

機関番号：24601

研究種目：基盤研究B

研究期間：平成 20～平成 22 年度

課題番号：20390227

研究課題名（和文）

心腎連関の基盤たる分子機序の解明

研究課題名（英文）

Study for Molecular mechanism of cardiorenal connection.

研究代表者

齋藤 能彦 (SAITO YOSHIHIKO)

奈良県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：30250260

研究成果の概要（和文）：心腎連関が大変注目されているが、分子機序は不明である。今回、我々は、腎機能の低下に伴い可溶性 Flt-1 の体内での発現が減少し、相対的に PlGF/Flt-1 系が活性化することにより動脈硬化が増悪すること、また、糖尿病性腎症で Klotho 遺伝子の発現が特異的に低下し、尿中 Ca 排泄が増加し、動脈硬化の増悪に関連する可能性を示した。

研究成果の概要（英文）：Many clinical findings proves the close interaction of the heart and kidney diseases, but its molecular mechanism is not fully understood. Here we show, that the circulating plasma level of soluble Flt-1 is reduced in renal dysfunction and that PlGF/Flt-1 system is relatively activated in renal dysfunction, leading the worsening of atherosclerosis. We also find Klotho mRNA expression is reduced in the distal tubules in diabetic nephropathy and raise possibility of Klotho is involved in hypercalciuria and thereby atherosclerosis in renal dysfunction.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	7,700,000	2,310,000	10,010,000
2009 年度	6,200,000	1,860,000	8,060,000
2010 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	14,600,000	4,380,000	18,980,000

研究分野：循環器内科学

科研費の分科・細目：ライフサイエンス

キーワード：心腎連関・腎不全・心不全・sFlt・Klotho

## 1. 研究開始当初の背景

近年、心不全には腎機能障害、腎機能障害にともなう貧血の合併する割合が多いことから、これら 3 者を有機的に捉えようとする cardiorenal anemic syndrome の概念が提唱されたこと (JACC 2000;35:1737) や、微量アルブミン尿が心血管イベントの独立した危険因子であることが明らかにされたこと (Arch.Int.Med. 2000;160:1093, JAMA 2001;286:421) により、心臓-腎臓連関が俄かに注目されるようになってきた。低拍出性心不全に伴う腎前性心不全、慢性

腎不全にともなう溢水による心不全などは、実臨床では日常観察していることであり、心臓と腎臓が水・電解質バランスを制御する上で密接に関連していることは古来周知の事実である。

申請者は、奈良県立医科大学CCUに2003年1月から2年間に入院された、主病名が心血管病である403例を対象に予後調査を実施した結果、多変量解析では総死亡の規定因子は、心機能を表す駆出率ではなく、最も重要であったものは血清クレアチニン値と年齢より算出される eGFR で

あり、次は入院時のBNP値であった。このように、心腎連関がきわめて重要なテーマであることを再認識した。しかし、心腎連関を論理的に説明しうる分子機序の解明は殆どなされていない。

我々は心腎連関を結び付ける因子の候補とし2つの分子に注目した。第一は、VEGFファミリーであるPlGF(Placental growth factor)とその受容体であるFms-like tyrosine kinase-1(Flt-1)とその可溶型Flt-1であり、第2の分子は遠位尿細管で産生され、Ca/P代謝に深く関与しているKlotho遺伝子である。

## 2. 研究の目的

PlGF/Flt系とKlotho遺伝子に注目しこれらの因子の、心腎機能連関の分子機序における病態意義を明らかにし、心腎連関の分子機序の解明に迫ることである。

## 3. 研究の方法

### 「臨床研究」

奈良県立医科大学に入院した、CKD症例のカテーテル時に採取した血液、腎生検組織を用いて、血中PlGF濃度、可溶型Flt-1濃度、腎組織における可溶型Flt-1mRNAの発現量を測定する。

