

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460344

研究課題名(和文) 動脈硬化の発症・進展におけるエクソソームの役割解明と治療標的の探索

研究課題名(英文) The role of exosome on the onset and development of arteriosclerosis

研究代表者

泉 康雄 (Izumi, Yasukatsu)

大阪市立大学・大学院医学研究科・非常勤講師

研究者番号：10347495

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：超小型ミニブタを用いて非侵襲的に高血圧および動脈硬化を呈するモデルの作製に成功した。通常飼育群に比べて、本モデルにおける血中エクソソームのタンパク濃度は上昇した。残念ながら、超小型ミニブタの購入・飼育コストが維持できず、マウスモデルでの解析を行った。内皮一酸化窒素合成酵素を欠失したマウスとアポリポタンパク質Eをともに欠失したマウス(DKOマウス)を作製した。このDKOマウスでは、通常食の投与にても高血圧症および脂質異常症を来すことがわかり、メタボリック症候群・動脈硬化モデルとして有用であることがわかり、マウスの血液中のエクソソームの抽出・精製法を確立した。

研究成果の概要(英文)：Metabolic syndrome (MetS) induces serious complications. We succeeded a noninvasive MetS model using an extremely small minipig. The protein level of serum exosomes in this model was increased, compared with that in normal diet group. Unfortunately, we viewed harshly the continuation of the analysis in this model. Therefore, we performed the analysis using a mouse model. The deficient mice with neither endothelial nitric oxide synthase nor apolipoprotein E were used. The mice actually expressed both hypertension and dyslipidemia by normal diet. We established the extraction and purification method from mouse serum exosomes.

研究分野：循環薬理学

キーワード：エクソソーム 動脈硬化 内皮障害

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 社会の高齢化や食生活の欧米化に伴い、高血圧・糖尿病・脂質異常症といった生活習慣病は増え続けている。レニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAA)系阻害薬(ACE阻害薬・ARB・抗アルドステロン薬)、インスリン抵抗性改善薬、脂質改善薬(HMG-CoA還元酵素阻害薬)など、画期的な薬剤が登場しているにもかかわらず、生活習慣病から狭心症・心筋梗塞症、脳卒中、閉塞性動脈硬化症等を発症する患者は依然として減っていない。一命を取り留めてもその後の日常生活動作や生活の質を著しく低下させてしまうことは少なくない。各疾患に対してそれぞれの治療を行うことで、必然的に薬剤数は増え、医療費高騰の一因になっている。こうした疾患に共通して認められるのが内皮機能低下・動脈効果である。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で内皮機能が障害・動脈硬化が促進し、心血管病が発症すると考えられる。すなわち、各疾患に対してだけでなく、臓器保護の視点から、包括的治療が必要で、内皮機能低下の抑制、動脈硬化の改善こそが心筋梗塞・脳卒中の発症抑制に繋がる。

(2) 高血圧・脂質異常症はいずれも内皮障害・動脈硬化を引き起こすことが知られており、高血圧・脂質異常症から臓器障害の発症に至る過程には共通の機序があると考えられる。申請者はこれまで、高血圧モデルや血管障害モデルを用いて、心血管障害における細胞内情報伝達経路の解明やRAA系、炎症性サイトカインの関与などについて報告してきた(Circ Res 2001, Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002, Circulation 2003, Circ Res 2003, Gene Ther 2006)。また、心機能障害時の心臓には炎症細胞浸潤があり、線維化を起こし炎症像を認めることを報告した(J Pharmacol Sci 2004, Hypertens Res 2005)。こうした病態モデルでは、血管周囲にも炎症性細胞が浸潤しており、血管周囲の線維化も認められた。すなわち、炎症性細胞の浸潤と内皮細胞、心筋細胞との間には細胞間情報伝達機構が存在し、内皮機能の低下、動脈硬化の形成に関与していることが示唆される。近年、分泌小胞「エキソソーム」が細胞間情報伝達の担い手である可能性が示唆されているが、心血管病における役割はまだ解明されていない。

