

機関番号：13601  
研究種目：基盤研究(C)  
研究期間：2008～2010  
課題番号：20590821  
研究課題名(和文)慢性心不全患者における免疫異常と自律神経異常の相互関連に関する研究  
研究課題名(英文) Insights into association between autonomic nerve system and immune regulation in patients with chronic heart failure  
研究代表者  
伊澤 淳 (IZAWA ATSUSHI)  
信州大学・医学系研究科・助教  
研究者番号：50464095

研究成果の概要(和文)：慢性心不全は心血管疾患を有する患者の長期予後を規定する病態であり，人口構成の高齢化に伴い有病率が上昇している。本研究では，心不全の病態解明と予後規定因子の解明のため心臓自律神経機能解析および免疫制御システムの解析を行った結果，心臓交感神経機能評価において新たな予後予測指標を見出した。さらに，症例の末梢血中の調節性 T 細胞の割合(%)を測定する研究を確立し，調節性 T 細胞の割合と一部の動脈硬化性疾患の病態との関連が示された。

研究成果の概要(英文)：Chronic heart failure is an evolving paradigm, which limits patient's quality of life and long-term survival. In this study, we explored the association between autonomic nerve system and immune system regulating inflammatory response. The importance of iodine-123 Metaiodobenzylguanidine uptake ratio between lung and heart has been demonstrated to predict future clinical outcome in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. In addition, we identified an association between the decrease in regulatory T cell population and significance of atherosclerotic disease.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
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：心臓自律神経機能，慢性心不全，動脈硬化，リンパ球，免疫制御

## 1. 研究開始当初の背景

本研究の研究代表者は，マウス心移植モデルを応用し，臓器移植後の急性および慢性拒絶反応を制御する免疫応答や移植後の免疫寛容に関して研究してきた。ボストン小児病院に留学中には，T 細胞の促進性副刺激分子

の抑制による免疫抑制効果に着目し，促進性副刺激分子の一つである Inducible costimulatory molecule (ICOS) の阻害が，Th2 サイトカインである IL-4 の産生を誘導し，エフェクター CD8 T 細胞の活性化を抑制する結果，移植後拒絶反応が抑制されることを示した[J Clin Invest 2003]。さらに，ICOS の

阻害により Programmed death-1 (PD-1) を発現する調節性 CD8 T 細胞 (CD8<sup>+</sup>PD1<sup>+</sup>T-reg) が誘導され、抑制性副刺激分子 PD-1 を介して CD4 T 細胞の活性化を抑制し、Th1/Th2 バランスを Th2 優位にシフトする作用を示した [J Immunol 2007]。この他にも、マウス心移植後の拒絶反応における接着分子セレクトインの機能解析を報告した [J Am Soc Nephrol 2007]。その後、抗 IL-6 受容体抗体の免疫抑制効果に着目し、その拒絶反応抑制効果を報告した [Am Transplant Congress 2007]。

これらの基礎研究を通じて研究代表者は、心血管領域の炎症反応の制御機構の解明に興味を持った。特に、進行性に心不全を呈する慢性心筋炎の病態メカニズムの多くは未解明であり、心筋炎の慢性化など、心不全の病態制御機構に研究の焦点を定めた。さらに心不全において、アドレナリンβ1 受容体抗体やムスカリン M2 受容体抗体などの自己抗体の病理学的役割が注目されており [Clin Res Cardiol 96: 469-480, 2007]、欧米では近年、重症心不全に対する免疫吸着療法の臨床試験が進められ、その有効性が報告されている [J Autoimmun 20: 345-350, 2003]。

研究代表者は信州大学医学部循環器内科において、慢性心筋炎を含む重症心不全症例を対象としたβ遮断薬療法や、新たに開始された免疫吸着療法を推進しており、これらの治療前後における免疫機構と自律神経機能を解析し、治療効果を比較検討することにより、疾患の発症メカニズムの解明、重症度の評価や予後予測因子の評価方法の確立を目指すこととした。

