

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19590804

研究課題名（和文） Pentraxin 3 の心不全発症と進展における役割

研究課題名（英文） Role of pentraxin 3 in the development and progression of heart failure

研究代表者 竹石 恭知（TAKEISHI YASUCHIKA）

公立大学法人福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：40272067

研究成果の概要：体液性の自然免疫を担う pentraxin 3 が心不全の発症と進展に関与していることを、pentraxin 3 ノックアウトマウスと心臓選択的 pentraxin 3 過剰発現トランスジェニックマウスを用いて明らかにした。圧負荷による心肥大、心機能低下、線維化、生存率の低下はノックアウトマウスで抑制された。反対に、心臓選択的 pentraxin 3 過剰発現トランスジェニックマウスでは、圧負荷に対する心肥大、心機能低下、線維化はより顕著で、生存率も低かった。臨床的には、血漿中の pentraxin 3 濃度が高い心不全症例では心血管死を高頻度に認めた。また、心嚢液中の pentraxin 3 濃度の高い例では心機能が低値で、開心術後の回復が遅延した。自然免疫が感染症の制御だけでなく、心不全の発症・進展機序として関与していることが明らかになった。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
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：pentraxin 3, innate immunity, remodeling, inflammation, heart failure, hypertrophy

1. 研究開始当初の背景

心不全の発症と進展に炎症が深く関与していることが広く認識されている。Pentraxin 3 (PTX3) は急性期炎症反応性蛋白質である C-reactive protein (CRP) と同じ Pentraxin Superfamily に属する。Pentraxin は Short Pentraxin と Long Pentraxin に大別され、CRP は Short Pentraxin 類に属し、炎症により生じるメディエーター（主に interleukin-6, IL-6）に反応して肝臓で産

生される。PTX3 は Long Pentraxin 類に属し、グラム陰性細菌の細胞壁外膜構成成分であるリポポリサッカライド (LPS)、IL-1、tumor necrosis factor (TNF)- α などの炎症シグナルに反応して血管内皮細胞、平滑筋細胞、マクロファージ、樹状細胞などから産生される。ヒト動脈硬化病変内の血管内皮細胞、平滑筋細胞、マクロファージが PTX3 を産生していることも確認された。そのため、主に IL-6 刺激により肝臓で産生される CRP と

異なり、血管局所の炎症をより鋭敏に反映すると考えられている。近年、PTX3 の炎症マーカーとしての臨床的有用性が報告された。我々は心不全で入院した症例から同意取得後に採血し、血漿中の PTX3 濃度を測定した。そして心血管死、心不全増悪による再入院といったイベントについて追跡調査を行った。心不全が重症になり New York Heart Association (NYHA) 分類が I 度から IV 度へ進行するのに伴い、血漿中 PTX3 値は上昇した。PTX3 が異常高値の症例では心血管イベントの発生率が有意に高く予後が悪い。Cox 多変量比例ハザード解析では PTX3 は独立した予後予測因子であった。しかし、PTX3 自体が心不全の発症と進展に関与しているかはこれまでに検討されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、この PTX3 の心不全の発症と進展における役割を明らかにすることである。PTX3 の心筋細胞での機能を心臓特異的 PTX3 発現トランスジェニックマウス、PTX3 ノックアウトマウスを用いて *in vivo* で検討する。また、臨床的にも心嚢液サンプル中の PTX3 濃度を測定し、心機能検査指標、臨床像と対比し、様々な観点から PTX3 の心不全における意義を検討する。

3. 研究の方法

PTX3 ノックアウトマウス (PTX3-KO) はミラノ大学の Dr. Mantovani より凍結胚を提供いただき、我々の施設で出生・繁殖させた。また、 α -myosin heavy chain (MHC) promoter を用いて PTX3 遺伝子を心臓にのみ特異的に発現したトランスジェニックマウス (PTX3-TG) を作成した。全身の臓器から RNA を抽出し、transgene が心臓にのみ発現していることを RT-PCR で確認した。心臓での PTX3 の高発現は mRNA レベル、蛋白レベルで確認した。PTX3-KO マウス、PTX3-TG マウスを用いて、生後 10~12 週に大動脈狭窄手術 (TAC) を行い、圧負荷心不全モデルを作成した。4 週後、マウスに心エコー検査を行い心機能を測定後、屠殺し心臓を摘出、心重量を測定し、心筋の線維化、遺伝子発現について検討した。

ヒト臨床例では、冠動脈バイパス術、弁置換術を行った症例から同意取得後に心嚢液を採取し、心嚢液中の PTX3 濃度を ELISA 法で測定した。そして術前、術後の心機能、臨床像と対比した。

