

機関番号：82610

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20390348

研究課題名（和文）革新的な大動脈診断・治療法の開発

テネイシン C による分子病態制御機構の解明

研究課題名（英文）NOVEL DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC STRATEGY FOR AORTIC ANEURYSM

研究代表者

廣江 道昭 (HIROE MICHIAKI)

国立国際医療研究センター（研究所）・循環器科・部長

研究者番号：80101872

研究成果の概要（和文）：

大動脈瘤は大動脈の局所的な脆弱化と拡張が進行し、破裂・突然死に至る原因不明の疾患である。本研究では種々のストレスが加わった時に発現する細胞外マトリックス分子であるテネイシン C (TN-C) が、大動脈組織を保護していることを見いだした。また、TN-C は大動脈瘤組織で発現しており、血管内治療後の血清 TN-C 値は高い方が良好な経過を辿ることから、TN-C が予後を予測する病態診断マーカーである可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：

Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a fatal disease caused by the segmental weakening and dilation of aorta. In this project we found that tenascin-C (TNC), a matricellular protein, was expressed at the active lesion of AAA and may protect the aortic tissue. We also found that higher level of serum TNC was associated with the better outcome after the endovascular repair of AAA, suggesting that serum TNC level may be an useful biomarker in this context.

交付決定額

(金額単位：円)

|         | 直接経費       | 間接経費      | 合計         |
|---------|------------|-----------|------------|
| 2008 年度 | 8,300,000  | 2,490,000 | 10,790,000 |
| 2009 年度 | 5,400,000  | 1,620,000 | 7,020,000  |
| 2010 年度 | 1,300,000  | 390,000   | 1,690,000  |
| 年度      |            |           |            |
| 年度      |            |           |            |
| 総計      | 15,000,000 | 4,500,000 | 19,500,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード：大動脈瘤、バイオマーカー、病態生理、分子病態

## 1. 研究開始当初の背景

大動脈瘤は、無症状のまま発症・進行し、破裂・突然死を来す原因不明の疾患であり、我が国を含む先進諸国が直面する超高齢化社会において増加傾向にある。近年、人工血管置換術より低侵襲なステントグラフトによる血管内治療法が開発されたが、血行負荷遮断不全（エンドリーク）による瘤拡大の再燃など、長期成績には課題が残されている。申請者らが提唱する薬物・ステントグラフト複合療法は有効な解決策の1つと

期待されるが、そのためには(1)エンドリークの有無や薬物を含む治療効果を判定できるバイオマーカーの開発が急務であり、(2)分子病態に基づく新しい治療標的分子の同定が必要不可欠である。

## 2. 研究の目的

細胞外マトリックス・テネイシン C (TN-C) は炎症局所に特異的に発現して炎症反応を制御すると同時に、血中に安定な形で分泌され、炎症

病態マーカーとして理想的な性質をする。申請者らは、これまで、心筋梗塞、拡張型心筋症、脳動脈瘤の患者血中 TN-C が疾患活動性や予後予測に有用な示標となり、脳動脈瘤治療にも応用できることを明らかにした。さらに最近、ヒト大動脈瘤組織での発現を確認したことから、TN-C は大動脈瘤の病態マーカー、治療標的分子として大きな可能性を有しているとの着想を得た。本研究は、大動脈瘤におけるテネイシン C の病態バイオマーカーとしての有用性を実証し、分子機能を解明して治療標的としての有用性を検討することを目的とした。

### 3. 研究の方法

バイオマーカーとしての TN-C :ステントグラフト治療前後に瘤の形態計測と同時に TN-C の血中濃度を経時的に計測し、治癒マーカーとしての有用性を検討した。手術切除標本あるいは剖検で得られた大動脈瘤壁の病理組織において TN-C の局所発現を解析し、TN-C 発現と瘤の進展がどのように関連するかを検討した。野生型マウスの大動脈周囲に高濃度 CaCl<sub>2</sub> を塗布し、慢性炎症による腹部大動脈瘤形成を作成した。このモデルにおいて大動脈瘤進展と血清及び組織中 TN-C 発現の関連を検討した。大動脈瘤病態における TN-C の役割: TN-C ノックアウトマウスで CaCl<sub>2</sub> 誘起大動脈瘤を作成し、瘤の形態および病態に関わる種々の分子群を定量し、野生型との比較により大動脈瘤における TN-C の役割を検討した。

### 4. 研究成果

ヒト大動脈瘤壁の TN-C 発現: 大動脈瘤の人工血管置換術に際して、患者本人の書面による承諾を得た上で大動脈瘤組織を採取し、免疫組織化学的に TN-C 発現を検討した。瘤組織の中で破壊が進行しつつある部位で TN-C の発現が高く、発現パターンはほぼ平滑筋細胞の分布と一致していた。マウス大動脈瘤モデル: マウス大動脈瘤モデルにおいて組織 TN-C 発現は大動脈径が拡大する時期に一致して高値を認め、TN-C 遺伝子活性は大動脈瘤壁の血管平滑筋細胞に局限していた。TN-C は大動脈血管平滑筋細胞の病的状態を反映する新たなバイオマーカーになる可能性が示された。

### 大動脈瘤病態における TN-C の役割

CaCl<sub>2</sub> とアンジオテンシン II による複合刺激を加えると大動脈上部に強い TN-C 遺伝子活性亢進を認めた。TN-C ノックアウトに CaCl<sub>2</sub> とアンジオテンシン II の複合刺激を加えると、上部大動脈解離を認めた。このことから、TN-C は分子的ショックアブソーバーとして働くことが示された。

