

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 2 日現在

機関番号：34420

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390064

研究課題名(和文)心不全に及ぼす慢性炎症の役割の解明

研究課題名(英文)The elucidation of the role of chronic inflammation in heart failure.

研究代表者

岩尾 洋(Iwao, Hiroshi)

四天王寺大学・教育学部・教授

研究者番号：00137192

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円

研究成果の概要(和文)：様々な治療薬の開発にも関わらず慢性心不全患者は減っていない。本研究では心リモデリングでのエクソソームを介した細胞間コミュニケーション機構を解析した。高血圧性心肥大モデル動物の血清ではマクロファージ(M_φ)由来のエクソソームが増加していた。また、アンジオテンシンII刺激したTHP-1-M_φ由来エクソソームは、冠動脈内皮細胞のJNKおよびp38 MAPKのリン酸化を亢進させ、内皮細胞傷害のマーカーのintracellular adhesion molecule-1を誘導した。本研究により、高血圧による血管内皮細胞傷害にM_φ由来エクソソームによる炎症作用を引き起こしている可能性が明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Hypertension is one of the most important cardiovascular risk factors, and results in macrophage infiltration into the tissues. Here, we investigated the role of exosome, one of extracellular vesicles, in the inflammatory pathways of endothelial cells (ECs) under hypertensive conditions.

Exosomes were purified by ultracentrifugation. The exosomes isolated from angiotensin II-infused rat serum abundantly contained macrophage marker proteins, CD68 and CD45. Moreover, exosomes from hypertensive rat serum immediately activated intracellular signals such as c-jun N-terminal kinase and p38 mitogen-activated protein kinase, and upregulated the expression of intracellular adhesion molecule-1 in ECs. Interestingly, exosomes from THP-1-derived macrophages stimulated by Angiotensin II also activated these signaling pathways in ECs.

These results suggest that macrophage-derived exosomes under hypertensive conditions activate the inflammatory pathway in ECs, leading to cardiovascular remodeling.

研究分野：薬理学、教育学

キーワード：マクロファージ エクソソーム 心リモデリング 内皮細胞

1. 研究開始当初の背景

組織への持続的なストレスにより炎症反応が惹起され慢性化することにより組織のリモデリングと機能障害が起こることが知られている。心不全は、血行力学的負荷や虚血や遺伝子異常により炎症反応が慢性化することにより心機能障害が起こり、心筋細胞肥大や間質線維化などの心筋組織のリモデリングが生じることによる。しかし、レニン・アンジオテンシン系阻害薬などによる薬物療法により心不全の進行を完全に抑制することは出来ない。その原因は慢性炎症時の細胞間のコミュニケーションに係わる液性因子(アンジオテンシンII (AngII)、サイトカイン、増殖因子)の作用を抑制する従来の方法では不十分であることによる。

2. 研究の目的

本研究では、細胞間のコミュニケーションに係わるもう一つの重要な要素であるエクソソーム(mRNA、microRNA、液性因子を含有する膜顆粒で、細胞の機能に影響を与える)に焦点を当て、病態の形成に深くかかわることが知られているマクロファージ(Mφ)と心筋細胞または間質系細胞との細胞間で働く因子を同定し、その役割を明らかにする。すなわち、心リモデリングでのエクソソームによる細胞間コミュニケーション機構を解析することにより、心不全の病態解明と治療標的を探る。

3. 研究の方法

3-1 高血圧モデル動物の作製

Wistar 雄性ラット(8週齢)に浸透圧ポンプで Ang II (200 ng/kg/min) を3または7日間持続投与した。また、一酸化窒素合成酵素阻害剤 NG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME; 1 mg/mL) を含有する飲用水を3または7日間摂取させた。

C57BL/6 雄性マウス(8-9週齢)に浸透圧ポンプで Ang II (1,000 ng/kg/min) を14日間持続投与した。

3-2 THP-1 Mφ の培養

ヒト白血病骨髄由来単球(THP-1)は、100 nM phorbol 12-Myristate 13-acetate 存在下で24時間培養してMφと分化させ、さらに新鮮な培養液で24時間培養後、ウシ由来エクソソーム不含ウシ血清(10%)を含む培地で AngII または低酸素下で培養し、培養液に含まれるエクソソームを回収した。