4. 研究成果

大動脈狭窄手術 TAC 4 週後の心重量は、野生型 (WT) マウスに比較し、PTX3-KO では低値、PTX3-TG マウスでは高値を示した (図 1)。左室拡張末期径は WT マウスに比し、PTX3-KO では小さく、PTX3-TG マウスでは左室内径の拡大が顕著であった (図 2)。圧負荷後の左室短縮率の低下は PTX3-KO で抑制され、PTX3-TG ではより低下していた。圧負荷による心臓の線維化は PTX3-KO では抑制、PTX3-TG マウスでは促進されていた (図 3)。

Transforming growth factor (TGF)- β 、collagen type-1、collagen type-3 といった線維化関連遺伝子の発現は、PTX3-KO で抑制、PTX3-TG マウスで増加していた。圧負荷術後 4 週までの生存率は PTX3-KO で高値、PTX3-TG で低値であった。

開心術を行った 66 症例から心嚢液を採取し、心嚢液中の PTX3 濃度を測定した。心嚢液中の PTX3 濃度が高い症例では、心エコーで評価した術後の左室拡張末期径が大きく、左室駆出率は低く、血漿中の brain natriuretic peptide (BNP) 値は高く、心機能は低下しており、術後の心機能回復が遅延した。また、心嚢液中の PTX3 濃度は術後の挿管時間、集中治療室 (ICU) 滞在時間と正相関を示し、術前の心嚢液中の PTX3 濃度が高い症例では術後の回復が遅延することが示唆された。

圧負荷後の心重量/体重比

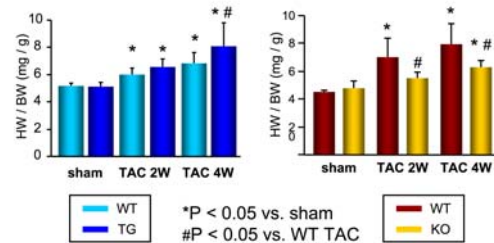


図1

圧負荷後の左室拡張末期径と左室短縮率

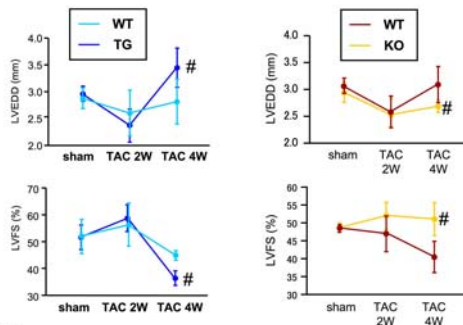


図2

圧負荷後の心臓線維化率

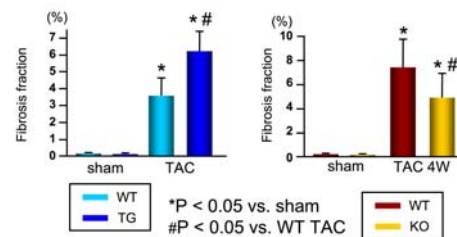


図3

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37件)

