

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10662

研究課題名(和文)重症虚血肢に対する老化制御遺伝子BubR1導入による革新的血管新生療法

研究課題名(英文) Potential novel angiogenic therapy through BubR1 gene transfer for Critical Limb Ischemia

研究代表者

松本 拓也 (Matsumoto, Takuya)

国際医療福祉大学・医学部・主任教授

研究者番号：20374168

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：通常15%程度にBubR1の発現を低下させたBubR1L/-マウスを作製した。BubR1L/-マウスは大きな異常を認めず、重症下肢虚血モデルとして最適であった。BubR1L/-マウスを用いることで、BubR1の低下が重症下肢虚血モデルにおける肉芽組織や炎症細胞の浸潤の増加に特徴づけられる下肢脱落を引き起こすことを示した。加えて、BubR1が低下した状態では、虚血肢の下腿筋においてVEGF発現が低下することを示した。BubR1の低下は、重症下肢虚血モデルにおけるHIF1 $\alpha$ の増加を抑制した。これらの発見により、BubR1は虚血肢の治療に有用となり得る重要な血管新生因子であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

重症虚血肢に於けるBubR1の分子機構解析は皆無である。また、老化に伴うBubR1の発現低下による血管新生への影響の解明も必要である。今回の研究で我々が新たに解明した知見は、老化の血管新生メカニズムへの解明に大きく寄与するばかりか、臨床応用に直接結びつく重要な研究課題である。今後は、BubR1を補充することにより高齢化社会における重症虚血肢に対する血管新生療法の新たな治療選択の一つとなる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We generated a BubR1L/- mouse strain with reduced BubR1 expression as low as 15% of the normal level without any abnormalities in appearance including progressive aneuploidy, cataracts, lordokyphosis, loss of subcutaneous fat, impaired wound healing, shortened lifespan, and infertility. Therefore, these mice may represent a good in vivo critical limb ischemic model for studying angiogenesis. Using BubR1L/- mice, we showed that BubR1 insufficiency led to limb-loss in the critical limb ischemia model, characterized by an increase in tissue granulation and inflammatory cell invasion. Additionally, we showed that VEGF expression decreased in ischemic calf muscle. BubR1 insufficiency suppresses the increase in HIF1 $\alpha$  after experimental critical limb ischemia.

BubR1 insufficiency impairs angiogenesis and results in limb-loss in ischemic hind limbs. BubR1 may be a crucial angiogenic factor and might be beneficial for the treatment of limb ischemia.

研究分野：Vascular biology

キーワード：重症虚血肢 血管新生因子 BubR1 老化 細胞周期遺伝子

## 1. 研究開始当初の背景

老化に対する治療法は、国内外とも皆無である。また、老化制御遺伝子は同定されるものの、分子機構が解明されていないものも少なくはない。細胞周期遺伝子 *BubR1* の発現を減少させたマウスの表現形は、老化であることが明らかとなった (Jan van Deursen et al. 2004 Nature genetics)。その際、血管平滑筋数の減少、Nitric oxide synthase activity が低下することが明らかにされた (Matsumoto, Jan van Deursen, et al. 2007 Stroke)。また我々が作製した *BubR1* 低発現マウスでは、頸動脈結紮モデルで平滑筋増殖能の低下を認めた (Kyuragi, Matsumoto, et al. 2015 ATVB)。また動脈硬化薬病変においてもマクロファージの増殖能の低下を認めた (Tanaka, Matsumoto, et al. 2016 JAHA)。しかし、*BubR1* の老化に影響を及ぼす分子機構が解明されたわけではなくその他国内外 *BubR1* の分子機構解析は皆無である。また、老化に伴う *BubR1* の発現低下による血管新生への影響の解明も必要である。我々が新たに解明した老化制御遺伝子の解析は、老化の血管新生のメカニズムへの解明に大きく寄与するばかりか、臨床応用に直接結びつく重要な研究課題である。

## 2. 研究の目的

老化は、血管新生を抑制しまた内皮機能をも低下させ、また心血管イベントを高率に発症し下肢切断をもたらす致死的な疾患の要因となる。しかし、未だ老化に対する治療法は皆無である。そこで老化に影響を与える遺伝子群の同定・解析・治療への応用は急務である。我々は、細胞周期遺伝子 *BubR1* の低下は、老化現象を起こし、血管系においても老化の原因になることを解明してきた。今回は、*BubR1* 遺伝子の低下が血管新生にどのような影響を与えるかを検討し、その結果を踏まえた老化制御に対する治療法の開発を目指した。