3-3 心筋梗塞による心不全モデルの作製

ラット冠動脈の結紮により心筋梗塞を作製し、4週間後に非処置群と遠隔臓器の虚血コンディショニング(RIC)処置群の2群に分けた。RIC処置は乳児用止血バンドを用いて、ラットの両側後肢に5分間の虚血と5分間の開放を繰り返し5クール、毎日、4週間行った。

3-4 エクソソームの精製

細胞培養液または murine 血清を 2,000 g で 30

分間遠心後、その上清を 10,000 g で 30 分間遠心した。上清を 0.22 μm フィルター濾過後、100,000 g で 180 分間超遠心し、エクソソームを精製した。

4. 研究成果

4-1 AngII 持続投与ラットの心組織

AngII 投与 3 および 7 日目の収縮期血圧は 174±20 および 191±22 mmHg であり、コントロール(126±6 mmHg)に比べ有意に上昇した。さらに、7日目の左心質量(g/体重(g))は、2.3±0.1 であり、コントロール(2.1±0.1)に比べ有意に増大した。また、7日目の心組織には、炎症性細胞の浸潤(HE染色)および線維化(Sirius red染色)が観察され、これらは抗 ED1 (rat CD68) 抗体の染色部位と一致した。以上の結果より、高血圧による心組織の線維化には浸潤 Mφ が関与している可能性が示唆された。

4-2 AngII または低酸素刺激下の Mφ 由来エクソソーム

心組織の炎症部位に浸潤する Mφ の役割を明らかにするため、ヒト THP-1 由来 Mφ を 100 ng/ml AngII 存在下で 24 時間培養した。また、炎症部位が低酸素状態になることがよく知られているため、低酸素(1% O₂、5% CO₂)で 24 時間培養した。低酸素由来エクソソーム中のタンパク量は、他のエクソソームに比べて増加傾向を示したが、3種類の Mφ 由来エクソソームの大きさは同じだった。また、全ての THP-1 由来エクソソームには、Mφ マーカータンパク質の CD68 および CD45 が検出された。よって、Mφ 由来エクソソームには、CD68 および CD45 の発現する可能性が示唆された。さらに、LC-MS 解析の結果、AngII よび低酸素由来エクソソームには、コントロール由来エクソソームとは異なるタンパク質が存在した。低酸素由来エクソソームには、glycolysis および DNA repair に関するタンパク質が多く、AngII 由来エクソソームには、cellular protein metabolic process ならびに apoptosis regulation に関するものが検出された。よって、Mφ 由来エクソソームは、刺激によって異なるタンパク質を含むエクソソームを分泌することが示唆された。

4-3 高血圧モデル murine 血清エクソソームの Mφ マーカータンパク質

THP-1 由来 Mφ のエクソソームに Mφ マーカータンパク質が同定されたため、AngII 投与高血圧モデルラットの血中エクソソームにこれらが発現するかを Western blot 法によって確認した。ED1 および CD45 は、コントロールに比べ AngII 投与 7 日目のラット血清由来エクソソームに多く検出された。さらに、L-NAME を 3 または 7 日間投与した高血圧ラットの血清エクソソームは、タンパク質量の増大に加えて、ED1 および CD45 の発現量がコントロールラットよりも高かった。一方、AngII 投与 14 日後のマウスの血圧は、上昇し(AngII: 137±21 mmHg、コントロール: 109±6 mmHg) また左心室重量(g/体重(g))もまた増大した(AngII: 5.4±0.4、コントロール 3.6±0.4)。

さらに、CD68 および CD45 タンパク質は、コントロールに比べ AngII マウス血清由来エクソソームで高い発現を示した。以上の結果より、高血圧ラットおよびマウスの血清エクソソームには、Mφ 由来エクソソームが増大する可能性が示唆された。

4 - 4 Mφ 由来エクソソームによる血管内皮細胞 in vitro 解析

THP-1 由来エクソソームをヒト冠動脈血管内皮細胞 (HCAEC) の培養液に添加して、リン酸化シグナルを評価した。AngII 由来エクソソームは、5 分後に p38 mitogen-activated protein kinase のリン酸化を引き起こした。また、このエクソソームは、15 分で、c-jun N-terminal kinase および Akt のリン酸化を引き起こし、リン酸化 Akt の発現は 180 分間高かった。さらに、血管内皮細胞の炎症マーカー intracellular adhesion molecule 1 (ICAM1) の発現は、コントロール由来エクソソームに比べて AngII または低酸素由来エクソソーム添加 24 時間後に増大した。