一方、食生活の欧米化や生活習慣病の増加および高齢化に伴う動脈硬化性疾患が国民的な課題となっており、特に心筋梗塞などの虚血性心疾患は心不全の背景疾患として重要性が高まっている。そこで本研究では、動脈硬化の進展や合併症における免疫制御系としての調節性 T 細胞 (T-reg) の役割にも焦点を定めて解析を進めることとした。

## 2. 研究の目的

生体内の免疫反応は促進性と抑制性の相反する調節機構により制御されている。ヘルパー T 細胞のサブセットである Th1 細胞と Th2 細胞は互いに抑制しあうことから、Th1/Th2 バランスは免疫反応の調節機構の一つと考えられている。Th1/Th2 バランスは、サイトカイン (炎症性、抗炎症性) だけでなく、自律神経 (交感神経、副交感神経) により制御される可能性が示されている。

心不全の発症や病態の進展には、自己抗体などの免疫異常や心臓自律神経機能異常の

関与が示唆されているが、免疫系と自律神経機能の相互関連はほとんど明らかにされていない。そこで本研究では、心不全症例における免疫異常、特に Th1, Th2 細胞の機能バランスと、心臓自律神経機能異常との関連を解析し、免疫と心臓自律神経の作用関連を明らかにする。心血管疾患の病態を制御する促進性と抑制性の病態メカニズムを明らかにし、特に重症慢性心不全の病態の解明や新たな治療戦略の開発、治療効果判定基準や予後評価法の確立を目的とするものである。

## 3. 研究の方法

慢性心不全患者のうち、左室収縮不全を呈する拡張型心筋症の症例において MIBG 心筋シンチグラムによる心臓交感神経機能評価 (1) をおこない、患者の予後規定因子について解析した。慢性心不全症例を対象とした新規治療法として免疫吸着療法 (2) を実施し、その有効性の評価を行った。続いて、ヒトリンパ球表面抗原をフロー・サイトメトリー法により解析し、Th1/Th2 バランスなどの炎症反応を制御する調節性 T 細胞 (T-reg) を、その特異的な転写因子 (Foxp3) をマーカーとして同定し (3)、最後に各種臨床検査データをまとめ、慢性心不全における自律神経機構と免疫制御機構の関連に関する総合評価 (4) を行う方針とした。

(1) 心臓交感神経機能解析の対象患者と方法：慢性心不全患者のうち、左室拡張末期径 55 mm 以上、左室駆出率 40% 未満の左室収縮不全例を対象とする。3 ヶ月以上の心不全治療により心不全が安定化した後に心臓交感神経イメージング (<sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラム) を行う。プラナー像で心臓/縦隔 (H/M) 比と washout rate を測定し、治療前後の心不全の重症度などの臨床所見と比較する。さらに肺と心臓における集積を比較し、肺/心臓 (L/H) 比として評価し、予後規定因子を検討する。

(2) 免疫吸着療法の対象患者と方法：ニューヨーク心臓病協会心機能分類 (NYHA) III-IV かつ左室駆出率が 35% 以下の重症慢性心不全患者で、以下のすべてを満たし、文書を用いてインフォームド・コンセントの得られたものを対象とする。

対象：心筋症、特に拡張型心筋症による慢性心不全患者。観察期間開始時の年齢が 16 歳以上 80 歳未満の患者。

方法：血漿分離器と選択的血漿成分分離器を接続した体外循環回路を用いて、2-3 時間かけて自己抗体を含む IgG を吸着する。これを週 2 回、計 5 回施行する。吸着前後で心電図、心臓超音波検査、血液検査 (アドレナリンβ1 受容体抗体価、酸化ストレスなど) を施行し、右心カテーテルにより血行動態を評価す