糖尿病性腎症症例の腎生検組織、血液サンプルを用いて、Klotho遺伝子の発現量、血中Klotho濃度を測定する

### 「動物実験」

ApoEノックアウト(KO)マウスに5/6腎摘を作製し、リコンビナント可溶型Flt-1を投与しその効果を確認する。

野生型マウスおよびKlothoヘテロKOマウスにSTZによる糖尿病性腎症モデルを作製しKlotho遺伝子の腎機能低下時のCa排泄における意義を確認する。

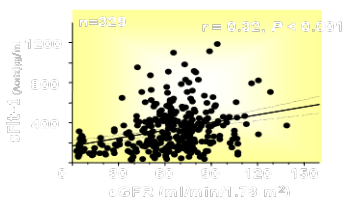
## 4. 研究成果

### 「Fltに関する研究」

PlGFは単球や内皮細胞を活性化し動脈硬化促進的作用、可溶型Flt-1はPlGFに対して内因性の拮抗物質として働く。

筆者らは慢性腎臓病のステージ分類1-5を含んだ冠動脈疾患症例でカテーテル検査を施行した329例を対象に動脈血中のPlGF、sFlt-1濃度を検討すると、図1

図1 血中sFlt-1濃度とeGFRとの関係



に示すように推定糸球体濾過率(eGFR)と動脈血中sFlt-1濃度には有意な正の相関関係が認められた。PlGFと腎機能との間に相関関係はなかったため、eGFRの低下に伴いPlGF/sFlt-1比は増加することが示された。また、冠動脈の病変枝数と

PlGF/sFlt-1比を調べてみると、病変枝数が増加するに従ってPlGF/sFlt-1比が上昇することが明らかであり、腎機能の低下に伴い冠動脈の病変枝数が増加することと考え合わせると、腎機能障害進展に伴うsFlt-1の低下が腎機能障害症例で観察される冠動脈動脈硬化の悪化に関与している可能性が示唆された。本研究は心臓カテーテル検査時に動脈から採血した結果であり、本当の意味での安静時のベースラインのsFlt-1濃度を表わしていない可能性はあるが、筆者らの考え方では腎機能が低下するとその機序はまだ不明であるが、全身の可溶型Flt-1総量が減少するために相対的にPlGFの刺激が過剰になっていると推測している。

この仮説を確認する為に筆者らは自然粥状動脈硬化を発症するApoEノックアウトマウスに、5/6腎摘を行い腎不全を作製した。腎不全を作製すると、血中PlGF濃度の増加と可溶型Flt-1濃度が減少し、腎臓における可溶型Flt-1mRNAも減少するとともに、ApoEノックアウトにおけるプラーク面積が増大し血管壁へのマクロファージの浸潤が増加し粥状動脈硬化が増悪することを確認した。さらにリコンビナント可溶型Flt-1を作製して週3回10週間腹腔内投与すると、有意にプラーク面積が縮小し血管壁へのマクロファージの浸潤も減少していた。この結果から、PlGF/Flt-1系が腎機能低下にともなう動脈硬化の増悪に少なくとも一部関与していることが示された。

### 「Klothoの実験」

奈良医大第一内科で腎生検の結果糖尿病性腎症と診断された31例、対照疾病としてのIgA腎症(31例)微小変化症例(7例)を対象に、神経系組織におけるKlotho遺伝子の発現をmRNAをPCRで測定するとともに免疫組織学手法を用いて検討した。その結果糖尿病性腎症では、Klothoの発現が対照疾病と比べて有意に減少(約50%)していた。また、糖尿病性腎症は尿中Ca排泄が他の疾患より有意に多いことも確認された。

野生型マウスにSTZで糖尿病性腎症を作製すると、ヒトと同様に発症6週後よりKlotho遺伝子の発現、免疫組織学的染色とともに有意に低下することが確認され、それと同時に尿中Ca排泄も増加した。さらにKlothoヘテロKOマウスにSTZで糖尿病性腎症を作製すると、Ca排泄の増加が野生

型マウスと比べて増加していた。  
以上より、**Klotho** が糖尿病性腎症の初期に観察される **Ca** の排泄増加に少なくとも一部関与していることが示され、さらに、**Ca** 排泄の増加から 2 次性副甲状腺機能亢進症を発症しやすい状態になり動脈等への異所性の糖尿病性腎症で高率に観察される動脈の石灰化等の異所性石灰化に、**Klotho** が関与していることが推測された。

#### 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 45 件)

Saito Y, Kishimoto I, Nakao K  
Roles of Guanylyl Cyclase-A Signaling in Cardiovascular System.