4 - 5 ラット血清由来エクソソームによる炎症作用

Mφ 由来エクソソームは、血管内皮細胞の炎症反応を引き起こしたことから、ラット血清エクソソームを用いて HCAEC への影響を評価した。AngII 投与 3 および 7 日後のラット血清由来エクソソームは、添加後 5 ~ 15 分で p38MAPK、JNK、および Akt のリン酸化を引き起こし、24 時間後には ICAM1 の発現を増大した。以上の結果は、高血圧ラット血清由来エクソソーム中の Mφ 由来エクソソームが、血管内皮細胞の炎症作用を引き起こした可能性が示された。

4 - 6 ラベル化エクソソームのマウス in vivo 解析

蛍光物質 PKH26 でラベル化した THP-1 Mφ 由来エクソソームを作製し、ラベル化エクソソームと血管内皮細胞との細胞間相互作用を検討した。THP-1 由来ラベル化エクソソームは、培養液に添加後 3 時間にはほぼ全ての細胞内に取り込まれた。そこで、正常マウスの尾静脈から iv 投与後のラット由来エクソソームの挙動ならびに血圧や心機能を経時的にモニタリングした。しかし、エクソソームにより血圧は変化しなかった。また、心組織のパラフィン固定切片を作製し、蛍光エクソソームの検出を試みた。しかし、エクソソームの存在を捉えることはできず、また心組織に炎症像は見られなかった。また、マウス冠動脈より浸透圧ポンプを用いてマウス血清由来ラベル化エクソソームを投与したが、血圧および心組織に変化はなかった。

4 - 7 慢性心不全状態に対する RIC 処置の血清中エクソソームを介した効果

RIC は心筋に虚血耐性を付与し、心筋梗塞後の虚血再灌流傷害を軽減することが知られている。RIC 処置は血圧や心拍数には影響しなかったが、左室収縮機能障害および拡張機能障害の増悪を有意に抑制した。心筋梗塞に起因する梗塞境界領域の間質の線維化は、RIC 処置により有意に抑制さ

れた。組織の線維化を負に制御することで知られる、microRNA-29a (miR-29a) は RIC 群の梗塞境界領域と血清エクソソームで高発現していた。さらに、インスリン様成長因子 1 受容体も RIC 処置により、心筋と血清エクソソームでの発現が増加しており、虚血処置に晒された後肢の骨格筋において増加を認めた。そこで、低酸素下で培養したマウス骨格筋細胞 (C2C12) の培養上清中のエクソソームを解析した。miR-29a 発現は、低酸素培養により増加した。さらに、IGF-1R は、低酸素培養下で増加した。以上の結果は、骨格筋由来エクソソームに含まれる miR-29a は、心筋梗塞後の心組織線維化の進行を抑制する可能性が示唆された。

本研究で、循環器疾患に対するエクソソームの役割の一端を明らかにした。引き続き、詳細な役割について検討を行っている。

5 . 主な発表論文等

【総括論文】(計 24 件)

Yamaguchi T, Izumi Y, (中略) Iwao H, Yoshiyama M. Percutaneous carbon dioxide treatment using a gas mist generator attenuates the development of right ventricular dysfunction in monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats. Osaka City Med J 査読有 2015 in press. DOI: 未

Yamaguchi T, Yamazaki T, (中略) Iwao H, Yoshiyama M, Izumi Y. Percutaneous carbon dioxide mist treatment has protective effects in experimental myocardial infarction. J Pharmacol Sci 査読有 127: 474-480, 2015. DOI: 10.1016/j.jphs.2015.03.009

Tateishi Y, Osada-Oka M, (中略) Izumi Y, et al. Myeloid HIF-1 attenuates the progression of renal fibrosis in murine obstructive nephropathy. J Pharmacol Sci 査読有 127: 181-189, 2015. DOI: 10.1016/j.jphs.2014.12.011

Yamaguchi T, Izumi Y, (中略) Iwao H. Repeated remote ischemic conditioning attenuates left ventricular remodeling via exosome-mediated intercellular communication on chronic heart failure after myocardial infarction. Int J Cardiol 査読有 178: 239-246, 2015. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.10.144