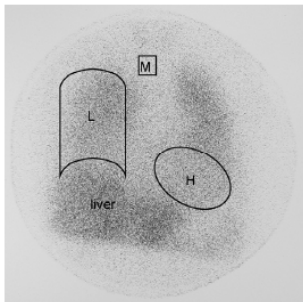
る。

(3) 調節性T細胞 (T-reg) とTh1/Th2 バランスの評価: フロー・サイトメトリー法によりリンパ球分画中の調節性T細胞を同定し、その割合を評価する。また、ヒトTh1/Th2 サイトカイン Cytometric Bead Array (CBA) Kit (日本BD バイオサイエンス社) を用いて、血清中のIL-2, IL-4, IL-5, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  を測定する。治療前後の心不全の病態との関連を評価し、さらに IFN- $\gamma$ /IL-10 などのTh1 とTh2 のサイトカインバランス(比)を計算してそれぞれ比較検討する。

(4) 総合評価と経過観察: 以上の各種臨床データを総合し、心不全の重症度や予後との関連を解析する。心不全患者の生命予後予測指標の解析により慢性心不全に対するあらたな治療戦略に役立てる。

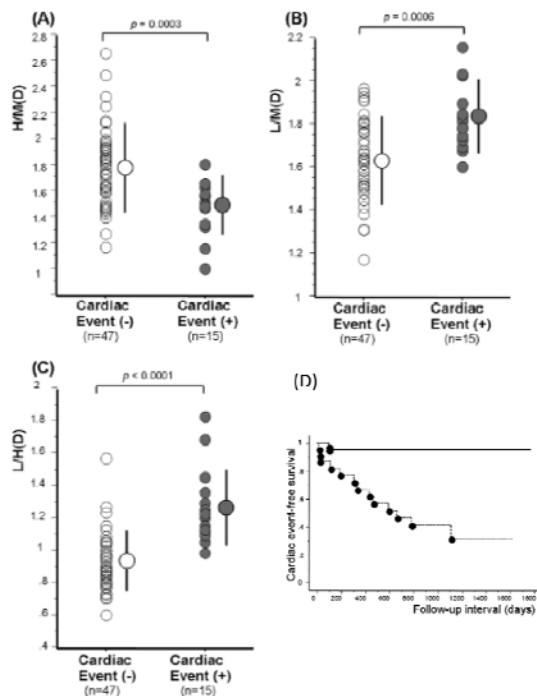
#### 4. 研究成果

(1) 心臓交感神経機能解析とその研究成果  
慢性心不全患者62例にMIBGシンチグラムを施行した。そのプラナー像を図に示す。縦隔(M)、



肺野(L)、心臓(H)の集積を解析し、H/M比、L/MおよびL/H比を検討した。対象とした心不全症例のうち15例にイベント(心不全の増悪10

例, 突然死5例)を認め、イベントの有無により



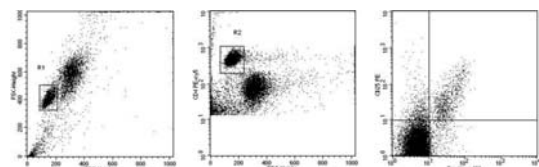
比較検討した。その結果、イベント例では、H/M比が有意に低値であり、L/M比とL/H比が有意に高値であることが示された(図それぞれA, BおよびC)。

さらにイベント予測因子をROC曲線により検討した結果、L/H比が1.1以上ではイベント発生率が高いことが示された。また、イベント回避曲線によってもL/H比1.1以上の症例で明らかにイベント頻度が高いことが示された

(図D)。イベント発生に関する多重比較検討によりL/H比の相対リスクは2.76 (95%信頼区間: 1.45-5.27) と示された。

(2) 慢性心不全を対象とした免疫吸着療法の有効性に関する検討: 現在まで7例に免疫吸着療法を行い、高度の低血圧・低心拍出・肺うっ血(およびペースメーカや除細動器植込み後)患者においても有害事象なく治療することができた。本治療の前後において $\beta$ 1受容体抗体価(前 $27.3 \pm 11.3$ , 後 $17.7 \pm 12.3$  u/ml,  $p<0.01$ )や、各種抗心筋自己抗体を多く含むとされるIgG3分画(前 $74.5 \pm 38.2$ , 後 $16.0 \pm 8.8$  mg/dl,  $p<0.01$ )の有意な減少が示され、3例に心不全症状の改善が認められた。7例の諸検査指標の解析において左室駆出率(前 $22.8 \pm 6.2$ , 後 $29.1 \pm 9.1\%$ ,  $p<0.05$ ), 心係数(前 $1.71 \pm 0.40$ , 後 $1.97 \pm 0.41$  l/min/m<sup>2</sup>,  $p<0.05$ )の早期改善効果が認められた。本治療法による心不全の改善効果とその機序について引き続き検証中であり、薬物治療抵抗性の重症慢性心不全の新規治療法として確立が期待される。

