

研究種目：基盤研究(B)  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19300167  
 研究課題名（和文） 毛細血管径・血流計測用生体顕微鏡開発と糖尿病性冠微小循環障害発症解明及び血行再建  
 研究課題名（英文） Development of intravital microscope for measurement of capillary and coronary blood flow, and coronary microvascular disturbance of diabetes mellitus and circulatory reconstruction  
 研究代表者  
 矢田 豊隆 (YADA TOYOTAKA)  
 川崎医科大学・医学部・講師  
 研究者番号：00210279

研究成果の概要（和文）：高精度 CCD 生体顕微鏡による毛細血管の可視化とイヌ糖尿病型モデルにおける心筋内冠微小循環観察が可能となった。心筋虚血後の冠微小血管側副血行路拡張の血流調節因子として、nitric oxide (NO) と endothelium-derived hyperpolarizing factors (EDHF) としての  $H_2O_2$  が関与していた。エリスロポエチン (EPO) および angiotensin 受容体拮抗薬 (ARB) が側副血行路改善に重要な役割を示し、その作用の中に  $H_2O_2$  の関与が明らかとなった。また、心筋虚血時の EPO による心筋内 e-NOS と p-Akt の増加作用を認め、その作用には、EDHF としての  $H_2O_2$  の関与が窺われた。血管内皮障害の改善因子として、EPO、ARB、EDHF ( $H_2O_2$ ) が重要な因子と成り得る事が窺われた。

研究成果の概要（英文）：It was possible to visualize the blood capillary and observe the coronary microcirculation in dogs of diabetes mellitus by a CCD intravital microscope of high accuracy. We have demonstrated that endothelium-derived hyperpolarizing factors (EDHF)/ $H_2O_2$  and NO were key mediators of vasodilatation of coronary native collateral microvessels after myocardial ischemia, and erythropoietin (EPO) and angiotensin receptor blockers (ARB) enhanced the vasodilatation in canine coronary collateral microvessels in vivo, and also enhanced  $H_2O_2$ -induced canine coronary collateral vasodilatation. Myocardial expression of eNOS and Akt activity as the ratio of phospho-Akt/total Akt in the myocardium of ischemic LAD area of control group were increased by EPO. These results indicate that EPO improves eNOS protein expression and Akt phosphorylation, at least in part, through activation of PI3K/Akt and EDHF/ $H_2O_2$  pathway. EPO, ARB and EDHF/ $H_2O_2$  play an important role for improvement factor of vascular endothelial disturbance.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	8,400,000	2,520,000	10,920,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	10,200,000	3,060,000	13,260,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：医用・生体画像

## 1. 研究開始当初の背景

糖尿病による冠微小循環障害は、高血糖によるプロテインカイネーゼCの活性に伴うサイトカイン産生、間質増生、接着因子やマクロファージ遊走に伴う冠微小循環障害、糖尿病による酸化ストレスやインスリン抵抗性増大に伴うNOレベルの低下を認め、血管内皮障害に伴う冠微小循環障害、ひいては動脈硬化へと進展し、最終的に、心内膜側心筋虚血を惹起し、心筋梗塞となる。また、一酸化窒素(NO)、内皮由来過分極因子(EDHF)、プロスタサイクリンからなる内皮由来血管拡張因子(EDRF)あるいは、アデノシンを含めた主な冠動脈血流調節因子の作用の場が、冠微小循環であることや心筋細胞と酸素や糖などの物質を直接交換するのは主に毛細血管である。よって、毛細血管を含む心筋内冠微小循環の血流動態を評価することは、心筋虚血の発症メカニズムを理解する上で極めて重要であるが、方法論的に生体内の評価は不可能であった。

## 2. 研究の目的

冠微小循環解析システムのレベルアップを行い、毛細血管を含む細小微小循環の動態評価を可能にし、糖尿病に伴う心筋虚血時心筋内冠微小循環障害の発症メカニズムの解明およびエリスロポエチンや血管拡張薬による側副血行路を含めた心筋内冠微小循環の血行改善に関する治療研究を行う。

## 3. 研究の方法

**【平成19年度】**高精度 CCD 生体顕微鏡の試作とイヌ糖尿病型モデルにおける心筋内冠微小循環観察システムの確立

(1) 高精度 CCD 生体顕微鏡の試作:

