

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目： 基盤研究 (C)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19590854
 研究課題名(和文) 血管石灰化における Gas6-Axl 経路を介した制御機構の
 解明と治療への応用
 研究課題名(英文) Vascular calcification by restoring Gas6-Axl survival pathway

研究代表者
 飯島 勝矢 (IIJIMA KATSUYA)
 東京大学・医学部附属病院・講師
 研究者番号：00334384

研究成果の概要：

2年間の検討において、下記について明らかにした。

(1) 心血管石灰化におけるアディポサイトカインの役割の解明 TNF- α は高リン刺激による血管平滑筋細胞石灰化を促進し、その機序はリン刺激によりアポトーシスが TNF- α で増加し、Gas6-Axl survival pathway が抑制されることによる。(2) 腎不全ラットモデルでの大動脈石灰化における新しい制御法・治療法の開発 大動脈におけるメンケベルグ型血管中膜石灰化モデル動物を作成した。水溶性スタチンおよびアンジオテンシン II タイプ1受容体阻害薬は大動脈石灰化を濃度依存的に抑制した。(3) 腎機能と大動脈石灰化の相関および心血管イベント発症に関する臨床的検討 胸部 X 線上の大動脈弓石灰化(AAC)の石灰化をグレード分類した。AAC グレードは、危険因子の重積により有意に増加した。(4) 血管石灰化における性ホルモンの作用 高リン刺激による血管平滑筋細胞石灰化は女性ホルモン・男性ホルモン投与により濃度依存的に抑制され、アポトーシスも抑制された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
19年度	2,200,000	660,000	2,860,000
20年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
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・循環器内科学

キーワード：血管石灰化、高リン血症、アポトーシス、Gas6-Axl

1. 研究開始当初の背景

日本の高齢人口はすでに 19.4% を超え世界一の長寿国であり、未曾有の高齢社会が到来している。この著しい高齢化により、動脈硬化を含む循環器疾患、骨粗鬆症、認知症など、高齢者の生命予後を規定し、QOL を低下させる老年疾患が激増しており、その対策は現在の医療の大きな課題である。種々の老年疾患の中でも循環器疾患は重要であるが、その成り立ちには加齢による心血管組織の石灰化が大きく関連している。高齢者の心臓弁膜症には僧帽弁や大動脈弁の石灰化により弁狭窄が起こり、心不全の原因となる。また、血管系は加齢に伴い、大動脈や筋性動脈

の伸展性が低下するが、この主因はこれらの血管組織の石灰化による硬化であり、高齢者に特徴的な収縮期高血圧を惹起する。さらに、血圧調節機能を障害し、高齢者における血圧変動の増加や起立性低血圧なども惹起する。実際に臨床においては、腎不全・糖尿病・高齢者などに見られる大動脈や中小動脈の「メンケベルグ型血管中膜石灰化」は多様な成因の関与で起こり、心血管イベント発症や大きな予後規定因子と位置づけられている。

近年の研究により、心血管組織の石灰化は動脈壁の変性・壊死過程で受動的に形成されるだけでなく、血管壁細胞、特に血管平滑筋細胞が様々な因子で能動的に石灰化するこ

と、石灰化は単なるカルシウム沈着ではなく、その部位に骨基質タンパクや骨代謝調節因子が存在することから、骨組織における骨化と類似のダイナミックな病態と想定されている。現時点で推測されている機序は、ナトリウム依存性リン共輸送体 (Na-dependent Phosphate Cotransporter: NPC) を介した血管壁構成細胞、特に血管平滑筋細胞の骨軟骨系細胞への分化・形質転換である。さらに、粥状硬化プラークの破綻が石灰化部位で起こりやすいこと、傷害された動脈はリモデリングによって修復されるが石灰化はその過程を阻害するなど、血管石灰化は粥状硬化の発症・進展に重要な要因である。