**Canadian J Physiology and Pharmacology.** 2011 (in press)

Okada S, Morimoto T, Ogawa H, Kanauchi M, Nakayama M, Uemura S, Doi N, Jinnouchi H, Waki M, Soejima H, Sakuma M, Saito Y, for the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators.

Differential Effect of Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Events in Diabetic Management: A Subanalysis of the JPAD Trial.

**Diabetes Care.** 2011 (in press)

Okayama S, Soeda T, Seno A, Watanabe M, Nakajima T, Uemura S, Saito Y  
Rare Concurrence of Apical Hypertrophic Cardiomyopathy and Effusive Constrictive Pericarditis.

**The Open Cardiovascular Medicine Journal.** 2011 (in press)

Okayama S, Seno A, Soeda T, Takami Y, Horii M, Uemura S, Saito Y

Myocardial hypoperfusion detected by cardiac computed tomography in an adult patient with heart failure after classic repair for corrected transposition of the great arteries.

**Acta Cardiologica.** 2011 (in press)

Sakan H, Okayama S, Uemura S, Somekawa S, Ishigami K, Takeda Y, Kawata H, Horii M, Fujimoto S, Saito Y

Atrial right-to-left shunt without pulmonary hypertension in a patient with biventricular non-compaction cardiomyopathy accompanied by ventricular and atrial septal defects.

**Internal Medicine.** 2011 (in press)

Okayama S, Somekawa S, Uemura S, Kubota Y, Saito Y

Feasibility of evaluating epicardial fat using dual gradient-echo in-phase and opposed-phase magnetic resonance imaging.

**Acta Radiologica.** 2011 (in press)

Saito Y, Morimoto T, Ogawa H, Nakayama M, Uemura S, Doi N, Jinnouchi H, Waki M, Soejima H, Sugiyama S, Okada S, Akai Y

Low-dose Aspirin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Reduced

Glomerular Filtration Rate: Subanalysis from the JPAD Trial.

**Diabetes Care.** 34:280-285, 2011

Li Y, Saito Y, Kuwahara K, Rong X, Kishimoto I, Harada M, Horiuchi M, Murray M, Nakao K

Vasodilator therapy with hydralazine induces angiotensin AT receptor-mediated cardiomyocyte growth in mice lacking guanylyl cyclase-A.

**Br J Pharmacol.** 159:1133-42, 2010

Okada S, Kozuka C, Masuzaki H, Yasue S, Ishii-Yonemoto T, Tanaka T, Yamamoto Y, Noguchi M, Kusakabe T, Tomita T, Fujikura J, Ebihara K, Hosoda K, Sakaue H, Kobori H, Ham M, Lee YS, Kim JB, Saito Y, Nakao K

Adipose tissue-specific dysregulation of angiotensinogen by oxidative stress in obesity.

**Metabolism.** 59:1241-51, 2010

Uesugi Y, Kawata H, Jo J, Saito Y, Tabata Y

An ultrasound-responsive nano delivery system of tissue-type plasminogen activator for thrombolytic therapy.

**J Control Release.** 15:147:269-77, 2010

Uemura S, Onoue K, Saito Y

Letter by Di Marco and Brand regarding article, "Reduction of circulating soluble fms-like tyrosine kinase-1 plays a significant role in renal dysfunction-associated aggravation of atherosclerosis".

**Circulation.** 122:e416; author reply e417, 2010

Harada K, Akai Y, Sakan H, Yamaguchi Y, Nakatani K, Iwano M, Saito Y

Resolution of mesangial light chain deposits 3 years after high-dose melphalan with autologous peripheral blood stem cell transplantation.