(3) 内皮障害・動脈硬化に関する疾患モデル動物として、レプチン遺伝子の変異・欠損など、遺伝的要因のみで発症するマウスやラットが知られている。しかし、脂質代謝においては、ラットやマウスといった「げっ歯類哺乳動物」では低密度リポタンパク質(LDL)が低値を示すため、血中コレステロールの上昇にも関わらず動脈硬化は軽微である。さらに、げっ歯類での動脈硬化病変には、ヒトの病変に見られる線維性皮膜形成も認められないことが知られている。そのため、ヒトの病態

を十分には反映できていない可能性がある。申請者は、ヒトと同様に血中LDL高値を示すブタに注目し、その中でも、ビーグル犬と同等の大きさ(成体時体重約10kg)の超小型ミニブタ(マイクロミニピッグ)を用いて、非侵襲的な病態モデルの作製を行ってきた。すでに、食餌のみでの動脈硬化モデルの作製に成功し、報告した(業績20,23)。また、一酸化窒素合成酵素(NOS)阻害薬混餌飼料による高血圧モデル・内皮障害モデル作製にも成功している(2012年日本高血圧学会で発表、投稿準備中)。そこで、高血圧および脂質異常症をともに有する内皮障害・動脈硬化モデルを用いて、炎症系細胞と内皮細胞、心筋細胞との細胞間情報伝達機構を解析し、病態の進展を抑制するための新たな治療標的を探索する必要があるという考えに至った。

## 2. 研究の目的

RAA系阻害薬やスタチンによる薬物療法を行っても高血圧・脂質異常を伴う患者の心血管病への移行を十分に抑制することは出来ない。病態時には様々な細胞間情報伝達機構が備わっていると考えられるが、その機序は解明されていない。本研究では、高血圧と脂質異常を併せ持つ疾患モデルにおいて、細胞間情報伝達分子、その中でも、自身の小胞内にmRNA・マイクロRNA・蛋白質・液性因子を有して他の細胞の機能に影響を与えることが示唆されているエキソソームの役割に焦点を当てて、解析を行う。病態に影響を及ぼす炎症性細胞と内皮細胞・心筋細胞などの臓器を形成する細胞との関連を明らかにするとともに、新たな治療標的分子を探索する。(1) 非侵襲的な内皮障害・動脈硬化モデルミニブタの確立：本申請時点において、申請者は既にNOS阻害薬を含む高脂肪・コレステロール食投与を開始しており、高血圧・脂質異常症を呈する内皮障害・動脈硬化モデルを確立し、マウスモデルとの相違を明らかにする。(2) 病態モデルにおける血中エキソソームの量的および質的な変化：病態時に血液中のエキソソームの量的な変化およびエキソソームの含有分子が異なっている(質的な変化)ことを明らかにするとともに、病態の進展に伴う変化を経時的に調べる。

3. エキソソームに含まれる、病態に関与する物質の探索：エキソソームに含まれるマイクロRNAおよびタンパク質に注目し、病態の進展に伴って変化する遺伝子・分子を調べ、治療標的になり得る標的分子を探索する。

4. 候補物質の細胞間相互作用に及ぼす役割：血液中から精製したエキソソームを用いて、培養細胞でその役割を調べる。

## 3. 研究の方法

### (1) 内皮障害・動脈硬化モデルの評価

本研究は、2つの病態モデルを作製して行う。一つは、超小型ミニブタを用いた非侵襲的モデルである。高脂肪・高コレステロール

含有食および一酸化窒素合成酵素阻害薬 N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) 混餌飼料を投与し、食餌のみでのモデルを作製する。高脂肪・高コレステロール含有量については既に報告済みである(業績 20, 23)。特殊飼料の投与前から 2 週間毎に(最大 8 週間)採血および心機能評価、頸動脈の血流・動脈硬化度を超音波装置(Toshiba Medical: Xario SSA-660A)にて評価する。投与期間終了時には、病理組織染色と併せて大動脈の動脈硬化度を Oil red O 染色で評価し、冠動脈の血管弛緩反応を調べる。もう一つのモデルとして、ApoE 欠損マウスと内皮 NOS (eNOS) 欠損マウスを交配させたマウスを用いる。ApoE 欠損マウスは動脈硬化を引き起こすことが知られており、一方、eNOS 欠損マウスは高血圧・内皮障害を呈することが知られているが、両者ともに欠損したマウスでの研究報告はごくわずかである。マウスでの動脈硬化が不十分な場合は高脂肪食の投与を行う。約 4 週齢毎に心機能評価を行うとともに、採血・臓器の摘出を行う。