心臓の動きに対応できる倍率300倍のCCD生体顕微鏡を試作し、50 $\mu$ m以下の微小血管観察を可能にする。

(2) 高精度 CCD 生体顕微鏡システムの測定精度の評価: 分解能評価: 空間分解能を評価のため、既知のマイクروسケール(2 $\mu$ m、5 $\mu$ m、10 $\mu$ m)とUSAFターゲット1957を計測する。像の歪みは、正方形のグリッドである血算板を開発した高精度 CCD 生体顕微鏡で観察して検討する。

(3) 高精度 CCD 生体顕微鏡の in vivo 実験への応用: 人工呼吸器装着後、ペントバルビタールにて麻酔開胸し、高精度 CCD 生体顕微鏡を用いてイヌ正常冠微小循環の心外膜側微小血管を長時間測定し、冠血管予備能評価のため、冠血管拡張薬(内皮依存性血管拡張薬: ブラジキニン投与(6 $\mu$ g/kg 冠注)、内皮非依存性血管拡張薬: Sodium nitroprusside 80 $\mu$ g 冠注)による心筋内冠微小血管に対する血管拡張反応をNO合成阻害薬(L-NMMA 2 $\mu$ mol 冠注)、EDHF阻害薬(過酸化水素分解薬: catalase 40000U/kg 静注、240000U/kg 冠注)、および

cyclooxygenase 阻害薬 (ibuprofen 12.5mg/kg 静注)投与前後で観察し、作用部位の異なる血流調節因子NO、EDHFの役割を評価し、特にこれまで観察不可能であった50 $\mu$ m以下の微小血管の観察および血流速度の測定が可能か評価する。イヌ糖尿病モデルにおいて同様の評価を行う。

### 【平成20年度】

(1) 高精度CCD生体顕微鏡による虚血時冠微小血管側副血行路の血行再建評価

①虚血部(左前下行枝)と非虚血部(回旋枝)の間の側副血行路におけるEDHF関与の評価: EDHF阻害薬(過酸化水素blocker: catalase, Ca<sup>++</sup> activated K channel blocker: TEA)投与前後の虚血時冠微小血管側副血行路評価をイヌ正常および糖尿病モデルで対比する。

②エリスロポエチン(EPO)による血行再建の評価: 側副血行路における血行再建のため、EPO 1000U/kg 静注および血管拡張薬[angiotensin 受容体拮抗薬(ARB, olmesartan, 10 $\mu$ g/kg/min, 10min, 冠注)]の投与群と非投与群の比較をイヌ正常および糖尿病モデルで対比する。EPOを介したphosphoinositide 3-kinase (PI3-kinase)とNO、EDHFの関与を明らかにするため、PI3-kinase阻害薬投与前後でいずれも、イヌ正常モデルで行う。

(2) マイクロスフェアによる局所血流の評価: マイクロスフェア(Ce, Ba, I, In, Zr)を用いて、虚血時の側副血行路に及ぼす影響を心内膜側、心外膜側に分けて評価する。

### 【平成21年度】

心筋虚血時の心筋組織内eNOS、p-Aktおよび過酸化水素の評価

(1) 心筋組織内eNOS、p-AktとH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の評価: イヌ正常モデルを対象に、虚血(LAD閉塞90分)、再灌流後5時間時にEPO投与後の心筋組織内eNOS、p-Aktの評価をwestern blot法によって行う。

## 4. 研究成果

### 【平成19年度】

毛細血管観察時には、CCD生体顕微鏡(倍率600倍、空間分解能0.5 $\mu$ m/pixel、時間分解能33ms、30frames/s)を用い、50 $\mu$ m以下の微小血管観察時には、ペーシング負荷による心拍動増加に対応するために倍率300倍(空間分解能1.4 $\mu$ m/pixel)のCCD生体顕微鏡を用いて可視化が可能であった。イヌ糖尿病群は、alloxan(40mg/kg 静注)投与により、1週間後の血糖値が約300mg/dlの高血糖となり、安定した血糖値の糖尿病モデルを作製できた。コントロール群における毛細血管(血管径約5 $\mu$ m)の血流速度は、1mm/sであった。細動脈レベル(30-100 $\mu$ m)における血管内皮機能は、ブラジキニン投与に対して、

