互反応に関する分子生物学的検討

2. 血管リモデリング破綻に関する分子病態学的研究: 1) 日本人動脈硬化の病理学的特徴に関する久山町研究、2) 生活習慣病における病的血管新生の分子病理学的研究、3) 臓器・組織虚血と側副血行路発達に関する分子病態の検討

### 4. 研究成果

本研究の主な研究実績を以下に列記する。

1. 血管形態・機能の恒常性維持に関する分子生物学的研究: 1) Ang-1/Tie-2 連関には、ADAM とともに MMP-14 により産生される可溶性 Tie-2 が負の制御因子として関与していること、また 2) PMA ならびに炎症性サイトカイン TNF- $\alpha$  は MMP-14 発現を亢進させ、一方 PKC $\epsilon$  はその発現を抑制することが明らかとなった。従って、可溶性 Tie-2 は Ang-2 とともに生理的血管新生開始因子の一つであることが示唆された。3) 増殖性糖尿病網膜症を含めた血管新生病の組織液ならびに血中可溶性 Tie-2 の濃度が増加していることから、これら血管新生病の病勢診断のみならず新規治療法の標的分子となることが示唆された。4) 久山町の分子疫学的研究により脳梗塞発症関連遺伝子であることを明らかにした PKC $\eta$  ならびに apelin 受容体 (APJ) のマウス下肢虚血モデルにおける発現には時間的

特性があることが明らかとなった。さらに in vitro の検討から、5) 内皮細胞の PKC $\eta$  発現は、PDGF-B 発現と正の相関を示した。このことから PKC $\eta$  発現は、血管新生を促進し、動脈硬化局所ではその進展に、一方、虚血組織ではその回復に寄与するという血管新生を介してその機能の多面性を示している可能性が示唆された。6) 網膜色素上皮由来因子 (PEDF) の AIF 活性化抑制作用が、複数の遺伝的網膜色素変性マウスモデルにおける治療的効果に関与していた。この事実から、PEDF を用いたヒト網膜色素変性症に対する新規治療法の標的分子の一つとして注目し、現在、具体的治療法の確立に向けた研究を継続している。

2. 病的血管リモデリングに関する病態解析: 1) 日本人冠動脈硬化の特徴として久山町研究における冠動脈の病理疫学的研究から、血圧、コレステロール、肥満、糖尿病がアテローム硬化の危険因子として抽出された。また、男性では血圧、コレステロール、糖尿病が、女性では血圧、肥満が危険因子になるなど、男女間で代謝性の因子に差が認められた。興味深いのは、いずれの調査においても喫煙が冠動脈硬化の危険因子にならなかったことである。2) 加えて糖尿病とメタボリック症候群は、日本人冠動脈硬化の危険因子として重要であるとともに糖尿病症例の粥腫のマクロファージが主として発現しているヘムオキシゲナーゼ-1 が局所の血管新生を促進して動脈硬化の進展に関与している可能性が示唆された。3) ヒト PKC $\eta$  ならびに APJ の遺伝子多型によるこれらの活性発現亢進が日本人脳梗塞発症の危険因子の一つであることを明らかにした。その病態学的意義を解析すると、免疫組織化学的に PKC $\eta$  発現は内皮細胞 (EC) とマクロファージに、また APJ 発現は平滑筋細胞に顕著であった。さらに、病的新生血管の EC には両因子の発現が認められたことから、両者は病的血管新生に関与する可能性が示唆された。4) ヒト肺扁平上皮癌の免疫組織化学的検討より、癌細胞の podoplanin 発現低下はリンパ節転移と有意に相関していた。さらに、5) podoplanin 遺伝子発現操作癌細胞を用いた癌移植動物転移モデルにおいて、podoplanin 発現は腫瘍細胞のリンパ管新生の主な惹起因子の一つである VEGF-C 発現と負の相関を示し、その発現亢進は腫瘍内リンパ管新生ならびにリンパ節転移を抑制した。このことから podoplanin は腫瘍のリンパ行性転移の制御因子の一つであることが明らかとなった。6) 急性期川崎病症例の解析から、血中 Nod-1、-2 リガンドが増加しており、その値は疾患病勢と相関することを明らかにした。そこで Nod-1、-2 リガンドのマウス投与による血管炎の発症を検討した結果、両因子の同時投与