**Clin Nephrol.** 74:384-8, 2010

Saito Y

Still Searching for a New Therapeutic Strategy for Acute Myocardial Infarction.

**Circ J.** 25;74:2290-2, 2010

Soejima H, Morimoto T, Saito Y, Ogawa H  
Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease or diabetes mellitus. Analyses from the JPAD, POPADAD and AAA trials.

**Thromb Haemost.** 104:1085-8, 2010

Saito Y

Roles of atrial natriuretic peptide and its therapeutic use.

**J Cardiol.** 56:262-70, 2010

Soeda T, Okayama S, Seno A, Kawakami R, Somekawa S, Takeda Y, Uemura S, Saito Y  
Contrast-enhanced computed tomographic and echocardiographic detection of intra-aortic free floating thrombus causing acute myocardial infarction

**J Cardiovasc Comput Tomogr.** Sep 25, 2010 [Epub ahead of print]

Yamazaki Y, Imura A, Urakawa I, Shimada T, Murakami J, Aono Y, Hasegawa H, Yamashita T, Nakatani K, Saito Y, Okamoto N,

- Kurumatani N, Namba N, Kitaoka T, Ozono K, Sakai T, Hataya H, Ichikawa S, Imel EA, Econs MJ, Nabeshima Y.  
Establishment of sandwich ELISA for soluble alpha-Klotho measurement: Age-dependent change of soluble alpha-Klotho levels in healthy subjects. **Biochem Biophys Res Commun.** 30:398:513-8, 2010
- Onoue K, Zaima N, Sugiura Y, Isojima T, Okayama S, Horii M, Akai Y, Uemura S, Takemura G, Sakuraba H, Sakaguchi Y, Setou M, Saito Y  
Imaging Mass Spectrometry to Accurately Diagnose Fabry's Disease. **Circ J.** 24:75:221-3, 2010
- Okayama S, Uemura S, Soeda T, Onoue K, Somekawa S, Ishigami K, Watanabe M, Nakajima T, Fujimoto S, Saito Y  
Clinical significance of papillary muscle late enhancement detected via cardiac magnetic resonance imaging in patients with single old myocardial infarction. **Int J Cardiol.** 7:146:73-9, 2011 Epub 2010 May 14.
- Okayama S, Uemura S, Sugimoto H, Enomoto S, Onoue K, Omori S, Soeda T, Somekawa S, Ishigami K, Watanabe M, Nakajima T, Kubota Y, Saito Y  
Dual Gradient-echo In-phase and Opposed-phase Magnetic Resonance Imaging to Evaluate Lipomatous Metaplasia in Patients with Old Myocardial Infarction. **Magn Reson Med Sci.** 9:85-9, 2010
- Okayama S, Uemura S, Soeda T, Seno A, Onoue K, Ishigami K, Horii M, Saito Y  
Congenital isolated biventricular diverticula evaluated by cardiac computed tomography and magnetic resonance imaging. **Heart Lung Circ.** 19:630-2, 2010
- Okayama S, Fujimoto S, Tsutsumi T, Onoue K, Horii M, Uemura S, Sakaguchi Y, and Saito Y  
A pediatric case of hypertrophic cardiomyopathy with mid-ventricular obstruction incidentally detected by electrocardiography. **Journal of Cardiology Cases.** 2010 (in press)
- Nakatani K, Yoshimoto S, Iwano M, Asai O, Samejima K, Sakan H, Terada M, Hasegawa H, Nose M, Saito Y  