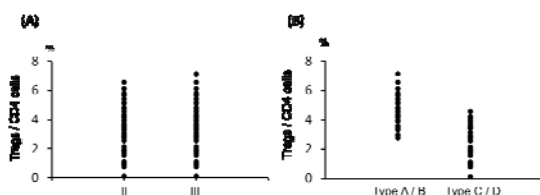
(3) 調節性T細胞 (T-reg) の解析とその研究成果: ヒトリンパ球表面抗原をフロー・サイトメトリー法により解析し、リンパ球のサブセットを解析する方法を確立した。最初に、Th1/Th2バランスなどの炎症反応を制御するT-regを、その特異的な転写因子(Foxp3)をマーカーとして同定した(下図)。



具体的には、まずリンパ球分画(左図枠内)のうちCD4 T細胞を同定(中央図枠内)。そのうちのCD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> CD4 T細胞を同定し、本例のT-regはリンパ球全体の5.9%と計測された(右図の右上の細胞群)。

心不全の背景疾患として食生活の欧米化や生活習慣の変化に伴い、虚血性心血管疾患の頻度が増加しており、動脈硬化性疾患の病態解明および治療や発症予防は国民的な課

題となっている。そこで本研究では心不全の背景疾患としての動脈硬化の発症や病態に関わる免疫制御機構にも焦点を定めてT-reg分画を解析した。まず、下肢閉塞性動脈硬化症の症例の末梢血リンパ球中のT-regの割合を解析した結果、自覚症状の指標であるRutherford分類 (II, III) とはCD4陽性T細胞中のT-regの割合 (%) は関連を認めなかった (下図A)。一方、動脈硬化病変の重症度分類であるTASC II分類で複雑病変と定義されるC, D型病変では、単純病変A, B型の症例よりもT-reg (%) が低下していることが明らかとなった (下図B)。



下肢虚血症状に関わらず、動脈硬化病変の進行に伴うCD4陽性T細胞におけるT-reg分画の低下が示され、動脈硬化性疾患における免疫制御機構の抑制が示唆された。本研究成果は第75回日本循環器学会総会・学術集会で発表予定である (2011年8月横浜市)。さらに慢性心不全の病態との関連についても解析が進行中である。

さらに酸化ストレスと心不全および心臓自律神経機能との関連を検討すべく、d-ROMテスト (フリーラジカル評価システム F. R. E. E. : 株式会社ウィスマー) により心血管疾患を有する患者血漿中の酸化ストレスを測定した。その結果、酸化ストレスの指標とされるd-ROMと心不全の重症度および動脈硬化指標との関連を認めた。また米国のフラミンガム研究で示された心血管疾患の危険予測指数を算出して比較した結果、酸化ストレスはそのフラミンガムリスク指数とは独立した指標である可能性が示唆された。本研究による酸化ストレスと免疫系および自律神経調節機構との関連についての臨床データの蓄積は重要であり、日本人における心血管疾患のリスク層別化や予後評価の新たな指標を探索する点に研究意義を有すると考えられた。本研究で対象とした慢性心不全症例において、特に(2)で示した免疫吸着療法の治療前後の酸化ストレスを同じくd-ROMテストで測定し、免疫吸着療法による心不全の改善効果における酸化ストレスの関与に関する研究を継続している。