により新規川崎病動物モデルの作製に成功した。このことは本症発生に Nod-1、-2 リガンドが関与していること、さらに川崎病は多感染因子が関与して発症するヒト多感染寄生体病の一つであることを明らかにした。現在、これら因子の冠動脈炎と大動脈起始部炎の発生機構を催炎ならびに免疫賦活機構の両面から検討し、本症の病態、さらに新規の診断法、治療法、予防に関わる具体的研究を遂行中である。

3. 生体内遺伝子導入法の開発とその臨床応用: 1) ヒト虚血下肢に対する SeV ベクターを用いた FGF-2 遺伝子治療の安全性と効果に関する臨床研究を九州大学病院にて継続中であり、投与された 9 症例には重大な合併症は無く、今後効果判定に向けた症例の蓄積が進められる予定である。また、2) SIV-PEDF によるヒト網膜色素変性症の遺伝子治療法の確立に関する研究課題が九州大学倫理委員会で承認された。現在、総合科学審査会「遺伝子治療部門」の審査を受けるべく作業を進めている。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 24 件)

1. Nakashima Y, Kiyohara Y, Doi Y, Kubo M, Iida M, Sueishi K: Risk factors for coronary atherosclerosis in a general Japanese population: The Hisayama study. *Pathol Res Pract* (in press) 査読有
2. Koga J, Matoba T, Egashira K, Kubo M, Miyagawa M, Iwata E, Sueishi K, Shibuya M, Sunagawa K: Soluble Flt-1 gene transfer ameliorates neointima formation after wire injury in flt-1 tyrosine kinase deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29, 2009 (in press) 査読有
3. Tatsuta K, Tanaka S, Tajiri T, Shibata S, Komaru A, Ueda Y, Inoue M, Hasegawa M, Suita S, Sueishi K, Taguchi T, Yonemitsu Y: Complete elimination of established neuroblastoma by synergistic action of  $\gamma$ -irradiation and DCs treated with rSeV expressing interferon- $\gamma$  gene. *Gene Ther* 16: 240-251, 2009 査読有
4. Song J, Sumiyoshi S, Nakashima Y, Doi Y, Iida M, Kiyohara Y, Sueishi K: Overexpression of heme oxygenase-1 in coronary atherosclerosis of Japanese. Autopsied with diabetes Mellitus: Hisayama Study. *Atherosclerosis* 202: 573-581, 2009 査読有
5. Murakami Y, Ikeda Y, Yonemitsu Y, Onimaru M, Nakagawa K, Kohno R, Miyazaki M, Hisatomi T, Nakamura M, Yabe T, Hasegawa M, Ishibashi T, Sueishi K: Inhibition of nuclear translocation of apoptosis-inducing factor is an essential mechanism of neuroprotective activity of pigment epithelium-derived factor in a rat model of retinal degeneration. *Am J Pathol* 173: 1326-1338, 2008 査読有
6. Fujii T, Onimaru M, Yonemitsu Y, Kuwano H, Sueishi K: Statins restore ischemic limb blood flow in diabetic microangiopathy via eNOS/NO upregulation but not via PDGF-BB expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294: H2785-H2791, 2008 査読有
7. Nakashima Y, Wight TN, Sueishi K: Early atherosclerosis humans: role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans. *Cardiovasc Res* 79: 14-23, 2008 査読有
8. Takeshita M, Koga T, Takayama K, Kouso H, Nishimura-Ikeda Y, Yoshino I, Maehara Y, Nakanishi Y, Sueishi K: *CHFR* expression is preferentially impaired in smoking-related squamous cell carcinoma of the lung, and the diminished expression significantly harms outcomes. *Int J Cancer* 123:1623-1630, 2008 査読有
9. Fujii T, Yonemitsu Y, Onimaru M, Inoue M, Hasegawa M, Kuwano H, Sueishi K: VEGF function for upregulation of endogenous P1GF expression during FGF-2-mediated therapeutic angiogenesis. *Atherosclerosis* 200(1): 51-57, 2008 査読有
10. Murakami Y, Ikeda Y, Yonemitsu Y, Tanaka S, Kondo H, Okano S, Kohno R, Miyazaki M, Inoue M, Hasegawa M, Ishibashi T, Sueishi K: Newly developed Sendai virus vector for retinal gene transfer: reduction of innate immune response via deletion of all envelope-related genes. *J Gene Med* 10: 165-176, 2008 査読有
11. Kubo M, Hata J, Doi Y, Tanizaki Y, Iida M, Kiyohara Y: Secular trends in the incidence of and risk factors for ischemic stroke and its subtypes in Japanese population. *Circulation* 118: 2672-2678, 2008 査読有
12. Unoki H, Takahashi A, Kawaguchi T, Hara K, Horikoshi M, Andersen G, Ng DP, Holmkvist J, Borch-Johnsen K,