申請者は、超小型ミニブタの飼育を行っており、飼育設備は整っている。扱い経験も十分あり、総説も執筆している(業績 21)。遺伝子改変マウスは両者とも既に入手済みであり、交配できる環境も整っている。超音波装置での評価法も確立出来ている。

#### (2) エキソソームの抽出・精製

エキソソームは成熟したエンドソーム中で生成されて細胞外へ分泌される小胞(30-100  $\mu\text{m}$ )で、慢性炎症における細胞間情報伝達に重要な役割を担っていると考えられている。エキソソームは炎症性細胞を含め、様々な細胞から産生されると考えられている。我々はすでに超遠心法および市販キット(ExoQuick)を用いたエキソソームの抽出・精製に成功している(図 4)。病態の進展に伴ってエキソソーム量やエキソソームに含まれる RNA、マイクロ RNA、タンパク質が変化すると考えられており、既に我々も予備的検討で同様の結果を得ている。内皮障害・動脈硬化の進展に関与するエキソソームの量的な変化を明らかにするとともに、そのドナー細胞を含めた質的な変化についても明らかにすることで、病態の進展に伴う臓器障害におけるエキソソームの関与を明らかにする。さらに、臓器障害に関与するエキソソームがどの細胞から分泌されているかについて、各種細胞の表面抗原マーカータンパク質の抗体を用いて調べる。

#### (3) エキソソーム中のマイクロ RNA 解析

近年、心血管病に関与するマイクロ RNA が徐々に同定され、その多くは、遺伝子発現を制御している。すなわち、マイクロ RNA が細胞間情報伝達を担っている可能性が指摘されている。また、エキソソーム中にマイクロ RNA が含まれていることが明らかとなり、エ

キソソームがマイクロ RNA を介して細胞間・臓器間の情報伝達を行っている可能性がある。そこで、抽出したエキソソーム中に含まれるマイクロ RNA 発現を調べ、病態の進展に伴う発現変化を経時的に解析する。心肥大や心不全におけるマイクロ RNA の発現プロファイルの解析については少しずつ明らかとなってきたが、マイクロ RNA のエキソソームを介した情報伝達経路についてはほとんど何もわかっていない。これまでの予備検討で、エキソソームからのマイクロ RNA 抽出法については確立出来ている。

#### 4. 研究成果

超小型ミニブタ(マイクロミニピッグ)を用いて、非侵襲的に高血圧および動脈硬化を呈するメタボリック症候群モデルの作製に成功した。具体的には、高脂肪・高コレステロール含有食(HFCD)および一酸化窒素合成酵素阻害薬 N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) 混餌飼料を投与し、食餌のみでのモデルを作製した。特殊飼料の投与前から 2 週間毎に最大 8 週間まで採血および心機能評価、頸動脈の血流・動脈硬化度を超音波装置にて評価した。HFCD 投与により、血中総コレステロール(TC)値および低密度リポタンパク質(LDL)値は投与 4 週間でそれぞれ約 3 倍および 4 倍に上昇し、その後も高値で持続した。L-NAME の投与は TC 値や LDL 値に影響を与えなかった。L-NAME 投与群では投与 2 日後より血圧上昇が見られ、投与 4 週目以降、心エコー検査で左室肥大を認めたと、8 週間で心機能の低下は認められなかった。HFCD+L-NAME によりさらなる左室肥大を呈した。L-NAME 単独投与では大動脈の動脈硬化は観察されなかったが、HFCD+L-NAME 投与は、HFCD のみによる大動脈の動脈硬化を促進させた。ブラジキニンによる血管弛緩反応は L-NAME 投与により著明に低下しており、申請者が想定したモデル作製法が確立できた。