Fractalkine expression and CD16+ monocyte accumulation in glomerular lesions: association with their severity and diversity in lupus models. **Am J Physiol Renal Physiol.** 299:F207-16, 2010
- Kubo A, Kim Y. H, Irion S, Kasuda S, Takeuchi M, Ohashi K, Iwano M, Dohi Y, Saito Y, Snodgrass R, Keller G  
The Homeobox Gene HEX Regulates Hepatocyte Differentiation from ES cell-Derived Endoderm. **Hepatology.** 51:633-41, 2010
- Harada K, Miyamoto Y, Morisaki H, Ohta N, Yamanaka I, Kokubo Y, Makino H, Harada-Shiba M, Okayama A, Tomoike H, Okamura T, Saito Y, Yoshimasa Y, Morisaki T  
A novel Thr56Met mutation of the autosomal recessive hypercholesterolemia gene associated with hypercholesterolemia. **J Atheroscler Thromb.** 26:17:131-40, 2010
- Okayama S, Uemura S, Soeda T, Horii M, Saito Y  
Role of cardiac computed tomography in planning and evaluating percutaneous transluminal septal myocardial ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. **J Cardiovasc Comput Tomogr.** 4:62-5, 2010
- Okayama S, Uemura S, Watanabe M, Morikawa Y, Onoue K, Soeda T, Iwama H, Somekawa S, Takeda Y, Uramoto H, Kobayashi Y, Saito Y  
Novel application of black-blood echo-planar imaging to the assessment of myocardial infarction. **Heart and Vessel.** 25:104-12, 2010
- Okayama S, Kawata H, Sung JH, Okada S, Nishida T, Onoue K, Soeda T, Uemura S, Saito Y  
Dual-single photon emission computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging to evaluate dissimilar features of apical hypertrophic cardiomyopathy. **Cardiol J.** 17:306-11, 2010
- Okayama S, Matsui M, Somekawa S, Iwano M, Saito Y  
Non-contrast MRI for the evaluation of hydronephrotic and dysfunctioning kidney secondary to testicular cancer. **Ren Fail.** 2009, 31:153-158.
- Nakagawa H, Morikawa Y, Mizuno Y, Harada E, Ito T, Matsui K, Saito Y, Yasue H.  
Coronary spasm preferentially occurs at branch points: An angiographic comparison with atherosclerotic plaque. **Circ Cardiovasc Intervent.** 2009, 2:97-104.
- Takeda Y, Uemura S, Iwama H, Imagawa K, Nishida T, Onoue K, Takemoto Y, Soeda T, Okayama S, Somekawa S, Ishigami K, Takaoka M, Kawata H, Kubo A, Horii M, Nakajima T, Saito Y.  
Treatment with recombinant placental growth factor (PlGF) enhances both angiogenesis and arteriogenesis and improves survival after myocardial infarction. **Circ J.** 2009, 73:1674-1682.
- Somekawa S, Imagawa K, Naya N, Takemoto Y, Onoue K, Okayama S, Takeda Y, Kawata H, Horii M, Nakajima T, Uemura S, Mochizuki N, Saito Y.  
Regulation of aldosterone and cortisol production by the transcriptional repressor neuron restrictive silencer factor. **Endocrinology.** 2009, 50:3110-3117.
- Takemoto Y, Kawata H, Soeda T, Imagawa K, Somekawa S, Takeda Y, Uemura S, Matsumoto M, Fujimura Y, Jo J, Kimura Y, Tabata Y, Saito Y.  
Human placental ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase gene