また、高脂血症治療薬のスタチン製剤の服用者は非服用者に比して冠状動脈石灰化や大動脈弁石灰化の程度が軽度であり、かつ進行が遅いという報告 (NEJM. 1998;1972-8, Circulation. 2004;1291-5) がある一方、スタチン製剤の介入試験で大動脈弁石灰化には明らかな抑制効果はないとする報告 (NEJM. 2005;352:2389-97) もあり、議論の余地は多い。これらを含め、血管石灰化の分子機序とその制御法に関する研究は、極めて重要であるにも関わらず、世界的に見てもほとんど進展していない。

2. 研究の目的

慢性腎不全患者によく見られる心血管組織石灰化の発症機序の一つとして、血清リン(P)値および血清カルシウム(Ca)値と血清リン値の積(Ca×P)の上昇が重要である。その点に注目し、我々は培養系におけるリン刺激による血管平滑筋細胞の石灰化誘導モデルを確立し、NPCを介したリンの細胞内輸送による血管平滑筋細胞の骨芽細胞様形質転換が機序の一つであることを確認した。

さらに、そのリン刺激で血管平滑筋細胞のアポトーシスが誘導され、アポトーシス小体へのカルシウム沈着を介して石灰化が進行することを新たに見出した。その機序として、ビタミン K 依存性分泌タンパクである Gas6 (growth arrest-specific gene6) とそのチロシンキナーゼ型受容体である Axl によって構築される「Gas6-Axl cell survival pathway」の抑制によることを報告している (Circ Res. 2006; 98:1024-31)。また、高脂血症治療薬のスタチン製剤は脂溶性・水溶性とも石灰化誘導で抑制された Gas6-Axl cell survival pathway を回復させ、平滑筋細胞石灰化を抑制することを解明した。

本研究では、「高リン血症により誘導される血管石灰化」に焦点を合わせ、培養血管平滑筋細胞石灰化モデル、血管石灰化動物モデル、臨床研究で、血管石灰化におけるアポトーシスとの関連性、中でも「Gas6-Axl cell survival pathway」の調節について検討し、心血管組織の石灰化の機序をさらに解明し、治療法の開発につなげることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 培養血管平滑筋細胞石灰化モデルを用いた石灰化関連因子の同定と制御法の探索

高リン刺激による培養血管平滑筋細胞の石灰化誘導モデルを確立し、その機序を明らかにしている。これらの現象は、recombinant Gas6 の添加により石灰化が抑制され、受容体である Axl の細胞外ドメインの添加でその効果が消失することから、「Gas6-Axl cell survival pathway」を介する抗アポトーシス作用によるものと考えられるため、このモデルを用い様々な動脈硬化惹起因子による影響を検討する。具体的には、酸化 LDL による酸化ストレス刺激、Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) などのサイトカイン刺激、高グルコースや advanced glycation end-products 刺激、アンジオテンシン II 刺激の血管平滑筋細胞の石灰化への作用と、また Gas6-Axl cell survival pathway も含めたアポトーシスに深く関わる細胞内シグナル伝達への影響を検討する。

上記の培養系石灰化モデルを用い、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)を含めた降圧薬、インスリン抵抗性改善薬(ピオグリタゾン)、骨粗鬆症治療薬のビスフォスフォネート製剤(エチドロネート、アレンドロネート)などの作用を細胞内シグナル伝達のレベルで検討する。また、抑制効果の認められた薬剤は、血管石灰化動物モデルを用いて確認する。

(2) DNA マイクロアレイによる石灰化関連遺伝子の検索と新規分子機構の解明

上記石灰化モデルにおいて、特異的に発現が増加または抑制される遺伝子を網羅的に解析し、それらの遺伝子の心血管組織石灰化における役割を DNA マイクロアレイ法により検討する。本研究に先立ち検討において、高リン刺激による石灰化誘導 24 時間後の早期では 38 遺伝子の発現が増加し、11 遺伝子の発現が減少することを見出した。中でも早期変動分子としてトロンボモジュリンの発現が著明に上昇しており、その分子の mRNA および蛋白レベルでの発現増加も確認している。血管石灰化の局在とトロンボモジュリンが一致するという Doschak らの報告 (J Anat. 2003; 203: 223-233) も我々の仮説をサポートする。