1. Shibata Y, Abe S, Inoue S, Takabatake N, Igarashi A, Takeishi Y, Sato M, Kubota I: Altered expression of antimicrobial molecules in cigarette smoke-exposed emphysematous mice lungs. *Respirology* 13, 1061-1065, 2008 査読有
2. Konta T, Emi M, Toriyama S, Ariumi H, Ishii M, Takasaki S, Ikeda A, Ichikawa K, Shibata Y, Takabatake N, Takeishi Y, Kato T, Kawata S, Kubota I: Association of CC chemokine lineage 5 genotype with urinary albumin excretion in the non-diabetic Japanese general population: the Takahata study. *Journal of Human Genetics* 53, 267-274, 2008 査読有
3. Takase B, Takeishi Y, Hirai T, Lee J, Uzui H, Senda S, Miwa K, Hiraoka Y, Kinugawa T, Hosokawa R, Fujita M: Comparative effects of amlodipine monotherapy and combination therapy with betaxolol on cardiac autonomic nervous activity and health-related quality of life in patients with poorly controlled hypertension. *Circulation Journal* 72, 764-769, 2008 査読有
4. Niizeki T, Takeishi Y, Kitahara T, Arimoto T, Koyama Y, Goto K, Mende U, Kubota I: Diacylglycerol kinase ζ rescues G α q-induced heart failure in transgenic mice. *Circulation Journal* 72, 309-317, 2008 査読有
5. Bilim O, Takeishi Y, Kitahara T, Arimoto T, Niizeki T, Sasaki T, Kubota I: Diacylglycerol kinase ζ inhibits myocardial atrophy and restores cardiac dysfunction in streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology* 7, 2-12, 2008 査読有
6. Niizeki T, Takeishi Y, Kitahara T, Arimoto T, Ishino M, Bilim O, Sasaki T, Nakajima O, A R, Goto K, Kubota I: Diacylglycerol Kinase- ϵ restores cardiac dysfunction under chronic pressure overload: a new specific regulator of G α q signaling cascade. *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology)* 295, H245-H255, 2008 査読有
7. Arimoto T, Sukekawa H, Takayama S, Ikeno E, Takeishi Y, Kubota I: Electroanatomical mapping in partial atrial standstill for visualization of atrial viability and a suitable pacing site. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 31, 509-512, 2008 査読有
8. Kitahara T, Takeishi Y, Harada M, Niizeki T, Suzuki S, Sasaki T, Ishino M, Bilim O, Nakajima O, Kubota I: High-mobility group box 1 restores cardiac function after myocardial infarction in transgenic mice. *Cardiovascular Research* 80, 40-46, 2008 査読有
9. Souri M, Koseki-Kuno S, Takeda N, Yamakawa M, Takeishi Y, Degen J, Ichinose A: Male-specific cardiac pathologies in mice lacking either the A or B subunit of factor XIII. *Thrombosis and Haemostasis* 99, 401-408, 2008 査読有
10. Nishimaru K, Arimoto T, Takeishi Y, Kubota I, Ishii K, Endoh M: Overexpression of diacylglycerol kinase ζ inhibits endothelin-1-induced decreases in Ca²⁺ transients and cell shortening in mouse ventricular myocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 44, 520-526, 2008 査読有
11. Takeishi Y, Koyama Y: Pentosidine and soluble receptor for advanced glycation end-product are important prognostic factors independent of renal function in heart failure. *Journal of Cardiac Failure* 14, 627-628, 2008 査読有
12. Suzuki S, Takeishi Y, Niizeki T, Koyama Y, Kitahara T, Sasaki T, Sagara M, Kubota I: Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *American Heart Journal* 155, 75-81, 2008 査読有
13. Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, Nozaki N, Hirono O, Watanabe T, Nitobe J, Miyashita T, Miyamoto T, Koyama Y, Kitahara T, Suzuki S, Sasaki T, Kubota I: Persistently increased serum concentration of heart-type fatty acid-binding protein predicts adverse clinical outcomes in patients with chronic heart failure. *Circulation Journal* 72, 109-114, 2008 査読有
14. Niizeki T, Takeishi Y, Watanabe T, Nitobe J, Miyashita T, Miyamoto T, Kitahara T, Suzuki S, Sasaki T, Bilim O, Ishino M, Kubota I: Relation of serum heat shock protein 60 level to severity and prognosis in chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology* 102, 606-610, 2008 査読有
15. Ishikawa M, Konta T, Hao Z, Takasaki S, Abiko H, Takahashi T, Ikeda A, Ichikawa K, Shibata Y, Takeishi Y, Kato T, Kawata S, Kubota I: Relationship between antinuclear antibody and microalbuminuria in the general population: the Takahata study. *Clinical and Experimental Nephrology* 12, 200-206, 2008 査読有
16. Ishino M, Takeishi Y, Niizeki T, Watanabe T, Nitobe J, Miyamoto T, Miyashita T, Kitahara T, Suzuki S, Sasaki T, Bilim O, Kubota I: Risk stratification of chronic heart failure patients by multiple biomarkers -Implications of BNP, H-FABP, and PTX3-. *Circulation Journal* 72, 1800-1805, 2008 査読有
17. Arimoto T, Sukekawa H, Harada M, Takayama S, Ikeno E, Nisugi K, Takeishi Y, Kubota I: Short cardiac iodine-123- metaiodobenzylguanidine imaging protocol in heart failure. *Circulation Journal* 72, 1106-1111, 2008 査読有
18. Koyama Y, Takeishi Y, Niizeki T, Suzuki S, Kitahara T, Sasaki T, Kubota I: Soluble Receptor for advanced glycation end products (RAGE) is a prognostic factor for heart failure. *Journal of Cardiac Failure* 14, 133-139, 2008 査読有
19. Okuyama H, Hirono O, Tamura H, Nishiyama S, Takeishi Y, Kayama T, Kubota I: Usefulness of intensity variation in the left atrial appendage with contrast echocardiography to predict ischemic stroke recurrence in patients with atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology* 101, 1630-1637, 2008 査読有
20. 鈴木 聡, 竹石恭知, 佐々木敏樹, 加藤重彦, 北原辰郎, 小山 容, 新関武史, 久保田功, 相良三奈: 新しい血管炎症マーカー-PTX3 の心不全患者における予後予測因子としての役割. *心臓* 40, 365-372, 2008 査読有
21. 西山悟史, 廣野 撰, 竹石恭知, 柴田洋雄, 吉田敏晴, 久保田功: 急性心筋梗塞症例における発症から病院到着までの時間が医療費と予後に与える影響. *心臓* 40, 838-844, 2008 査読有
22. 三谷智子, 藤田正俊, 小川久雄, 木下法之, 水重克文, 奥村 謙, 木原康樹, 竹石恭知, 野原隆司, 宮崎俊一, 三國谷淳, 李 鐘天, 平井忠和, 渡邊能行: たこつぼ心筋症患者の心理社会的特性に関するケース・コントロール研究. *心臓* 40, 1081-1086, 2008 査読有
23. Takabatake N, Toriyama S, Takeishi Y, Shibata Y, Konta T, Inoue S, Abe S, Igarashi A, Tokairin Y, Ishii M, Koyano S, Emi M, Kato T, Kawata S, Kubota I:

