

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K09593

研究課題名(和文) 大動脈瘤に対するマクロファージを標的とした新規診断法と治療法の探索的研究

研究課題名(英文) Exploratory study of novel diagnostic and therapeutic methods targeting macrophages for aortic aneurysms

研究代表者

宮田 昌明 (Miyata, Masaaki)

鹿児島大学・医歯学域医学系・教授

研究者番号：00347113

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：大動脈瘤の病態におけるマクロファージの役割を検討した。大動脈瘤マウスモデルにおいて、全マクロファージの欠失により発症と進展を抑制し、大動脈瘤退縮を促進することを明らかにした。さらに、動脈瘤モデルマウスにおいて、活性化マクロファージのみの欠失により、大動脈瘤の発症を抑制し、大動脈瘤を退縮させることを明らかにした。また、葉酸レセプター (FR) モノクローナル抗体を用いた免疫組織染色にて、大動脈瘤手術患者の摘出大動脈にFR を発現する活性化マクロファージが存在することを確認した。鹿児島県大動脈瘤患者レジストリーを構築し、患者群の血中可溶性FR 濃度を測定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、全マクロファージや活性化マクロファージが大動脈瘤の発症、進展、抑制に関与することが明らかになった。さらに、抗FR モノクローナル抗体に緑膿菌毒素を結合させたFR イムノトキシンにて活性化マクロファージを抑制することで、大動脈瘤モデルマウスの大動脈瘤の発症を抑制し、大動脈瘤を退縮させたことにより、FR イムノトキシンや抗FR 抗体薬による活性化マクロファージを標的とする大動脈瘤の新規治療法の開発にも繋がる臨床的価値の高い研究結果である。

研究成果の概要(英文)：The role of macrophages in the pathogenesis of aortic aneurysms was investigated. In a mouse model of aortic aneurysm, we found that deletion of all macrophages suppressed the onset and progression of aortic aneurysm and promoted aortic aneurysm regression. Furthermore, in a mouse model of aneurysm, deletion of only activated macrophages suppressed the onset of aortic aneurysm and promoted regression of aortic aneurysm. In addition, immunohistochemistry using folate receptor (FR) monoclonal antibody confirmed the presence of activated macrophages expressing FR in the removed aorta of patients undergoing aortic aneurysm surgery. A Kagoshima aortic aneurysm patient registry was established and blood soluble FR levels were measured in these patients.

研究分野：循環器内科

キーワード：大動脈瘤 マクロファージ

1. 研究開始当初の背景

大動脈瘤は、我が国においても生活習慣の西洋化のため増加している。動脈硬化に関しては多くの研究によりその病態が明らかになり、その治療法も大きく発展してきた。一方、大動脈瘤の病態に関する研究は遅れており、今回我々が研究する大動脈瘤発症や進展や退縮におけるマクロファージの役割について明らかになっておらず、病態に即した治療法が確立されていないのが現状である。

酸化型葉酸をリガンドとする葉酸レセプター (FR) には、 FR^{H} 、 FR^{L} 、 FR^{M} の4つが存在するが、FR は単球や生理的組織マクロファージには発現しておらず、TNF- α や活性酸素を産生する活性化マクロファージのみに発現していることが示され (Blood. 2009;113:438-46)、活性化マクロファージの新しいマーカーとして注目されている。我々は、ヒト及びアポ蛋白 E 欠損 (apoE-K0) マウスの動脈硬化病変において、抗 FR 抗体で標識される活性化マクロファージがプラークに存在することを確認し、抗 FR モノクローナル抗体に緑膿菌毒素を結合させた FR イムノトキシンを静脈内注射投与し、活性化マクロファージを選択的に欠失させることにより、apoE-K0 の動脈硬化病変を有意に 30% 減少することを報告した (J Am Heart Assoc. 2012;1:e003079)。さらに、スタンフォード大学の Dalman 教授と Xu 博士との共同研究で、抗 FR モノクローナル抗体を用い蛍光での動脈硬化巣の分子イメージングにも成功しており、「動脈硬化又は動脈硬化性疾患の治療剤、及び動脈硬化又は動脈硬化性疾患の診断薬」として国内特許 (特許第 5896568 号) も取得した。