Izumi Y, Yamaguchi T, (中略) Iwao H. Percutaneous carbon dioxide treatment using a gas mist generator enhances collateral blood flow of ischemic hindlimb. J Arterioscler Thromb 査読有 22: 38-51, 2015. DOI: 10.5551/jat.23770

Kato R, Nomura A, (中略) Izumi Y, Yoshiyama M, Tanaka K, Hayashi T. Hydrogen gas attenuates embryonic gene expression and prevents left ventricular remodeling induced by

intermittent hypoxia in cardiomyopathic hamsters. *Am J Physiol-Heart Circul Physiol* 査読有 307: H1626-1633, 2014.

DOI: 10.1152/ajpheart.00228.2014

Tanaka M, Yamaguchi M, (中略) Izumi Y, Miura K, Iwao H, Ohkawa Y. Establishment of neutralizing rat monoclonal antibodies for fibroblast growth factor-2. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother* 査読有 33: 261-269, 2014.

DOI: 10.1089/mab.2013.0085

Yamaguchi T, Yamazaki T, (中略) Iwao H, Yoshiyama M, Izumi Y. A noninvasive metabolic syndrome model using an extremely small minipig, the Microminipig. *J Pharmacol Sci* 査読有 126: 168-171, 2014.

DOI: 10.1254/jphs.14171SC

Tanaka M, Mun S, (中略) Izumi Y, (中略) Iwao H. Hsc70 contributes to cancer cell survival by preventing Rab1A degradation under stress conditions. *PLoS One* 査読有 9, e96785, 2014.

DOI: 10.1371/journal.pone.0096785

Sano S, Izumi Y, (中略) Iwao H, Yoshiyama M. Lipid synthesis is promoted by hypoxic adipocyte-derived exosomes in 3T3-L1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 査読有 445: 327-333, 2014.

DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.01.183

Izumi Y, Miura K, Iwao H. Therapeutic potential of vasopressin receptor antagonists in heart failure. *J Pharmacol Sci* 査読有 124: 1-6, 2014.

DOI: 10.1254/jphs.13R13CP

Ehara S, Hasegawa T, (中略) Izumi Y, Shimada K, Yoshiyama M. The strain pattern, and not Sokolow-Lyon electrocardiographic voltage criteria, is independently associated with anatomic left ventricular hypertrophy. *Heart Vessels* 査読有 29: 638-644, 2014.

DOI: 10.1007/s00380-013-0408-0

Takahashi K, Tanaka M, (中略) Izumi Y, (中略) Iwao H. Establishment of a 5-fluorouracil-resistant triple-negative breast cancer cell line. *Int J Oncol* 査読有 43: 1985-1991, 2013.

DOI: 10.3892/ijo.2013.2135

Yamazaki T, Nakamura Y, (中略) Iwao H, Izumi Y. Tolvaptan attenuates left ventricular fibrosis after acute myocardial infarction in rats. *J Pharmacol Sci* 査読有 123: 58-66, 2013.

DOI: 10.1254/jphs.13086FP

Izumi Y. Drug-Induced Takotsubo Cardiomyopathy. *Heart Failure Clinics* 査読無 9: 225-231, 2013.

DOI: 10.1016/j.hfc.2012.12.004

Ehara S, Nakamura Y, (中略) Izumi Y, Terashima M, Yoshiyama M. Effects of

intravenous atrial natriuretic peptide and nitroglycerin on coronary vasodilation and flow velocity determined using 3 T magnetic resonance imaging in patients with nonischemic heart failure. *Heart Vessels* 査読有 28: 596-605, 2013.

DOI: 10.1007/s00380-012-0292-z

Yamazaki T, Izumi Y, (中略) Iwao H, Yoshiyama M. Tolvaptan improves left ventricular function in rats with chronic heart failure due to myocardial infarction. *Circ Heart Fail* 査読有 5: 794-802, 2012.

DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.968750

Izumi Y. Therapeutical potential of microvesicles in cardiovascular diseases. *J Genet Syndr Gene Ther* 査読有 3: e107, 2012.

DOI: 10.4172/2157-7412.1000e107

Sakaguchi M, Fukuda S, Shimada K, Izumi Y, et al. Preliminary observations of passive exercise using whole body periodic acceleration on coronary microcirculation and glucose tolerance in patients with Type 2 diabetes. *J Cardiol* 査読有 60: 283-287, 2012.