コントロール群に比べ、糖尿病群において血管拡張反応および血流低下を認めた。Catalase 投与群において細動脈の血管拡張反応を認め、さらに、L-NMMA を投与する事によって有意な低下を認め、糖尿病群と同等の変化を認めた。ニトロブラシド投与に対しては、コントロール、糖尿病両モデルにおいて、血管拡張反応および血流反応に有意差を認めなかった。ペーシング負荷時（心拍数 60→120bpm）の代謝性冠血管拡張反応は、コントロール群に比べ、糖尿病群において血管拡張反応および血流低下を認めた。以上より、高精度 CCD 生体顕微鏡による毛細血管の可視化とイヌ糖尿病型群における心筋冠微小循環観察が可能となり、コントロール群に比べ、糖尿病群において、血管内皮機能および代謝性冠血管拡張反応が低下していることが、窺われた。

#### 【平成20年度】

イヌ正常群における心筋虚血（90分左冠動脈前下行枝閉塞）前後の回旋枝との側副血行路において、内皮依存性拡張物質（ブラジキニン）に対する血管拡張反応は、虚血後、有意に低下した。糖尿病群においては、虚血前後共に、正常群に比べ、側副血行路微小血管拡張反応は、低下した。その反応は、NOのみならず、EDHFであるH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の反応低下を認めた。イヌ正常群において、EPO投与後の虚血後、側副血行路微小血管拡張反応が、有意に認められ、その作用ルートの一部に phosphoinositide 3-kinase (PI3-kinase)/Aktが関与し、その作用にNOとEDHF/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の関与が窺われた。イヌ糖尿病群においては、ARB投与によって、心筋虚血後の血管内皮障害に伴う側副血行路微小血管拡張障害が改善し、その作用にNOとEDHF/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の関与が窺われた。イヌ正常群におけるEPO投与後のマイクロシラによる心筋虚血時の側副血行路に及ぼす影響を心内膜側、心外膜側に分けて評価した所、EPO投与前に比べ、EPO投与後、有意に心内膜側及び心外膜側側副血行路血流の増加を認めた。以上より、心筋虚血後の冠微小血管側副血行路拡張の血流調節因子として、NOとEDHFが関与し、EPOおよびARBが側副血行路改善に重要な役割を示す事が明らかとなった。

#### 【平成21年度】

心筋虚血後のEPO投与群では、コントロール群に比べ、western blot 法による心筋内p-Aktとe-NOS発現は、共に有意な増加を認めた。さらにEPO投与群の作用として、NO、EDHF/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、PI3-Kの関与を明らかにするため、EPO投与群とEPOにL-NMMA、L-NMMA+catalase、PI3-K阻害薬を各々加えた群の比較を行った。心筋内p-Aktは、EPO投与群に

比べ、EPO+L-NMMA投与群では、有意差を認めなかったが、EPO+L-NMMA+catalase投与群とEPO+PI3-K阻害薬投与群では、有意な低下を認めた。心筋内e-NOSは、いずれの抑制薬混合投与グループにおいても、有意な低下を認めた。以上より、心筋虚血時のEPOによる心筋内e-NOSの増加以外に、心筋内p-Aktの増加作用を認め、その作用には、EDHFとしてのH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の関与が窺われた。