## 3. 研究の方法

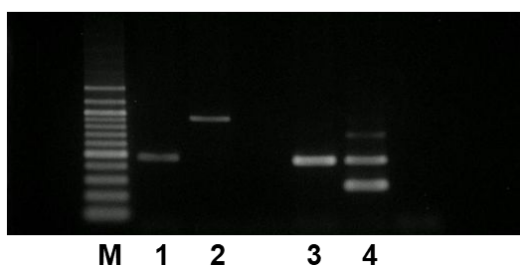
我々が既に構築し *BubR1* 発現量が 25%に低下した *BubR1* low expressing mouse (*BubR1<sup>L/L</sup>* mice) と片方の *BubR1* allele を破壊したマウス (*BubR1* hetero knockout mice; *BubR1<sup>L/+</sup>*) を交配させ、Low/null *BubR1* expressing mutant (*BubR1<sup>L/-</sup>*) mice を作製した。また *BubR1* の発現がより低下した状態で血管新生に対する *BubR1* の分子機構を解析した。

*BubR1* の mRNA 発現は経時的定量 PCR 法とウェスタンブロッティングで計測した。若年 (6 - 8 週齢) のオスの *BubR1<sup>L/-</sup>* と *BubR1<sup>+/+</sup>* のマウスを用いて体重測定と虚血肢モデルの実験を行った。高齢 (40、50、60 週齢) のオスの *BubR1<sup>L/-</sup>* と *BubR1<sup>+/+</sup>* のマウスを用いて下肢脱落の評価を行った。若年 (6 - 8 週齢) のオスの C57BL/6J のマウスは虚血肢における *BubR1* タンパクの経時的な発現量の計測に用いた。

## 4. 研究成果

### (1) *BubR1<sup>L/-</sup>* マウスの作成

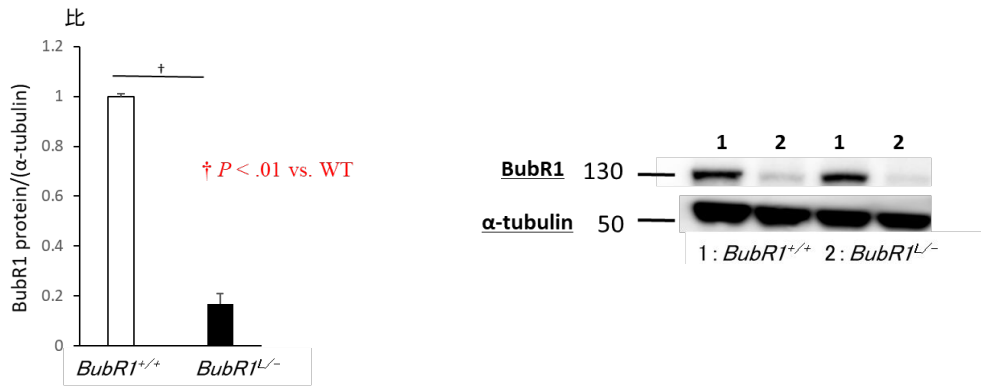
*BubR1<sup>L/L</sup>* と *BubR1<sup>+/+</sup>* を交配させた。以前の報告と同じ primer を用いた。*BubR1* の Mutant allele は、938bp で、Wild-type allele は、475bp で detect され、また *BubR1* の knockout allele は、245bp、Wild-type allele は 155bp として detect した。これらの組み合わせで産仔より *BubR1<sup>L/L</sup>* と *BubR1<sup>+/+</sup>* マウスの確認した (図 1)。ウェスタンブロット法による、精巣における *BubR1<sup>L/-</sup>* マウスの *BubR1* の蛋白発現は、*BubR1<sup>+/+</sup>* マウスに比べ 16.8% と有意に低下を認め、リアルタイム PCR 法による精巣における *BubR1<sup>L/-</sup>* マウスの mRNA の発現は、*BubR1<sup>+/+</sup>* マウスに比べ 42.7% と有意に低下を認めた。*BubR1<sup>L/-</sup>* における *BubR1* の低発現を確認できた (図 2)。



M: marker  
 1: *BubR1<sup>+/+</sup>* or *BubR1<sup>L/-</sup>*  
 2: *BubR1<sup>L/L</sup>*  
 3: *BubR1<sup>L/L</sup>*, *BubR1<sup>L/+</sup>* or *BubR1<sup>+/+</sup>*  
 4: *BubR1<sup>L/-</sup>* or *BubR1<sup>+/+</sup>*

1,2: L alleleの有無を確認  
 3,4: null alleleの有無を確認

(図 1)