- A nonfunctioning single nucleotide polymorphism in olfactory receptor gene family is associated with the forced expiratory volume in the first second/the forced vital capacity values of pulmonary function test in a Japanese population. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 364, 662-667, 2007 査読有
24. Takahashi T, Konta T, Takasaki S, Ichikawa K, Takeishi Y, Kubota I: An angiotensin II type-I receptor blocker, olmesartan medoxomil, attenuates lipid peroxidation in renal injury induced by subtotal nephrectomy. *Clinical and Experimental Nephrology*, 11, 202-208, 2007 査読有
 25. Koyama Y, Takeishi Y, Takahashi H, Shishido T, Arimoto T, Niizeki T, Harada M, Suzuki S, Kitahara T, Sasaki T, Kubota I: Azelnidipine inhibits H₂O₂-induced cell death in neonatal rat cardiomyocytes. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 21, 69-72, 2007
 26. Arimoto T, Takeishi Y, Niizeki T, Nozaki N, Hirono O, Watanabe T, Nitobe J, Tsunoda Y, Suzuki S, Koyama Y, Kitahara T, Okada A, Takahashi K, Kubota I: Cardiac sympathetic denervation and ongoing myocardial damage for prognosis in early stages of heart failure. *Journal of Cardiac Failure*, 13, 34-41, 2007 査読有
 27. Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, Takahashi H, Shishido T, Koyama Y, Goto K, Walsh RA, Kubota I: Cardiac-specific overexpression of diacylglycerol kinase ζ attenuates left ventricular remodeling and improves survival after myocardial infarction. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*, 292, H1105-H1112, 2007 査読有
 28. Niizeki T, Takeishi Y, Takabatake N, Shibata Y, Konta T, Kato T, Kawata S, Kubota I: Circulating levels of heart-type fatty acid-binding protein in a general Japanese population -Effects of age, gender and physiologic characteristics-. *Circulation Journal*, 71, 1452-1457, 2007 査読有
 29. Harada M, Takeishi Y, Arimoto T, Niizeki T, Kitahara T, Goto K, Walsh RA, Kubota I: Diacylglycerol kinase ζ attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy. *Circulation Journal*, 71, 276-282, 2007 査読有
 30. Tamura H, Hirono O, Okuyama H, Liu L, Nishiyama S, Takeishi Y, Kayama T, Kubota I: Elevated serum fibrin-monomer levels are associated with high long-term cerebrovascular event rates in acute ischemic stroke patients. *Circulation Journal*, 71, 1573-1579, 2007 査読有
 31. Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, Takabatake N, Nozaki N, Hirono O, Watanabe T, Nitobe J, Harada M, Suzuki S, Koyama Y, Kitahara T, Sasaki T, Kubota I: Heart-type fatty acid-binding protein is more sensitive than troponin T to detect the ongoing myocardial damage in chronic heart failure patients. *Journal of Cardiac Failure*, 13, 120-127, 2007 査読有
 32. Koyama Y, Takeishi Y, Arimoto T, Niizeki T, Shishido T, Takahashi H, Nozaki N, Hirono O, Tsunoda Y, Nitobe J, Watanabe T, Kubota I: High serum level of pentosidine, an advanced glycation end product (AGE), is a risk factor of patients with heart failure. *Journal of Cardiac Failure*, 13, 199-206, 2007 査読有
