

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19790524
 研究課題名 (和文) 虚血性心疾患での Lp-PLA2 濃度・活性・遺伝子多型と冠動脈プラーク組成の検討
 研究課題名 (英文) Assessment of Lp-PLA2 mass, activity and gene polymorphism for coronary plaque components in patients with coronary artery disease.
 研究代表者
 山本 孝 (YAMAMOTO TAKASHI)
 滋賀医科大学・医学部・助教
 研究者番号：80378447

研究成果の概要：

経皮的冠動脈インターベンションが予定された安定狭心症患者を対象とし、血中 Lp-PLA2 活性と culprit lesion および non-culprit lesion におけるプラーク組成との関連について検討を行った。冠動脈プラーク組成については Virtual Histology IVUS にて necrotic core・fibrolipid・fibrosis・calcification の 4 つの組織性状に分類した。culprit lesion のプラークにおいて、Lp-PLA2 活性は MLD での fibrolipid 率および MLD を中心とする 10mm プラークでの fibrolipid 率と有意な正相関を認めた。また、non-culprit lesion のプラークにおいて、Lp-PLA2 活性は MLD での fibrolipid 率・MLD を中心とする 10mm プラークでの fibrolipid 率・MLD での fibrolipid 面積・MLD を中心とする 10mm プラークでの fibrolipid 体積と有意な正相関を認めた。その他のプラーク組成である necrotic core・fibrosis・calcification と Lp-PLA2 活性とは有意な相関を認めなかった。一方、急性心筋梗塞と安定狭心症では Lp-PLA2 活性に有意差を認めなかった。

本研究の結果より、Lp-PLA2 活性の高い患者の冠動脈プラークは脂質成分に富んだ不安定プラークが多いことが示された。このプラーク特性は culprit lesion のみならず non-culprit lesion にも (むしろ強く) 認められた。Lp-PLA2 に対する薬物学的インターベンションは、虚血性心疾患 2 次予防において有用な治療戦略になりえるかもしれない。

本研究の結果については、現在、論文の作成中である。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,600,000	0	1,600,000
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,600,000	300,000	2,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科学系臨床医学・循環器内科学

キーワード：虚血性心疾患・Lp-PLA2・不安定プラーク・Virtual Histology・遺伝子多型

1. 研究開始当初の背景

①虚血性心疾患に対する冠動脈カテーテル

インターベンション(PCI)は、ロータブレッタや薬剤溶出ステントの登場を含めた近年のめざましいデバイスの発達により、高度冠動脈狭窄病変に対するその治療成績(初期治療成功率および再狭窄率)は劇的に向上している。しかしながら、一般住民を対象とした本邦での久山町研究によると、冠動脈プラーク破綻に基づく急性心筋梗塞の新規発症率は1961年の研究開始当時から変化していない。Falkらによると、急性心筋梗塞の原因となった冠動脈閉塞部(プラーク破綻部)のうち、もともと高度狭窄があったのは比較的わずかで、その大部分はもともと80%未満の中度・軽度狭窄部にプラーク破綻が起こったものであると報告されている。すなわち、冠動脈狭窄度とプラーク破綻とは相関せず、急性心筋梗塞の新規発症を減少させるためには不安定プラークの検出が重要であると考えられる。近年、冠動脈プラーク組成の診断が可能なデバイスとしてVirtual Histology 血管内超音波(VH-IVUS)が登場した。従来のIVUSは冠動脈内プラークをグレイスケールで表示し、その濃淡によりある程度のプラーク性状は予測できるが、その精度は不明で定量化は不可能であった。VH-IVUSではグレイスケールでの表示に加え、冠動脈プラークを赤(necrotic core)・黄(fibrolipid)・緑(fibrosis)・白(calcification)の4つの組織性状に分類して表示することができる。方向性冠動脈粥腫切除術で採取された冠動脈プラーク標本とVH-IVUSによって得られたプラーク性状データの比較では、VH-IVUSが高感度に冠動脈プラーク組成を表現することが示されており、不安定プラークの検出が可能なデバイスとして期待されている。