- Jørgensen T, Sandbæk A, Lauritzen T, Hansen T, Nurbaya S, Tsunoda T, Kubo M, Babazono T, Hirose H, Hayashi M, Iwamoto Y, Kashiwagi A, Kaku K, Kawamori R, Tai ES, Pedersen O, Kamatani N, Kadowaki T, Kikkawa R, Nakamura Y, Maeda S. SNPs in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes in East Asian and European populations. *Nat Genet* 40:1098-1102, 2008 査読有
13. Arima H, Kubo M, Yonemoto K, Doi, Nimomiya T, Tanizaki Y, Hata J, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y: High-sensitive C-reactive protein and coronary heart disease in a general population of Japanese: the Hisayama study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:1385-1391, 2008 査読有
14. Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yonemoto K, Tanizaki Y, Rahman M, Arima H, Tsuruya K, Iida M, Kiyohara Y: Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* 38:2063-2069, 2008 査読有
15. Ninomiya T, Kiyohara Y, Tokuda Y, Doi Y, Arima H, Harada A, Ohashi Y, Ueshima H: Impact of kidney disease and blood pressure on the development of cardiovascular disease: an overview from the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. *Circulation* 118: 2694-2701, 2008 査読有
16. Doi Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Iwase M, Arima H, Hata J, Tanizaki Y, Iida M, Kiyohara Y: Fasting plasma glucose cutoff for diagnosis of diabetes in a Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 3425-3429, 2008 査読有
17. Hata J, Matsuda K, Ninomiya T, Yonemoto K, Matsushita T, Ohnishi Y, Saito S, Kitazono T, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara Y, Nakamura Y, Kubo M: Functional SNP in an Sp1-binding site of AGTRL1 gene is associated with susceptibility to brain infarction. *Hum Mol Genet* 16: 630-639, 2007 査読有
18. Yoshida K, Yonemitsu Y, Tanaka S, Yoshida S, Shibata S, Kondo H, Okano S, Ishikawa F, Akashi K, Inoue M, Hasegawa M, Sueishi K: *In vivo* repopulation of cytoplasmically gene transferred hematopoietic cells by temperature-sensitive mutant of recombinant Sendai viral vector. *Biochem Biophys Res Commun* 361: 811-816, 2007 査読有
19. Fujii T, Sumiyoshi S, Koga T, Nishizaka M, Matsukawa R, Kuwano H, Sueishi K: An autopsy case report of annuloaortic ectasia with cardiac tamponade ruptured from an aneurysm of the right Valsalva sinus. *Pathol Res Pract* 203: 671-675, 2007 査読有
20. Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yonemoto K, Tanizaki Y, Tsuruya K, Sueishi K, Tsuneyoshi M, Iida M, Kiyohara Y: Prehypertension increases the risk for renal arteriosclerosis in autopsies: The Hisayama Study. *J Am Soc Nephrol* 18: 2135-2142, 2007 査読有
21. Tanaka S, Yonemitsu Y, Yoshida K, Okano S, Kondo H, Inoue M, Hasegawa M, Masumoto K, Suita S, Taguchi T, Sueishi K: Impact of deletion of envelope-related genes of recombinant Sendai viruses on immune responses following pulmonary gene transfer of neonatal mice. *Gene Ther* 14: 1017-1028, 2007 査読有
22. Nakashima Y, Fujii H, Sumiyoshi S, Wight TN, Sueishi K: Early human atherosclerosis: Accumulation of lipid and proteoglycans in intimal thickening followed by macrophage infiltration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27(5): 1159-1165, 2007 査読有
23. Yoneyama Y, Ueda Y, Akutsu Y, Matunaga A, Shimada H, Kato T, Kubota-Akizawa M, Okano S, Shibata S, Sueishi K, Hasegawa M, Ochiai T, Yonemitsu Y: Development of immunostimulatory virotherapy using non-transmissible Sendai virus-activated dendritic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 355(1): 129-135, 2007 査読有
24. Kubo M, Hata J, Ninomiya T, Matsuda K, Yonemoto K, Nakano T, Matsushita T, Yamazaki K, Ohnishi Y, Saito S, Kitazono T, Ibayashi S, Sueishi K, Iida M, Nakamura Y, Kiyohara Y: A nonsynonymous SNP in *PRKCH* (protein kinase C ) increases the risk of cerebral infarction. *Nature Genetics* 39(2): 212-217, 2007 査読有