高リン刺激 6~10 日後の後期でも同様の解析を行い、早期と後期で石灰化への関連因子を比較する。さらに、siRNA を用いた関連因子の発現の抑制により血管石灰化に対する働きを検討する。同様の検討をサイトカインや酸化ストレスなどの刺激による石灰化誘導でも行う。また Gas6-Axl cell survival signaling 関連分子をルシフェラーゼアッセイによる Gas6 のプロモーター解析と DNA マイクロアレイ法で詳細に検討し、Gas6 の転写調節因子とさらに上流レベルで調節する中心的な関連因子を同定する。

(3) 動物モデルを用いた血管石灰化制御法の開発

動物モデルでの血管石灰化形成におけるアポトーシスの関与の同定

我々はメンケベルグ型血管中膜石灰化のモデルとして、アデニン(0.75%)含有食餌による慢性腎不全に伴う高リン血症モデル動物

を確立している。先行する検討で得られた結果により血管石灰化における平滑筋細胞のアポトーシスの関与に注目しており、血管中膜石灰化の局在と TUNEL 染色によるアポトーシス所見との相関を検討する。この腎不全モデルで著明な石灰化が形成される 8 週の間、2 週間毎に腎不全ラットの大動脈を採取し、アポトーシスを経時的に評価する。また、Gas6-Axl cell survival pathway との関連を検討するため、Gas6、Axl およびその転写調節因子を免疫染色する。

薬剤による制御法の開発

In vitro で石灰化抑制作用を確認できたスタチン製剤の効果を in vivo で検討する。また、ARB を含めた降圧薬、ピオグリタゾン、エストロゲンおよびラロキシフェン、エチドロネート、アレンドロネートの in vivo での大動脈石灰化作用を検討する。さらに、Gas6 ノックアウトマウスに腎不全作成やビタミン D 投与で大動脈石灰化を誘導し、血管石灰化形成における Gas6 因子の重要性を検討する。

遺伝子発現調節による制御法の開発

石灰化モデルラットの大動脈を採取し、DNA マイクロアレイ法で発現の増減した遺伝子を解析し、in vitro のデータと比較する。

(4) 血管石灰化における性ホルモンの作用

冠動脈石灰化は女性より男性に顕著なことから、血管石灰化には性ホルモンの影響があると考えられる。エストロゲン添加による血管平滑筋細胞石灰化への影響を確認ため、Gas6-Axl cell survival signaling を介してアポトーシスを調節するかを cell survival/apoptosis signaling を中心とした遺伝子発現を確認する。エストロゲンが Gas6-Axl の発現を調節することを同定できた場合、Gas6 のプロモーター解析をする。また、テストステロンやアンドロゲン、アンドロゲン受容体拮抗薬の石灰化モデルにおける作用を検討する。

(5) 心血管石灰化におけるアディポサイトカインの役割の解明

我々は、石灰化モデルにおいて動脈硬化惹起因子のサイトカイン TNF- α が石灰化を促進し、その機序はアポトーシスの増加により Gas6-Axl cell survival pathway が抑制されることを見出している。最近、アディポネクチンが抗動脈硬化作用を有することが多数報告されており、この TNF- α による培養系での石灰化をアディポネクチンが抑制すると考えられるため、その作用を検討する。抑制効果が認められれば、Gas6-Axl cell survival pathway を介した抗アポトーシス作用の関与を確認し、特に Gas6 のプロモーター調節をルシフェラーゼアッセイにより解析する。アディポネクチンの血管石灰化抑制作用が確認できた場合には、Gas6 を中心とした転写調節の上流の関連因子の同定を試みる。さらに、動物石灰化モデルでアディポネクチンの作用を検討する。

4. 研究成果

(1) リン刺激による培養血管平滑筋細胞石灰化における分子機序の解明 (論文 3、要旨は

日本循環器学会、日本動脈硬化学会で発表)