- transfer via gelatin-coated stents prevents in-stent thrombosis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 2009, 29:857-862.
- Li Y, Saito Y, Kuwahara K, Rong X, Kishimoto I, Harada M, Adachi Y, Nakanishi M, Kinoshita H, Horiuchi M, Murray M, Nakao K. Guanylyl cyclase-A inhibits angiotensin II type 2 receptor-mediated pro-hypertrophic signaling in the heart. **Endocrinology.** 2009, 150:3759-3765.
- Yamaguchi Y, Iwano M, Suzuki D, Nakatani K, Kimura K, Harada K, Kubo A, Akai Y, Toyoda M, Kanauchi M, Eric G Neilson, Saito Y. Epithelial-mesenchymal transition as an explanation for podocyte depletion in diabetic nephropathy. **Am J Kidney Dis.** 2009, 54:653-664.
- Morikawa Y, Uemura S, Ishigami K, Soeda T, Okayama S, Takemoto Y, Onoue K, Somekawa S, Nishida T, Takeda Y, Kawata H, Horii M, Saito Y. Morphological features of coronary arteries in patients with coronary spastic angina: Assessment with intracoronary optical coherence tomography. **Int J Cardiol.** Aug 26, 2009 (Epub ahead of print).
- Ishigami K, Uemura S, Morikawa Y, Soeda T, Okayama S, Nishida T, Takemoto Y, Onoue K, Somekawa S, Takeda Y, Kawata H, Horii M, Saito Y. Long term follow-up of neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: Evaluation with optical coherence tomography. **Circ J.** 2009, 3:2300-2307.
- Onoue K, Uemura S, Takeda Y, Somekawa S, Iwama H, Nishida T, Morikawa Y, Nakagawa H, Tsutsumi T, Sung J. H, Takemoto Y, Soeda T, Okayama S, Ishigami K, Kawata H, Horii M, Nakajima T, Saito Y. Usefulness of soluble Fms-like tyrosine kinase 1 as a biomarker of acute severe heart failure in patients with acute myocardial infarction. **Am J Cardiol.** 2009, 104:1478-1483.
- Takaoka M, Nagata D, Kihara S, Shimomura I, Kimura Y, Tabata Y, Saito Y, Nagai R, Sata M. Periadventitial adipose tissue plays a critical role in vascular remodeling. **Circ Res.** 2009, 105:906-911.
- Onoue K, Uemura S, Takeda Y, Somekawa S, Iwama H, Imagawa K, Nishida T, Morikawa Y, Takemoto Y, Asai O, Soeda T, Okayama S, Ishigami K, Nakatani K, Kawata H, Horii M, Nakajima T, Akai Y, Iwano M, Saito Y. Reduction of circulating soluble fms-like tyrosine kinase-1 plays a significant role in renal dysfunction-associated aggravation of atherosclerosis. **Circulation.** 2009, 15;120:2470-2477.
- Harada K, Akai Y, Yamaguchi Y, Kimura K, Nishitani Y, Nakatani K, Iwano M, Saito Y. Prediction of corticosteroid responsiveness based on fibroblast-specific protein 1 (FSP1) in patients with IgA nephropathy. **Nephrol Dial Transplant.** 2008, 23:3152-3159.
- Harada K, Akai Y, Koyama S, Ikenaka Y, Saito Y. A case of autoimmune hepatitis exacerbated by the administration of etanercept in the patient with rheumatoid arthritis. **Clin Rheumatol.** 2008, 27:1063-1066.
- Okayama S, Uemura S, Kawata H, Horii M, Saito Y. Continuing improvement of cardiac sympathetic activity on 123I-MIBG scintigraphy in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy after percutaneous transluminal septal myocardial ablation. **J Nucl Cardiol.** 2008, 15:e31-34.
- Q Zhang, Saito Y, Naya N, Imagawa K, Somekawa S, Kawata H, Takeda Y, Uemura S, Kishimoto I, Nakao K. The Specific Mineralocorticoid Receptor Blocker Eplerenone Attenuates Left Ventricular Remodeling in Mice Lacking the Gene Encoding Guanylyl Cyclase-A. **Hypertens Res.** 2008, 31:1251-1256.
- Yasue H, Mizuno Y, Harada E, Itoh T, Nakagawa H, Nakayama M, Ogawa H, Tayama S, Honda T, Hokimoto S, Ohshima S, Hokamura Y, Kugiyaama K, Horie M, Yoshimura M, Harada M, Uemura S, Saito Y. Effects of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, fluvastatin, on coronary spasm after withdrawal of calcium-channel blockers. **J Am Coll Cardiol.** 2008, 51:1742-1748.
- Matoba S, Tatsumi T, Murohara T, Imaizumi T, Katsuda Y, Ito M, Saito Y, Uemura S, H Suzuki, Fukumoto S, Yamamoto Y, Onodra R, Fukushima S, Matsubara H. Long-term clinical outcome after intramuscular implantation of bone marrow mononuclear cells (Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation [TACT] trial) in patients with chronic limb ischemia. **Am Heart J.** 2008, 156:1010 - 1018.
- Kasuda S, Kubo A, Sakurai Y, Irion S, Ohashi K, Tatsumi K, Nakajima Y, Saito Y, Hakake K, Pipe SW, Shima M, Yoshioka A. Establishment of embryonic stem cells secreting human factor VIII for cell-based treatment of hemophilia A. **J Thromb Haemost.** 2008, 6:1352-1359.
- Okayama S, Uemura S, Nishida T, Morikawa Y, Onoue K, Takemoto Y, Soeda T, Somekawa S, Ishigami K, Takeda Y, Horii M, Kawata H, Takaoka M, Nakajima T, Saito Y. Progression of non-culprit coronary artery atherosclerosis after acute myocardial infarction in comparison with stable angina pectoris. **J Atheroscler Thromb.** 2008, 15:228-234.
- Horii M, Uemura S, Uemura M, Matsumoto M,