(4) 総合評価と今後の展望：本研究課題の

報告書作成時点における研究成果は以上の通りである。特に心臓自律神経機能をMIBGシンチグラムのプラナー像におけるL/H比によって評価した結果、L/H比1.1以上が、特発性拡張型心筋症による慢性心不全患者の新たな生命予後規定因子であることが示された。また免疫制御システム的一端を担うT-regの測定系を確立し、動脈硬化病変の重症度との関連が示された。一方、当初の目的とした自律神経機能解析と免疫制御システムの作用連関に関するそれぞれのデータは収集中であり、明らかな関連を認めるとの結論に至らなかったため今後の課題である。引き続き慢性心不全症例の再発予防および長期予後の改善を目指して症例データを蓄積して研究を進展させたい。

## 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 15 件)

- ① 伊澤 淳, 池田宇一. 高感度CRPは血管炎のマーカーとして使用されていますが、血栓症の発生にどのように作用しているのですか. 血栓と循環 (特集:血栓症に関するQ&A PART6), 19:67-70, 2011, 査読無
- ② Hata T, Takahashi M, Hida S, Kawaguchi M, Kashima Y, Usui F, Morimoto H, Nishiyama A, Izawa A, Koyama J, Iwakura Y, Taki S, Ikeda U, Critical role of Th17 cells in inflammation and neovascularization after ischaemia. *Cardiovasc Res*, 90:364-372, 2011, 査読有
- ③ Otagiri K, Tsutsui H, Kumazaki S, Miyashita Y, Aizawa K, Koshikawa M, Kasai H, Izawa A, Tomita T, Koyama J, Ikeda U, Early Intervention With Rosuvastatin Decreases the Lipid Components of the Plaque in Acute Coronary Syndrome, *Circ J*, 75:633-641, 2011, 査読有
- ④ Kawaguchi M, Takahashi M, Hata T, Kashima Y, Usui F, Morimoto H, Izawa A, Takahashi Y, Masumoto J, Koyama J, Hongo M, Noda T, Nakayama J, Sagara J, Taniguchi S, Ikeda U, Inflammation Activation of Cardiac Fibroblasts Is Essential for Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury, *Circulation*, 123:594-604, 2011, 査読有
- ⑤ Kumazaki S, Izawa A, Minamisawa M, Ishida F, Sano K, Uehara T, Kasai H, Tomita T, Miyashita Y, Koyama J, Ikeda U, Successful Treatment of Cardiac Diffuse Large B-cell Lymphoma: A Report of Two Cases, *Shinshu Med J*, in press, 2011, 査読有

- ⑥ Koshikawa M, Aizawa K, Kasai H, Izawa A, Tomita T, Kumazaki S, Tsutsui H, Koyama J, Shimodaira S, Takahashi M, Ikeda U, Elevated osteopontin levels in patients with peripheral arterial disease, *Angiology*, 60:42-45, 2009, 査読有
- ⑦ Tomita T, Aizawa K, Shimada K, Motoki H, Otagiri K, Koshikawa M, Kasai H, Izawa A, Kumazaki S, Tsutsui H, Koyama J, Ikeda U, Influence of circumferential pulmonary vein isolation for atrial fibrillation on ST elevation in patient with Brugada syndrome. *Int J Cardiol*, [電子ジャーナル], 2009, 査読有
- ⑧ Motoki H, Tomita T, Aizawa K, Kasai H, Izawa A, Kumazaki S, Tsutsui H, Koyama J, Ikeda U, Coagulation activity is increased in the left atria of patients with paroxysmal atrial fibrillation during the non-paroxysmal period. Comparison with chronic atrial fibrillation. *Circ J*, 73:1403-1407, 2009, 査読有
- ⑨ Horigome M, Kumazaki S, Hattori N, Kasai H, Horigome M, Aizawa K, Izawa A, Tomita T, Tsutsui H, Koyama J, Sakurai S, Ikeda U, Noninvasive evaluation of coronary endothelial function following sirolimus-eluting stent implantation by using positron emission tomography, *Cardiology*, 114:157-163, 2009, 査読有
- ⑩ Kashima Y, Izawa A, Aizawa K, Koshikawa M, Kasai H, Tomita T, Kumazaki S, Tsutsui H, Koyama J, Ikeda U, Rationale and design of assessment of lipophilic vs. hydrophilic statin therapy in acute myocardial infarction (the ALPS-AMI) study, *J Cardiol*, 54:76-79, 2009, 査読有
- ⑪ Takahashi M, Izawa A, Ishigatsubo Y, Fujimoto K, Miyamoto M, Horie T, Aizawa Y, Amano J, Minota S, Murohara T, Matsubara H, Ikeda U, Therapeutic neovascularization by the implantation of autologous mononuclear cells in patients with connective tissue diseases, *Curr Pharm Des*, 15:2778-2783, 2009, 査読有
- ⑫ 伊澤 淳, 池田宇一, 動脈硬化とバイオマーカー (特集: 潜在性動脈硬化症) 動脈硬化予防, 7:53-58, 2009, 査読無
- ⑬ Ikeda U, Kasai H, Izawa A, Koyama J, Yazaki Y, Takahashi M, Higuchi M, Koh CS, Yamamoto K, Immunoabsorption therapy for patients with dilated cardiomyopathy and heart failure, *Curr Cardiol Rev*, 4:219-222, 2008, 査読有
- ⑭ Kamiyoshi Y, Yazaki Y, Urushibata K, Koizumu T, Kasai H, Izawa A, Kinoshita O, Hongo M, Ikeda U, Risk stratification assessed by combined lung and heart iodine-123 metaiodobenzylguanidine