[学会発表](計29件)

1. Onimaru M, Murakami Y, Ikeda Y, Niizato H, Ishibashi T, Sueishi K. PKC-MMP-14 axis regulates endothelial soluble Tie-2 (sTie-2) production:

- involvement of sTie-2 in diabetes mellitus-associated vascular complications. 第 16 回日本血管生物医学学会. 2008.12.4. 金沢市
2. Okano S, Kondo H, Sueishi K. 腫瘍内活性化樹状細胞投与療法は T 細胞依存性腫瘍血管新生抑制効果を惹起する. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会. 2008.12.1. 京都市
  3. 鬼丸満穂. 可溶性 Tie-2(sTie-2)の産生機構と病態学的意義・PKC/MMP-14 連関の重要性と糖尿病関連病態への関与. 第 31 回日本血栓止血学会学術集会. 2008.11.22. 大阪市
  4. 鬼丸満穂、米満吉和、居石克夫. 血管再生の分子機構：内因性血管新生関連因子の時・空間的協調性. 第 54 回日本病理学会秋期特別総会. 2008.11.20. 松山市
  5. Kondo H, Okano S, Sueishi K. Assessment of antitumor immune response using allogeneic dendritic cells. 第 67 回日本癌学会学術総会. 2008.10.29. 名古屋市
  6. Okano S, Kondo H, Sueishi K. A pivotal role of CD4 T-cells(CD4) for long-lived memory CD8 T-cells(mCD8) in tumor immunotherapy. 第 67 回日本癌学会学術総会. 2008.10.29. 名古屋市
  7. 鬼丸満穂、村上祐介、池田康博、新里晴子、石橋達朗、居石克夫. 可溶性 Tie-2(sTie-2)の産生機構と病態学的意義・PKC/MMP-14 連関の重要性と糖尿病関連病態への関与. 第 49 回日本脈管学会総会. 2008.10.24. 東京都
  8. 鈴木華子、鬼丸満穂、中川和憲、中村誠司、居石克夫. 扁平上皮癌における Podoplanin の発現と癌リンパ管新生に関する病理学的検討. 第 49 回日本脈管学会総会. 2008.10.24. 東京都
  9. 岡野慎士、近藤晴彦、有松千絵、居石克夫. 樹状細胞(CD)療法における腫瘍血管新生抑制効果と T 細胞の役割に関する病理学的検討. 第 49 回日本脈管学会総会. 2008.10.24. 東京都
  10. 鬼丸満穂、村上祐介、池田康博、石橋達朗、居石克夫. 可溶性 Tie-2(sTie-2)の産生機構と病態学的意義・PKC/MMP-14 連関の重要性と糖尿病微小血管障害への関与. 第 13 回血管病理研究会. 2008.10.18. 東京都
  11. Onimaru M, Sueishi K. Metalloproteinase-mediated ectodomain shedding of Tie-2 modulates angiopoietin-1-dependent Tie-2 signaling in endothelial cells. 15th International Vascular Biology Meeting. 2008.6.3. Sydney, Australia