HFCD 投餌、L-NAME 投与したマイクロミニピッグから経時的に採血し、血液中のエキソソームのタンパク濃度を測定したところ、通常飼育ではタンパク濃度は大きく変わらなかったが、HFCD 投餌、L-NAME 投与では次第にそれらの濃度が上昇することが分かった。引き続きマイクロミニピッグでの動脈硬化モデルでの解析を予定したが、マイクロミニピッグに購入・飼育コストが維持できず、申請時に想定していたマウスモデルを用いることとした。

高血圧・内皮障害を来すことが知られている内皮一酸化窒素合成酵素(eNOS)を欠失したマウスと動脈硬化を生じるアポリポタンパク質 E (ApoE) を欠失したマウス(いずれもホモタイプ)を交配させ、eNOS/ApoE をともに欠失したマウス(Double KO (DKO)マウス)を作製した。この DKO マウスは、通常食の投与にても高血圧症および脂質異常症を来すことがわかり、メタボリック症候群・動

脈硬化モデルとして有用であることが分かった。実際、DKO マウスは高血圧を呈し、動脈硬化を引き起こすことを確認した。現在、血液からのエキソソーム精製に成功し、その解析を進めている。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件)

Osada-Oka M, Shiota M, Izumi Y, Nishiyama M, Tanaka M, Yamaguchi T, Sakurai E, Miura K, Iwao H. Macrophage-derived exosomes induce inflammatory factors in endothelial cells under hypertensive conditions. *Hypertens Res* (査読あり) 40: 353-360, 2017.

DOI: 10.1038/hr.2016.163

Takahashi K, Tanaka M, Yashiro M, Matsumoto M, Ohtsuka A, Nakayama KI, Izumi Y, Nagayama K, Miura K, Iwao H, Shiota M. Protection of stromal cell-derived factor 2 by heat shock protein 72 prevents oxaliplatin-induced cell death in oxaliplatin-resistant human gastric cancer cells. *Cancer Lett* (査読あり) 378: 8-15, 2016.

DOI: 10.1016/j.canlet.2016.05.002

Tanaka M, Shiota M, Nakao T, Uemura R, Nishi S, Ohkawa Y, Matsumoto M, Yamaguchi M, Osada-Oka M, Inagaki A, Takahashi K, Nakayama K, Gi M, Izumi Y, Miura K, Iwao H. Identification of low-abundance proteins in serum via the isolation of HSP72 complexes. *J Proteomics* (査読あり) 136: 214-221, 2016.

DOI: 10.1016/j.jprot.2016.01.008

Nakagawa M, Owada Y, Izumi Y, Nonin S, Sugioka K, Nakatani D, Iwata S, Mizutani K, Nishimura S, Ito A, Fujita S, Asakura M, Maeda M, Fujio Y, Yoshiyama M. Four cases of investigational therapy with interleukin-11 against acute myocardial infarction. *Heart Vessels* (査読あり) 31: 1574-1578, 2016.

DOI: 10.1007/s00380-015-0788-4

Yamaguchi T, Izumi Y, Yamazaki T, Nakamura Y, Sano S, Shiota M, Miura K, 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* (査読あり) 61: 31-41, 2015. DOI: なし

Yamaguchi T, Yamazaki T, Nakamura Y, Shiota M, Shimada K, Miura K, Iwao H, Yoshiyama M, Izumi Y. Percutaneous carbon dioxide mist treatment has protective effects in experimental myocardial infarction. *J Pharmacol Sci* (査読あり) 127: 474-480, 2015.

DOI: 10.1016/j.jphs.2015.03.009

Tateishi, Y, Osada-Oka M, Tanaka M, Shiota M, Izumi Y, Ishimura E, Motoyama K, Inaba M, Miura, K. Myeloid HIF-1 attenuates the progression of renal fibrosis in murine obstructive nephropathy. *J Pharmacol Sci* (査読あり) 127: 181-189, 2015.