#### 5. 主な発表論文等

##### 【雑誌論文】（計13件）

- (1) Yukinori Tamura, Aki Naemura, Ayumi Inoue, Yoshinobu Ijiri, Junji Seki, Toyotaka Yada, 以下省略 (5名)、Impaired endothelial function may be due to decreased aortic tetrahydrobiopterin, assessed by a new flow-mediated vasodilation in vivo in hypercholesterolemic/atherogenic mice, Blood Coagulation & Fibrinolysis, 査読有、Vol. 20, No. 8, 2009, pp. 699-705
- (2) Aya Takaki, Keiko Morikawa, Toyotaka Yada, Nobuyuki Yanagihara, Hiroaki Shimokawa 以下省略 (5名)、Crucial role of nitric oxide synthases system in endothelium-dependent hyperpolarization in mice, The Journal of Experimental Medicine 査読有、Vol. 205, No. 9, 2008, pp. 2053-2063
- (3) Minoru Satoh, Sohachi Fujimoto, Sayaka Arakawa, Yada Toyotaka, 以下省略 (5名)、Angiotensin II type 1 receptor blocker ameliorates uncoupled endothelial nitric oxide synthase in rats with experimental diabetic nephropathy, Nephrology Dialysis Transplantation, 査読有、Vol. 23, No. 12, 2008, pp. 3806-3813
- (4) Fumihiko Kajiya, Toyotaka Yada, Osamu Hiramatsu, 以下省略 (3名)、Coronary microcirculation in the beating heart, Medical and Biological Engineering and Computing, 査読有、Vol. 46, 2008, pp. 411-419
- (5) 十倉健彦, 佐々木環, 矢田豊隆, 以下省略 (8名) 腹膜透析液中NOとtetrahydrobiopterin(BH4)の動態評価、腎とフリーラジカル、査読有、9巻、2008、123-126
- (6) 高山綾, 望月精一, 小野真由美, 矢田豊隆, 小笠原康夫, 以下省略 (3名)、腹膜透析液中NOと関連物質の動態評価、電子情報通信学会技術研究報告、査読有、Vol. 107, No. 154, 2007, 87-90
- (7) Toyotaka Yada, Hiroaki Shimokawa, Keiko Morikawa, 以下省略 (6名)、Role of Cu, Zn-SOD in the synthesis of endogenous vasodilator hydrogen peroxide during reactive hyperemia in mouse mesenteric

microcirculation in vivo、Am J Physiol Heart Circ Physiol、査読有、Vol. 294、No. 1、2008、pp. H441-H448

(8) Toyotaka Yada, Hiroaki Shimokawa, Osamu Hiramatsu, 以下省略(5名)、Important role of endogenous hydrogen peroxide in pacing-induced metabolic coronary vasodilation in dogs in vivo、Journal of the American College of Cardiology、査読有、Vol. 50、No. 13、2007、pp. 1272-1278

(9) Renan Sukmawan, Toyotaka Yada, 以下省略(8名)、Edaravone preserves coronary microvascular endothelial function after ischemia/reperfusion on the beating canine heart in vivo、Journal of Pharmacological Sciences、査読有、Vol. 104、No. 4、2007、pp. 341-348

(10) Tomofumi Takaya, Ken-ichi Hirata, Tomoya Yamashita, Masakazu Shinohara, Naoto Sasaki, Nobutaka Inoue, Toyotaka Yada, 以下省略(7名)、A Specific Role for eNOS-Derived Reactive Oxygen Species in Atherosclerosis Progression、Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology、査読有、Vol. 27、No. 7、2007、pp. 1632-1637

(11) Masahito Kajiya, Masanori Hirota, Yousuke Inai, Takahiko Kiyooka, Taro Morimoto, Tatsuo Iwasaki, Kousuke Endo, Satoshi Mohri, Juichiro Shimizu, Toyotaka Yada, 以下省略(4名)、Impaired NO-mediated vasodilation with increased superoxide but robust EDHF function in right ventricular arterial microvessels of pulmonary hypertensive rats、Am J Physiol Heart Circ Physiol、査読有、Vol. 292、No. 6、2007、pp. H2737-H2744

(12) Yoshisuke Haruna, Yoshitaka Morita, Toyotaka Yada, 以下省略(3名)、Fluvastatin reverses endothelial dysfunction and increased vascular oxidative stress in rat adjuvant-induced arthritis、Arthritis Rheumatism、査読有、Vol. 56、No. 6、2007、pp. 1827-1835

(13) Toyotaka Yada, Shuichiro Kaji, Takashi Akasaka, 以下省略(5名)、Changes of asymmetric dimethylarginine, nitric oxide, tetrahydrobiopterin, and oxidative stress in patients with acute myocardial infarction by medical treatments、Clinical Hemorheology and Microcirculation、査読有、Vol. 37、No. 3、2007、pp. 269-276

#### [学会発表] (計 33 件)

(1) Toyotaka Yada, Hiroaki Shimokawa, Osamu Hiramatsu, Minoru Satoh, Naoki Kashihara, Yoshiro Shinozaki, Hidezo Mori,

Aya Takaki, Masami Goto, Yasuo Ogasawara, Fumihiko Kajiya、Cardioprotective effects of hydrogen peroxide and erythropoietin during acute coronary occlusion in canine coronary native collateral

microcirculation in vivo、Circulation Journal、74 巻、2010、p. 635 (第 74 回日本循環器学会総会、京都)