 33. Takeishi Y, Toriyama S, Takabatake N, Shibata Y, Konta T, Emi M, Kato T, Kawata S, Kubota I: Linkage disequilibrium analyses of natriuretic peptide precursor β locus reveal risk haplotype conferring high plasma BNP levels. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 362, 480-484, 2007 査読有
 34. Fujiwara S, Takeishi Y, Isoyama S, Aono G, Takizawa K, Honda H, Otomo T, Mitsuoka M, Itoh Y, Terashima M, Kubota I, Meguro T: Responsiveness to dobutamine stimulation in patients with left ventricular apical ballooning syndrome. *The American Journal of Cardiology*, 100, 1600-1603, 2007 査読有
 35. Kitahara T, Takeishi Y, Arimoto T, Niizeki T, Koyama Y, Sasaki T, Suzuki S, Nozaki N, Hirono O, Nitobe J, Watanabe T, Kubota I: Serum carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP) predicts cardiac events in chronic heart failure patients with preserved left ventricular systolic function. *Circulation Journal*, 71, 929-935, 2007 査読有
 36. Takeishi Y, Niizeki T, Arimoto T, Nozaki N, Hirono O, Nitobe J, Watanabe T, Takabatake N, Kubota I: Serum resistin is associated with high risk in patients with congestive heart failure. -A novel link between metabolic signals and heart failure-. *Circulation Journal*, 71, 460-464, 2007 査読有
 37. 西山悟史, 廣野 撰, 竹石恭知, 久保田功, 武田憲夫, 有海躬行, 遠藤克二: 山形県急性心筋梗塞・突然死発症登録評価研究事業平成 17 年のまとめ. 山形県医師会会報, 665, 20-24, 2007 査読無
- [学会発表] (計 98 件)
1. Yoshihisa A, Suzuki H, Sato T, Saitoh S, Ishibashi T, Takeishi Y: Adaptive servo ventilation improves cardiac function in heart failure patients with cheyne-stokes respiration. 第 73 回 日本循環器学会学術集会 (2009.3.20-3.22, 大阪)
 2. Iwai-Takano M, Oikawa M, Machii H, Sugimoto K, Takeishi Y: Quantitative analysis of change in early diastolic strain rate for adenosine-induced myocardial dysfunction. 第 73 回 日本循環器学会学術集会 (2009.3.20-3.22, 大阪)
 3. Kamioka M, Ishibashi T, Sugimoto K, Yamagishi S, Ohkawara H, Sakamoto N, Ando K, Nagai R, Matsui T, Takuwa Y, Takeishi Y: Involvement of membrane type 1-matrix metalloproteinase (MT1-MMP) in advanced glycation end products (AGE)/RAGE-signaling pathway. 第 73 回 日本循環器学会学術集会 (2009.3.20-3.22, 大阪)
 4. Kaneshiro T, Saitoh S, Machii H, Yamaguchi O, Ishibashi T, Maruyama Y, Takeishi Y: Metabolic regulation of coronary vascular tone: Role of hydrogen peroxide, adenosine 5'-diphosphate, and angiotensin. 第 73 回 日本循環器学会学術集会 (2009.3.20-3.22, 大阪)
 5. Ohtaki Y, Niizeki T, Itoh M, Daidoji H, Oguma M, Takeishi Y, Kubota I: Serum heat shock protein 60 level is related to severity and prognosis in chronic heart failure patients. 第 73 回 日本循環器学会学術集会 (2009.3.20-3.22, 大阪)
 6. Iwai-Takano M, Kobayashi A, Oikawa M, Watanabe T, Sato T, Ishibashi T, Takeishi Y: Serum NT-proBNP level for diagnosis of diastolic heart failure in Japanese population. 第 73 回 日本循環器学会学術集会 (2009.3.20-3.22, 大阪)
 7. Yamaguchi O, Saitoh S, Kaneshiro T, Machii H, Ishibashi T, Takeishi Y: Regulation of coronary vascular tone via redox modulation in the α 1-adrenergic-angiotensin-endothelin axis of the myocardium. 第 73 回 日本循環器学会学術集会 (2009.3.20-3.22, 大阪)
 8. Machii H, Oikawa M, Iwai-Takano M, Mizukami H, Sato T, Sakamoto N, Sugimoto K, Ishikawa K,