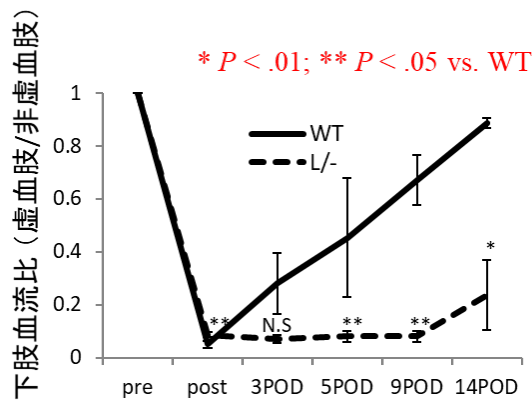


《精巣におけるBubR1蛋白発現量の比較》

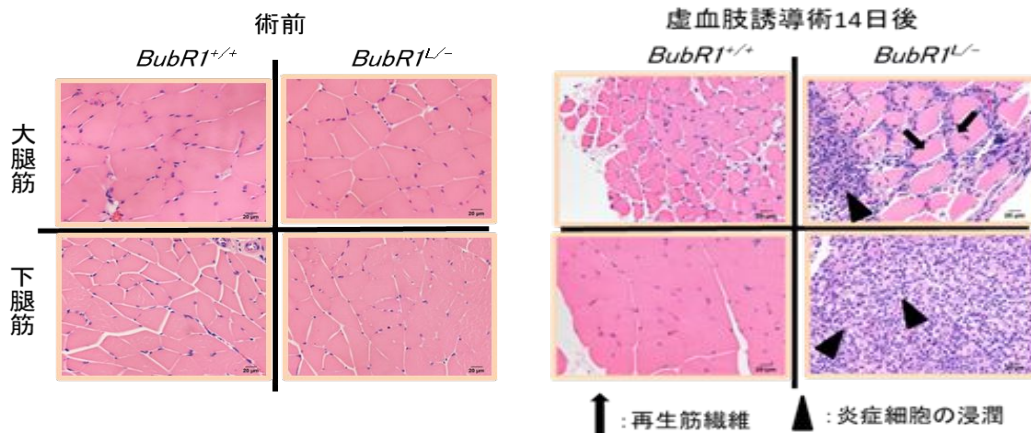
(図2)

**(2) *BubR1*<sup>+/+</sup>マウスと *BubR1*<sup>L/-</sup>マウスを用いた重症下肢虚血モデル**

*BubR1* の発現の低下は、血管系への影響が報告されており、*C57B/L6* 由来の虚血肢における *BubR1* の発現量は、無処置のマウスと比べて術後 1 日目には低く、5 日目には高かった。虚血状態の確認のために術後 6 時間後の血清 CPK (クレアチンホスフォキナーゼ) 値を測定した。CPK の上昇は無処置のマウス (354.7 ± 54.5) に比べて、*BubR1*<sup>+/+</sup>マウス (6437 ± 2438.8、 $P < .01$ ) および、*BubR1*<sup>L/L</sup>マウス (5710 ± 1820.4、 $P < .05$ ) の虚血肢において有意に高かった。虚血肢の誘導により低下した血流の改善状態の評価を、レーザードップラーで計測した。虚血の手術後は、健側 (左) に比して、虚血肢 (右) は約 10% まで血流は低下した。*BubR1*<sup>+/+</sup>マウスでは、虚血肢誘導術後、徐々に血流は改善し、術 14 日後には約 80% まで虚血肢の血流は改善した。対照的に、*BubR1*<sup>L/L</sup>マウスではせいぜい 30% までの回復にとどまった (術 14 日後:  $P < .01$ 、術直後、術 5 日後、術 9 日後:  $P < .05$ 、図 3)。術前の *BubR1*<sup>+/+</sup>マウスと *BubR1*<sup>L/-</sup>マウスの大腿・下腿筋においては、病理学的な有意な差は認めなかった。術 14 日目での *BubR1*<sup>L/-</sup>マウスの大腿・下腿筋においては、再生筋繊維 (図 4 矢印) と肉芽組織と炎症細胞の浸潤 (図 4 矢頭) が *BubR1*<sup>+/+</sup>マウスと比べて顕著であった。



(図3)

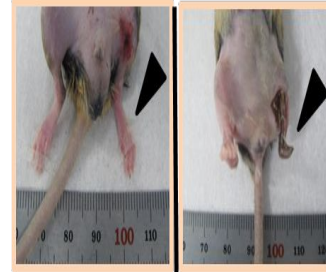


(図4)

### (3) マウス虚血肢モデルにおける *BubR1* の救肢効果

全ての *BubR1*<sup>+/+</sup> マウス (n=6、6-8 週齢) は、虚血肢誘導後、観察期間の 14 日間で、完全に救肢された状態で (下肢救済スコア 4 点) あった (図 5、左)。しかし *BubR1*<sup>L/L</sup> マウス (n=6、6-8 週齢) においては、約 70% において、下肢の脱落を認めた。その中で、二匹が膝上で壊死を認め (下肢救済スコア 1 点)、二匹が踵より下での壊死を認め (下肢救済スコア 3 点) 残り 2 匹は完全に救肢可能であった (図 5、右、 $P < .05$ )。14 日間の観察期間の間、死亡したマウスはいなかった。さらに我々は、高齢マウス (40、50、60 週齢) の *BubR1*<sup>L/L</sup> マウスにおいて、虚血肢誘導術後、完全に下肢が脱落することを示した (n=3)。