一方、冠炎症を示唆する血清マーカーとしてlipoprotein-associated phospholipase A2(LP-PLA2)が注目されている。LP-PLA2はマクロファージ・単球などから産生されるセリン依存性phospholipaseである。LP-PLA2の約80%はlow density lipoprotein(LDL)と結合しており、酸化LDLを水酸化して前炎症物質であるlysophosphatidylcholine(Lyso-PtdCho)と酸化脂肪酸を産生する。Lyso-PtdChoは単球に対して炎症調節物質として働き、血管内皮傷害・平滑筋やマクロファージのアポトーシス誘導などにより動脈硬化を進展させると考えられている。2000年に発表されたWest of Scotland Coronary Prevention Study(WOSCOPS)によると、580人の冠疾患を持つ男性と1160人の対象において、血中LP-PLA2濃度の高い群は約2倍の冠疾患発生率であることが報告された。また、LP-PLA2と他の冠炎症マーカー(CRP・白血球・フィブリノーゲン)との多変量解析では、LP-PLA2のみが4段階すべての血中LP-PLA2濃度群において冠疾患との有意差を認めた。

さらに、LP-PLA2のみが喫煙との相関を認めず、LP-PLA2はCRPなどよりも強い冠危険因子であり、古典的リスクファクターである喫煙なども独立した新しいマーカーであると結論づけられた。上記文献を含む欧米で実施された8つの研究のうち7つは、LP-PLA2の血中濃度または酵素活性が虚血性心疾患発症リスクの上昇に関与すると報告されており、米国FDAは動脈硬化のスクリーニング手段として日常臨床でのLP-PLA2測定を認可している。しかしながら、LP-PLA2と虚血性心疾患との関連を示す研究はすべて欧米における疫学研究であり、冠動脈プラーク組成との関連を直接的に検討したものはなく、日本人でのデータもない。

②LP-PLA2の遺伝子であるPLA2G7は染色体6p.21.2-12に存在するが、興味深いことに、PLA2G7の遺伝子多型(SNP)であるVal279Pheは白人種には存在せず、日本人の27%にヘテロ、4%にホモのSNPが認められるとの報告がある。これまでPLA2G7のSNPと冠動脈プラーク組成との関連を検討した報告はない。

2. 研究の目的

①狭心症患者の冠動脈プラーク組成と血中Lp-PLA2濃度および活性との関連について検討する。

②狭心症患者の冠動脈プラーク組成とLp-PLA2遺伝子多型であるV279Pとの関連について検討する。

③急性心筋梗塞急性期と安定狭心症においてLp-PLA2濃度および活性を比較検討し、冠動脈プラーク破綻におけるLp-PLA2の関連を検討する。

3. 研究の方法

①労作性狭心症にて経皮的冠動脈インターベンション(PCI)をうける患者を対象とする。患者から本研究に関する同意を得た後、冠動脈造影施行前に末梢血を2Na-EDTA tubeに採取して、遠心器にて血漿・血球に分離した。血漿は-80℃にて保存し、LP-PLA2の測定に使用した。次に、PCI施行の責任病変(culprit lesion)に対して前拡張なしでVH-IVUSを施行した。少なくとも病変の前後20mmにおいてauto pull-back systemを用いて0.5mm/secで記録した。データはハードディスクおよびDVDに保存し、最小血管内腔部(MLD)およびMLD前後10mmまでを1mm刻みでプラーク組成率および4種のプラーク面積・体積などを解析した。また、非責任病変(non-culprit lesion)に対しても同様の検討を行った。当初、Lp-PLA2濃度および活性を測定する予定であったが、諸事情によりLp-PLA2濃度の測定が困難となったため、Lp-PLA2活性のみ測定を行った。測定試料およびQuality Control(QC)サンプルを氷冷中で融解し、室

温に戻してから使用した。測定試料および QC サンプルは 1 サンプルにつき 25 μ L ずつ 2 well に分注した。CAM reaction buffer を 110 μ L ずつ添加し、マイクロプレートリーダーにマイクロプレートをセットして 20 秒間攪拌混和した。カイネティックモードにて 405nm の吸光度を 5 分間読み取った。Lp-PLA2 活性値 (nmol/min/mL) は 1 分間当たりの吸光度変化量 (Δ OD450nm/min) \div PNP 検量線の傾き \div 0.025mL の式から算出した。2 well から得られた活性値の平均値を測定試料および QC サンプルの Lp-PLA2 活性値とした。