高リン血症による血管石灰化の機序として、NPC を介した血管壁構成細胞の骨軟骨系細胞への分化・形質転換と、石灰成分の沈着でコアとなる器質小胞やアポトーシス小体の存在が指摘されている。その機序を明らかにするために、培養系ヒト大動脈平滑筋細胞 (HASMC) の培養液中のリン濃度を上昇させて石灰化を誘導するモデルを用いた。石灰化は von Kossa 染色および沈着カルシウム量の定量により評価した。

この培養系石灰化モデルで HASMC の骨芽細胞様形質転換の関与を確認し、さらに高リン刺激により HASMC のアポトーシスが誘導され石灰化が進むことを見出した。カスパーゼ阻害薬でアポトーシスを抑制すると、石灰化も抑制された。これらの機序は、Gas6 と Axl によって構築される「Gas6-Axl cell survival pathway」を中心とした抗アポトーシス経路の抑制によることを解明した。一方、recombinant human Gas6 (rhGas6) 添加は石灰化、アポトーシスともに抑制し、Axl の細胞外ドメインによってその効果が阻害されたことから Axl を介した作用と考えられる。アポトーシスは PI3K-Akt 依存性であり、さらに同刺激により Bcl2・Bad のリン酸化が低下し、これらの現象も rhGas6 添加で復元した。

(2) 培養系血管石灰化モデルにおける制御法の探索 (論文 1、要旨は日本循環器学会、日本動脈硬化学会で発表)

血管石灰化の制御法として、高脂血症治療薬 HMG-CoA reductase 阻害薬(スタチン)の効果を検討した。スタチン(アトルバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン)は水溶性・脂溶性ともに石灰化とアポトーシスを抑制し、リン刺激で減少した Gas6・Axl の発現、Akt、Bcl2・Bad のリン酸化を回復させることを明らかにした。リン刺激で不安定になった Gas6 mRNA を安定化させることにより、スタチンの Gas6/Axl 経路への回復が起こることを解明した。石灰化のもう一つの機序として NPC を介した血管平滑筋細胞の骨芽細胞様形質転換が重要であるとされているが、我々のモデルではスタチンは NPC 活性の有意な抑制効果を示していない。

(3) 心血管石灰化におけるアディポサイトカインの役割の解明 (論文 4)

我々の石灰化モデルにおいて、動脈硬化惹起因子であるサイトカイン TNF- α の添加が、石灰化をより促進させることを確認した。その機序は、リン刺激で惹起されるアポトーシスが TNF- α によりさらに増加し、Gas6-Axl survival pathway が抑制されることによる。またアディポネクチンの効果は、TNF- α による培養系血管平滑筋細胞の石灰化促進作用を抑制することが確認できた。その作用は、リン刺激で低下する Gas6 プロモーター活性の回復によることを明らかにした。

(4) 腎不全ラットモデルでの大動脈石灰化における新しい制御法・治療法の開発 (投稿準備中、要旨は日本循環器学会、日本動脈硬化学会、米国心臓協会で発表)

12 週齢雄性ウイスターラットにアデニン

(0.75%)含有餌を与え、高リン血症を伴う腎不全を約8週間で作成し、大動脈石灰化を誘導した。腎不全における大動脈石灰化に対する治療法の開発のため、培養系実験で抑制効果が見られた水溶性スタチン(プラバスタチン: 1, 10, 50 mg/kg/day)およびARB (オルメサルタン: 1, 10 mg/kg/day)を経口飲水投与し効果を検討した。このモデルラットでは、腎機能障害(血清クレアチニンの上昇: 3.0 ± 0.9 mg/dL vs. 0.3 ± 0.05 mg/dL)高血圧、高コレステロール血症および尿蛋白の漏出が惹起された。大動脈石灰化に対して、形態学的評価(von Kossa 染色)と定量的評価(血管中膜あたりの石灰化面積比、乾燥重量当たりの大動脈内 Ca・P 含量(μ g/mg))した。