《マウス虚血肢モデルにおける *BubR1* の救肢効果》

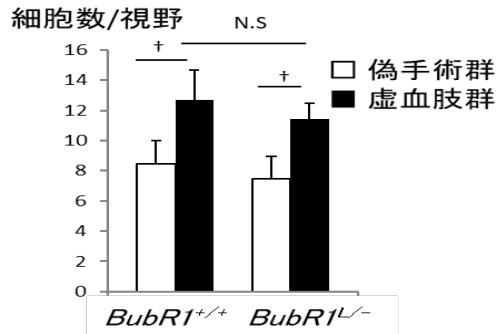


下肢脱落の割合 0% (0/6)      66.7% (4/6)  
(図 5)

### (4) 下肢虚血誘導後の血管形成における *BubR1* 低発現の効果

下肢虚血誘導術後の虚血肢において、血管数の増加を評価する目的で、我々は術後 14 日目に、内皮細胞のマーカーである CD31 陽性細胞を計測することで、組織学的に血管密度を計測した。血管の数は、無処置のマウス同士においては、*BubR1*<sup>+/+</sup> マウスと *BubR1*<sup>L/L</sup> マウスの間において、有意な差を認めなかった。血管数は、*BubR1*<sup>+/+</sup> マウス、*BubR1*<sup>L/L</sup> マウスともに、無処置群と比べ、虚血肢モデル群では有意に増加を認めたが、術 14 日後の時点で、両マウスにおける虚血肢モデル群間では有意な差は認めなかった (図 6)。

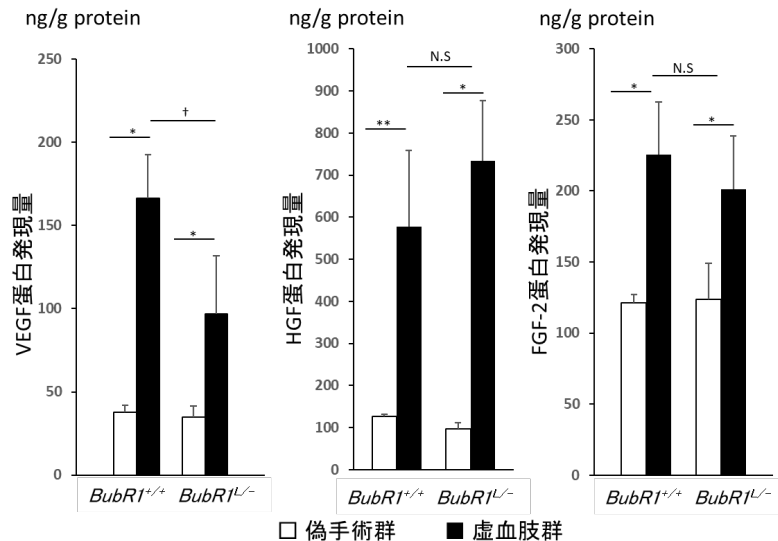
《新生血管数の評価 (誘導術 14 日後)》



†  $P < .01$  vs. WT sham mice. (図 6)

### (5) 虚血肢における *BubR1* の低下による VEGF 増加の抑制

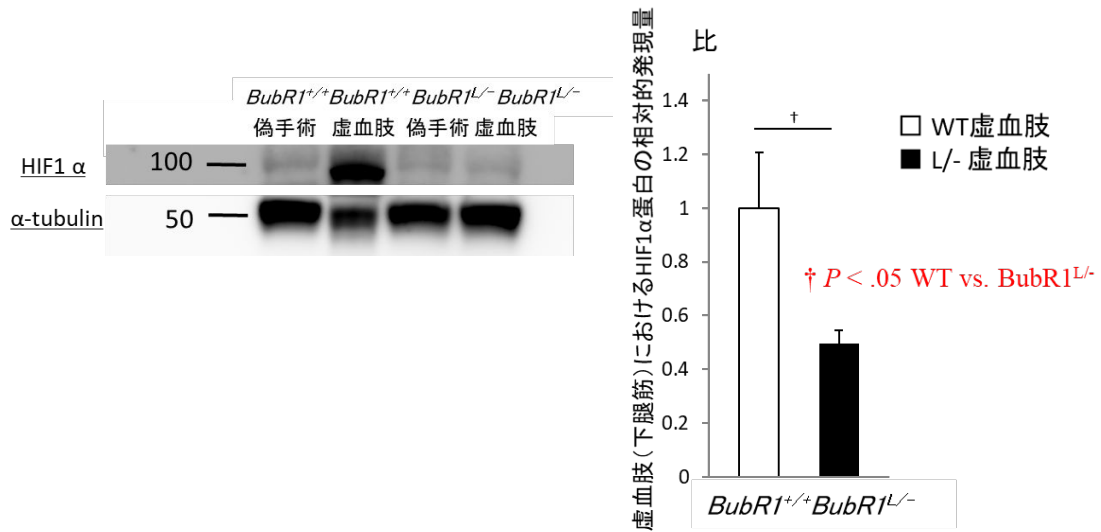
*BubR1*<sup>+/+</sup> マウス、*BubR1*<sup>L/L</sup> マウスのどちらにおいても、下肢虚血術 2 日後の虚血肢の筋肉中の VEGF、HGF、FGF-2 蛋白の発現量は、偽手術群と比して有意に増加していた ( $P < .05$ 、下肢虚血術群 対 偽手術群、図 7)。加えて、虚血肢の筋肉における VEGF の増加は、*BubR1*<sup>L/L</sup> マウスでは *BubR1*<sup>+/+</sup> マウスと比べて抑制された ( $P < .05$ 、下肢虚血術群における *BubR1*<sup>L/L</sup> マウス 対 *BubR1*<sup>+/+</sup> マウス)。このことから、*BubR1* の発現量の低下は、虚血肢において、HGF ( $P > .05$ 、虚血肢誘導群における *BubR1*<sup>L/L</sup> マウス 対 *BubR1*<sup>+/+</sup> マウス) や FGF-2 ( $P > .05$ 、虚血肢誘導群における *BubR1*<sup>L/L</sup> マウス 対 *BubR1*<sup>+/+</sup> マウス) ではなく、VEGF の発現を選択的に低下させる可能性が示唆された。