DOI: 10.1016/j.jcc.2012.05.006

Samukawa K, Izumi Y, (中略) Iwao H. Red ginseng inhibits scratching behavior associated with atopic dermatitis in experimental animal models. *J Pharmacol Sci* 査読有 118: 391-400, 2012.

DOI: 10.1254/jphs.11182FP

① Yamazaki T, Izumi Y, (中略) Iwao H, Yoshiyama M. Novel device that produces carbon dioxide mist for myocardial infarction treatment in rats. *Circ J* 査読有 76: 1203-1212, 2012.

DOI: 10.1253/circj.CJ-11-1116

② Osada-Oka M, Kita H, (中略) Izumi Y, Iwao H. Angiotensin AT1 receptor blockers suppress oxidized low-density lipoprotein-derived formation of foam cells. *Eur J Pharmacol* 査読有 679: 9-15, 2012.

DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.12.044

③ Shiota M, Hikita Y, (中略) Izumi Y, (中略) Iwao H. Pravastatin-induced proangiogenic effects depend upon extracellular FGF-2. *J Cell Mol Med* 査読有 16: 2001-2009, 2012.

DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01494.x

④ Yamazaki T, Yamashita N, Izumi Y, (中略) Iwao H, Yoshiyama M. The antifibrotic agent pirfenidone inhibits angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in mice. *Hypertens Res* 査読有 35: 34-40, 2012.

DOI: 10.1038/hr.2011.139

【学会発表】 (計47件)

泉 康雄、山口 雄大、(中略) 岩尾 洋、エクス

ソームを介した心血管制御機構。

山口 雄大、(中略) 岩尾 洋、泉 康雄。四肢の虚血コンディショニングはエクソソームを介した情報伝達によって心リモデリングを抑制する。

高橋 克之、田中 昌子、塩田 正之、泉 康雄、三浦 克之、岩尾 洋。Stromal cell-derived factor 2 は oxaliplatin 耐性に寄与する。

市坪 大将、(中略) 泉 康雄、塩田 正之、岩尾 洋、三浦 克之。低血清・低酸素耐性肺癌細胞におけるゲムシタピン感受性の評価。

岡 真優子、(中略) 岩尾 洋、泉 康雄。紅蔘エキスによる好塩基球の p70S6 キナーゼ阻害と抗アレルギー作用。

～：2015年3月18-20日。名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)

泉 康雄、(中略) 岩尾 洋。一過性の遠隔部虚血コンディショニングはエクソソームを介して心保護作用を発揮する。第24回日本循環薬理学会。2014年12月5日。山形テルサ(山形県・山形市)

市坪 大将、(中略) 泉 康雄、(中略) 岩尾 洋。肺癌細胞における低血清・酸素耐性株の樹立と肺癌細胞における低血清・酸素耐性株の樹立と Gemcitabine 感受性の評価。第126回日本薬理学会近畿部会。2014年10月24日。和歌山県 JA ビル(和歌山県・和歌山市)

泉 康雄、(中略) 岩尾 洋。超小型ミニプタを用いたメタボリック症候群モデルの作製。第37回日本高血圧学会総会。2014年10月17-19日、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

山口 雄大、泉 康雄 他。The role of exosomes on cardiac hypertrophy. 第18回日本心不全学会学術集会。2014年10月10-12日。大阪国際会議場(大阪府・大阪市)

Izumi Y, (中略) Iwao H. Macrophage-derived exosomes damage endothelial cells in experimental hypertensive models.

Izumi Y, (中略) Iwao H. Repetitive treatment of percutaneous carbon dioxide mist prevents high fat diet-induced arteriosclerosis in extremely small size minipig.

Yamaguchi T, Izumi Y, (中略) Iwao H, Yoshiyama M. Exosome-mediated intercellular communication by repetitive remote ischemic conditioning reduces left ventricular remodeling on chronic heart failure.