DOI: 10.1016/j.jphs.2014.12.011

Yamaguchi T, Izumi Y, Nakamura Y, Yamazaki T, Shiota M, Sano S, Tanaka M, Osada-Oka M, Shimada K, Miura K, Yoshiyama M, 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* (査読あり) 178: 239-246, 2015.

DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.10.144

Izumi Y, Yamaguchi T, Yamazaki T, Yamashita N, Nakamura Y, Shiota M, Tanaka M, Sano S, Osada-Oka M, Shimada K, Wanibuchi H, Miura K, Yoshiyama M, Iwao H. Percutaneous carbon dioxide treatment using a gas mist generator enhances collateral blood flow of ischemic hindlimb. *J Atheroscler Thromb* (査読あり) 22: 38-51, 2015.

DOI: 10.5551/jat.23770

Kato R, Nomura A, Sakamoto A, Yasuda Y, Amatani K, Nagai S, Sen Y, Ijiri Y, Okada Y, Yamaguchi T, 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* (査読あり) 307: H1626-1633, 2014.

DOI: 10.1152/ajpheart.00228.2014

Tanaka M, Yamaguchi M, Shiota M, Kawamoto Y, Takahashi K, Inagaki A, Osada-Oka M, Harada A, Wanibuchi H, Izumi Y, Miura K, Iwao H, Ohkawa Y. Establishment of neutralizing rat monoclonal antibodies for fibroblast growth factor-2. *Monoclonal Antib Immunodiagn Immunother* (査読あり) 33: 261-269, 2014.

DOI: 10.1089/mab.2013.0085

Yamaguchi T, Yamazaki T, Kawaguchi H, Tawa M, Nakamura Y, Shiota M, Osada-Oka M, Tanimoto A, Okamura T, Miura K, Iwao H, Yoshiyama M, Izumi Y. A noninvasive metabolic syndrome model using an extremely small minipig, the Microminipig. *J Pharmacol Sci* (査読あり) 126: 168-171, 2014.

DOI: 10.1254/jphs.14171SC

〔学会発表〕(計 29 件)

坂井 伸次、富士原 あゆみ、近藤 俊樹、藤井 健治、大丸 礎仁愛、今野 秀樹、加藤 隆児、井尻 好雄、泉 康雄、葎山 稔、林 哲也。間歇的低酸素負荷にともなう心筋リモデリングに対する選択的 Xa 阻害薬 rivaroxaban の影響。第 37 回日本臨床薬理学会、2016 年 12 月 1-3 日。米子コンベンションセンター (鳥取県・米子市)

橋本 知明、近藤 俊樹、富士原 あゆみ、大丸 礎仁愛、藤井 健治、今野 秀樹、加藤 隆児、井尻 好雄、泉 康雄、葎山 稔、林 哲也。低酸素負荷に伴う心筋リモデリングに及ぼす VEGFR2 チロシキナーゼ阻害薬 Sugen5416 の影響。第 37 回日本臨床薬理学会、2016 年 12 月 1-3 日。米子コンベンションセンター (鳥取県・米子市)

野元 陽太、仲川 将志、泉 康雄、能仁 信一、坂本 勇也、水谷 一輝、白井 信幸、杉岡 憲一、高木 雅彦、大和田 康子、前田 真貴子、中谷 大作、朝倉 正紀、藤尾 慈、葎山 稔。急性心筋梗塞に対する IL-11 製剤オプレルベキンを用いた心筋保護治療。第 64 回日本心臓病学会学術集会。2016 年 9 月 23-25 日。東京国際フォーラム (東京都・千代田区)

Izumi Y, Yamaguchi T, Osada-Oka M, Shiota M, Tanaka M, Miura K, Tomita S, Iwao H. Macrophage- derived exosomes under hypertensive conditions cause inflammation in endothelial cells. European Society of Cardiology Scientific Session 2016. 2016 年 8 月 27-31 日。ローマ (イタリア)。