(図 7)

(6) *BubR1*<sup>L/-</sup>マウスの重症下肢虚血群での HIF1α の発現量の低下

下肢虚血術後の下腿筋における HIF1α タンパクの発現量は、*BubR1*<sup>L/-</sup>マウス群では *BubR1*<sup>+/+</sup>マウス群と比べて有意に低値であった ( $P < .05$ , 図 8)。低酸素条件下で、HIF1α が VEGF 遺伝子の転写を促進するため、HIF1α 発現量の低下が *BubR1*<sup>L/-</sup>マウスの虚血肢の下腿筋における VEGF の増加を減弱させた可能性がある。



(図 8)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Okadome J, Matsumoto T, Yoshiya K, Matsuda D, Tamada K, Onimaru M, Nakano K, Egashira K, Yonemitsu Y, Maehara Y	4. 巻 S0741-5214
2. 論文標題 BubR1 insufficiency impairs angiogenesis in aging and in experimental critical limb ischemic mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Vasc Surg	6. 最初と最後の頁 32041-4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jvs.2017.07.119.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tanaka S, Matsumoto T, Matsubara Y, Harada Y, Kyuragi R, Koga JI, Egashira K, Nakashima Y, Yonemitsu Y, Maehara Y	4. 巻 24
2. 論文標題 BubR1 Insufficiency Results in Decreased Macrophage Proliferation and Attenuated Atherogenesis in Apolipoprotein E-Deficient Mice.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Am Heart Association	6. 最初と最後の頁 pii: e004081
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/JAHA.116.004081.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Morisaki Koichi, Matsumoto Takuya, Matsubara Yutaka, Inoue Kentaro, Aoyagi Yukihiro, Matsuda Daisuke, Tanaka Shinichi, Okadome Jun, Maehara Yoshihiko	4. 巻 24
2. 論文標題 Elective endovascular vs. open repair for abdominal aortic aneurysm in octogenarians	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Vascular	6. 最初と最後の頁 348 ~ 354
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/1708538115594967	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsumoto Takuya, Tanaka Michiko, Yoshiya Keiji, Yoshiga Ryosuke, Matsubara Yutaka, Horiuchi-Yoshida Kumi, Yonemitsu Yoshikazu, Maehara Yoshihiko	4. 巻 6
2. 論文標題 Improved quality of life in patients with no-option critical limb ischemia undergoing gene therapy with DVC1-0101	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 300 ~ 35
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/srep30035	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -



