

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 21 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590786

研究課題名（和文） 心血管疾患における血管内皮細胞障害の評価と新たな治療法の研究

研究課題名（英文） Clinical Assessment of Endothelial Dysfunction and Investigation of New Therapies in Cardiovascular Diseases

研究代表者

杉山 正悟 (SUGIYAMA SEIGO)

熊本大学・大学院生命科学研究部・准教授

研究者番号：90274711

研究成果の概要（和文）：血管内皮細胞障害を臨床的に評価するために、冠動脈疾患疑い患者と心不全患者において Reactive Hyperemia Peripheral Arterial Tonometry (RH-PAT) 検査と Endothelium-derived Microparticles (EMP) 測定で検討した。収縮不全心不全患者において CD144-EMP は独立した心血管イベント発症の予後規定因子であった。冠微小血管攣縮性狭心症において冠動脈血管内皮機能障害の存在と臨床背景特徴を明らかにした。左心室収縮の保たれた心不全患者(HFNEF)において RH-PAT 検査で評価した血管内皮機能は将来の心血管イベント発症の有意な独立した寄与因子であった。動脈硬化モデルである ApoE 欠損マウスにおいて新たな糖尿病治療薬である DPP-IV 阻害剤 Sitagliptin による治療は血管内皮機能を改善し有意に動脈硬化行変形成を抑制することを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：We examined Reactive Hyperemia Peripheral Arterial Tonometry (RH-PAT) test and measurement of plasma levels of Endothelium-derived Microparticles (EMP) in patients suspected with coronary artery disease and heart failure patients in order to assess vascular endothelial dysfunction clinically. We found CD144-EMP was an independent prognostic factor for cardiovascular events in patients with heart failure with reduced LVEF. We demonstrated the presence of coronary endothelial dysfunction and identified distinctive clinical features in patients with coronary microvascular spastic angina. The vascular endothelial function assessed by RH-PAT test in patients with heart failure with normal LVEF (HFNEF) was a significant and independent factor of the future cardiovascular events. We demonstrated that the treatment by DPP-IV inhibitor (Sitagliptin); a new medicine for diabetes, improved the vascular endothelial function and significantly inhibited atherosclerosis formation in the ApoE deficiency mouse, a mouse model of atherosclerosis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
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：臨床心血管病態学、血管内皮細胞障害、冠動脈疾患、心不全、心血管イベント、危険因子、動脈硬化

1. 研究開始当初の背景

生活習慣、食生活環境変化により動脈硬化症・虚血性心疾患発症と罹患率は上昇し高齢化社会と共に心不全(左室収縮不全と拡張不全心不全)患者が増加しておりその病態評価・解明と治療法開発が急務である。動脈硬化初期病変において血管内皮細胞機能障害が重要な役割を果たし、進展動脈硬化病変においてもプラーク内皮細胞びらんが急性冠症候群の重要な原因病態であることが明らかとなった。また、収縮不全心不全患者において血管内皮細胞機能障害が予後規定因子であることが報告され、血管内皮細胞機能保全・改善を標的とした新たな心血管疾患治療戦略の検討が求められているが、未だ臨床実用的な血管内皮細胞機能検査は確立されていない。血管内皮細胞機能検査は心血管疾患の病態評価・把握、ハイリスク患者同定と共に治療効果判定指標として社会的要求が大きく、創薬や臨床試験における新たなバイオマーカーとしても期待されている。

我々は冠動脈造影検査時に冠動脈アセチルコリン(ACh)負荷試験を行い冠動脈血管内皮機能障害を生理学的に詳細評価し冠攣縮性狭心症を含む冠疾患病態を明らかにしてきた(*Circulation* 2003;108: 1425-1427, *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1622-1630)。冠動脈ACh負荷試験は生理学的血管内皮細胞機能検査として最も確立された検査であるが侵襲的であり手技が煩雑で一般臨床への反復した応用は困難である。非侵襲的生理学的血管内皮細胞機能検査として、前腕における虚血-反応性充血を血管超音波検査で評価する(Flow-mediated dilatation; FMD)が研究レベルで施行されてきたが、再現性、手技の非統一性、結果変動、技術的特殊性などの諸問題から実地臨床検査としての応用には至っていない。最近、反応性充血における指先脈波測定評価(RH-PAT)をEndoPAT-2000(Itamar, Israel)により測定し生理学的血管内皮細胞機能の評価するRH-PAT検査がアメリカFDAで非侵襲的血管内皮機能検査として承認され今年日本でも厚生労働省の認可を得た。アメリカでの臨床研究におい