②採取した末梢血の血球層より白血球層を取り出した。次に DNA を抽出し、SNP を含む 734bp に対して PCR を行った。allele-specific-oligonucleotide hybridization protocol (ASO 法) にて SNP の検出を行う予定とした。

③急性心筋梗塞疑いにて緊急入院となった患者で、緊急冠動脈造影にて冠動脈の血栓性閉塞 (TIMI-III or TIMI-II) を認め、心電図変化およびトロポニン I などの生化学検査を考慮して急性心筋梗塞と確定診断し得た患者を対象とした。血液検体は緊急カテーテル開始前に 2Na-EDTA tube に採取した。遠心分離後に血漿を -80°C にて保存し、安定狭心症患者と Lp-PLA2 活性について比較した。

4. 研究成果

①患者背景

患者数 (n=105)、平均年齢は 68 歳、性別は男性 (83%) であった。Culprit lesion (108 病変) について VH-IVUS による検討を行った。Culprit lesion の内訳は、前下行枝 (39.0%) \cdot 回旋枝 (31.2%) \cdot 右冠動脈 (29.8%) であった。Culprit lesion の AHA/ACC 分類は、type-A (19%) \cdot type-B1 (39%) \cdot type-B2 (21%) \cdot type-C (13%) であった。また、non-culprit lesion (91 病変) についても同様に VH-IVUS を施行した。Non-culprit lesion の内訳は前下行枝 (35.4%) \cdot 回旋枝 (23.9%) \cdot 右冠動脈 (38.9%) \cdot 左主幹部 (1.8%) であった。リスクファクターは、糖尿病 (53%)、高血圧 (73%)、喫煙 (current smoker: 24%, previous smoker: 49%) であった。また、脂質プロファイルの平均値は、総コレステロール (191mg/dL) \cdot 中性脂肪 (147mg/dL) \cdot LDL コレステロール (113mg/dL) \cdot HDL コレステロール (46mg/dL) \cdot LDL/HDL 比 (2.56) であった。

②冠動脈プラーク組成と Lp-PLA2 活性

Culprit lesion において、Lp-PLA2 活性と MLD での fibrolipid (FL) プラーク率 ($r=0.28$, $p=0.037$) および MLD を中心とする 10mm プラークでの FL プラーク率 ($r=0.21$, $p=0.046$) に有意な相関を認めた。一方、MLD での FL プラーク面積 ($r=0.17$, $p=0.089$) および MLD を中心とする 10mm プラークでの FL プラーク体積

($r=0.10$, $p=0.348$) には有意な相関を認めなかった。また、MLD での fibrosis (F) プラーク率 \cdot necrotic core (NC) プラーク率 \cdot dense calcium (DC) プラーク率および F プラーク面積 \cdot NC プラーク面積 \cdot DC プラーク面積との間に有意な相関を認めなかった。同様に、10mm プラークでの F プラーク率 \cdot NC プラーク率 \cdot DC プラーク率および F プラーク体積 \cdot NC プラーク体積 \cdot DC プラーク体積との間に有意な相関は認めなかった。

Non-culprit lesion において、Lp-PLA2 活性と MLD での FL プラーク率 ($r=0.31$, $p=0.003$) および MLD を中心とする 10mm プラークでの FL プラーク率 ($r=0.31$, $p=0.003$) に有意な相関を認めた。さらに、MLD での FL プラーク面積 ($r=0.28$, $p=0.009$) および MLD を中心とする 10mm プラークでの FL プラーク体積 ($r=0.24$, $p=0.024$) においても有意な相関を認めた。一方、その他の MLD での F プラーク率 \cdot NC プラーク率 \cdot DC プラーク率などに関しては有意な相関を認めなかった。

これらの結果から、Lp-PLA2 活性の高い患者の冠動脈プラークは脂質成分に富んだ不安定プラークが多いことが示唆された。このプラーク特性は culprit lesion のみならず non-culprit lesion にも (むしろ強く) 認められた。