(2) Toyotaka Yada, Hiroaki Shimokawa, Osamu Hiramatsu, Yasuo Ogasawara, Fumihiko Kajiya、Role of hydrogen peroxide and angiotensin receptor blockers in coronary native collateral circulation during coronary occlusion in dogs in vivo、第 35 回日本微小循環学会総会抄録集、2010、p. 44 (大宮、埼玉)

(3) 矢田豊隆, 下川宏明, 平松修, 篠崎芳郎, 盛英三, 後藤真巳, 小笠原康夫, 梶谷文彦、急性冠動脈閉塞時冠微小側副血行路における内皮由来過分極因子とエリスロポエチンの心筋保護作用について、血管、33 巻、2010、p. 17 (第 39 回日本心脈管作動物質学会、名古屋、愛知)

(4) Toyotaka Yada, Hiroaki Shimokawa, Osamu Hiramatsu, Yoshiro Shinozaki, Hidezo Mori, Aya Takaki, Masami Goto, Hiroshi Nakamoto, Yasuo Ogasawara, Fumihiko Kajiya、Cardioprotective effects of hydrogen peroxide and erythropoietin during acute coronary occlusion in canine coronary native collateral microvessels in vivo、Circulation、120 巻、2009、p. S1106 (American Heart Association, Scientific Sessions 2009, Orlando, Florida, USA)

(5) 矢田豊隆, 小笠原康夫, 梶谷文彦、視る冠微小循環—急性心筋梗塞時の冠微小循環変化—、バイオイメージング第 18 回学術集要旨集、18 巻、2009、pp. 82-83 (岡山)

(6) 望月精一, 小野淳一, 佐々木環, 高山綾, 矢田豊隆, 小笠原康夫、腹膜透析と血液透析の併用療法における NO と酸化ストレスの関与、日本バイオレオロジー学会誌 (B&R)、2009、p. 66 (第 32 回日本バイオレオロジー学会年会、群馬)

(7) 佐々木環, 望月精一, 矢田豊隆, 高山綾, 藤本壮八, 堀家英之, 佐藤稔, 十倉健彦, 駒井則夫, 富田奈留也, 柏原直樹、CAPD 療法における一酸化窒素(NO)とテトラヒドロピオプテリン(BH4)の動態、日本腎臓学会誌、51 巻、2009、p. 311 (第 52 回日本腎臓学会学術総会、横浜)

(8) Toyotaka Yada, Hiroaki Shimokawa, Osamu Hiramatsu, Masami Goto, Yasuo Ogasawara, Fumihiko Kajiya、Role of hydrogen peroxide, an endogenous EDHF during coronary occlusion and injection of

erythropoietin in canine coronary native collateral microcirculation, Journal of Vascular Research, 46 巻、2009、p. 203 (10th International Symposium on Mechanisms of Vasodilatation、松島、宮城)

(9) 矢田豊隆、下川宏明、平松修、後藤真己、小笠原康夫、梶谷文彦、急性心筋虚血時冠微小血管側副血行路におけるエリスロポエチンと内因性過酸化水素の役割、第9回日本NO学会学術集会論文集、2009、p. 91 (静岡)

(10) 望月精一、高山綾、矢田豊隆、佐々木環、堀家英之、藤本荘八、小笠原康夫、梶谷文彦、腹膜透析におけるNOの動態解析 - 血液透析との併用療法におけるNOの役割-、生体医工学、47 巻、2009、p. 220 (第48回日本生体医工学会大会、東京)

(11) 矢田豊隆、下川宏明、平松修、篠崎芳郎、盛英三、後藤真己、小笠原康夫、梶谷文彦、急性心筋虚血時冠微小血管側副血行路の内皮由来過分極因子(過酸化水素)とエリスロポエチンの血管拡張効果、生体医工学、47 巻、2009、p. 130 (第48回日本生体医工学会大会、東京)

(12) 平松修、立花博之、矢田豊隆、小笠原康夫、梶谷文彦、可視化技術を用いた冠微小循環の評価、生体医工学、47 巻、2009、p. 142 (第48回日本生体医工学会大会、東京)