て冠動脈ACh負荷試験により評価した冠動脈血管内皮細胞機能障害の程度とRH-PAT値は良好な相関が認められ(*J Am Coll Cardiol.* 2004;44: 2137-2141)、確立した多症例母集団であるFramingham Third Generation Cohortで種々の冠危険因子と有意な関係が確認された(*Circulation* 2008;117: 2467-2474)。この検査は特殊なプローブを指先に装着することでコンピュータ制御された自動計測により客観的で再現性高く検査結果が得られる利点がある。RH-PAT値は全世界的に標準化された定量的データとして多施設間での比較検討が可能でありRH-PAT検査は生理学的血管内皮細胞機能検査の問題点を解決し広く臨床応用出来ると期待されている。我々は2006年からRH-PAT検査を導入し臨床評価を行って安定したデータ取得が可能となり、閉経後女性の非閉塞性冠動脈疾患診断における有用性を見出し報告した。

血管内皮細胞は過度の活性化や障害を受けると内皮細胞表面から細胞膜を含んだ1.5 μm 以下の血管内皮細胞由来微小粒子(Endothelium-derived microparticles; EMP)を血中に放出する。この血中EMPレベルの測定は病理学的血管内皮細胞障害評価として有用と考えられ、我々はEMPを血管内皮細胞特異的分子であるCD144(VE-cadherin)に対する抗体によりヒト血中に同定した。

末梢血中におけるCD144-EMPレベルは糖尿病患者と冠動脈疾患患者で有意に上昇しており、冠動脈ACh負荷試験により評価した冠動脈血管内皮細胞機能障害を良く反映する末梢血中バイオマーカーであることを明らかにした(*J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1622-1630)。血中EMPレベルは急性冠症候群患者急性期に上昇しており、心血管疾患ハイリスク患者の予後予測因子としてBNP, hs-CRPと共にマルチバイオマーカー戦略で有効であることが示された(*J Am Coll Cardiol.* 2009;54:601-608)。2つの異なった(生理学的-病理学的)病態評価による検討で、血管内皮細胞障害を有する患者を網羅的かつ多面的・客観的に捉える事が可能となり、これらの患者を対象として血管内皮細胞機能改善治療の有効性評価と新たな治療法開発が検討可能となる。

心不全で左心室収縮能が保たれていても拡張能障害が認められる患者の予後は不良であり未だ有効治療は確立されていない。収縮不全心不全病態における血管内皮機能障害の関与が示されたが、拡張不全心不全における血管内皮機能障害の意義は不明であった。我々は心不全患者における RH-PAT 検査により血管内皮細胞機能障害の存在を評価してきた（日本循環器学会 2008）。最近、拡張型心筋症様の収縮不全心不全患者において心臓カテーテル検査-冠動脈造影（CAG）施行時に冠動脈血流量測定と冠循環乳酸摂取率を同時測定する新たな冠動脈 ACh 負荷試験により心臓微小循環を含めた冠動脈血管内皮細胞障害評価を行い冠攣縮がその病態に関与している症例を見出した。このような症例は一つの疾患群として同定し治療法を検討すべきと考えられる。また、新たな冠動脈 ACh 負荷試験により冠微小血管攣縮性狭心症の系統的診断が可能となった。

我々はこれまで血管細胞機能障害惹起のメカニズムを細胞・分子レベルで明らかにしてきた (*Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1309-1314)。ミトコンドリアは細胞におけるエネルギー産生と細胞死のプロセスである apoptosis に関与するが、ミトコンドリアが血管内皮細胞機能調節に果たす役割やその増幅 (mitochondrial biogenesis) と機能修飾における細胞内シグナル伝達の詳細は不明である。最近我々は血管内皮細胞機能を賦活・改善する薬剤をスクリーニングし該当薬剤が内皮細胞ミトコンドリア機能を変化させることを発見し、血管内皮細胞機能改善治療における新たなターゲットと考えそのメカニズムの検討を開始した (AHA-2009 Orlando)。