Yamaguchi T, Yamazaki T, Nakamura Y, Shimada K, Yoshiyama M, Izumi Y. Cardioprotective Effect of Linagliptin independently of Dipeptidyl Peptidase-4 in Rat Myocardial Infarction Model. 第 80 回日本循環器学会学術集会。2016 年 3 月 18-20 日。仙台国際センター (宮城県・仙台市)。

泉 康雄、櫻井 絵未、岡 真優子、田中 昌子、塩田 正之、岩尾 洋、三浦 克之。高血圧ラットにおける血中エキソソームの内皮細胞への役割。第 45 回日本心臓血管作動物質学会、2016 年 2 月 5-6 日。ホテルサンルート徳島 (徳島県・徳島市)

泉 康雄、山口 雄大、渡邊 綾乃、田中 昌子、岡 真優子、塩田 正之、岩尾 洋、三浦 克之。DPP-4 阻害薬の DPP-4 非依存的心保護作用。第 25 回日本循環薬理学会。2015 年 12 月 4 日。東大寺ミュージアム (奈良県・奈良市)

櫻井 絵未、岡 真優子、田中 昌子、山口 雄大、塩田 正之、岩尾 洋、三浦 克之、泉 康雄。高血圧ラットの血中エキソソームは内皮細胞の炎症を惹起する。第 128 回日本薬理学会近畿部会、2015 年 11 月 20 日。千里ライ

フサイエンスセンター (大阪府・大阪市)

泉 康雄、山崎 貴紀、中村 泰浩、岩尾 洋。肺高血圧による右室モデリングに対する炭酸ガスミストの有効性。第 38 回日本高血圧学会総会。2015 年 10 月 9-11 日。愛媛ひめぎんホール (愛媛県・松山市)

Yamaguchi T, Izumi Y, Yamazaki T, Nakamura Y, Shimada K, Yoshiyama M, Iwao H. Percutaneous treatment of carbon dioxide mist attenuates the development of right ventricular dysfunction in monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats. European Society of Cardiology Scientific Session 2015. 2015 年 8 月 29 日-9 月 2 日 (ロンドン・イギリス)

Yamaguchi T, Izumi Y, Yamazaki T, Nakamura Y, Shimada K, Yoshiyama M, Iwao H. Cardioprotective effects of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors independently of DPP-4. European Society of Cardiology Scientific Session 2015. 2015 年 8 月 29 日-9 月 2 日 (ロンドン・イギリス)

Woo E, Hosako S, Kawakami J, Kato R, Ijiri Y, Yamaguchi T, Izumi Y, Yoshiyama M, katsumata T, Hayashi T. Delayed overexpression of vascular endothelial growth factor in the right ventricular myocardium accelerates irreversible cardiac remodeling in pulmonary arterial hypertension. European Society of Cardiology Scientific Session 2015. 2015 年 8 月 29 日-9 月 2 日 (ロンドン・イギリス)

渡邊 綾乃、山口 雄大、岡 真優子、田中 昌子、塩田 正之、岩尾 洋、三浦 克之、泉 康雄。DPP-4 阻害薬 Linagliptin の GLP-1 非依存的心保護作用。第 127 回日本薬理学会近畿部会。2015 年 6 月 20 日。長良川国際会議場 (岐阜県・岐阜市)

藤尾 慈、前田 真貴子、朝倉 正紀、中谷 大作、泉 康雄、葎山 稔。Gp130 サイトカインと心血管病。第 1 回国際心血管薬物療法学会日本部会。2015 年 6 月 20-21 日。京都国際会館 (京都府・京都市)

Yamaguchi T, Izumi Y, Yamazaki T, Sano S, Nakamura Y, Shimada K, Yoshiyama M. Percutaneous Treatment of Carbon Dioxide Mist Attenuates the Right Ventricular Remodeling due to Monocrotaline- Induced Pulmonary Hypertension. 第 79 回日本循環器学会学術集会。2015 年 4 月 24-26 日。大阪国際会議場 (大阪府・大阪市)