1. 著者名 Ikawa-Yoshida Ayae, Matsumoto Takuya, Okano Shinji, Aoyagi Yukihiro, Matsubara Yutaka, Furuyama Tadashi, Nakatsu Yoshimichi, Tsuzuki Teruhisa, Onimaru Mitsuho, Ohkusa Tomoko, Nomura Masatoshi, Maehara Yoshihiko	4. 巻 6
2. 論文標題 BubR1 Insufficiency Impairs Liver Regeneration in Aged Mice after Hepatectomy through Intercalated Disc Abnormality	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 323 ~ 399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep32399	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda Daisuke, Matsumoto Takuya, Honma Kenichi, Ikawa-Yoshida Ayae, Onimaru Mitsuho, Furuyama Tadashi, Nakatsu Yoshimichi, Tsuzuki Teruhisa, Maehara Yoshihiko	4. 巻 30
2. 論文標題 BUBR1 Insufficiency in Mice Increases Their Sensitivity to Oxidative Stress	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 769 ~ 774
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.10993	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morisaki Koichi, Matsumoto Takuya, Matsubara Yutaka, Inoue Kentaro, Aoyagi Yukihiro, Matsuda Daisuke, Tanaka Shinichi, Okadome Jun, Maehara Yoshihiko	4. 巻 25
2. 論文標題 Prognostic factor of the two-year mortality after revascularization in patients with critical limb ischemia	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Vascular	6. 最初と最後の頁 123 ~ 129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1708538116651216	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsubara Yutaka, Matsumoto Takuya, Inoue Kentaro, Matsuda Daisuke, Yoshiga Ryosuke, Yoshiya Keiji, Furuyama Tadashi, Maehara Yoshihiko	4. 巻 65
2. 論文標題 Sarcopenia is a risk factor for cardiovascular events experienced by patients with critical limb ischemia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Vascular Surgery	6. 最初と最後の頁 1390 ~ 1397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jvs.2016.09.030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Takuya, Inoue Kentaro, Tanaka Shinichi, Aoyagi Yukihiro, Matsubara Yutaka, Matsuda Daisuke, Yoshiya Keiji, Yoshiga Ryosuke, Ohkusa Tomoko, Maehara Yoshihiko	4. 巻 25
2. 論文標題 Radial forces of stents used in thoracic endovascular aortic repair and bare self-expanding nitinol stents measured ex vivo Rapid rescue for obstruction of the innominate artery using bare self-expanding nitinol stents	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Vascular	6. 最初と最後の頁 36 ~ 41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1708538116640131	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okadome Jun, Matsumoto Takuya, Yoshiya Keiji, Matsuda Daisuke, Tamada Kouji, Onimaru Mitsuho, Nakano Kaku, Egashira Kensuke, Yonemitsu Yoshikazu, Maehara Yoshihiko	4. 巻 68
2. 論文標題 BubR1 insufficiency impairs angiogenesis in aging and in experimental critical limb ischemic mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Vascular Surgery	6. 最初と最後の頁 576 ~ 586.e1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jvs.2017.07.119	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawakubo Eisuke, Matsumoto Takuya, Yoshiya Keiji, Yamashita Sho, Jogo Tomoko, Saeki Hiroshi, Oki Eiji, Furuyama Tadashi, Oda Yoshinao, Maehara Yoshihiko	4. 巻 38
2. 論文標題 BUBR1 Insufficiency Is Correlated with eNOS Reduction Experimentally In Vitro and In Vivo, and in Gastric Cancer Tissue	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 6099 ~ 6106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.12960	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Furuyama Tadashi, Onohara Toshihiro, Yamashita Sho, Yoshiga Ryosuke, Yoshiya Keiji, Inoue Kentaro, Morisaki Koichi, Kyuragi Ryoichi, Matsumoto Takuya, Maehara Yoshihiko	4. 巻 26
2. 論文標題 Prognostic factors of ulcer healing and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Vascular	6. 最初と最後の頁 626 ~ 633
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1708538118786864	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -



