

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 21 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591101

研究課題名(和文)慢性心不全モデルに対する四肢虚血コンディショニングの有効性に関する研究

研究課題名(英文) Repeated Remote Ischemic Conditioning Attenuates Left Ventricular Remodeling via Exosome-Mediated Intercellular Communication on Chronic Heart Failure after Myocardial Infarction

研究代表者

中村 泰浩 (Yasuhiro, Nakamura)

大阪市立大学・医学(系)研究科(研究院)・登録医

研究者番号：50457991

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：四肢の一過性虚血コンディショニング(RIC)が慢性心不全に対する新たな非薬物療法になりえるかどうかを検討した。ラット心筋梗塞モデルを作製し、梗塞4週間後よりRIC処置を毎日、4週間行った。RIC処置は両下肢に対し、乳児用止血バンドを用いて5分虚血および5分開放を5クール行った。非処置群に比べてRIC群では左室駆出率が有意に改善し、梗塞境界領域の線維化率も有意に抑制された。非処置群に比べてRIC群の血中エクソソームには線維化促進遺伝子を制御するマイクロRNA29の発現が増加しており、骨格筋由来のエクソソームが心保護作用を発揮したものと考えられた。RICは慢性心不全の非薬物療法となりえる。

研究成果の概要(英文)：We investigated the effects of repeated remote ischemic conditioning (RIC) on cardiac dysfunction after myocardial infarction (MI).

At 4 weeks after MI, rats were separated into the untreated (UT) group or the RIC-treated group. RIC treatment was performed by 5 cycles of 5 minutes of bilateral hindlimb ischemia and 5 minutes of reperfusion once a day for 4 weeks. Despite comparable MI size, left ventricular (LV) ejection fraction (LVEF) was significantly improved in the RIC group compared with the UT group. RIC treatment also prevented the deterioration of LV diastolic function and LV interstitial fibrosis in the boundary region. MicroRNA-29a (miR-29a), a key regulator of tissue fibrosis, was highly expressed in the exosomes and the marginal area of the RIC group. Even in the differentiated C2C12-derived exosomes, miR-29a expression was significantly increased under hypoxic condition. Exosome-mediated intercellular communication may contribute to the beneficial effect of RIC treatment.

研究分野：循環器内科

キーワード：慢性心不全 非薬物療法 マイクロRNA エクソソーム

## 1. 研究開始当初の背景

様々な病態でみられる心臓の構造変化及びその過程を心臓リモデリングと総称し、その最終段階が心不全である。社会の高齢化に伴って心不全の発症頻度は年々増加しており、薬物治療の進歩にもかかわらず、重症心不全患者が多数存在している。わが国でも心臓移植が行われるようになってきたが、移植症例は極めて限られており、移植に代わる治療が求められている。近年、胚性幹細胞や人工多能性幹細胞を用いた心筋再生の研究が活発に行われているが、再生治療が日常的な治療として確立されるまでにはまだかなりの年数が必要と考えられる。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬といった画期的な薬剤が開発され、慢性心不全に対する薬物療法として確立されているが、薬物療法を続けながらも心不全を繰り返して命を落とす患者は少なくない。また、近年、非薬物療法、特に運動療法が心不全患者の運動耐容能を増加させ、QOLを改善することが明らかとなってきたが、合併症等により十分な運動療法を行えない患者も少なくない。それ故、これまでとは異なった新たな観点からの治療法が、さらに、安価で簡便、安全性の高い治療法の開発が求められている。

## 2. 研究の目的

遠隔部位（四肢）に対する一過性虚血状態（remote ischemic conditioning: RIC）は、心筋梗塞(MI)前の虚血プレコンディショニング効果やMI後の再灌流障害に対するポストコンディショニング効果（心保護作用）を有することが知られている。実際、心筋梗塞患者に対して病院までの搬送中の救急車内でRIC療法を行うことで、再灌流療法後の心臓障害を抑制できたという報告がある。一方、様々な心疾患の結果としての慢性心不全状態で、心臓リモデリングの進展に対してRIC療法が有効かどうかは明らかになっていない。本研究では、慢性心不全モデルラットに対して、繰り返し行うRIC療法による心保護効果を調べた。

## 3. 研究の方法

### (1) ラット心筋梗塞(MI)モデルの作製

十分に麻酔を行った後に人工挿管し、顕微鏡下で開胸し、6-0ポリプロピレン縫合糸にて左冠動脈を結紮した。この手技はこれまでも行っており、確立できている手法である。

### (2) 心機能評価

心筋梗塞4週間後の慢性期に、超音波法にて心機能評価を行い、無作為に非処置群とRIC処置群に分けた。心機能評価については我々が既に数多く報告しているように心臓超音波検査にて非侵襲的に行うことが可能