Shibata A, Izumi Y, Hanatani A, Kitada R, Ehara S, Takagi M, Hozumi T, Shimada K, Yoshiyama M. Serum Brain- Derived Neurotrophic Factor Level at Discharge Predicts the Prognosis in Patients with Heart Failure. 第 79 回日本循環器学会学術集会。015 年 4 月 24-26 日。大阪国際会議場 (大阪府・大阪市)

Shibata A, Izumi Y, Hanatani A, Kitada R, Sugioka K, Ehara S, Takagi M, Hozumi T, Shimada K, Yoshiyama M. Serum Irisin Level Increase in Short-Term Rehabilitation during Hospitalization Predicts the Prognosis in Patients with Heart Failure. 第 79 回日本循環器学会学術集会. 2015 年 4 月 24-26 日. 大阪国際会議場 (大阪府・大阪市)

Nomura A, Kato R, Ijiri Y, Yamaguchi T, Izumi Y, Yoshiyama M, Asahi M, Hayashi T. Crosstalk between O-GlcNAcylation and Phosphorylation Regulates Autophagy in Diabetes Mellitus and OGT-Tg Mice Exposed to Intermittent Hypoxia. 第 79 回日本循環器学会学術集会. 2015 年 4 月 24-26 日. 大阪国際会議場 (大阪府・大阪市)

泉 康雄、山口 雄大、岡 真優子、塩田 正之、田中 昌子、三浦 克之、岩尾 洋. エクソソームを介した心血管制御機構. 第 88 回日本薬理学会年会. 2015 年 3 月 18-20 日. 名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市)

山口 雄大、葭山 稔、塩田 正之、田中 昌子、三浦 克之、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. 第 88 回日本薬理学会年会. 2015 年 3 月 18-20 日. 名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市)

②① 泉 康雄、山口 雄大、中村 泰浩、岡 真優子、塩田 正之、葭山 稔、三浦 克之、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)

②② 泉 康雄、中村 泰浩、山崎 貴紀、島田 健永、葭山 稔、岩尾 洋. 超小型ミニブ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)

②③ 山口 雄大、泉 康雄、山崎 貴紀、中村 泰浩、葭山 稔. 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)

②④ Izumi Y, Yamaguchi T, Osada-Oka M, Shiota M, Tanaka M, Sano S, Yoshiyama M, Iwao H. Macrophage-derived exosomes damage endothelial cells in experimental hypertensive models. European Society of Cardiology Scientific Session 2014. 2014 年 8 月 30 日-9 月 3 日. パルセロナ (スペイン)

②⑤ Izumi Y, Yamaguchi T, Kawaguchi H, Tawa M, Yamazaki T, Nakamura Y, Shiota M, Tanimoto A, Okamura T, Yoshiyama M, Iwao H. Repetitive treatment of percutaneous carbon dioxide mist prevents high fat diet-induced arteriosclerosis in extremely small size minipig. European

Society of Cardiology Scientific Session 2014. 2014 年 8 月 30 日-9 月 3 日. パルセロナ (スペイン)

②⑥ Yamaguchi T, Izumi Y, Yamazaki T, Nakamura Y, Sano S, Hanatani A, Shimada K, 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. パルセロナ (スペイン)

②⑦ 泉 康雄、山口 雄大、中村 泰浩、岡 真優子、塩田 正之、田中 昌子、葭山 稔、三浦 克之、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)

②⑧ Yamaguchi T, Iwao H, Osada-Oka M, Shiota M, Tanaka M, Miura K, Yoshiyama M, 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)

②⑨ Izumi Y, Yamaguchi T, Yamazaki T, Nakamura Y, Kawaguchi H, Tawa M, Shiota M, Tanimoto A, Okamura T, Yoshiyama M, 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)

〔図書〕(計 1 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. 441 (4-5).

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

泉 康雄 (IZUMI, Yasukatsu)

大阪市立大学・大学院医学研究科・非常勤講師

研究者番号：10347495

### (2) 連携研究者

塩田 正之 (SHIOTA, Masayuki)

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：30381990