1. 著者名 Matsubara Yutaka, Matsumoto Takuya, Yoshiya Keiji, Yoshida Ayae, Ikeda Seiichi, Furuyama Tadashi, Nakatsu Yoshimichi, Tsuzuki Teruhisa, Nomura Masatoshi, Maehara Yoshihiko	4. 巻 51
2. 論文標題 Budding Uninhibited by Benzimidazole-1 Insufficiency Prevents Acute Renal Failure in Severe Sepsis by Maintaining Anticoagulant Functions of Vascular Endothelial Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 SHOCK	6. 最初と最後の頁 364 ~ 371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SHK.0000000000001147	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Furuyama Tadashi, Onohara Toshihiro, Yoshiga Ryosuke, Yoshiya Keiji, Matsubara Yutaka, Inoue Kentaro, Matsuda Daisuke, Morisaki Koichi, Matsumoto Takuya, Maehara Yoshihiko	4. 巻 27
2. 論文標題 Functional prognosis of critical limb ischemia and efficacy of restoration of direct flow below the ankle	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Vascular	6. 最初と最後の頁 38 ~ 45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1708538118798886	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Onohara Toshihiro, Kyuragi Ryoichi, Inoue Kentaro, Yoshida Shohei, Matsumoto Takuya, Furuyama Tadashi	4. 巻 56
2. 論文標題 Late-Onset Malignant Neoplasms and Their Prognostic Factors after Abdominal Aortic Aneurysm Repair	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Vascular Surgery	6. 最初と最後の頁 194 ~ 201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.avsg.2018.08.095	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Takuya	4. 巻 12
2. 論文標題 Anatomy and Physiology for the Abdominal Aortic Aneurysm Repair	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Vascular Diseases	6. 最初と最後の頁 329 ~ 333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3400/avd.ra.19-00077	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aoyagi Yukihiko, Furuyama Tadashi, Inoue Kentaro, Matsuda Daisuke, Matsubara Yutaka, Okahara Arihide, Ago Tetsuro, Nakashima Yutaka, Mori Masaki, Matsumoto Takuya	4. 巻 8
2. 論文標題 Attenuation of Angiotensin II Induced Hypertension in BubR1 Low Expression Mice Via Repression of Angiotensin II Receptor 1 Overexpression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.118.011911	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morisaki Koichi, Furuyama Tadashi, Yoshiya Keiji, Kurose Shun, Yoshino Shinichiro, Nakayama Ken, Yamashita Sho, Kawakubo Eisuke, Matsumoto Takuya, Mori Masaki	4. 巻 19
2. 論文標題 Frailty in patients with abdominal aortic aneurysm predicts prognosis after elective endovascular aneurysm repair	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Vascular Surgery	6. 最初と最後の頁 32547-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jvs.2019.09.052	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計20件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 古山正、吉賀亮輔、吉屋圭史、井上健太郎、松原裕、青柳幸彦、松田大介、松本拓也
2. 発表標題 急速な増大傾向を見せたB型解離に対して Thoracic Endovascular Aneurysm Repair (TEVAR) を施行した一例
3. 学会等名 第9回福岡乳腺・胸部・血管症例検討会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山下勝、古山正、吉賀亮輔、吉屋圭史、井上健太郎、松原裕、青柳幸彦、松田大介、松本拓也、前原喜彦
2. 発表標題 前脛骨動脈へのPTA施行中に破断・遺残したバルーンカテーテルを外科的に摘出した一例
3. 学会等名 第107回血管外科九州地方会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名	松本拓也、吉屋圭史、吉賀亮輔、青柳幸彦、松田大介、松原裕、井上健太郎、中野覚、江頭健輔、米満吉和、前原喜彦
2. 発表標題	末梢動脈疾患に対する革新的な血管新生療法の現状と展望
3. 学会等名	第46回日本心臓血管外科学会学術総会
4. 発表年	2016年

1. 発表者名	松本拓也、吉屋圭史、吉賀亮輔、松原裕、井上健太郎、青柳幸彦、松田大介、古山正、前原喜彦
2. 発表標題	末梢動脈疾患に対する革新的な血管新生療法と外科治療成績向上への展望
3. 学会等名	第116回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年	2016年

1. 発表者名	吉屋圭史、古山正、吉賀亮輔、松原裕、井上健太郎、松田大介、松本拓也、前原喜彦
2. 発表標題	急速に増大したB型解離にステントグラフト内挿術を施行した1例
3. 学会等名	第53回九州外科学会
4. 発表年	2016年

1. 発表者名	松原裕、井上健太郎、吉屋圭史、吉賀亮輔、青柳幸彦、松田大介、古山正、松本拓也、前原喜彦
2. 発表標題	血管外科とfrailty 末梢動脈strategyへの応用
3. 学会等名	第44回日本血管外科学会
4. 発表年	2016年