スタチンは濃度依存的に抑制した。その抑制効果は脂質代謝や血圧、腎機能に影響を及ぼさない低濃度であっても認められ、スタチンの新たな多面的作用が示唆された。さらに、石灰化部位に一致していたアポトーシスもスタチン投与で抑制された。

(5) 腎機能と大動脈石灰化の相関と心血管イベント発症に関する臨床的検討(論文 1: J Atheroscler Thromb. 2009 (in press), 要旨は日本動脈硬化学会、日本老年医学会で発表)

我々は胸部 X 線上の大動脈弓石灰化(Aortic arch calcification: AAC)のグレード分類、腰椎 X 線側面像における腹部大動脈石灰化長の測定、腹部 CT スキャンでの腹部大動脈における石灰化率、など複数の画像検査により大動脈石灰化を評価している。本研究では、大動脈弓における石灰化に注目し、腎機能との関係および心血管イベント発症の予測因子となるかを検討した。当科通院中患者 239 名(平均 61.9 歳、男性 115 人、女性 124 人)において、腎機能パラメータ(血清クレアチニン値、推算上の糸球体濾過率(estimated Glomerular Filtration Rate: eGFR))や尿蛋白定性(スコアリング 0~4)や血清 Ca・P 濃度などを用いて、AAC グレード評価(グレード 0~3)との関連を検討した。また約 3.5 年にわたる心血管イベント発症の予後調査を行った。

AAC グレードは、腹部大動脈石灰化長や腹部大動脈石灰化率と正の相関を示した。年齢および脈圧と正の相関を示し、危険因子(高血圧、脂質異常症、糖尿病、CKD)の重積で石灰化グレードも有意に増加した。また、AAC グレードは腎機能低下(eGFR の低下・尿蛋白の増加)に伴う有意な関連を示した。重回帰分析では、年齢、糖尿病、eGFR、尿蛋白、そして血清 P 濃度ともに大動脈弓石灰化への有意($p < 0.05$)な寄与因子であり、腎機能低下との大きな関連が示唆された。また予後調査において、AAC グレードの高い群で心血管イベント発症が多く、Cox 比例ハザードモデルにより AAC の程度がイベント発症に対する独立した予測因子(オッズ比: 1.8 倍(95% CI: 1.15 ~ 2.81))であった。

(6) 血管石灰化における性ホルモンの作用(投稿準備中)

我々は、ビタミン D 投与によるラット血管石灰化モデルで大動脈石灰化はメスよりも

オスの方が進展しやすいことを報告した。メスの大動脈石灰化は卵巣摘除で促進し、エストロゲン補充により抑制されることを確認しており、本研究では、高リン刺激による HASMC の石灰化はエストロゲン投与により濃度依存性に抑制され、同時にリン刺激により誘導されるアポトーシスも抑制されることを確認した。テストステロンで同様の検討を行い、石灰化とアポトーシスの双方とも抑制されることを確認した。このテストステロンの石灰化抑制作用はアンドロゲン受容体拮抗薬(フルタミド)の併用により打ち消され、エストロゲン受容体拮抗薬との併用では打ち消されなかったことから、アンドロゲン受容体を介した作用であることが示唆された。さらに、Gas6/Axl/リン酸化 Akt の経路のウエスタンブロットでの検討で、リン刺激により抑制された Gas6 と Axl およびリン酸化 Akt の発現がテストステロン投与により回復し、その効果もフルタミドが打ち消した。これらの結果から、テストステロンの石灰化抑制作用は Gas6/Axl/リン酸化 Akt の経路の回復による抗アポトーシス作用を介することが強く示唆された。女性ホルモン、男性ホルモンとも、血管石灰化抑制作用を有すると考えられる。

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 12 件)