2. 研究の目的

近年増加し、その病態と治療法が確立されていない大動脈瘤に対して、マクロファージを標的としてその病態を解明し、新規診断法と治療法を開発するために以下の基礎および臨床研究を行う。

- (1) 大動脈瘤発症、進展、退縮におけるマクロファージの役割について全マクロファージおよび活性化マクロファージのみの抑制マウスモデルを用いて検討する。
- (2) 大動脈瘤手術患者の摘出大動脈において、我々が特許を取得した活性化マクロファージのマーカーである FR の抗体を用い免疫組織染色で検討するとともに、独自に開発した ELISA により血中可溶性 FR 濃度を測定し、新規診断マーカーになるかを検討する。
- (3) Web による鹿児島県大動脈瘤患者レジストリーを構築し、その患者群の血中可溶性 FR や炎症マーカーを測定し、大動脈瘤進展、退縮あるいは心血管イベントや死亡との関連を検討する。

3. 研究の方法

(1) 大動脈瘤モデルマウスにおけるレニン・アンジオテンシン系の役割の検討

大動脈瘤形成におけるレニン・アンジオテンシン系の役割を検討するために、アンジオテンシン II の 1 型受容体ノックアウトマス (AT1aK0) と野生型マウス (WT) において、腎動脈以下の腹部大動脈を一時的に結紮して 1.5 単位/ml の porcine pancreatic elastase (PPE) を 30 μ l 注入し、5 分後に結紮を解除して大動脈瘤モデルを作成した。また、野生型マウスの PPE 誘発大動脈瘤モデルを作成し、PPE 処置の 7 日前からアンジオテンシン II 受容体拮抗薬であるテルミサルタン 10mg/kg/日の経口投与を開始し、PPE 処置後 14 日まで投与することにより、14 日目の大動脈瘤形成を抑制できるかを検討した。

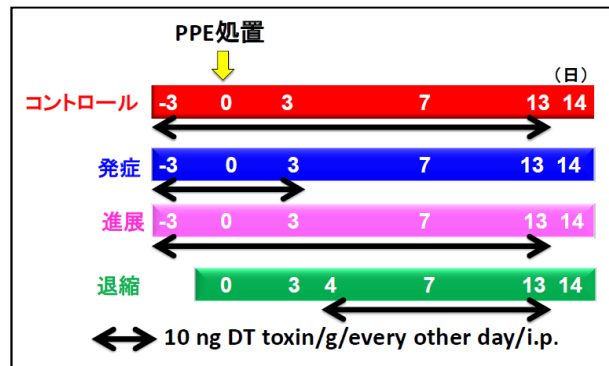
(2)大動脈瘤モデルマウスの発症、進展、退縮における全マクロファージの役割の検討

大動脈瘤モデルにおける全マクロファージの役割を明らかにする手法として、CD-11b-diphtheria toxin receptor (CD11b-DTR)トランスジェニックマウスを使用し、このマウスに diphtheria toxin (DT) を投与するタイミングを変えることにより、全マクロファージ抑制による大動脈瘤の発症、進展、退縮の各病態における作用を検討することが出来る(図 1)。

CD11b-DTR トランスジェニックマウスに PPE 注入大動脈瘤モデルを作成した。PPE 処置の 3 日前から g 体重あたり 10ng の DT を 1 日おきに投与し、PPE 処置後 3 日目までの投与では大動脈瘤の発症、13 日目までの投与では大動脈瘤の進展に対する全マクロファージ抑制の効果を検討した。さらに、PPE 処置の 4 日目から 13 日目まで DT を投与することにより大動脈瘤の退縮に対する効果も検討した。コントロールには C57BL6 マウスを用い、PPE 処置を行い、PPE 処置の 3 日前から g 体重あたり 10ng の DT を 13 日目まで投与した。