③冠動脈プラーク組成と Lp-PLA2 遺伝子多型

SNP に関する検討を行う予定であったが、同意およびその他の諸事情により解析可能な症例数が確保できない状況となったため、やむを得ず断念した。

④急性心筋梗塞と安定狭心症における Lp-PLA2 活性の比較

急性心筋梗塞 25 名および安定狭心症 105 名において Lp-PLA2 活性を比較したところ、急性心筋梗塞 166.1 \pm 45.4 vs 安定狭心症 153.4 \pm 42.1 ($p=0.24$) と有意差を認めなかった。急性心筋梗塞群が 25 名と少数であったため、統計学的有意差が得られなかった可能性も考慮された。

⑤考察

本研究では、Lp-PLA2 活性の高い患者の冠動脈プラークは脂質成分 (fibrolipid) に富んだ不安定プラークが多いことが示唆された。Lp-PLA2 により酸化 LDL は水酸化をうけて proinflammatory 物質である Lyso-PC が産生され、接着分子の発現 \cdot 単球の遊走 \cdot マクロファージの泡沫化が促され、プラークが進展すると考えられている。過去の報告において、positive remodeling をきたしたプラーク量の多い冠動脈プラークは fibrolipid 成分に富んでいることが示されており、このメカニズムに Lp-PLA2 が関与している可能性が高いと考えられた。また、positive remodeling 部は急性心筋梗塞の責任病変 (プラーク破綻部) になりやすいことが知られて

いる。本研究では急性心筋梗塞発症時に Lp-PLA2 活性が安定狭心症に比べて有意に上昇することは示されていない。したがって、Lp-PLA2 は慢性に進むプラークの肥大・不安定化に主に関与し、急性心筋梗塞発症の最後の引き金となるプラークの「rupture」に関してはタンパク分解酵素など他の因子が主に関与しているのかもしれない。

本研究では、Lp-PLA2 活性の高い患者は culprit lesion のみならず non-culprit lesion でのプラークも fibrolipid に富むことが示された。つまり、冠動脈インターベンションの適応とならない狭窄度の低いプラークも高度狭窄病変プラークと類似のプラーク組成を呈していることが明らかとなった。急性心筋梗塞は高度狭窄病変のみならず低・中等度狭窄病変からも発症することが知られており、また、心筋梗塞を含む虚血性心疾患既往患者は再発が多く、再発時の責任病変は既治療部よりも新規病変が多いことも知られている。これら虚血性心疾患の特性を考慮すると、Lp-PLA2 に対して酵素活性阻害剤などを用いた薬物学的インターベンションは、虚血性心疾患 2 次予防において有用な治療戦略になりえるかもしれない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 23 件)