- 1) Hashimoto H, Iijima K, Hashimoto M, Son BK, Ota H, Ogawa S, Eto M, Akishita M, Ouchi Y. Validity and usefulness of aortic arch calcification in chest X-ray. J Atheroscler Thromb. 2009 (in press). (査読有)
- 2) Ota H, Eto M, Ako J, Ogawa S, Iijima K, Akishita M, Ouchi Y. Sirolimus and Everolimus induce endothelial cellular senescence via sirt1 downregulation: Therapeutic implication of Cilostazol after drug-eluting stent implantation. J Am Coll Cardiol (in press) (査読有)
- 3) Son BK, Akishita M, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Mechanism of pi-induced vascular calcification. J Atheroscler Thromb. 2008; 15(2):63-8. (査読有)
- 4) Son BK, Akishita M, Iijima K, Kozaki K, Maemura K, Eto M, Ouchi Y. Adiponectin antagonizes stimulatory effect of tumor necrosis factor-alpha on vascular smooth muscle cell calcification: regulation of growth arrest-specific gene 6-mediated survival pathway by adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase. Endocrinology. 2008 ;149(4):1646-53. (査読有)
- 5) Kojima T, Akishita M, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Nocturia in elderly people with hypertension--no influence of low-dose thiazide added to losartan. J Am Geriatr Soc. 2008;56(11):2155-6. (査読有)