PPE 処置後 0、3、7、14 日目に超音波にて腹部大動脈瘤径を計測し、14 日目には大動脈を摘出して、エバンスグリーン染色で elastin、CD31 モノクローナル抗体で血管新生、CD68 モノクローナル抗体でマクロファージを評価し、組織解析を行った。

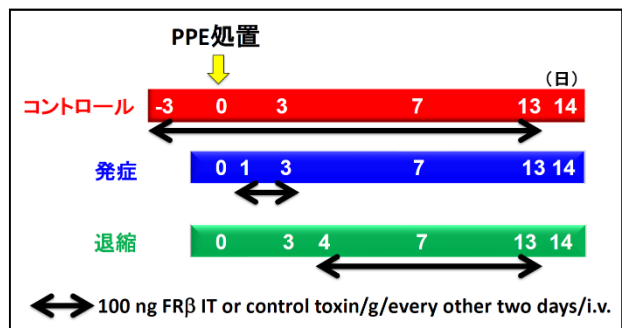
図 1 全マクロファージ抑制
実験プロトコル



(3)大動脈瘤モデルマウスの発症、退縮における活性化マクロファージの役割の検討

10~12 週齢のオスの apoE-K0 マウスに PPE 注入大動脈瘤モデルを作成した。活性化マクロファージを抑制するために g 体重あたり 100ng の FR イムノトキシンを PPE 処置の 1 日後から 2 日おきに投与し、PPE 処置後 3 日目まで投与して大動脈瘤の発症に対する効果を検討した。さらに、PPE 処置の 4 日目から 13 日目まで FR イムノトキシンを投与し、FR イムノトキシンによる活性化マクロファージの抑制により大動脈瘤を退縮できるかを検討した。コントロールは C57BL6 マウスに PPE 処置を行い、PPE 処置の 1 日後から g 体重あたり 100ng のトキシンを 13 日目まで投与した。また、超音波による経時的な大動脈瘤径の計測と 14 日目の摘出大動脈瘤を用いて、エラスチンの断裂比率や血管平滑筋細胞の欠損率で評価し、組織解析を行った。

図 2 活性化マクロファージ抑制
実験プロトコル



(4)大動脈瘤手術患者における活性化マクロファージの役割の検討

大動脈瘤手術患者の摘出組織病変において、我々が独自に作成した FR モノクローナル抗体を用いて免疫組織染色を行った。

(5) 鹿児島県大動脈瘤患者レジストリーにおける新規診断・予後マーカーの探索

鹿児島県大動脈瘤患者レジストリーを構築し、大動脈瘤患者群において血清可溶性 FR や高感度 CRP など既存の炎症マーカーを測定した。

4. 研究成果

(1) 大動脈瘤モデルマウスにおけるレニン・アンジオテンシン系の役割の検討

AT1aKO は WT と比較して PPE 注入による大動脈瘤径が約半分程度と有意に大動脈瘤径が小さく、大動脈瘤の形成にアンジオテンシン II が大きく関与することが明らかになった。

また、WT マウスに PPE 処置の 7 日前からテルミサルタン 10mg/kg/日の経口投与を開始し、PPE 処置後 14 日まで投与することにより、14 日目の大動脈瘤はテルミサルタン未投与の群に比べ投与群では 4 割程度縮小した。以上の結果から、テルミサルタンの投与により、動脈瘤の形成が抑制されることが示唆された。

(2) 大動脈瘤モデルマウスの発症、進展、退縮における全マクロファージの役割の検討

CD11b-DTR トランスジェニックマウスの PPE 注入処置後 3 日目で大動脈瘤を形成し、その後、徐々に大動脈瘤が増大し 14 日目に大動脈瘤が最大径を示した。

PPE 処置の 3 日前から 10ng/kg の DT を 1 日おきに投与し、PPE 処置後 3 日目まで DT 投与し大動脈瘤の「発症」に関する全マクロファージ抑制効果を検討した群、13 日目まで DT 投与した大動脈瘤の「進展」に対する全マクロファージ抑制効果を検討した群、PPE 処置の 4 日目から 13 日目まで DT 投与し大動脈瘤の「退縮」に対する効果を検討した群は、コントロール群と比較して大動脈瘤径が有意に縮小していた（図 3）。