- ① Tsutamoto T, Kawahara C, Nishiyama K, Yamaji M, Fujii M, Yamamoto T, Horie M. Prognostic role of highly sensitive cardiac troponin I in patients with systolic heart failure. *Am Heart J.* 159(1), 63-67, 2010. 査読 (有り)
- ② Tsutamoto T, Nishiyama K, Yamaji M, Kawahara C, Fujii M, Yamamoto T, Horie M. Comparison of the long-term effects of candesartan and olmesartan on plasma angiotensin II and left ventricular mass index in patients with hypertension. *Hypertens Res.* 33(2), 118-122, 2010. 査読 (有)
- ③ Yamaji M, Tsutamoto T, Kawahara C, Nishiyama K, Fujii M, Yamamoto T, Horie M. Serum cortisol as a useful predictor of cardiac events in patients with chronic heart failure: the impact of oxidative stress. *Circ Heart Fail.* 2(6), 608-615, 2009. 査読 (有り)
- ④ Itoh H, Yamamoto T, Sugihara H, Saotome T, Eguchi Y, Asai T, Horie M. Aortopulmonary artery dissection. *J Am Coll Cardiol.* 54(21), 1990, 2009. 査読 (有り)
- ⑤ Tsutamoto T, Yamaji M, Kawahara C, Nishiyama K, Fujii M, Yamamoto T, Horie M. Effect of simvastatin vs. rosuvastatin on adiponectin and haemoglobin Alc levels in patients with non-ischaemic chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 11(12), 1195-1201, 2009. 査読 (有り)
- ⑥ Nishiyama K, Tsutamoto T, Yamaji M, Kawahara C, Fujii M, Yamamoto T, Horie M. Dose-dependent prognostic effect of carvedilol in patients with chronic heart failure--special reference to transcardiac [corrected] gradient of norepinephrine. *Circ J.* 74(2), 2270-2275, 2009. 査読 (有り)
- ⑦ Yamaji M, Tsutamoto T, Tanaka T, Kawahara C, Nishiyama K, Yamamoto T, Fujii M, Horie M. Effect of carperitide on plasma adiponectin levels in acute decompensated heart failure patients with diabetes mellitus. *Circ J.* 73(12), 2264-2269, 2009. 査読 (有り)
- ⑧ Tsutamoto T, Kawahara C, Yamaji M, Nishiyama K, Yamaji M, Fujii M, Yamamoto T, Horie M. Relationship between renal function and serum cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 11(7), 653-658, 2009. 査読 (有り)
- ⑨ Tsutamoto T, Tanaka T, Nishiyama K, Yamaji M, Kawahara C, Fujii M, Yamamoto T, Horie M. Long-term effect of efonidipine therapy on plasma aldosterone and left ventricular mass index in patients with essential hypertension. *Hypertens Res.* 32(8), 670-674, 2009. 査読 (有り)
- ⑩ Nishiyama K, Tsutamoto T, Tanaka T, Fujii M, Yamamoto T, Yamaji M, Horie M. Plasma NT-proBNP as a more reliable biomarker of endogenous cardiac natriuretic peptides than BNP during carperitide infusion. *Int Heart J.* 50(2), 183-190, 2009. 査読 (有り)
- ⑪ Yamaji M, Tsutamoto T, Tanaka T, Kawahara C, Nishiyama K, Yamamoto T, Fujii M, Horie M. Effect of carvedilol on plasma adiponectin concentration in patients with chronic heart failure. *Circ J.* 73(6), 1067-1073, 2009. 査読 (有り)
- ⑫ Tsutamoto T, Nishiyama K, Sakai H, Yamaji M, Tanaka T, Fujii M, Yamamoto T, Yamaji M, Horie M. Transcardiac increase in norepinephrine and prognosis in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 10(12), 1208-1214, 2008. 査読 (有り)
- ⑬ Tsutamoto T, Tanaka T, Sakai H, Nishiyama K, Fujii M, Yamamoto T, Nakae I, Ohnishi M, Wada A, Yamaji M, Horie M. Beneficial effect of perindopril on

cardiac sympathetic nerve activity and brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: comparison with enalapril. *Circ J.* 72(5), 740-746, 2008. 査読 (有り)

⑭ Tanaka T, Tsutamoto T, Nishiyama K, Sakai H, Fujii M, Yamamoto T, Horie M. Impact of oxidative stress on plasma adiponectin in patients with chronic heart failure. *Circ J.* 72(4), 563-568, 2008. 査読 (有り)

⑮ Tanaka T, Tsutamoto T, Sakai H, Nishiyama K, Fujii M, Yamamoto T, Horie M. Effect of atrial natriuretic peptide on adiponectin in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 10(4), 360-366, 2008. 査読 (有り)

⑯ Tsutamoto T, Sakai H, Nishiyama K, Tanaka T, Fujii M, Yamamoto T, Horie M. Direct comparison of transcardiac increase in brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP and prognosis in patients with chronic heart failure. *Circ J.* 71(12), 1873-1878, 2007. 査読 (有り)

⑰ Tanaka T, Tsutamoto T, Sakai H, Fujii M, Yamamoto T, Horie M. Comparison of the effects of efonidipine and amlodipine on aldosterone in patients with hypertension. *Hypertens Res.* 30(8), 691-697, 2007. 査読 (有り)

⑱ Tsutamoto T, Asai S, Tanaka T, Sakai H, Nishiyama K, Fujii M, Yamamoto T, Ohnishi M, Wada A, Saito Y, Horie M. Plasma level of cardiotrophin-1 as a prognostic predictor in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 9(10), 1032-1037, 2007. 査読 (有り)

⑲ Tsutamoto T, Sakai H, Tanaka T, Fujii M, Yamamoto T, Wada A, Ohnishi M, Horie M. Comparison of active renin concentration and plasma renin activity as a prognostic predictor in patients with heart failure. *Circ J.* 71(6), 915-921, 2007. 査読 (有り)

⑳ Tsutamoto T, Tanaka T, Sakai H, Ishikawa C, Fujii M, Yamamoto T, Horie M. Total and high molecular weight adiponectin, haemodynamics, and mortality in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 28(14), 1723-1730, 2007. 査読 (有り)

㉑ Sakai H, Tsutamoto T, Ishikawa C, Tanaka T, Sakai H, Fujii M, Yamamoto T, Takashima H, Horie M. Direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP secretion and extent of coronary artery stenosis in patients with

stable coronary artery disease.