～：European Society of Cardiology Scientific Session 2014. 2014年8月30日-9月3日。バルセロナ(スペイン)

泉 康雄、(中略) 岩尾 洋。慢性心不全に対する remote ischemic conditioning 効果。第125回日本薬理学会近畿部会。2014年6月20日。岡山コンベンションセンター(岡山県・岡山市)

Yamaguchi T, Iwao H, (中略) Izumi Y. The role of macrophage-derived exosomes in hypertension. European Society of Hypertension/International Society of Hypertension 2014. 2014年6月13-16日。アテ

ネ(ギリシャ)

Izumi Y, (中略) Iwao H. A nitric oxide synthase inhibitor accelerates high fat diet-induced arteriosclerosis in extremely small size minipig. Microminipig. 第18回国際血管生物学会。2014年4月14-17日。都メッセ京都(京都府・京都市)

Yamaguchi T, Izumi Y, et al. Treatment with percutaneous carbon dioxide mist prevents high fat and high cholesterol diet-induced arteriosclerosis in extremely small size minipig, Microminipig.

Yamaguchi T, Izumi Y, et al. Repeated remote ischemic conditioning attenuates left ventricular remodeling via exosome-mediated intercellular communication on chronic heart failure after myocardial infarction.

Nomura A, (中略) Izumi Y, et al. Intermittent hypoxia accelerates cardiac remodeling and systolic dysfunction in cardiomyopathic hamster.

～：第78回日本循環器学会学術集会。2014年3月21-23日。東京国際フォーラム(東京都・千代田区)

泉 康雄、(中略) 岩尾 洋。The establishment of a noninvasive metabolic syndrome model using an extremely small size minipig, Microminipig.

岡 真優子、西山 方規、泉 康雄、(中略) 岩尾 洋。Endothelial cell dysfunction via hypoxia macrophage-derived exosomes.

① 高橋 克之、(中略) 泉 康雄、三浦 克之、岩尾 洋。Heat shock protein 72 is a key molecule in oxaliplatin resistance in human gastric cancer cell.

② 川口 真紗子、(中略) 泉 康雄、三浦 克之、岩尾 洋。Identification of extracellular HSP72 binding proteins.

③ 立石 悠、(中略) 泉 康雄、岩尾 洋、三浦 克之。Role of macrophage hypoxia-inducible factor -1 in the development of renal fibrosis in mice.

①⑨～②③：第87回日本薬理学会年会。2014年3月19-21日。仙台国際センター(宮城県・仙台市)

②④ 泉 康雄、(中略) 岩尾 洋。慢性心不全に対する一過性四肢虚血コンディショニング効果。第43回日本心臓血管動物質学会。2014年2月15-16日。神戸国際会議場(兵庫県・神戸市)

②⑤ Yamaguchi T, Izumi Y, et al. Repeated remote ischemic conditioning inhibits cardiac remodeling with chronic heart failure after myocardial infarction in rats. 第17回日本心不全学会学術集会。2013年11月28-30日。大宮ソニックシティ(埼玉県・さいたま市)

②⑥ 泉 康雄、(中略) 岩尾 洋。高血圧モデルにおけるマクロファージ由来エクソソームの内皮への影響。第17回日本心血管内分泌代謝学会学術総会。2013年11月22-23日。千里ライフサイエンスセ

ンター（大阪府・豊中市）

②⑦ Yamaguchi T, Izumi Y, (中略) Iwao H, et al. Beneficial effects of repeated remote ischemic conditioning on chronic heart failure at chronic phase after myocardial infarction. American Heart Association Scientific Sessions 2013. 2013年11月17-20日. ダラス（アメリカ）

②⑧ 泉 康雄、岡 真優子、塩田 正之、岩尾 洋. 高血圧におけるエキソソームの役割. 第36回日本高血圧学会総会. 2013年10月24-26日. 大阪国際会議場（大阪府・大阪市）

②⑨ 泉 康雄、(中略) 岩尾 洋. 超小型ミニプタを用いた、非侵襲的メタボリック症候群モデルの作製. 第49回高血圧関連疾患モデル学会. 2013年9月6-7日. 日大会館（東京都・千代田区）

③⑩ 泉 康雄、(中略) 岩尾 洋. 病態解析ツールとしての超小型ミニプタ活用法・内皮障害モデルの作製と心血管機能評価.

③⑪ 田中 昌子、(中略) 泉 康雄、三浦 克之、岩尾 洋. HSC70-targeted proteomics revealed the association of Rab1A with stress response in cancer cells.

③⑫ 岡 真優子、(中略) 泉 康雄、三浦 克之、岩尾 洋、南山 幸子. Glucose metabolism in macrophage suppresses intracellular growth of *Mycobacterium tuberculosis*.