以上の結果から、全マクロファージは大動脈瘤の発症、進展、退縮のいずれの課程にも関与していることが明らかになり、全マクロファージを欠失させることにより大動脈瘤の発症と進展を抑制し、大動脈瘤を退縮させることが示唆された。

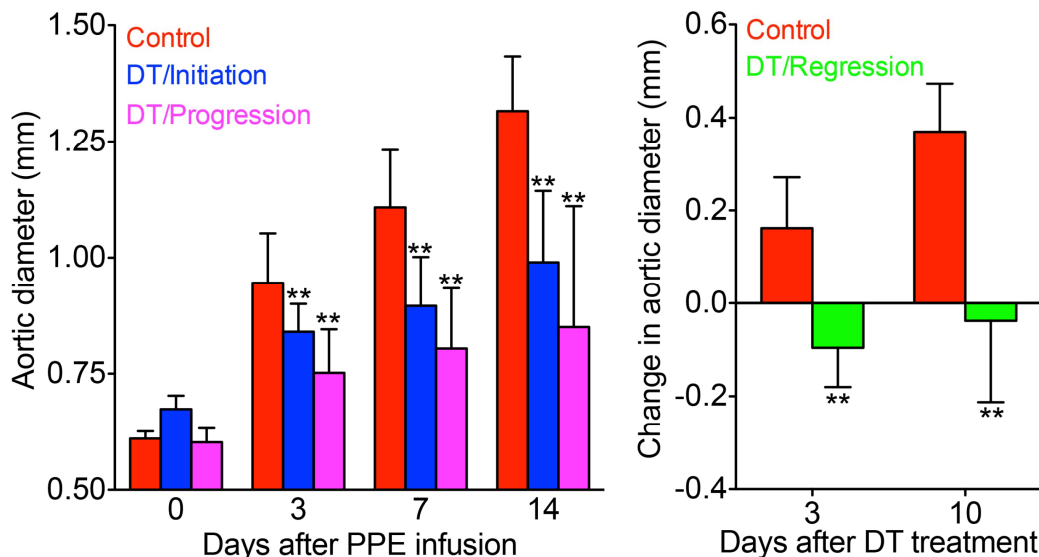


図 3 全マクロファージ抑制による動脈瘤径の変化

Initiation: 発症、Progression: 進展、Regression: 退縮

さらに、大動脈を摘出して組織解析を行い、エバンスグリーン染色で elastin、CD31 モノクローナル抗体で血管新生、CD68 モノクローナル抗体でマクロファージを評価した。その結果、大動脈瘤の発症、進展、退縮において全マクロファージ欠失群はコントロール群と比較してエラスチンの変性が少なく、血管新生も抑制、マクロファージの数も少ないことを見出した。

(3)大動脈瘤モデルマウスの発症、進展、退縮における活性化マクロファージの役割の検討

FR イムノトキシンを PPE 処置の 1 日後から 2 日おきに投与し、PPE 処置後 3 日目まで投与して大動脈瘤の「発症」に対する活性化マクロファージ抑制の効果を検討した群は、トキシンのみを投与したコントロール群と比較して、有意に動脈瘤径が小さかった(図 4 左)。さらに、PPE 処置の 4 日目から 13 日目まで FR イムノトキシンを投与し、活性化マクロファージ抑制による大動脈瘤の「退縮」効果を検討した群は、トキシンのみを投与したコントロール群と比較して有意に動脈瘤径が小さかった(図 4 右)。

以上の結果から、活性化マクロファージは大動脈瘤の発症、退縮のいずれの課程にも関与していることが明らかになり、FR イムノトキシンで活性化マクロファージを欠失させることにより大動脈瘤の発症を抑制し、大動脈瘤を退縮させることが示唆された。

また、14 日目の摘出大動脈瘤の組織解析を行った結果、FR イムノトキシンでの活性化マクロファージ抑制による大動脈瘤の縮小には、エラスチンの断裂比率低下や血管平滑筋細胞欠損率低下が関与することが明らかになった。