Circ J. 71(4), 499-504, 2007. 査読 (有り)

㉒ Tsutamoto T, Sakai H, Ishikawa C, Fujii M, Tanaka T, Yamamoto T, Takashima H, Ohnishi M, Wada A, Horie M. Direct comparison of transcardiac difference between brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 9(6-7), 667-673, 2007. 査読 (有り)

㉓ Nagatani Y, Takashima H, Takazakura R, Nitta N, Murata K, Ushio N, Matsuo S, Yamamoto T, Horie M. Multidetector-row computed tomography coronary angiography: optimization of image reconstruction phase according to the heart rate. *Circ J.* 71(1), 112-121, 2007. 査読 (有り)

[学会発表] (計 22 件)

① Tsutamoto T, Nishiyama K, Yamaji M, Kawahara C, Yamamoto T, Fujii M, Horie M: Transcardiac increase in norepinephrine and prognosis in patients with chronic heart failure. 第 7 3 回日本循環器学会総会・学術集会. (2009. 3. 20-22, 大阪).

② Wada A, Matsumoto T, Ohnishi M, Fujii M, Yamamoto T, Tsutamoto T, Horie M: Role of Bradykinin and Chymase in Cardiorenal Function under Chronic ACE Inhibition in Heart Failure. 第 7 3 回日本循環器学会総会・学術集会. (2009. 3. 20-22, 大阪).

③ Fujii M, Tsutamoto T, Nishiyama K, Yamaji M, Yamamoto T, Horie M: Effect of carvedilol on transcardiac gradient of norepinephrine and prognosis in patients with chronic heart failure. 第 7 3 回日本循環器学会総会・学術集会. (2009. 3. 20-22 大阪).

④ Nishiyama K, Tsutamoto T, Yamaji M, Kawahara C, Tanaka T, Fujii M, Yamamoto T, Horie M: Effect of ACE inhibitors or ARB on transcardiac gradient of norepinephrine in patients with chronic heart failure. 第 7 3 回日本循環器学会総会・学術集会. (2009. 3. 20-22, 大阪).

⑤ Nishiyama K, Tsutamoto T, Kawahara C, Yamaji M, Tanaka T, Fujii M, Yamamoto T, Horie M: Low incidence of aldosterone breakthrough during efonidipine treatment in patients with essential hypertension. 第 7 3 回日本循環器学会総会・学術集会. (2009. 3. 20-22, 大阪).

⑥ Yamaji M, Tsutamoto T, Kawahara C, Nishiyama K, Yamamoto T, Fujii M, Horie M: Comparison with serum cortisol level and plasma aldosterone level as a predictor of cardiac event in patients with heart

failure. 第73回日本循環器学会総会・学術集会. (2009.3.20-22, 大阪).

⑦ Yamaji M, Tsutamoto T, Tanaka T, Kawahara C, Nishiyama K, Yamamoto T, Fujii M, Horie M: Effect of carvedilol on plasma adiponectin level in patients with chronic heart failure. 第73回日本循環器学会総会・学術集会. (2009.3.20-22, 大阪).

⑧ Yamaji M, Tsutamoto T, Tanaka T, Kawahara C, Nishiyama K, Yamamoto T, Fujii M, Horie M: Effect of carperitide on plasma adiponectin level in heart failure patients with diabetes mellitus. 第73回日本循環器学会総会・学術集会. (2009.3.20-22, 大阪).

⑨ Kawahara C, Tsutamoto T, Yamaji M, Nishiyama K, Yamamoto T, Fujii M, Horie M: Comparison of serum levels of cardiac troponin I and T in patients with chronic heart failure. 第73回日本循環器学会総会・学術集会. (2009.3.20-22, 大阪).