- 6) Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Association of plasma dehydroepiandrosterone-sulfate levels with endothelial function in postmenopausal women with coronary risk factors. *Hypertens Res.* 2008;31(1):69-74. (査読有)
- 7) Ota H, Eto M, Kano MR, Ogawa S, Iijima K, Akishita M, Ouchi Y. Cilostazol inhibits oxidative stress-induced premature senescence via upregulation of Sirt1 in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(9):1634-9. (査読有)
- 8) Son BK, Akishita M, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Mechanism of pi-induced vascular calcification. *J Atheroscler Thromb.* 2008;15(2):63-8. (査読有)
- 9) Son BK, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Nakano T, Akishita M, Ouchi Y. Gas6/Axl-PI,3K/Akt pathway plays a central role in the effect of statins on inorganic phosphate-induced calcification of vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol.* 556:1-8, 2007 (査読有)
- 10) Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Low testosterone level is an independent determinant of endothelial dysfunction in men. *Hypertens Res.* 2007;30(11):1029-34. (査読有)
- 11) Ota H, Akishita M, Eto M, Iijima K, Kaneki M, Ouchi Y. Sirt1 modulates premature senescence-like phenotype in human endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol.* 2007;43(5):571-9. (査読有)
- 12) Kojima T, Ako J, Eto M, Iijima K, Akishita M, Ouchi Y. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction in a patient with chronic total occlusion of the left anterior descending artery. *Int J Cardiol.* 2007;119(1):e19-21. (査読有)
- [学会発表](計25件)
- 1) 飯島勝矢, 橋本寛子, 江頭正人, 大田秀隆, 野村和志, 山田容子, 秋下雅弘, 大内尉義. 大動脈弓石灰化の評価による心血管イベントの予測 慢性腎臓病CKDとの関連. 第50回日本老年医学会学術集会. 2008.6.19-21. 幕張
- 2) 飯島勝矢, 飯室聡, 大橋靖雄, 櫻井孝, 荒木厚, 大内尉義, 井藤英喜. 高齢者糖尿病患者におけるメタボリック・シンドロームは摂取カロリーよりも Physical activity(生活活動強度)の低下が大きく関与する. 第50回日本老年医学会学術集会. 2008.6.19-21. 幕張
- 3) 大田秀隆, 江頭正人, 小川純人, 飯島勝矢, 秋下雅弘, 大内尉義. ヒト血管内皮細胞における NO 産生増加による細胞老化抑制機構. 第50回日本老年医学会学術集会. 2008.6.19-21. 幕張
- 4) 山田容子, 江頭正人, 伊藤友紀, 野村和至, 大田秀隆, 孫輔卿, 小川純人, 飯島勝矢, 秋下雅弘, 大内尉義. 脂肪細胞に異所性に発現する eNOS は脂肪分解に対し抑制的にはたらく. 第40回日本動脈硬化学会学術集会, 2008.7.10-11, つくば
- 5) 大田秀隆, 江頭正人, 小川純人, 飯島勝矢, 秋下雅弘, 大内尉義. ヒト血管内皮細胞における NO 産生増加薬剤による細胞老化抑制機構. 2008.7.10-11, つくば
- 6) 飯島勝矢, 橋本寛子, 橋本正良, 小川純人, 江頭正人, 秋下雅弘, 大内尉義. 胸部単純 X 線における大動脈弓石灰化はどこまで心血管イベント発症に対する強い予測因子になりうるのか? 第31回日本高血圧学会総会, 2008.10.9-11, 札幌
- 7) 秋下雅弘, 橋本正良, 小島太郎, 飯島勝矢, 江頭正人, 大内尉義. 血清テストステロン低値は血管内皮機能とは独立して中高年男性患者の心血管イベントに関連する. 第31回日本高血圧学会総会, 2008.10.9-11, 札幌
- 8) 野村和至, 江頭正人, 中村哲郎, 小島太郎, 小川純人, 飯島勝矢, 荒木厚, 秋下雅弘, 大内尉義. 高齢女性における内臓脂肪増加および全身筋肉量低下とメタボリックシンドローム構成因子の重複に関する横断研究. 第51回日本糖尿病学会年次学術集会, 2008.5.22-24, 東京
- 9) 秋下雅弘, 飯島勝矢, 大内尉義. Vascular calcification as therapeutic in CKD patients. 第72回日本循環器学会学術集会, 2008.3.28-30, 福岡
- 10) 大田秀隆, 江頭正人, 小川純人, 飯島勝矢, 秋下雅弘, 大内尉義. Nitric oxide blocks oxidative stress induced premature endothelial senescence by the longevity gene, Sirt 1. 第72回日本循環器学会学術集会, 2008.3.28-30, 福岡
- 11) Iijima K. < Symposium > Atherosclerosis in the elderly - from the view of vascular cell dysfunction Effects of statins on cardiovascular disease in the elderly: Possible role of vascular calcification. The 8th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology and Geriatrics, Beijing, 2007.10.22-25
- 12) Kojima T, Akishita M, Yamaguchi K, Ohike Y, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. The association of polypharmacy and hypertension with fall risks among the elderly patients. The 8th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology and Geriatrics, Beijing, 2007.10.22-25
- 13) Ota H, Eto M, Ogawa S, Iijima K, Akishita M, Ouchi Y. Cilostazol, A selective inhibitor of PDE3, Increases Resistance Against Oxidative Stress-induced premature senescence in human endothelial cells. The 8th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology and Geriatrics, Beijing, 2007.10.22-25
- 14) Akishita M, Ohike Y, Hashimoto M, Iijima K, Eto M, Teramoto S, Ouchi Y. Obstructive sleep apnea exacerbates endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome. Scientific Sessions of American Heart Association, Orlando, USA, 2007.11.8-12
- 15) Iijima K, Ito Y, Son BK, Eto M, Ogawa S