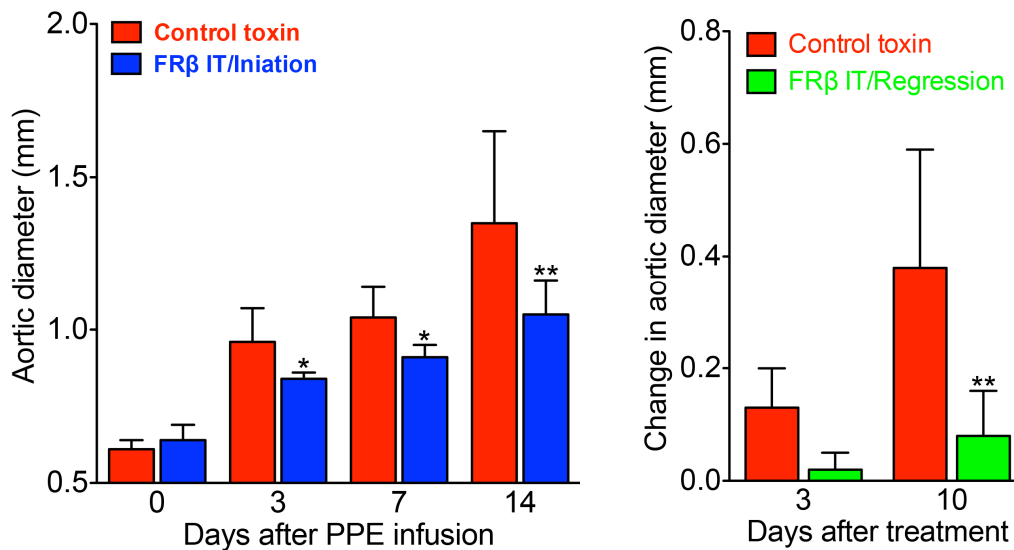


図 5 活性化型マクロファージ抑制による動脈瘤径の変化

Initiation : 発症、Regression : 退縮

以上の(1)~(3)の動物実験研究に関しては、スタンフォード大学の Dalman 教授と Xu 博士との共同研究で行った。

(4)大動脈瘤手術患者における活性化マクロファージの役割の検討

大動脈瘤手術患者の摘出組織病変において FR モノクローナル抗体を用いた免疫組織染色を行い、ヒトの大動脈瘤内に FR 陽性の活性化マクロファージが存在することが明らかになった。

(5)鹿児島県大動脈瘤患者レジストリーにおける新規診断・予後マーカーの探索

鹿児島県大動脈瘤患者レジストリーに関しては、調査項目など確定させ、Webによるレジストリーシステムを構築した。現在、鹿児島大学病院の患者を20例登録した。今後、登録患者を増やし、長期に経過観察し、大動脈瘤進展、退縮あるいは心血管イベントや死亡との関連を検討する。

我々が独自に開発した血清可溶性 FR ELISA 測定系を用いて大動脈瘤患者の血中可溶性 FR 濃度を測定したが、測定感度に問題があり、高感度の測定系の開発が必要であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Shi J, Guo J, Li Z, Xu B, Miyata M	4. 巻 28
2. 論文標題 Importance of NLRP3 Inflammasome in Abdominal Aortic Aneurysms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb	6. 最初と最後の頁 454-466
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5551/jat.RV17048	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 該当する
1. 著者名 Ojima S, Kubozono T, Kawasoe S, Kawabata T, Miyata M, Miyahara H, Maenohara S, Ohishi M	4. 巻 43
2. 論文標題 Association of risk factors for atherosclerosis, including high-sensitivity C-reactive protein, with carotid intima-media thickness, plaque score, and pulse wave velocity in a male population	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertens Res	6. 最初と最後の頁 422-430
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41440-019-0388-2	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 Xu B, Iida Y, Glover KJ, Ge Y, Wang Y, Xuan H, Hu X, Tanaka H, Wang W, Fujimura N, Miyata M, Shoji T, Guo J, Zheng X, Gerritsen M, Kuo C, Michie SA, Dalman RL	4. 巻 39
2. 論文標題 Inhibition of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)-A or its Receptor Activity Suppresses Experimental Aneurysm Progression in the Aortic Elastase Infusion Model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arterioscler Thromb Vasc Biol	6. 最初と最後の頁 1652-1666
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/ATVBAHA.119.312497	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 該当する
1. 著者名 He S, Liu R, Li B, Huang L, Fan W, Tembachako CR, Zheng X, Xiong X, Miyata M, Xu B, Li Y, Fang W	4. 巻 125
2. 論文標題 Propagermanium, a CCR2 inhibitor, attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury through inhibiting inflammatory response induced by microglia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurochem Int	6. 最初と最後の頁 99-110
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuint.2019.02.010	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 該当する