2. 研究の目的

冠動脈疾患・動脈硬化性疾患、心不全患者における予後改善を目指した新たな治療法を確立するために、非侵襲的 Digital Reactive Hyperemia Peripheral Arterial Tonometry (RH-PAT) 検査と血管内皮由来微小粒子 (Endothelium-derived microparticles; EMP) 測定により血管内皮細胞機能障害を定量的に評価し、冠微小循環・心疾患病態との関連を検討する。心エコーによる心機能評価と RH-PAT / EMP 測定フォローアップにより血管内皮機能・心血管機能改善作用をもたらす治療法(薬剤を含め)を臨床的に検討し、基礎研究によりそのメカニズムを検討する。

3. 研究の方法

(1). 血管内皮細胞障害(生理学的)を臨床的に評価するためにRH-PAT測定を行う。

初回検査では血管作動性薬剤(降圧薬, 血管拡張薬, 抗狭心症薬)は可能なかぎり検査前48時間以上休薬とする。患者様の状態が既存内服で安定しており既存薬剤継続がその後長期に渡り予定されている場合には、検査当日朝の内服をしない状態で検査を行う。何らかの治療または薬剤介入が行われている症例でも検査当日朝の内服をしない状態で検査を行う。早朝空腹時に温度管理された病棟の検査室(照明を暗くしてある)のベッドで10分以上の安静の後に血圧測定し専用プローブを両手に装着し EndoPAT-2000 を用いて検査を開始する。安静時基礎データを取得後、上腕をマンシェットで5分間加圧駆血しその後解除して反応性充血を起こしその後の指脈波変動を記録しRH-PAT値を測定する。RH-PAT値は連動するコンピュータで自動解析される。

(2). 血管内皮細胞障害(病理学的)を臨床的に評価するために血中CD144-EMP測定を行う。

早朝空腹の安静時、内服前に末梢血液をクエン酸入り採血管で2.0ml採取する。直ちに低速遠心して富血小板血漿を分離しその後引き続き直ちに高速遠心し乏血小板血漿(PPP)を分離する。PPPの一部は凍結保存(-80°C)する。同時に血清、血漿も採血し凍結ストックする。PPPに抗CD144抗体、抗CD42b抗体を入れ室温で反応させFlowcytometryでCD144-EMPカウントを測定する。血中濃度はスタンダードビーズにより換算式を用いて算出する(*J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1622-1630, *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:601-608)。

(3). 冠攣縮評価と冠微小循環の検討と病態解明のために新たな冠動脈ACh負荷試験を行う

冠動脈造影検査を施行する症例では可能な限り冠動脈ACh負荷試験を行う。多段階ACh投与を行いFlowWireによる左冠動脈前下行枝近位部における冠動脈血流量測定と大動脈-冠静脈洞における乳酸測定を施行し冠動脈血管内皮細胞機能、冠微小循環、心筋虚血の評価を総合的に行う。

4. 研究成果

主な成果：収縮不全心不全患者においてCD144-EMPは独立した心血管イベント発症の予後規定因子であった。冠微小血管攣縮性狭心症において冠血管内皮機能障害の存在と

臨床背景特徴を明らかにした。**左心室収縮の保たれた心不全患者 (HFNEF)**において RH-PAT 検査で評価した血管内皮機能は将来の心血管イベント発症の有意な独立した寄与因子であった。動脈硬化モデルである ApoE 欠損マウスにおいて新たな糖尿病治療薬 ; **DPP-IV 阻害剤 Sitagliptin**による治療は**血管内皮機能を改善し有意に動脈硬化行変形成を抑制**することを明らかにした。

成果の詳細: 収縮不全心不全患者における血管内皮細胞機能障害を **CD144-EMP** にて評価し、その予後を検討したところ、**EMP** は BNP と共に独立した心血管イベント発症の予後規定因子であった。心不全の病態に慢性炎症の関与が示唆されているが、拡張不全心不全における炎症の関与は明らかではなかった。我々は新規炎症因子 **Pentraxin 3** が、心不全発症前の拡張不全状態と拡張不全心不全において血中レベルで上昇すること、拡張不全状態や心不全状態の心臓から産生されていることを示した。拡張不全心不全の病態に炎症が重要な役割を果たしていることを臨床的に初めて示した。**心嚢脂肪蓄積**が冠動脈プラーク存在の独立した危険因子になること、**心嚢脂肪炎症**が冠動脈プラークの存在や急性冠症候群の病因・病態に関与する可能性が示された。