である。

### (3) RIC 処置

RIC処置は乳児用止血バンドを用い、ラットの両側後肢に対して5分の虚血と5分の開放を繰り返し5クール、毎日行った。

### (4) RIC 処置語の評価

4週間RIC処置を行った後、血行動態、心機能評価を行った後、剖検した。左室間質の線維化はシリウスレッド染色にて、酸化ストレス度を血中活性酸素代謝産物(d-ROM)値にて、左室におけるmRNA発現および血中エクソソームに含まれるmicroRNA発現は定量RT-PCR法にて、タンパク質レベルはウェスタンブロット法にてそれぞれ評価した。

### (5) 培養細胞実験での評価

分化させた骨格筋C2C12細胞を低酸素状態にした際のmicroRNA発現を調べた。

## 4. 研究成果

### (1) RIC 処置

RIC処置はレーザードップラー血流測定計(Moor社製)を用いて、駆血中の下肢血流が遮断されていること、また、駆血解放後には、両足への血流が処置前よりも増加していることを確認した。

### (2) 血行動態および心機能評価

非処置群およびRIC群間で血圧や心拍数、梗塞サイズに差はなかったが、非処置群に比べてRIC群では左室収縮末期容量は有意に減少し、左室駆出率(LVEF)も有意に改善した。さらに、非処置群のLVEFが4週間でより悪化する傾向を示したのに対して、RIC群のLVEFは治療前より改善傾向を認めた。

### (3) 左室間質の線維化、酸化ストレス

梗塞周辺領域における左室間質の線維化はMIによって著明な増加を認めるが、RIC群で有意に軽減した。対照群に比してMI非処置群で上昇したd-ROM値は、RIC群で有意に低下した。

### (4) RIC 処置による mRNA 発現・microRNA 発現への影響

MI非処置群で亢進した左室の線維化関連 mRNA 発現は、RIC群で抑制された。さらに、線維化関連 mRNA を抑制的に制御している microRNA(miR-29 etc.)発現はMI非処置群で低下したのに対して、RIC群では有意に改善した。MicroRNAは血中ではエクソソーム中に含まれる。血中エクソソームに含まれるmiR-29発現はRIC群で増加した。

### (5) C2C12 細胞

分化させたC2C12細胞を低酸素にするとmiR-29発現が増加したことから、RIC処置により骨格筋がmiR-29を豊富に含むエクソソームを分泌している可能性が示された。

以上の結果より、繰り返し行う一過性のRIC処置は、酸化ストレスの抑制や血中エクソソームに含まれるmicroRNAの情報伝達

による心保護作用を発揮できる可能性がある。RIC療法は安価で簡便、安全性の高い非薬物療法として、今後、慢性心不全に対する臨床応用が期待される。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計24件)

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* 査読有 2015 in press.

DOI: 未

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* 査読有 2015 in press.

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* 査読有 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* 査読有 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 Arterioscler Thromb* 査読有 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* 査読有 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. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother* 査読有 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* 査読有 126: 168-171, 2014.

DOI: 10.1254/jphs.14171SC

Tanaka M, Mun S, Harada A, Ohkawa Y, Inagaki A, Sano S, Takahashi K, Izumi Y, Osada-Oka M, Wanibuchi H, Yamagata M, Yukimura T, Miura K, Shiota M, 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, Yamaguchi T, Yamazaki T, Tanaka M, Shiota M, Osada-Oka M, Nakamura Y, Wei M, Wanibuchi H, 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, Matsumoto K, Otsuka K, Yamazaki T, Iguchi T, 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, Inagaki A, Wanibuchi H, Izumi Y, Miura K, Nagayama K, Shiota M, 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, Shiota M, Osada-Oka M, Fujiki H, Hanatani A, Shimada K, Miura K, Yoshiyama M, 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, Matsumoto K, Hasegawa T, Shimada K, Takagi M, Hanatani A, 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, Nakamura Y, Yamashita N, Fujiki H, Osada-Oka, Shiota M, Hanatani A, Shimada K, 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, Izumiya Y, Nakamura Y, Nakanishi K, Otsuka K, Ogawa H, Fujita M, Yoshikawa J, Yoshiyama M. 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.jjcc.2012.05.006

Samukawa K, Izumi Y, Shiota M,

Nakao T, Osada-Oka M, Miura K, 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

② Yamazaki T, Izumi Y, Nakamura Y, Hanatani A, Shimada K, Muro T, Shiota M, 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, Yagi S, Sato T, 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, Kawamoto Y, Kusakabe H, Tanaka M, Izumi Y, Nakao T, Miura K, Funae Y, 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, Nakamura Y, Shiota M, Hanatani A, Shimada K, Muro T, 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 28 件)

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)

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)

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)  
山口 雄大、泉 康雄、山崎 貴紀、中村 泰造、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)

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)

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)

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)

泉 康雄、山口 雄大、中村 泰造、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)