1. 著者名 Namino F, Yamakuchi M, Iriki Y, Okui H, Ichiki H, Maenosono R, Oketani N, Masamoto I, Miyata M, Horiuchi M, Hashiguchi T, Ohishi M, Maruyama I	4. 巻 25
2. 論文標題 Dynamics of Soluble Thrombomodulin and Circulating miRNAs in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Radiofrequency Catheter Ablation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Appl Thromb Hemost	6. 最初と最後の頁 1.07603E+14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1076029619851570	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 Xuan H, Xu B, Wang W, Tanaka H, Fujimura N, Miyata M, Michie SA, Dalman RL	4. 巻 67
2. 論文標題 Inhibition or deletion of angiotensin II type 1 receptor suppresses elastase-induced experimental abdominal aortic aneurysms	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Vasc Surg	6. 最初と最後の頁 573-584
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jvs.2016.12.110	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 該当する

1. 著者名 Xu B, Xuan H, Iida Y, Miyata M, Dalman RL	4. 巻 19
2. 論文標題 Pathogenic and therapeutic significance of angiotensin type receptor in abdominal aortic aneurysms	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Curr Drug Targets	6. 最初と最後の頁 1318-1326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1389450119666180122155642	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 該当する

1. 著者名 Fang W, Zhai X, Han D, Xiong X, Wang T, Zeng X, He S, Liu R, Miyata M, Xu B, Zhao H	4. 巻 8
2. 論文標題 CCR2-dependent monocytes/macrophages exacerbate acute brain injury but promote functional recovery after ischemic stroke in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Theranostics	6. 最初と最後の頁 3530-3543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/thno.24475	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 該当する

1. 著者名 Ikezoe Toru, Shoji Takahiro, Guo Jia, Shen Fanru, Lu Hong S., Daugherty Alan, Nunokawa Masao, Kubota Hiroshi, Miyata Masaaki, Xu Baohui, Dalman Ronald L.	4. 巻 11
2. 論文標題 No Effect of Hypercholesterolemia on Elastase-Induced Experimental Abdominal Aortic Aneurysm Progression	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1434 ~ 1434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom11101434	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 -