心臓再同期療法を行った心不全患者において治療後に有意な血管内皮機能改善を認めた。虚血性心疾患疑いの患者においては、冠動脈造影検査で有意な器質的狭窄を有さない患者で、多段階投与による **ACh 負荷試験**を行い FloWire による左冠動脈前下行枝近位部における冠動脈血流量測定と大動脈-冠静脈洞における乳酸測定を同時施行し (**新たな冠動脈 ACh 負荷試験**)、冠動脈血管内皮細胞機能、冠微小循環、心筋虚血の評価を総合的に行った。冠微小血管攣縮性狭心症の臨床背景と Ca 拮抗薬による治療予後を検討した。冠微小血管攣縮性狭心症患者は、女性に多く肥満、炎症はなく非発作状態において冠循環指標に異常を認め、アセチルコリン負荷試験で血管内皮依存性拡張反応の低下を認め、冠血管内皮機能障害の存在が明らかとなった。Ca 拮抗薬投与によるフォローアップで心血管イベントは認めなかったことにより古典的冠攣縮性狭心症と同様に Ca 拮抗薬による治療の有用性が示された。**心嚢脂肪蓄積**が左心室拡張障害存在の独立した寄与因子になること、冠動脈プラーク全体容積の評価を 64 列心臓 CT 検査で評価し Metabolic Syndrome の存在で有意に冠動脈プラーク量増大が確認された。スタチンと運動療法の併用による介入研究でアロルバスタチンに比べてロスバスタチンによって有意な HDL 上昇効果、PWV 改善効果が確認された。新たな糖尿病治療薬である DPP-IV 阻害剤による治療で動脈硬化

モデルである ApoE 欠損マウスにおいて Sitagliptin は有意に動脈硬化行変形成を抑制することを明らかにした。

左心室収縮の保たれた心不全患者において RH-PAT 法で血管内皮機能を評価し将来の心血管イベント発症を前向きにフォローした。RH-PAT により評価した血管内皮機能障害の存在は心血管イベント発症の独立した関連因子であることが明らかになった。RH-PAT 法で評価した末梢血管内皮機能は、これまでの心不全予後予測因子モデルに付加的な意義を持つことが示された。血管内皮機能障害を有し糖尿病コントロールが不十分な冠動脈疾患患者において、新たな経口糖尿病治療薬 Dipeptidyl Peptidase-IV (DPP-IV) 阻害剤の血管内皮機能改善効果を RH-PAT 法で評価し検討した。DPP-IV 阻害剤である Sitagliptin は既存糖尿病治療強化群よりも有意に血管内皮機能改善効果を発揮した。虚血性心疾患が疑われる患者において冠動脈造影検査の際に冠静脈洞と大動脈で Troponin-T レベルを高感度アッセイにて測定し心臓から冠循環へ放出される Troponin-T 量を評価した。粥状動脈硬化病変を伴わない冠動脈で一過性心筋虚血をアセチルコリン負荷試験で誘発しえた冠攣縮性狭心症発作によって心筋 Troponin-T が冠循環へ放出されることが初めて確認された。

得られた成果の国内外におけるインパクト: 血液マーカーである CD144-EMP レベルによって血管内皮機能障害を評価し、心不全患者における有用性を示した研究は無く今回の研究が初めての報告となった。**HFNEF** の心不全患者における炎症の関与を血中 PTX-3 レベルから証明しその病態に新たな知見をもたらした。冠動脈微小血管攣縮性狭心症患者の診断を詳細に行いその病態に冠血管内皮機能障害が関与している事を初めて明らかにし Ca 拮抗薬で予後良好であることも初めての報告である。DPP-IV 阻害剤での血管内皮機能改善作用、動脈硬化抑制作用を細胞レベル、マウスモデル、糖尿病患者において我が国で初めて明らかにした。我々の研究後、同様の研究成果が多く発表されてきている。**HFNEF** における血管内皮機能障害の関与とその予後における意義を初めて明らかにし内外から高い評価を得た。

今後の展望: 今後は血管内皮機能障害の臨床応用として予後指標としての意義と治療指標としての有用性検討が望まれる。既に心血管疾患を発症している患者における有用性は単施設研究で示されたが、多施設における統合したデータ集積が望まれる。また、心血管疾患リスクを有した 1 次予防検者における本検査の有用性検討が望まれる。血管内皮機能障害における分子メカニズムとして

のミトコンドリア障害の関与とその治療法に関しては更なる検討が必要である。

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 16 件)