- Saitoh S, Ishibashi T, Takeishi Y: SPECT/CT fusion Image is useful for the diagnosis of coronary artery stenosis with calcification. 第73回 日本循環器学会学術集会 (2009.3.20-3.22, 大阪)
9. Ohkawara H, Ishibashi T, Sugimoto K, Kamioka M, Uekita H, Saitoh S, Kaneshiro T, Inoue N, Takeishi Y: Rapid improvement of impaired endothelium-dependent vasodilation and Rac1/NADPH oxidase-derived ROS generation in vivo by pravastatin. 第73回 日本循環器学会学術集会 (2009.3.20-3.22, 大阪)
 10. Saitoh S, Kaneshiro T, Yamaguchi O, Machii H, Ishibashi T, Takeishi Y: Hydrogen peroxide: a feed-forward dilator that couples myocardial metabolism to coronary blood flow. 第73回 日本循環器学会学術集会 (2009.3.20-3.22, 大阪)
 11. Ohtaki Y, Niizeki T, Itoh M, Oguma M, Takeishi Y, Kubota I: Risk stratification of the elderly patients with chronic heart failure by multiple biomarkers. 第73回 日本循環器学会学術集会 (2009.3.20-3.22, 大阪)
 12. Sasaki T, Takeishi Y, Suzuki S, Kitahara T, Katoh S, Ishino M, Shishido T, Watanabe T, Kubota I: Risk stratification by combination of serum neopterin and TNF α in patients with heart failure. 第73回 日本循環器学会学術集会 (2009.3.20-3.22, 大阪)
 13. Suzuki S, Shishido T, Sasaki T, Kitahara T, Katoh S, Ishino M, Watanabe T, Takeishi Y, Kubota I: 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. 第73回 日本循環器学会学術集会 (2009.3.20-3.22, 大阪)
 14. Kamioka M, Ishibashi T, Sugimoto K, Ohkawara H, Sakamoto N, Uekita H, Takeishi Y: Therapeutic targeting RAGE/MT-1-MMP/Rac1 axis in redox-sensitive signaling pathway in diabetic vascular remodeling. Scientific Sessions of American Heart Association 2008 (2008.11.8-11.12, New Orleans, LA, USA)
 15. Kitahara T, Takeishi Y, Shishido T, Suzuki S, Kato S, Sasaki T, Bilim O, Ishino M, Kubota I: High-mobility group box 1 restores cardiac dysfunction after myocardial infarction in transgenic mice. Scientific Sessions of American Heart Association 2008 (2008.11.8-11.12, New Orleans, LA, USA)
 16. Uekita H, Ishibashi T, Shiomi M, Sugimoto K, Ohkawara H, Kamioka M, Yamagishi S, Takeishi Y: Receptor for advanced glycation end products (RAGE) plays an integral role in non-diabetic atherosclerosis and oxidized LDL stimulation. Scientific Sessions of American Heart Association 2008 (2008.11.8-11.12, New Orleans, LA, USA)
 17. Kaneshiro T, Saitoh S, Yamaguchi O, Ishibashi T, Takeishi Y: Metabolic control in the coronary vascular tone: Metabolic control in the coronary vascular tone: role of hydrogen peroxide, ADP, and angiotensin. Scientific Sessions of American Heart Association 2008 (2008.11.8-11.12, New Orleans, LA, USA)
 18. Yamaguchi O, Saitoh S, Kaneshiro T, Ishibashi T, Takeishi Y: Regulation of coronary vascular tone via redox modulation in the α 1-adrenergic angiotensin-endothelin axis of the myocardium. Scientific Sessions of American Heart Association 2008 (2008.11.8-11.12, New Orleans, LA, USA)
 19. Sasaki T, Takeishi Y, Shishido T, Watanabe T, Nitobe J, Miyamoto T, Miyashita T, Nishiyama S, Kubota I: High serum level of neopterin is a risk factor of patients with heart failure. Scientific Sessions of American Heart Association 2008 (2008.11.8-11.12, New Orleans, LA, USA)