⑩ Nishiyama K, Tsutamoto T, Kawahara C, Yamaji M, Tanaka T, Yamamoto T, Fujii M, Horie M. Long-term Effect of Efonidipine Therapy on Plasma Aldosterone and Left Ventricular Mass Index in Patients with Essential Hypertension. AHA Scientific Sessions 2009. (2009.11.14-18 Orlando, Florida, U.S.A.)

⑪ 山本孝: 冠動脈のプラークコントロール. REGSSION SUMMIT in 滋賀 Metabolic & CV. (2009.9.26 滋賀).

⑫ Nishiyama K, Takayoshi Tsutamoto, Masayuki Yamaji, Chiho Kawahara, Masanori Fujii, Takashi Yamamoto, Ichiro Nakae, Minoru Horie: Dose of carvedilol on transcardiac gradient of norepinephrine and prognosis in patients with chronic heart failure (CHF). 第13回日本心不全学会学術集会 (2009.10.30-11.1 福岡)

⑬ Tsutamoto T, Tanaka T, Nishiyama K, Yamamoto T, Fujii M, Horie M. Carperitide (ANP) Increases Plasma Adiponectin in Patients with Heart Failure. 第72回日本循環器学会・学術集会. (2008.3.28-30 福岡).

⑭ Nishiyama K, Tsutamoto T, Tanaka T, Yamamoto T, Fujii M, Horie M. Cardiac Natriuretic Peptide as a Prognostic Biomarker of Heart Failure. 第72回日本循環器学会・学術集会. (2008.3.28-30 福岡).

⑮ Tsutamoto T, Tanaka T, Nishiyama K, Yamamoto T, Fujii M, Horie M. Plasma Level of Cardiotrophin-1 as a Prognostic Predictor in Patients with Chronic Heart Failure. 第72回日本循環器学会・学術

集会. (2008.3.28-30 福岡).

⑯ Tsutamoto T, Nishiyama K, Tanaka T, Yamamoto T, Fujii M, Horie M. A Marker of Downregulation of Endogenous Natriuretic Peptide is an Independent Prognostic Predictor in Patients with Chronic Heart Failure. 第72回日本循環器学会・学術集会. (2008.3.28-30 福岡).

⑰ Fujii M, Tsutamoto T, Tanaka T, Nishiyama K, Yamamoto T, Ohnishi M, Wada A, Horie M. Beneficial Effect of Perindopril on Cardiac Sympathetic Nerve Activity in Patients with Chronic Heart Failure - Comparison with Enalapril. 第72回日本循環器学会・学術集会. (2008.3.28-30 福岡).

⑱ Fujii M, Tsutamoto T, Nishiyama K, Tanaka T, Yamamoto T, Horie M. Atorvastatin Improves Cardiac Sympathetic Nerve Activity in Patients with Heart Failure. 第72回日本循環器学会・学術集会. (2008.3.28-30 福岡).

⑲ Nishiyama K, Tsutamoto T, Tanaka T, Sakai H, Yamamoto T, Fujii M, Horie M. Long-term Clinical Variation of Brain Natriuretic Peptide (BNP) and N-terminal Pro-BNP (NT-proBNP) in Patients with Stable Chronic Heart Failure. 第72回日本循環器学会・学術集会. (2008.3.28-30 福岡).

⑳ Matsumoto T, Wada A, Ohnishi M, Yamamoto T, Fujii M, Tsutamoto T, Horie M. ACE and Chymase Inhibition Prevents the Cardiac Remodeling Process Interacting with Cardiac Endothelin System in Heart Failure. 第72回日本循環器学会・学術集会. (2008.3.28-30 福岡).

㉑ Tanaka T, Tsutamoto T, Nishiyama K, Fujii M, Yamamoto T, Sakai H, Horie M. Impact of Oxidative Stress on Plasma Adiponectin in Patients with Heart Failure. 第72回日本循環器学会・学術集会. (2008.3.28-30 福岡).

㉒ Tanaka T, Tsutamoto T, Nishiyama K, Fujii M, Yamamoto T, Sakai H, Horie M. Effect of Atrial Natriuretic peptide on Adiponectin in Patients with Heart Failure. 第72回日本循環器学会・学術集会. (2008.3.28-30 福岡).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 孝 (YAMAMOTO TAKASHI)
滋賀医科大学・医学部・助教
研究者番号: 80378447