1. Konishi M, Sugiyama S, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K, Matsubara J, Sakamoto K, Nagayoshi Y, Sumida H, Akiyama E, Matsuzawa Y, Sakamaki K, Morita S, Kimura K, Umemura S, Ogawa H. Basal and ischemia-induced transcardiac troponin release into the coronary circulation in patients with suspected coronary artery disease. PLoS One. 査読有り 8(4): 2013; e60163. doi: 10.1371/journal.pone.0060163.
2. Matsubara J, Sugiyama S, Akiyama E, Iwashita S, Kurokawa H, Ohba K, Maeda H, Fujisue K, Yamamoto E, Kaikita K, Hokimoto S, Jinnouchi H, Ogawa H. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, Sitagliptin, Improves Endothelial Dysfunction in Association With Its Anti-Inflammatory Effects in Patients With Coronary Artery Disease and Uncontrolled Diabetes. Circ J. 査読有り 77: 2013; 1337-1344. doi: 10.1253/circ.CJ-12-1168
3. Ohba K, Sugiyama S, Sumida H, Nozaki T, Matsubara J, Matsuzawa Y, Konishi M, Akiyama E, Kurokawa H, Maeda H, Sugamura K, Nagayoshi Y, Morihisa K, Sakamoto K, Tsujita K, Yamamoto E, Yamamuro M, Kojima S, Kaikita K, Tayama S, Hokimoto S, Matsui K, Sakamoto T, Ogawa H. Microvascular coronary artery spasm presents distinctive clinical features with endothelial dysfunction as nonobstructive coronary artery disease. J Am Heart Assoc. 査読有り 1(5): 2012; e002485. doi: 10.1161/JAHA.112.002485.
4. Akiyama E, Sugiyama S, Matsuzawa Y, Konishi M, Suzuki H, Nozaki T, Ohba K, Matsubara J, Maeda H, Horibata Y, Sakamoto K, Sugamura K, Yamamuro M, Sumida H, Kaikita K, Iwashita S, Matsui K, Kimura K, Umemura S, Ogawa H. Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 査読有り 60(18): 2012; 1778-86. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.036.
5. Toyama K, Sugiyama S, Oka H, Iwasaki Y, Sumida H, Tanaka T, Tayama S, Jinnouchi H, Ogawa H. Combination treatment of rosuvastatin or atorvastatin, with regular exercise improves arterial wall stiffness in patients with coronary artery disease. PLoS One. 査読有り 7(7): 2012; e41369. doi: 10.1371/journal.pone.0041369.
6. Konishi M, Sugiyama S, Sugamura K, Nozaki T, Matsubara J, Akiyama E, Utsunomiya D, Matsuzawa Y, Yamashita Y, Kimura K, Umemura S, Ogawa H. Accumulation of pericardial fat correlates with left ventricular diastolic dysfunction in patients with normal ejection fraction. J Cardiol. 査読有り 59(3): 2012; 344-51. doi: 10.1016/j.jjcc.2012.01.006.
7. Matsubara J, Sugiyama S, Sugamura K, Nakamura T, Fujiwara Y, Akiyama E, Kurokawa H, Nozaki T, Ohba K, Konishi M, Maeda H, Izumiya Y, Kaikita K, Sumida H, Jinnouchi H, Matsui K, Kim-Mitsuyama S, Takeya M, Ogawa H. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, des-fluoro-sitagliptin, improves endothelial function and reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice. J Am Coll Cardiol. 査読有り 59(3): 2012; 265-76. doi: 10.1016/j.jacc.2011.07.053.
8. Konishi M, Sugiyama S, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K, Matsubara J, Sumida H, Nagayoshi Y, Utsunomiya D, Awai K, Yamashita Y, Matsuzawa Y, Kimura K, Umemura S, Ogawa H. Total coronary artery plaque burden measured by cardiac computed tomography is associated with metabolic syndrome. J Atheroscler Thromb. 査読有り 18(11): 2011; 939-45.
9. Enomoto K, Yamabe H, Toyama K, Matsuzawa Y, Yamamuro M, Uemura T, Morihisa K, Iwashita S, Kaikita K, Sugiyama S, Ogawa H. Improvement effect on endothelial function in patients with congestive heart failure treated with cardiac resynchronization therapy. J Cardiol. 査読有り 58(1): 2011 69-73. doi: 10.1016/j.jjcc.2011.01.010.
10. Toyama K, Sugiyama S, Oka H, Iwasaki Y, Sumida H, Tanaka T, Tayama S, Jinnouchi H, Matsui K, Ogawa H. Rosuvastatin combined with regular exercise preserves coenzyme Q10 levels associated with a significant increase