1. 発表者名 吉屋圭史、吉賀亮輔、松原裕、井上健太郎、松田大介、古山正、松本拓也、前原喜彦
2. 発表標題 Intramuscular adipose tissue content(IMAC)と末梢動脈疾患術後の予後との関連性の検討
3. 学会等名 第41回外科系連合学会学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 古山正、井上健太郎、吉屋圭史、吉賀亮輔、青柳幸彦、松田大介、松本拓也、前原喜彦
2. 発表標題 当院における腹部大動脈破裂症例への対応
3. 学会等名 第10回福岡乳腺・胸部・血管症例検討会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 泉琢磨、古山正、山下勝、吉屋圭史、吉賀亮輔、松原裕、井上健太郎、松田大介、松本拓也、前原喜彦
2. 発表標題 EVAR術後にNOMIを来した腹部大動脈瘤破裂症例
3. 学会等名 第108回日本血管外科学会九州地方会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 吉賀亮輔、松本拓也、山下勝、吉屋圭史、松原裕、井上健太郎、松田大介、古山正、前原喜彦
2. 発表標題 ネフローゼ症候群により生じた下肢急性動脈閉塞の一例
3. 学会等名 第57回日本脈管学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 松原裕、井上健太郎、吉屋圭史、吉賀亮輔、青柳幸彦、松田大介、古山正、松本拓也、前原喜彦
2. 発表標題 Sarcopenia is a risk factor for cardiovascular events experienced by patients with critical limb ischemia
3. 学会等名 40th World Congress of the International College of Surgeon Symposium (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 松田大介、松本拓也、山下勝、屋圭史、吉賀亮輔、松原裕、井上健太郎、松田大介、古山正、前原喜彦
2. 発表標題 急性動脈閉塞に対して血栓除去後にウロキナーゼ動注療法を行った一例
3. 学会等名 Fukuoka Vascular Joint Meeting in ARIA2016
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 松本拓也、岡留淳、吉屋圭史、松田大介、松原裕、井上健太郎、吉賀亮輔、山下勝、古山正、米満吉和、前原喜彦
2. 発表標題 血管新生療法 20年の時を経て -臨床試験の最新の知見と今後の展開-
3. 学会等名 特別講演第23回九州血栓症シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松本拓也、松田大介、山下勝、屋圭史、吉賀亮輔、井上健太郎、松原裕、古山正、田中理子、米満吉和、前原喜彦
2. 発表標題 閉塞性下肢動脈閉塞症に対する血管新生療法におけるチーム療法
3. 学会等名 第45回日本血管外科学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松本拓也、岡留淳、吉屋圭史、松田大介、松原裕、井上健太郎、吉賀亮輔、山下勝、古山正、米満吉和、前原喜彦
2. 発表標題 急性下肢動脈閉塞における細胞周期制御遺伝子 ( BubR1 ) の発現と効果
3. 学会等名 第117回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉屋圭史、松田大介、山下勝、吉賀亮輔、松原裕、井上健太郎、古山正、松本拓也、前原喜彦
2. 発表標題 下肢急性動脈閉塞を契機に診断された膝窩動脈捕捉症候群
3. 学会等名 第54回九州外科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 古山正、中山謙、山下勝、吉屋圭史、吉賀亮輔、井上健太郎、森崎浩一、松本拓也、田中理子、米満吉和、前原喜彦
2. 発表標題 DVC1-0101を用いた血管新生遺伝子治療～五年間のlong-termデータによる安全性の検証～
3. 学会等名 第58回日本脈管学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松本拓也
2. 発表標題 「腹部大動脈瘤外科治療を学び直す：基礎から応用まで」腹部大動脈瘤手術に必要な解剖と生理
3. 学会等名 第28回日本血管外科学会教育セミナー講演
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takuya Matsumoto, Toshihiro Onohara, Koichi Morisaki, Sho Yamashita, Shinichiro Yoshino, Shun Kurose, Ken Nakayama, Michiko Tanaka, Terutoshi Yamaoka, Tadashi Furuyama, Yoshikazu Yonemitsu, Masaki Mori.
2. 発表標題 Long-Term Results of Femoropopliteal Vascular
3. 学会等名 Reconstruction for Claudication and Potential Future Benefits of innovative therapies China
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本拓也
2. 発表標題 間欠性跛行に対する血行再建後の遠隔期成績と近未来治療
3. 学会等名 第47回日本血管外科学会学術総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計8件

1. 著者名 松本拓也、前原喜彦	4. 発行年 2017年
2. 出版社 日本臨床社	5. 総ページ数 P523-527
3. 書名 下肢静脈瘤治療 V. 動脈・静脈疾患(四肢体幹) 日本臨牀75巻増刊号5	

1. 著者名 松本拓也	4. 発行年 2017年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 P32-38
3. 書名 閉塞性動脈硬化症の診断(鑑別診断を含む) 学術特集 閉塞性動脈硬化症を疑って診る	



1. 著者名 松本拓也	4. 発行年 2017年
2. 出版社 株式会社医学書院	5. 総ページ数 P421-422
3. 書名 急性動脈閉塞症 今日の治療指針	

1. 著者名 松本拓也	4. 発行年 2018年
2. 出版社 株式会社医学書院	5. 総ページ数 P421-422
3. 書名 急性動脈閉塞症 2018今日の治療指針 私はこうして治療している	

1. 著者名 松本拓也	4. 発行年 2018年
2. 出版社 大道学館出版部	5. 総ページ数 P203-211
3. 書名 腹部・胸腹部・胸部大動脈瘤 Bed side memo 2018年3月第2版	

1. 著者名 松本拓也	4. 発行年 2019年
2. 出版社 株式会社 南江堂	5. 総ページ数 P2255-2260
3. 書名 内科医として “ 足 ” を診る 急性動脈閉塞症 内科 11	

1. 著者名 松本拓也	4. 発行年 2019年
2. 出版社 株式会社プレジジョン	5. 総ページ数 5811
3. 書名 今日の疾患辞典 『青色足趾症候群』『頸動脈閉塞症』『繊維筋性形成異常症、繊維筋性異形成』	

1. 著者名 松本拓也	4. 発行年 2020年
2. 出版社 株式会社医学書院	5. 総ページ数 P905-906
3. 書名 今日の診断指針 第8版 血管ベーチェット病 Vasculo-Bechcet Disease	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	古山 正  (Tadashi Furuyama)  (00419590)	九州大学・大学病院・講師   (17102)	
研究 分担者	前原 喜彦  (Yoshihiko Maehara)  (80165662)	福岡歯科大学・口腔歯学部・客員教授   (37114)	