(13) Toyotaka Yada、Hiroaki Shimokawa、Osamu Hiramatsu、Yoshiro Shinozaki、Hidezo Mori、Masami Goto、Yasuo Ogasawara、Fumihiko Kajiya、Role of H2O2 as an endogenous EDHF during coronary occlusion and injection of erythropoietin in canine coronary native collateral microvessels、Circulation Journal、73 巻、2009、p. 681

(The 73st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society、大阪)

(14) Toyotaka Yada、Hiroaki Shimokawa、Osamu Hiramatsu、Yoshiro Shinozaki、Hidezo Mori、Masami Goto、Yasuo Ogasawara、Fumihiko Kajiya、Role of hydrogen peroxide as an endogenous EDHF during acute coronary occlusion and injection of erythropoietin in canine coronary native collateral microvessels in vivo、第34回日本微小循環学会総会抄録集、2009、p. A10 東京

(15) Minoru Satoh、Sohachi Fujimoto、Yoshisuke Haruna、Toyotaka Yada、Atsunori Kuwabara、Hajime Nagasu、Daisuke Yorimitu、Tamehachi Namikoshi、Naruya Tomita、Tamaki Sasaki、Naoki Kashiwara、Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker Ameliorates Uncoupled Endothelial Nitric Oxide Synthase in Rats with Streptozotocine Induced Diabetic Nephropathy、Journal of American Society

of Nephrology、19 巻、2008、p. 639A (American Society of Nephrology 41st Annual Meeting & Scientific Exposition、Philadelphia、Pennsylvania、USA)

(16) Aya Takaki、Keiko Morikawa、Yoshinori Murayama、Ender Tekes、Hiroto Yamagishi、Junko Ohashi、Masato Tsutsui、Toyotaka Yada、Nobuyuki Yanagihara、Hiroaki Shimokawa、Crucial role of nitric oxide synthases system in endothelium-dependent hyperpolarization in mice、Circulation、118 巻、2008、p. 3629 (American Heart Association、Scientific Sessions 2008、New Orleans、USA)

(17) Toyotaka Yada、Hiroaki Shimokawa、Osamu Hiramatsu、Yoshiro Shinozaki、Hidezo Mori、Masami Goto、Yasuo Ogasawara、Fumihiko Kajiya、Crucial role of hydrogen peroxide as an endogenous EDHF during acute coronary occlusion and injection of erythropoietin in canine coronary native collateral microcirculation in vivo、Circulation、118 巻、2008、p. 3928 (American Heart Association、Scientific Sessions 2008、New Orleans、USA)

(18) 高山綾、望月精一、矢田豊隆、佐々木環、堀家英之、柏原直樹、CAPD 透析液中NO濃度の直接計測と関連物質の関与の検討、日本透析医学会雑誌、41 巻、2008、p. 519 (第53回日本透析医学会学術集会、神戸)

(19) 藤本壯八、佐々木環、堀家英之、望月精一、高山綾、矢田豊隆、十倉健彦、佐藤稔、駒井則夫、富田奈留也、柏原直樹、腹膜透析(PD) + 血液透析(HD)療法における腹腔内NO代謝と酸化ストレス、日本透析医学会雑誌、41 巻、2008、p. 593 (第53回日本透析医学会学術集会、神戸)

(20) 藤本壯八、佐々木環、堀家英之、十倉健彦、佐藤稔、駒井則夫、富田奈留也、柏原直樹、望月精一、高山綾、矢田豊隆、CAPD 透析液中のNO代謝関連物質の動態評価、日本腎臓学会誌、50 巻、2008、p. 330 (第51回日本腎臓学会学術総会、福岡)

(21) 矢田豊隆、下川宏明、内皮由来過分局因子としての過酸化水素の生体内微小循環における役割、第8回日本NO学会学術集会論文集、2008、p. 42 (仙台)

(22) 望月精一、後藤真己、高山綾、矢田豊隆、今西敏雄、赤坂隆史、小笠原康夫、梶谷文彦、佐々木環、岡久雄、NOセンサによる生体内NOの計測、生体医工学、46 巻、2008、p. 0S-11-5 (第47回日本生体医工学会大会、神戸)

(23) 矢田豊隆、平松修、後藤真己、小笠原康夫、梶谷文彦、下川宏明、心筋虚血時冠微小血管側副血行路における内皮由来過分極因子としての過酸化水素の血管拡張効果、生

体医工学、46巻、2008、p.P1-8-3 (第47回日本生体医工学会大会、神戸)