uptake in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy, *Am J Cardiol*, 101:1482-1486, 2008, 査読有

- ⑮ 伊澤 淳, 心筋細胞障害により拡大した心臓を小さくするためにどのような薬物療法を行うのでしょうか? 薬局 (特集: 心不全), 59: 38-42, 2008, 査読無

[学会発表] (計 15 件)

- ① Koyama J, Motoki H, Aizawa K, Kasai H, Izawa A, Tomita T, Miyashita Y, Kumazaki S, Uichi Ikeda. Peak systolic velocity of pulmonary venous flow is closely associated with left ventricular global longitudinal speckle strain in patients with cardiomyopathy. AHA scientific sessions 2010.11.14-16, 2010, シカゴ, 米国
- ② Motoki H, Koyama J, Aso S, Aizawa K, Koshikawa M, Kasai H, Izawa A, Tomita T, Miyashita Y, Kumazaki S, Ikeda U, Torsion Analysis in the Early Detection of Anthracycline Mediated Cardiomyopathy. AHA scientific sessions 2010, 11.14-16, 2010, シカゴ, 米国
- ③ Kashima Y, Takahashi M, Hata T, Kawaguchi K, Izawa A, Ikeda U, Critical Role of Hyaluronan Derived From Vascular Smooth Muscle Cells in Neointimal Formation After Vascular Injury. AHA scientific sessions 2010, 11.14-16, 2010, シカゴ, 米国
- ④ Izawa A, Ishigatsubo Y, Fujimoto K, Miyamoto M, Minota S, Horie T, Aizawa Y, Amano J, Murohara T, Matsubara H, Takahashi M, Ikeda U, Therapeutic Angiogenesis for Patients with Ischemic Vasculitis by Autologous Mononuclear Cell Implantation. AHA scientific sessions 2010, 11.14-16, 2010, シカゴ, 米国
- ⑤ 笠井宏樹, 伊澤 淳, 嘉嶋勇一郎, 小山潤, 矢崎善一, 池田宇一, 拡張型心筋症に対する免疫吸着療法における酸化ストレスへの急性期効果, 第 14 回日本心不全学会, 2010.10.7-9, 東京
- ⑥ Kasai H, Izawa A, Kashima Y, Aizawa K, Koshikawa M, Miyashita Y, Kumazaki S, Tomita T, Koyama J, Yazaki Y, Ikeda U. Immunoabsorption therapy may improve cardiac sympathetic nerve activity in patients with dilated cardiomyopathy, 第 74 回日本循環器学会総会, 2010.3.5-7, 京都
- ⑦ Koyama J, Motoki H, Yoneyama A, Aizawa K, Koshikawa M, Kasai H, Izawa A, Tomita T, Miyashita Y, Kumazaki S, Ikeda U. Improvement of longitudinal left ventricular function is associated with left atrial strain enhancement early after pulmonary-vein