Ishizashi H, Imagawa K, Iwama H, Takeda Y, Kawata H, Nakajima T, Fujimura Y, Saito Y. Acute myocardial infarction as a systemic prothrombotic condition evidenced by increased von willebrand factor protein over ADAMTS13 activity in coronary and systemic circulation.

**Heart and Vessel.** 2008, 23:301-307.

Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y.

On behalf of the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators\*.

**JAMA.** 2008, 300:2134-2141.

[学会発表] (計5件)

Uemura S, Ishigami K, Soeda T, Sung J, Nakagawa H, Tsutsumi T, Okayama S, Kawata H, Horii M, Saito Y

Optical Coherence Tomography-Based Complex Plaque Characteristics Predict the Subsequent Progression of Non-culprit Lesion in Patients with Percutaneous Coronary Intervention.

American Heart Association Scientific Session 2010

November 13-17 (Chicago, USA)

Kawata H, Soeda T, Takemoto Y, Sung J, Uemura S, Uesugi Y, Jo J, Tabata Y, Umaki K, Kato K, Saito Y

Development of the New Drug Delivery System with Ultrasound for Coronary Thrombosis.

American Heart Association Scientific Session 2010

November 13-17 (Chicago, USA)

Ishigami K, Uemura S, Sung J, Soeda T, Okayama S, Kawata H, Horii M, Saito Y  
Better Neointimal Formation of Paclitaxel Eluting Stent of the Patient with Multiple Risk Factor -Optical coherence tomography study-

American Heart Association Scientific Session 2010

November 13-17 (Chicago, USA)

Okada S, Morimoto T, Ogawa H, Nakayama H, Sakuma M, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Soejima H, Sugihara S, Waki M, Kawano T, Saito Y

Efficacy of Low-dose Aspirin Therapy for Primary Prevention of Atherosclerotic Events Depends on the Severity of Diabetes: a subanalysis of JPAD trial.

American Heart Association Scientific Session 2010

November 13-17 (Chicago, USA)

Nakagawa H, Uemura S, Horii M, Ishigami K, Soeda T, Sung J, Somekawa S, Okayama S, Morikawa Y, Mizuno Y, Harada E, Yasue H, Saito Y

Diffuse Intimal Thickness without Lipid or Calcium Content at Branch Points is a Characteristic Feature of Coronary Artery in Patients with Coronary Spastic Angina : Optical Coherence Tomography Analysis.

American Heart Association Scientific Session 2010

November 13-17 (Chicago, USA)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称 : 血栓溶解酵素含有複合体

発明者 : 齋藤 能彦・川田 啓之・田畑 泰彦

権利者 : 公立大学法人奈良県立医科大学・国立大学法人京都大学

種類 : 特願

番号 : 2010-120535

出願年月日 : 平成 22 年 5 月 26 日

国内外の別 : 国内

○取得状況 (計0件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

<http://www.naramed-u.ac.jp/~lint/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齋藤 能彦 (SAITO YOSHIHIKO)

奈良県立医科大学・医学部・教授

研究者番号 : 30250260

(2) 研究分担者

なし ( )

研究者番号 :

(3) 連携研究者

なし ( )

研究者番号 :