  12. 鬼丸満穂、居石克夫. Tie-2 の可溶性変換機構とそれに伴う Tie-2 関連シグナル修飾に関する分子病理学的検討. 第 97 回日本病理学会総会. 2008.5.17. 金沢市
  13. 岡野慎士、近藤晴彦、居石克夫. 腫瘍内活性化樹状細胞(DC)投与療法(ITADT)における腫瘍血管新生抑制効果と T 細胞の役割に関する病理学的検討. 第 97 回日本病理学会総会. 2008.5.16. 金沢市
  14. 鈴木華子、鬼丸満穂、中川和憲、中村誠司、居石克夫. 扁平上皮癌における Podoplanin の発現と癌リンパ管新生に関する病理学的検討. 第 97 回日本病理学会総会. 2008.5.16. 金沢市
  15. 村上祐介、鬼丸満穂、米満吉和、中川和憲、池田康博、中村誠、矢部武士、長谷川護、石橋達朗、居石克夫. 網膜変性モデル動物における pigment epithelium-derived factor (PEDF) の作用に関する病態学的検討. 第 97 回日本病理学会総会. 2008.5.16. 金沢市
  16. 西尾壽乗、鬼丸満穂、藤井浩、三浦典子、大野尚仁、高橋啓、鈴木和男、原寿郎、居石克夫. マウス CAWS 誘発冠動脈炎の発生における VEGF-A, TNF 病理学的意義に関する検討. 第 97 回日本病理学会総会. 2008.5.15. 金沢市
  17. Murakami Y, Ikeda Y, Yonemitsu Y, Onimaru M, Nakagawa K, Kohno R, Miyazaki M, Nakamura M, Yabe T, Inoue M, Hasegawa M, Ishibashi T, Sueishi K. Regulation of mitochondrial release of apoptosis-inducing factor is a mechanism for neuroprotective activity of pigment epithelium-derived factor in retinal degeneration. ARVO 2008 Annual Meeting(78 回). 2008.4.28. Fort Lauderdale, Florida, USA
  18. Sueishi K. Atherosclerosis and angiogenesis: double face of neovascularization in atherosclerotic intima vs collateral vessels in ischemic organs. Program of the JSPS Hematology Workshop "Thrombosis and Thalassemia in Asia". 2008.2.23. 福岡市
  19. 鬼丸満穂、居石克夫. Tie-2 の可溶性変換機構とそれに伴う Tie-2 関連シグナル修飾に関する分子病理学的検討. 第 15 回日本血管生物医学学会学術大会. 2007.11.29. 福岡市
  20. Okano S, Kondo H, Sueishi K. 樹状細胞を用いた腫瘍免疫療法における機能的に異なるメモリー CD8T 細胞産生のための CD4T 細胞の重要な役割. 第 37 回日本免