- isolation for atrial fibrillation. 第 74 回日本循環器学会総会, 2010.3.5-7, 京都
- ⑧ Koyama J, Motoki H, Yoneyama A, Aizawa K, Koshikawa M, Kasai H, Izawa A, Tomita T, Miyashita Y, Kumazaki S, Ikeda U. Effect of atrial fibrillation on left ventricular longitudinal function: serial observation by speckle tracking echocardiography. 第 74 回日本循環器学会総会, 2010.3.5-7, 京都
- ⑨ Koyama J, Motoki H, Yoneyama A, Aizawa K, Koshikawa M, Kasai H, Izawa A, Tomita T, Miyashita Y, Kumazaki S, Ikeda U. Acute effect of pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation on longitudinal left ventricular function and stroke volume. 第 74 回日本循環器学会総会, 2010.3.5-7, 京都
- ⑩ Kashima Y, Takahashi M, Hata T, Kawaguchi M, Izawa A, Itano N, Taniguchi S, Ikeda U. Critical role of hyaluronan derived from vascular smooth muscle cells in neointimal formation after vascular injury. 第 74 回日本循環器学会総会, 2010.3.5-7, 京都
- ⑪ Hata T, Takahashi M, Kawaguchi M, Kashima Y, Hida S, Izawa A, Taki S, Iwakura Y, Ikeda U. Contribution of CD4+Th17 cells to angiogenesis following hindlimb ischemia in mice. 第 74 回日本循環器学会総会, 2010.3.5-7, 京都
- ⑫ 笠井宏樹, 嘉嶋勇一郎, 元木博彦, 伊澤淳, 小山潤, 上條祐司, 樋口誠, 矢崎善一, 池田宇一, 重症慢性心不全に対する免疫吸着療法—酸化ストレスとの関連, 第 30 回日本アフェレシス学会, 2009.9.10-12, 札幌
- ⑬ Izawa A, Takahashi M, Ise H, Morimoto H, Yajima N, Tagawa Y, Iwakura Y, Ikeda U. Role of interleukin-6 and its crosstalk with AT1R in acute and chronic rejection of murine cardiac allografts, *Circulation*, 118, Suppl II: S1015, 2008, American Heart Association, 11.18-12, 2008, ニューオリンズ, 米国
- ⑭ Yazaki Y, Horigome M, Aizawa K, Tomita T, Kasai H, Izawa A, Hongo M, Ikeda U, Sekiguchi M. Influence of recent advances in the management of heart failure and ventricular arrhythmias on survival in patients with cardiac sarcoidosis. *Circulation*, 118, Suppl II: S1033, 2008, American Heart Association, 11.18-12, 2008, ニューオリンズ, 米国
- ⑮ Motoki H, Koyama J, Tomita T, Aizawa K, Kasai H, Izawa A, Kumazaki S, Tsutsui H, Ikeda U. Transient pseudorestrictive pattern of transmitral Doppler flow pattern in patients with paroxysmal atrial fibrillation, *Circulation*, 118, Suppl II: S603, 2008, American Heart Association, 11.18-12, 2008,

ニューオリンズ, 米国

〔図書〕 (計 4 件)

- ① Buerger 病および膠原病に合併する虚血肢を対象とした血管再生療法 実験医学 2010. Vol 28, No 17 (増刊)羊土社 2010, pp165-170 (2861-2866)
- ② 伊澤淳, 池田宇一, 心筋梗塞の再発予防. 循環器疾患最新の治療 2010-2011 南江堂 2010, pp126-128
- ③ 伊澤淳, 脱水 浮腫 病気と薬パーフェクトBOOK 2010, 薬局 増刊号, 南山堂, 2010, pp125-130
- ④ 伊澤淳, 池田宇一, コレステロールと末梢動脈硬化 コレステロール—基礎から臨床へ— ライフサイエンス出版 2009, pp81-87

6. 研究組織  
(1) 研究代表者

伊澤 淳 (IZAWA ATSUSHI)

信州大学・医学系研究科・助教

研究者番号: 50464095