(24) Toyotaka Yada, Hiroaki Shimokawa, Osamu Hiramatsu, Yoshiro Shinozaki, Hidezo Mori, Masami Goto, Yasuo Ogasawara, Fumihiko Kajiya, Crucial role of H2O2 as an endogenous EDHF and erythropoietin during acute coronary occlusion in canine collateral, Circulation Journal, 72巻、2007、p.574 (The 72st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society、福岡)

(25) Toyotaka Yada, Role of endothelium-derived hyperpolarizing factor as an endogenous hydrogen peroxide in coronary and mesenteric microcirculation, 第33回日本微小循環学会総会抄録集、2007、p.29 (東京)

(26) 矢田豊隆、生体内内皮由来過分局因子・過酸化水素の冠および腸間膜微小循環における役割、血管、31巻、2007、p.11 (第37回日本心脈管作動物質学会、仙台)

(27) Masahito Kajiya, Yousuke Inai, Taro Morimoto, Tatsuo Iwasaki, Kousuke Endo, Satoshi Mohri, Toyotaka Yada, Keiji Naruse, Tohru Ohe, Fumihiko Kajiya, Hydrogen peroxide plays a crucial role in coronary microvascular vasodilation with increased oxidative stress in right ventricles of pulmonary hypertensive rats, Circulation, 116巻、2007、p.1135 (American Heart Association, Scientific Sessions 2007、Orlando, Florida, USA)

(28) Toyotaka Yada, Hiroaki Shimokawa, Osamu Hiramatsu, Keiko Morikawa, Aya Takaki, Yoshiro Shinozaki, Hidezo Mori, Masami Goto, Yasuo Ogasawara, Fumihiko Kajiya, Crucial role of Cu/Zn-SOD in the synthesis of endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) during reactive hyperemia in mouse mesenteric microcirculation in vivo, Circulation, 116巻、2007、p.1134 (American Heart Association, Scientific Sessions 2007、Orlando, Florida, USA)

(29) Toyotaka Yada, Hiroaki Shimokawa, Osamu Hiramatsu, Yoshiro Shinozaki, Hidezo Mori, Masami Goto, Yasuo Ogasawara, Fumihiko Kajiya, Protective role of hydrogen peroxide and erythropoietin during acute coronary occlusion/reperfusion in native coronary collateral circulation in dogs in vivo, Circulation, 116巻、2007、p.249 (American Heart Association, Scientific Sessions 2007, Orlando, Florida, USA)

(30) 矢田豊隆、冠微小循環のイメージング

ー心筋内冠微小循環における内皮由来弛緩因子の役割ー、バイオイメージング 第16回学術集会要旨集、16巻、2007、pp.68-69 (東京)

(31) 高山綾, 望月精一, 矢田豊隆, 小笠原康夫, 北脇知己, 岡久雄, 佐々木環、血液浄化領域で近い将来期待される技術 腹膜透析液中NOと関連物質の動態評価、人工臓器、136巻、2007、p.S49 (第45回日本人工臓器学会大会、大阪)

(32) 仲本博、矢田豊隆、小笠原康夫、微小循環障害に対する抗凝固剤の効果の血流速度による評価、生体医工学、45巻、2007、p.PS2-14-6 (第46回日本生体医工学会大会、仙台)

(33) 矢田豊隆、下川宏明、平松修、後藤真己、小笠原康夫、梶谷文彦、ペーシングによるイヌ代謝性冠微小血管拡張時の内因性過酸化水素の役割、生体医工学、45巻、2007、p.PS2-14-1 (第46回日本生体医工学会大会、仙台)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

なし

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

矢田 豊隆 (YADA TOYOTAKA)  
川崎医科大学・医学部・講師  
研究者番号：00210279

(2) 研究分担者

仲本 博 (NAKAMOTO HIROSHI)  
川崎医科大学・医学部・助教  
研究者番号：10299183  
守田 吉孝 (MORITA YOSHITAKA)  
川崎医科大学・医学部・講師  
研究者番号：50346441  
小笠原 康夫 (OGASAWARA YASUO)  
川崎医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：10152365

(3) 連携研究者

梶谷 文彦 (KAJIYA FUMIHIKO)  
川崎医療福祉大学・医療技術学部・教授  
研究者番号：70029114