〔学会発表〕 計22件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 宮田昌明
2. 発表標題 リスク重複の概念とリスクアセスメント
3. 学会等名 第52回 日本動脈硬化学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ohmure K, Miyata M, Tagata K, Yokomine T, Nomoto Y, Imamura S, Kawasoe M, Chaen H, Oketani N, Ogawa M, Ohishi M
2. 発表標題 Comparison of prognostic predictors after return of spontaneous circulation between cardiac and non-cardiac cardiopulmonary arrest
3. 学会等名 American Heart Association Resuscitation Science Symposium 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮田昌明
2. 発表標題 温泉気候物理医学を科学する
3. 学会等名 第83回 日本温泉気候物理医学会 総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮田昌明
2. 発表標題 和温療法を心臓リハビリに活かす
3. 学会等名 第24回 日本心臓リハビリテーション学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Uchikado Y, Yoshino S, Miyata M, Anzaki K, Ohmure K, Tabata H, Tateishi S, Ohishi M
2. 発表標題 Impaired endothelial function is associated with neointimal abnormalities after drug-eluting stents deployment assessed by optical coherence tomography in patients with ischemic heart disease
3. 学会等名 European Society of Cardiology (ESC) Congress 2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Imamura S, Miyata M, Kamata R, Nomoto Y, Yoshimoto I, Ohmure K, Chaen H, Oketani N, Ogawa M, Hamasaki H, Yoshihara H, Ohishi M
2. 発表標題 Pupil diameter predicts the outcome in patients with cardiopulmonary arrest
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ojima S, Kubozono T, Kawasoe S, Ohtsubo H, Miyata M, Ohishi M
2. 発表標題 Rheumatoid arthritis is the risk of progression on aortic valve stenosis in elderly patients
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Imamura S, Miyata M, Kamata R, Nomoto Y, Yoshimoto I, Ohmure K, Chaen H, Oketani N, Ogawa M, Hamasaki H, Yoshihara H, Ohishi M
2. 発表標題 Prognostic predictors in patients with cardiopulmonary arrest: a novel formula to predict death
3. 学会等名 第83回日本循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sasaki Y, Ikeda Y, Iwabayashi M, Akasaki Y, Higuchi K, Miyata M, Ohishi M
2. 発表標題 Estrogen-induced alternative autophagy plays a crucial role in protecting artery from senescence and atherosclerosis
3. 学会等名 American Heart Association 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ikeda Y, Iwabayashi M, Sasaki Y, Akasaki Y, Higuchi K, Miyata M, Ohishi M
2. 発表標題 Renin-angiotensin signal develops arterial senescence and atherosclerosis via modulation of mitochondrial dynamics
3. 学会等名 AHA Council on Hypertension 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 池田義之, 岩林正明, 佐々木雄一, 赤崎雄一, 宮田昌明, 大石 充
2. 発表標題 ミトコンドリアダイナミクスの血管老化および動脈硬化に及ぼす影響
3. 学会等名 第49回 日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kanda D, Miyata M, Anzaki K, Arikawa R, Sonoda T, Ohmure K, Tokushige A, Ikeda Y, Ohishi M
2. 発表標題 Clinical impact of non-HDL-C assessment to predict occurrence of new lesions after percutaneous coronary intervention in stable angina patients prescribed statins.
3. 学会等名 70th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kanda D, Miyata M, Anzaki K, Arikawa R, Sonoda T, Ohmure K, Tokushige A, Ikeda Y, Ohishi M
2. 発表標題 Priority of non-HDL-C assessment to predict occurrence of new lesions after percutaneous coronary intervention in stable angina patients with diabetes mellitus prescribed strong statins.
3. 学会等名 ESC Congress 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ojima S, Kubozono T, Kawasoe S, Kawsabata T, Salim Anwar A, Miyahara H, Tokushige K, Miyata M, Ikeda Y, Ohishi M
2. 発表標題 Atherosclerotic risk factors associated with carotid plaque progression are different depending on the severity of plaque stage: a longitudinal study in general population.
3. 学会等名 American Heart Association 's annual Scientific Sessions 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>鹿児島大学 研究者総覧 宮田 昌明 http://ris.kuas.kagoshima-u.ac.jp/html/100004926_ja.html?k=%E5%AE%AE%E7%94%B0%E3%80%80%E6%98%8C%E6%98%8E</p> <p>鹿児島大学医学部保健学科 看護学専攻 教員紹介 https://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~health/nursing/staff/field04.html</p> <p>鹿児島大学 研究シーズ https://seeds.krcc.kagoshima-u.ac.jp/seeds_info/pdf/35-Ls-miyata-med.pdf</p>

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	池田 義之 (Ikeda Yoshiyuki) (00573023)	鹿児島大学・医歯学域医学系・准教授 (17701)	
研究分担者	赤崎 雄一 (Akasaki Yuichi) (00631920)	鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・助教 (17701)	
研究分担者	大石 充 (Ohishi Mitsuru) (50335345)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授 (17701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	Stanford University			