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)

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)

Yamaguchi T, Izumi Y, Yamazaki T, Nakamura Y, Sano S, Shimada K, Okamura T, Yoshiyama M. Treatment with Percutaneous Carbon Dioxide Mist Prevents High Fat and High Cholesterol Diet-Induced Arteriosclerosis in Extremely Small Size Minipig, Microminipig. 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)

Yamaguchi T, Izumi Y, Yamazaki T, Nakamura Y, Sano S, Hanatani A, Shimada K, Yoshiyama M. Repeated Remote Ischemic Conditioning Attenuates Left Ventricular Remodeling via Exosome-Mediated Intercellular Communication on Chronic Heart Failure after Myocardial Infarction. 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)

Nomura A, Kato R, Ijiri Y, Sakamoto A, Yamaguchi T, Izumi Y, Yoshiyama M, Tanaka K, Hayashi T. 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、山口 雄大、川口 博明、田和 正志、塩田 正之、岡 真優子、谷本 昭英、岡村 富夫、三浦 克之、岩尾 洋. The establishment of a noninvasive metabolic syndrome model using an extremely small size minipig, Microminipig. 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)

泉 康雄、山口 雄大、山崎 貴紀、中村 泰造、岡 真優子、塩田 正之、葭山 稔、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 回日本心臓血管作動物質学会. 2014 年 2 月 15-16 日. 神戸国際会議場 (兵庫県・神戸市)

Yamaguchi T, Izumi Y, Yamazaki T, Nakamura Y, Hanatani A, Shimada K, Yoshiyama M. 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)

泉 康雄、岡 真優子、西山 方規、田中 昌子、山口 雄大、塩田 正之、岩尾 洋. 高血圧モデルにおけるマクロファージ由来エキ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)

Yamaguchi T, Izumi Y, Yamazaki T,

Nakamura Y, Soichi S, Hanatani A, Shimada K, Iwao H, Yoshiyama M. 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)

泉 康雄、川口 博明、田和 正志、淵上 淳一、岡 真優子、田中 昌子、塩田 正之、杉山 篤、岡村 富夫、岩尾 洋. 病態解析ツールとしての超小型ミニブタ活用法 -内皮障害モデルの作製と心血管機能評価-. 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)

⑲ Yamazaki T, Izumi Y, Nakamura Y, Yamaguchi T, Hanatani A, Shimada K, Yoshiyama M. Tolvaptan Attenuates Acute Myocardial Infarction Induced-Fibrosis in Rats. 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)

⑳ Yamaguchi T, Izumi Y, Yamazaki T, Nakamura Y, Hanatani A, Shimada K, Yoshiyama M. Protective Impact of Percutaneous Treatment of Carbon Dioxide Mist against Ischemic Injury after Experimental Myocardial Infarction. 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)

㉑ 泉 康雄、西山 方規、岡 真優子、田中 昌子、塩田 正之、三浦 克之、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 回日本心臓血管動物質学会. 2013 年 2 月 8-9 日. 奈良県新公会堂(奈良県・奈良市)

㉒ 泉 康雄、中村 泰浩、山崎 貴紀、高橋 延吉、岡 真優子、塩田 正之、三浦克之、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)

㉓ Izumi Y, Yamazaki T, Nakamura Y, Yamaguchi T, Hanatani A, Shimada K, Yoshiyama M, Iwao H. Percutaneous carbon dioxide treatment using a gas mist generator accelerates angiogenesis in the ischemic hindlimb. American Heart Association Scientific Sessions 2012. 2012 年 11 月 3-7 日. ロサンゼルス(アメリカ)

㉔ Yamazaki T, Nakamura Y, Izumi Y, Yamaguchi T, Hanatani A, Shimada K, Iwao H, Yoshiyama M. Percutaneous carbon dioxide mist treatment improves cardiac function after myocardial infarction in rats via nitric oxide activity. American Heart Association Scientific

Sessions 2011. 2012 年 11 月 3-7 日. ロサンゼルス(アメリカ)

㉕ Yamazaki T, Nakamura Y, Izumi Y, Yamaguchi T, Hanatani A, Shimada K, Iwao H, Yoshiyama M. Vasopressin V2 receptor antagonist tolvaptan prevents the development of chronic heart failure via its anti-inflammatory and anti-fibrotic actions. American Heart Association Scientific Sessions 2011. 2012 年 11 月 3-7 日. ロサンゼルス(アメリカ)

㉖ 泉 康雄、中村 泰浩、山崎 貴紀、花谷 彰久、島田 健永、葭山 稔、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)

〔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

中村 泰浩 (NAKAMURA, Yasuhiro)  
大阪市立大学・大学院医学研究科・登録医  
研究者番号: 5 0 4 5 7 9 9 1

### (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: 1 0 3 4 7 4 9 5