③⑬ 西 智史、(中略) 泉 康雄、三浦 克之、岩尾 洋. The search for diagnostic biomarkers of multiple myeloma by the identification of Hsp72-binding proteins.

③⑭ 植村 遼、(中略) 泉 康雄、三浦 克之、岩尾 洋. 疾患プロテオミクスのための血中 HSP72 結合分子の単離.

③⑩～③⑭: 第86回日本薬理学会年会. 2013年3月21-23日. マリンメッセ福岡（福岡県・福岡市）

③⑮ Yamazaki T, Izumi Y, et al. Tolvaptan Attenuates Acute Myocardial Infarction Induced-Fibrosis in Rats.

③⑯ Yamaguchi T, Izumi Y, et al. Protective impact of percutaneous treatment of carbon dioxide mist against ischemic injury after experimental myocardial infarction.

③⑮～③⑯: 第77回日本循環器学会学術集会. 2013年3月15-17日. パシフィコ横浜（神奈川県・横浜市）

③⑰ 岩尾 洋. 心血管病克服に向けた新たなパラダイム.

③⑱ 泉 康雄、(中略) 岩尾 洋. アンジオテンシン II によるエキソソームへの影響. 第42回日本心脈管作動物質学会.

③⑲ 泉 康雄、(中略) 岩尾 洋. ラット心筋梗塞急性期および慢性期に対するバソプレシン V2 受容体拮抗薬の有効性.

④⑩ 泉 康雄、(中略) 岩尾 洋. げっ歯類と非げっ歯類では一酸化窒素合成酵素阻害薬に対する反応が異なる.

③⑰～④⑩: 第42回日本心脈管作動物質学会. 2013

年2月8-9日. 奈良県新公会堂（奈良県・奈良市）

④① 泉 康雄、(中略) 岩尾 洋. ラット心筋梗塞急性期に対するバソプレシン V2 受容体拮抗薬の効果. 第22回日本循環薬理学会. 2012年11月30日. 富山国際会議場（富山県・富山市）

④② 岡 真優子、西山 方規、泉 康雄、(中略) 岩尾 洋. 心血管障害におけるエキソソームの役割. 第122回日本薬理学会近畿部会. 2012年11月16日. 千里ライフサイエンスセンター（大阪府・豊中市）

④③ Izumi Y, (中略) Iwao H. Percutaneous carbon dioxide treatment using a gas mist generator accelerates angiogenesis in the ischemic hindlimb.

④④ Yamazaki T, Nakamura Y, Izumi Y, (中略) Iwao H, et al. Percutaneous carbon dioxide mist treatment improves cardiac function after myocardial infarction in rats via nitric oxide activity.

④⑤ Yamazaki T, Nakamura Y, Izumi Y, (中略) Iwao H, et al. Vasopressin V2 receptor antagonist tolvaptan prevents the development of chronic heart failure via its anti-inflammatory and anti-fibrotic actions.

④③～④⑤: American Heart Association Scientific Sessions 2012. 2012年11月3-7日. ロサンゼルス（アメリカ）

④⑥ 泉 康雄、(中略) 岩尾 洋. Nitric oxide synthase (NOS) 阻害薬に対する種差. 第35回日本高血圧学会総会. 2012年9月20-22日. ウェスチンナゴヤキャッスルホテル（愛知県・名古屋市）

④⑦ 泉 康雄、(中略) 岩尾 洋. 慢性心不全モデルラットに対するバソプレシン V2 受容体拮抗薬トルパプタンの効果. 第121回日本薬理学会近畿部会. 2012年6月29日. あわぎんホール（徳島県・徳島市）

【図書】(計3件)

泉 康雄、岩尾 洋. 中外医学社. 高血圧診療Q & A エキスパート100人からの回答. 2014年. 4-5

Izumi Y, Iwao H. Angiotensin II peptides. Handbook of biologically active peptides 2nd edition Chap 186: 1369-1376, 2013.

泉 康雄、ライフメディコム、カレントセラピー 配合剤の現状と展望. 2012年. 94-95

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩尾 洋 (IWAO, Hiroshi)
四天王寺大学・教育学部・教授
研究者番号: 00137192

(2) 研究分担者

泉 康雄 (IZUMI, Yasukatsu)
大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号: 10347495