 20. Kitahara T, Takeishi Y, Shishido T, Watanabe T, Nitobe J, Miyamoto T, Miyashita T, Nishiyama S, Kubota I: Serum midkine predicts cardiac events in chronic heart failure patients. Scientific Sessions of American Heart Association 2008 (2008.11.8-11.12, New Orleans, LA, USA)
 21. Ishino M, Takeishi Y, Shishido T, Watanabe T, Nitobe J, Miyamoto T, Miyashita T, Nishiyama S, Kubota I: Multiple biomarkers approach for risk stratification in heart failure patients. Scientific Sessions of American Heart Association 2008 (2008.11.8-11.12, New Orleans, LA, USA)
 22. Koyama Y, Takeishi Y, Niizeki T, Suzuki S, Kitahara T, Sasaki T, Ishino M, Kubota I: Soluble receptor for advanced glycation end products is a prognostic factor for heart failure. 第72回 日本循環器学会学術集会 (2008.3.28-3.30, 福岡)
 23. Sasaki T, Takeishi Y, Koyama Y, Suzuki S, Kitahara T, Niizeki T, Katoh S, Ishino M, Nozaki N, Hirono O, Watanabe T, Nitobe J, Miyamoto T, MIYASHITA T, Kubota I: High serum level of neopterin is a risk factor of patients with heart failure. 第72回 日本循環器学会学術集会 (2008.3.28-3.30, 福岡)
 24. Hirose M, Takeishi Y, Niizeki T, Kubota I, Yamada M: Cardiac-specific overexpression of diacylglycerol kinase ζ prevents the generation of cardiac arrhythmias in constitutively active G α q-expressed transgenic mice. 第72回 日本循環器学会学術集会 (2008.3.28-3.30, 福岡)
 25. Sasaki T, Takeishi Y, Kitahara T, Niizeki T, Suzuki S, Katoh S, Ishino M, Kubota I: Diacylglycerol kinase α exacerbates cardiac injury after ischemia/reperfusion in transgenic mouse hearts. 第72回 日本循環器学会学術集会 (2008.3.28-3.30, 福岡)
 26. Ishino M, Takeishi Y, Niizeki T, Koyama Y, Suzuki S, Kitahara T, Sasaki T, Kubota I: Multiple biomarkers approach for risk stratification in heart failure patients. 第72回 日本循環器学会学術集会 (2008.3.28-3.30, 福岡)
 27. Arimoto T, Sukekawa H, Harada M, Ikeno E, Takeishi Y: Short cardiac iodine-123-metaiodobenzylguanidine protocol and B-type natriuretic peptide for prognosis in heart failure. 第72回 日本循環器学会学術集会 (2008.3.28-3.30, 福岡)
 28. Suzuki S, Nozaki N, Takeishi Y, Kubota I: Anti-inflammatory effects of short-term treatment with nocturnal oxygen therapy for chronic heart failure patients with sleep apnea syndrome. 第72回 日本循環器学会学術集会 (2008.3.28-3.30, 福岡)
 29. Suzuki S, Takeishi Y, Sasaki T, Niizeki T, Koyama Y, Kitahara T, Ishino M, Kubota I: Pentraxin 3 (PTX3) predicts adverse clinical outcomes in heart failure patients with preserved left ventricular systolic function (LVSF) 第72回 日本循環器学会学術集会 (2008.3.28-3.30, 福岡)
 30. Niizeki T, Takeishi Y, Koyama Y, Kitahara T, Suzuki S, Sasaki T, Ishino M, Kubota I: Diacylglycerol kinase- ϵ restores cardiac dysfunction under chronic pressure overload: a new specific regulator of G α q signaling cascade. 第72回 日本循環器学会学術集会 (2008.3.28-3.30, 福岡)
 31. Kitahara T, Takeishi Y, Koyama Y, Niizeki T, Suzuki S, Sasaki T, Ishino M, Kubota I: Serum midkine predicts cardiac events in chronic heart failure patients. 第72回 日本循環器学会学術集会 (2008.3.28-3.30, 福岡)
 32. Niizeki T, Takeishi Y, Koyama Y, Suzuki S, Kitahara T, Sasaki T, Ishino M, Kubota I: Multiple biomarkers for the prediction of cardiac events in chronic heart