- Ota H, Nomura K, Yamada Y, Akishita M, Uuchi Y. Blockade of Angiotensin II receptor enhances the inhibitory effect of statin on vascular calcification in renal failure rats. Scientific Sessions of American Heart Association, Orlando, USA, 2007.11.8-12
- 16) 飯島勝矢, 伊藤友紀, 孫輔卿, 江頭正人, 小川純人, 大池由美子, 小島太郎, 大田秀隆, 野村和至, 橋本寛子, 山田容子, 秋下雅弘, 大内尉義. Angiotensin-II receptor blocker enhances the inhibitory effect of statins on vascular calcification in uremic rats induced by adenine diet. 第 71 回日本循環器学会総会・学術集会, 神戸, 2007.3.15-17
- 17) 孫輔卿, 飯島勝矢, 神崎恒一, 江頭正人, 前村浩二, 秋下雅弘, 大内尉義. Adiponectin antagonizes the stimulatory effect of TNF alfa on vascular smooth muscle cell calcification. 第 71 回日本循環器学会総会・学術集会, 神戸, 2007.3.15-17
- 18) 大田秀隆, 江頭正人, 向田修, 飯島勝矢, 秋下雅弘, 大内尉義. Cilostazol, a selective inhibitor of PDE3, blocked oxidative stress-induced premature senescence of human endothelial cells. 第 71 回日本循環器学会総会・学術集会, 神戸, 2007.3.15-17
- 19) 野村和至, 秋下雅弘, 中村哲郎, 山田優子, 小島太郎, 大池裕美子, 飯島勝矢, 荒木厚, 江頭正人, 大内尉義. 高齢者の動脈硬化危険因子の重複に内臓脂肪が及ぼす影響に関する臨床研究. 第 104 回日本内科学会総会・講演会, 大阪, 2007.4.3-5
- 20) 飯島勝矢. <シンポジウム: 慢性腎臓病 CKD と動脈硬化> 慢性腎臓病 CKD における心血管石灰化. 第 39 回日本動脈硬化学会総会, 2007.7.13-14, 大阪
- 21) 大田秀隆, 江頭正人, 飯島勝矢, 秋下雅弘, 大内尉義. 血管細胞老化と動脈硬化 PDE3 阻害薬, シロスタゾールによる血管内皮 premature senescence 抑制作用メカニズム. 第 39 回日本動脈硬化学会総会, 2007.7.13-14, 大阪
- 22) 孫輔卿, 飯島勝矢, 江頭正人, 秋下雅弘, 大内尉義. 血管平滑筋細胞の石灰化に対する TNF の促進作用及び adiponectin の拮抗作用. 第 39 回日本動脈硬化学会総会, 2007.7.13-14, 大阪
- 23) 野村和至, 秋下雅弘, 中村哲郎, 小島太郎, 大池裕美子, 飯島勝矢, 江頭正人, 大内尉義. 高齢者の腹部大動脈石灰化と腎機能障害との関連についての検討. 第 39 回日本動脈硬化学会総会, 2007.7.13-14, 大阪
- 24) 小林貴, 大田秀隆, 小川純人, 飯島勝矢, 江頭正人, 秋下雅弘, 金木正夫, 大内尉義. SIRT1 阻害によるヒト血管平滑筋細胞増殖抑制と細胞老化形質誘導. 第 39 回日本動脈硬化学会総会, 2007.7.13-14, 大阪
- 25) 大田秀隆, 江頭正人, 向田修, 小川純人, 飯島勝矢, 秋下雅弘, 大内尉義. PDE3 阻害薬, シロスタゾールによるヒト血管内皮細胞の premature senescence 抑制機構. 第 49 回日本老年医学会学術集会. 札幌.

2007.6-20-22

〔図書〕(計 2 件)

- 1) 飯島勝矢. 慢性臓器不全の管理の方策 1. 慢性心不全. 葛谷雅文, 秋下雅弘 編: ベッドサイドの高齢者の診かた: 103-108. 南山堂・東京, 2008
- 2) 飯島勝矢. 急性期状態の高齢者の特徴・鑑別・介入 9. 呼吸困難. 葛谷雅文, 秋下雅弘 編: ベッドサイドの高齢者の診かた: 209-216. 南山堂・東京, 2008

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

飯島 勝矢 (IJIMA KATSUYA)
東京大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 00334384

(2) 研究分担者

大池 裕美子 (OHIKE YUMIKO)
東京大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 20359615
大内 尉義 (OUCHI YASUYOSHI)
東京大学・医学部附属病院・教授
研究者番号: 80168864
小川 純人 (OGAWA SUMITO)
東京大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 20323579

(3) 連携研究者

秋下 雅弘 (AKISHITA MASAHIRO)
東京大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号: 00261975
江頭 正人 (ETO MASATO)
東京大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 802826330
大田 秀隆 (OTA HIDETAKA)
東京大学・医学部附属病院・医員
研究者番号: 20431869