- in high-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 査読有り 217(1): 2011; 158-64. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.050 .
11. Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, Sugamura K, Konishi M, Ohba K, Matsuzawa Y, Akiyama E, Yamamoto E, Sakamoto K, Nagayoshi Y, Kaikita K, Sumida H, Kim-Mitsuyama S, Ogawa H. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 査読有り 57(7): 2011; 861-9. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.018.
 12. Konishi M, Sugiyama S, Sato Y, Oshima S, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K, Matsubara J, Sumida H, Nagayoshi Y, Sakamoto K, Utsunomiya D, Awai K, Jinnouchi H, Matsuzawa Y, Yamashita Y, Asada Y, Kimura K, Umemura S, Ogawa H. Pericardial fat inflammation correlates with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 査読有り 213(2): 2010; 649-55. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.007 .
 13. Nozaki T, Sugiyama S, Sugamura K, Ohba K, Matsuzawa Y, Konishi M, Matsubara J, Akiyama E, Sumida H, Matsui K, Jinnouchi H, Ogawa H. Prognostic value of endothelial microparticles in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 査読有り 12(11): 2010; 1223-8. doi: 10.1093/eurjhf/hfq145.
 14. Toyama K, Sugiyama S, Oka H, Sumida H, Ogawa H. Exercise therapy correlates with improving renal function through modifying lipid metabolism in patients with cardiovascular disease and chronic kidney disease. *J Cardiol*. 査読有り 56(2): 2010; 142-6. doi: 10.1016/j.jjcc.2010.06.007.
 15. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K, Konishi M, Matsubara J, Sumida H, Kaikita K, Kojima S, Nagayoshi Y, Yamamuro M, Izumiya Y, Iwashita S, Matsui K, Jinnouchi H, Kimura K, Umemura S, Ogawa H. Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women. *J Am Coll Cardiol*. 査読有り 55(16): 2010; 1688-96. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.073.
 16. Konishi M, Sugiyama S, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K, Matsubara J, Matsuzawa Y, Sumida H, Nagayoshi Y, Nakaura T, Awai K, Yamashita Y, Jinnouchi H, Matsui K, Kimura K, Umemura S, Ogawa H. Association of pericardial fat accumulation rather than abdominal obesity with coronary atherosclerotic plaque formation in patients with suspected coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 査読有り 209(2): 2010; 573-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.008 .
- 〔学会発表〕** (計 40 件)
1. 杉山 正悟、〈ラウンドテーブルディスカッション〉: How to Reduce Residual Risk in Patients with DM in the Statin Era? 第 77 回日本循環器学会学術集会 (招待講演) 2013 年 3 月 19 日 パシフィコ横浜、横浜市
 2. 杉山 正悟、〈教育講演-17〉: 血管内皮機能検査から全身を診る「血管内皮機能検査による心血管リスクの評価の実際と臨床応用」第 60 回日本心臓病学会学術集会 (招待講演) 2012 年 09 月 16 日 ホテル日航金沢、金沢市
 3. 杉山 正悟、〈パネルディスカッション〉: 血管病変の非侵襲的評価法の有用性 第 60 回日本心臓病学会学術集会 (招待講演) 2012 年 09 月 14 日 ホテル日航金沢、金沢市
 4. 杉山 正悟、〈モーニングレクチャー〉拡張不全と炎症、第 76 回日本循環器学会学術集会 (招待講演) 2012 年 3 月 17 日 福岡 福岡国際会議場
 5. 杉山 正悟、〈シンポジウム〉新しい炎症マーカーである Pentraxin3 と拡張障害、拡張障害性心不全との関係 第 15 回日本心不全学会学術集会 (招待講演) 2011 年 10 月 13 日 鹿児島 かごしま県民交流センター
 6. 杉山 正悟、〈シンポジウム〉ガス分子による血管内皮機能調節～血管内皮機能測定の意味と問題点～ 第 11 回日本 NO 学会学術集会 (招待講演) 2011 年 5 月 14 日 東京 昭和薬科大学
- 6. 研究組織**
- (1) 研究代表者
 杉山 正悟 (SUGIYAMA SEIGO)
 熊本大学・大学院生命科学研究部・准教授
 研究者番号: 90274711