- 疫学会総会・学術集会. 2007.11.20. 東京都
21. 鬼丸満穂、居石克夫. Tie-2 の可溶型変換機構とそれに伴う Tie-2 関連シグナル修飾に関する分子病理学的検討. 第 30 回日本血栓止血学会学術集会. 2007.11.16. 志摩市
  22. 鬼丸満穂、居石克夫. Tie-2 の可溶型変換機構とそれに伴う Tie-2 関連シグナル修飾に関する分子病理学的検討. 第 48 回日本脈管学会総会. 2007.10.26. 松本市
  23. 西尾壽乗、鬼丸満穂、三浦典子、大野尚仁、高橋啓、鈴木和男、原寿郎、居石克夫. 抗 VEGF-A 抗体、抗 TNF 抗体投与によるマウス CAWS 惹起冠動脈炎の発症抑制効果に関する病理検討. 第 48 回日本脈管学会総会. 2007.10.25. 松本市
  24. 中島豊、住吉真治、トーマス ホワイト、居石克夫. ヒト早期粥状硬化の発生：肥厚内膜におけるプロテオグリカンとリポ蛋白の局在の関連、ならびにマクロファージの浸潤の機序に関する免疫組織化学的検討. 第 39 回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 2007.7.13. 大阪市
  25. 住吉真治、中島豊、土井康文、清原裕、飯田三雄、居石克夫. 久山町健診剖検例における冠動脈動脈硬化の病理組織学的研究：糖尿病および高血圧の病態学的意義. 第 39 回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 2007.7.13. 大阪市
  26. Fujii T, Yonemitsu Y, Onimaru M, Sueishi K. VEGF function for upregulation of endogenous PLGF expression during FGF-2-mediated therapeutic angiogenesis. XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis 第 21 回国際血栓止血学会. 2007.7.8. Geneva, Switzerland
  27. Onimaru M, Yonemitsu Y, Fujii T, Sueishi K. Role of angiopoietin(ANG)-1/Tie-2 signaling pathway for ANG-2 expression in vascular endothelial cells angiogenesis. XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis 第 21 回国際血栓止血学会. 2007.7.8. Geneva, Switzerland
  28. 居石克夫. 動脈硬化と血管新生. 第 8 回 Pharmaco-Hematology シンポジウム. 2007.6.7. 金沢市
  29. Murakami Y, Ikeda Y, Yonemitsu Y, Tanaka S, Okano S, Kohno R, Miyazaki M, Inoue M, Hasegawa M, Ishibashi T, Sueishi K. Newly developed Sendai virus vector for retinal gene

transfer: Reduction of innate immune response due to deletion of all envelop-related genes. ARVO 2007 Annual Meeting(77 回). 2007.5.7. Fort Lauderdale, Florida, USA

〔図書〕(計 1 件)

1. Sueishi K, Onimaru M, Nakashima Y: Atherosclerosis and angiogenesis: double face of neovascularization in atherosclerotic intima and collateral vessels in ischemic organs. In: Recent advances in thrombosis and hemostasis, eds: Tanaka K, Davie EW, Springer-Japan KK, Tokyo, pp.374-386, 2008

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

居石 克夫 (SUEISHI KATSUO)  
九州大学・大学院医学研究院・教授  
研究者番号：70108710

##### (2) 研究分担者

中川 和憲 (NAKAGAWA KAZUNORI)  
九州大学・大学院医学研究院・講師  
研究者番号：50217668

古賀 孝臣 (KOGA TAKAOMI)  
九州大学・大学病院・講師  
研究者番号：70380615

鬼丸 満穂 (ONIMARU MITSUHO)  
九州大学・大学院医学研究院・助教  
研究者番号：00380626

岡野 慎士 (OKANO SHINJI)  
九州大学・大学病院・医員  
研究者番号：10380429

##### (3) 連携研究者

飯田 三雄 (IIDA MITSUO)  
九州大学・大学院医学研究院・教授  
研究者番号：00127961

清原 裕 (KIYOHARA YUTAKA)  
九州大学・大学院医学研究院・教授  
研究者番号：80161602

久保 充明 (KUBO MITSUAKI)  
独立行政法人理化学研究所・遺伝子多型タイプニング研究所・支援チーム・グループディレクター  
研究者番号：30442958