- failure (CHF) patients. 第72回 日本循環器学会学術集会 (2008.3.28-3.30, 福岡)
33. Niizeki T, Takeishi Y, Koyama Y, Suzuki S, Kitahara T, Sasaki T, Ishino M, Kubota I: Diacylglycerol kinase- ζ rescues G α q-induced heart failure in transgenic mice. 第72回 日本循環器学会学術集会 (2008.3.28-3.30, 福岡)
 34. Tamura H, Hirono O, Okuyama H, Nishiyama S, Takeishi Y, Kubota I: Elevated circulating levels of platelet-derived microparticles are associated with the left atrial thrombus formation in patients with ischemic stroke. 第72回 日本循環器学会学術集会 (2008.3.28-3.30, 福岡)
 35. Bilim O, Takeishi Y, Kitahara T, Arimoto T, Niizeki T, Kubota I: Diacylglycerol kinase ζ inhibits myocardial atrophy and systolic dysfunction in streptozotocin-induced diabetes mellitus. 第72回 日本循環器学会学術集会 (2008.3.28-3.30, 福岡)
 36. Katoh S, Watanabe T, Suzuki S, Kitahara T, Sasaki T, Niizeki T, Miyashita T, Miyamoto T, Nitobe J, Hirono O, Nozaki N, Takeishi Y, Kubota I: Atrial endothelial impairment induced by innate immune may cause atrial thrombosis. 第72回 日本循環器学会学術集会 (2008.3.28-3.30, 福岡)
 37. Ishino M, Takeishi Y, Niizeki T, Koyama Y, Suzuki S, Kitahara T, Sasaki T, Kubota I: Heart-type fatty acid-binding protein levels predict the occurrence of appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy for ventricular tachycardia/fibrillation. 第72回 日本循環器学会学術集会 (2008.3.28-3.30, 福岡)
 38. Watanabe T, Katoh S, Miyashita T, Miyamoto T, Nitobe J, Hirono O, Nozaki N, Takeishi Y, Kubota I: Long-term follow-up after catheter ablation of slow pathway in high-aged patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. 第72回 日本循環器学会学術集会 (2008.3.28-3.30, 福岡)
 39. Tamura H, Nitobe J, Ishino M, Iwayama T, Takeishi Y, Kubota I: Contrast arrival time derived from multislice computed tomography is the novel parameter for assessing global cardiac function. 第72回 日本循環器学会学術集会 (2008.3.28-3.30, 福岡)
 40. Nishiyama S, Hirono O, Okuyama H, Tamura H, Takeishi Y, Kubota I: Systemic atherosclerosis in cases with metabolic syndrome may originate from aortic arch. 第72回 日本循環器学会学術集会 (2008.3.28-3.30, 福岡)
 41. Sasaki T, Takeishi Y, Kitahara T, Koyama Y, Niizeki T, Suzuki S, Kubota I: Diacylglycerol kinase α exacerbates cardiac injury after ischemia/reperfusion in transgenic mouse hearts. American Heart Association Scientific Sessions 2007 (2007.11.4-11.7, Orlando)
 42. Niizeki T, Takeishi Y, Koyama Y, Kitahara T, Suzuki S, Kubota I: Diacylglycerol kinase- ϵ prevents cardiac hypertrophy and fibrosis induced by aortic banding: A new specific regulator of G α q signaling cascade. American Heart Association Scientific Sessions 2007 (2007.11.4-11.7, Orlando)
 43. Niizeki T, Takeishi Y, Koyama Y, Kitahara T, Suzuki S, Mende U, Kubota I: Diacylglycerol kinase- ϵ rescues G α q-induced heart failure. American Heart Association Scientific Sessions 2007 (2007.11.4-11.7, Orlando)
 44. Koyama Y, Takeishi Y, Niizeki T, Suzuki S, Kitahara T, Sasaki T, Kubota I: Soluble receptor for advanced glycation end products (RAGE) is a prognostic factor for heart failure. American Heart Association Scientific Sessions 2007 (2007.11.4-11.7, Orlando)
 45. Hirono O, Tamura H, Okuyama H, Nishiyama S, Takeishi Y, Kayama T, Kubota I: Increased ratio of the diastolic mitral annular velocities is associated with left atrial appendage thrombus formation in acute ischemic stroke patients with sinus rhythm. American Heart Association Scientific Sessions 2007 (2007.11.4-11.7, Orlando)
 46. Tamura H, Hirono O, Okuyama H, Nishiyama S, Takeishi Y, Kayama T, Kubota I: Elevated circulating levels of platelet-derived microparticles are associated with the thrombus formation in the left atrial appendage in patients with ischemic stroke that is resistant to anti-coagulant therapies. American Heart Association Scientific Sessions 2007 (2007.11.4-11.7, Orlando)
 47. Tamura H, Hirono O, Okuyama H, Nishiyama S, Takeishi Y, Kayama T, Kubota I: Combined evaluation of circulating platelet derived microparticles and brain natriuretic peptide is a novel predictor for the occurrence of cardioembolic stroke. American Heart Association Scientific Sessions 2007 (2007.11.4-11.7, Orlando)
 48. Niizeki T, Takeishi Y, Koyama Y, Kitahara T, Suzuki S, Kubota I: Multiple biomarkers for the prediction of cardiac events in chronic heart failure patients. American Heart Association Scientific Sessions 2007 (2007.11.4-11.7, Orlando)
 49. Konta T, Emi M, Toriyama S, Ariumi H, Takasaki S, Shibata Y, Takeishi Y, Kato T, Kawata S, Kubota I: Association of haplotype (rs2280789 A/rs3817655 A) within intron 1 and 2 of CCL5 gene with albuminuria in non-diabetic Japanese general population: The Takahata Study. The American Society of Nephrology 40th Annual Meeting (2007.10.31-11.5, San Francisco)
 50. 佐々木敏樹, 竹石恭知, 鈴木 聡, 小山 容, 新関 武史, 北原辰郎, 久保田功: 冠動脈疾患患者における血漿中Pentraxin 3 (PTX3) 濃度の検討. 第55回 日本心臓病学会学術集会 (2007.9.10-9.12, 千葉)
 51. 竹石恭知, 鈴木 聡, 久保田功: 新しい血管炎症マーカーPTX3 の慢性心不全患者における予後予測因子としての役割. 第104回 日本内科学会総会・講演会 (2007.4.3-4.5, 大阪)
- [図書] (計2件)
1. 竹石恭知: I. 循環器の生物学 8. 自然免疫と循環器疾患. Annual Review循環器2007 山口徹, 高本眞一, 中澤誠, 小室一成編, 東京; 中外医学社, 48-54, 2007
 2. 竹石恭知: 4. アデノシン負荷心筋血流イメージング. 負荷心筋血流イメージング ポケットマニュアル 中田智明編, 東京; メディカルレビュー社, 28-31, 2007
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
竹石 恭知 (TAKEISHI YASUCHIKA)
公立大学法人福島県立医科大学・医学部・教授
研究者番号: 40272067
 - (2) 研究分担者
なし
 - (3) 連携研究者
なし