### 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 48 件、全て査読有)

1. Kimura, T., Yoshimura, K., Aoki, H., Imanaka-Yoshida, K., Yoshida, T., Ikeda, Y., Morikage, N., Endo, H., Hamano, K., Imaizumi, T., Hiroe, M., Aonuma, K., Matsuzaki M. (2011) Tenascin-C is expressed in abdominal aortic aneurysm tissue with active degradation process. Pathol Intern (in press)
2. Ando, K., Takahashi, M., Yamagishi, T., Miyagawa-Tomita, S., Imanaka-Yoshida, Toshimichi Yoshida, K., Nakajima, Y. (2011) Tenascin C may regulate the recruitment of smooth muscle cells during coronary artery development. Differentiation (in press)
3. Okamoto, H. and Imanaka-Yoshida, K. (2011) Matricellular proteins- New molecular targets to prevent heart failure. Cardiovasc. Ther. (in press)
4. Shintani, Y., Nishihara, M., Ohno, S., Furusho, A., Aoki, H., Hiromatsu, S.-i., Akashi, H., Imaizumi, T., and Aoyagi, S. (2011) Hepatocyte growth factor promotes an anti-inflammatory cytokine profile in human abdominal aortic aneurysm tissue. Atherosclerosis, (in press)
5. Kaneko, H., Anzai, T., Takahashi, T., Kohno, T., Shimoda, M., Sasaki, A., Shimizu, H., Nagai, T., Maekawa, Y., Yoshimura, K., Aoki, H., Yoshikawa, T., Okada, Y., Yozu, R., Ogawa, S., and Fukuda, K. (2011) Role of vascular endothelial growth factor-A in development of abdominal aortic aneurysm. Cardiovasc Res, in press
6. Nagaharu, K., Zhang, X., Yoshida, T., Katoh, D., Hanamura, N., Kozuka, Y., Ogawa, T., Shiraiishi, T., and Imanaka-Yoshida, K. Tenascin C induces epithelial-mesenchymal transition-like change accompanied by SRC activation and focal adhesion kinase phosphorylation in human breast cancer cells. Am J Pathol. 178: 754-63, 2011
7. Hanato, T., Nakagawa, M., Okamoto, N., Nishijima, S., Fujino, H., Shimada, M., Takeuchi, Y., and Imanaka-Yoshida, K. Developmental defects of coronary vasculature in rat embryos administered bis-diamine. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 92: 10-6, 2011
8. Shigematsu, H., Yasuda, K., Sasajima, T., Takano, T., Miyata, T., Ohta, T., Tanemoto, K., Obitsu, Y., Iwai, T., Ozaki, S., et al. 2011. Transfection of human HGF plasmid DNA improves limb salvage in Buerger's disease patients with critical limb ischemia. Int Angiol 30:140-149.
9. Saruhara, H., Takata, Y., Usui, Y., Shiina, K., Hashimura, Y., Kato, K., Asano, K., Kawaguchi, S., Obitsu, Y., Shigematsu, H., et al. 2011. Obstructive sleep apnea as a potential risk factor for aortic disease. Heart Vessels. (in press)
10. Koizumi, N., Obitsu, Y., Saiki, N., Iida, Y., Kawaguchi, S., and Shigematsu, H. 2011. Staged hybrid repair using telescoped stent

- graft fixation for aortic arch and descending aortic aneurysms. *J Vasc Surg*.
11. Ishigaki, T., Imanaka-Yoshida, K., Shimojo, N., Matsushima, S., Taki, W., and Yoshida, T. Tenascin-C enhances crosstalk signaling of integrin  $\alpha$ 5 $\beta$ 3/PDGFR- $\beta$  complex by SRC recruitment promoting PDGF-induced proliferation and migration in smooth muscle cells. *J Cell Physiol*. 28, 2010 (Epub ahead of prints)
  12. Taki, J., Inaki, A., Wakabayashi, H., Imanaka-Yoshida, K., Ogawa, K., Hiroe, M., Shiba, K., Yoshida, T., and Kinuya, S. Dynamic expression of tenascin-C after myocardial ischemia and reperfusion: assessment by <sup>125</sup>I-anti-tenascin-C antibody imaging. *J Nucl Med*. 51: 1116-22, 2010
  13. Nishioka, T., Onishi, K., Shimojo, N., Nagano, Y., Matsusaka, H., Ikeuchi, M., Ide, T., Tsutsui, H., Hiroe, M., Yoshida, T., and Imanaka-Yoshida, K. Tenascin-C may aggravate left ventricular remodeling and function after myocardial infarction in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 298: H1072-8, 2010
  14. Akada, J. K., Aoki, H., Torigoe, Y., Kitagawa, T., Kurazono, H., Hoshida, H., Nishikawa, J., Terai, S., Matsuzaki, M., Hirayama, T., Nakazawa, T., Akada, R., and Nakamura, K. (2010) Helicobacter pylori CagA inhibits endocytosis of cytotoxin VacA in host cells. *Dis Model Mech* 3, 605-617
  15. Aoyama, H., Ikeda, Y., Miyazaki, Y., Yoshimura, K., Nishino, S., Yamamoto, T., Yano, M., Inui, M., Aoki, H., and Matsuzaki, M. (2010) Isoform-Specific Roles of Protein Phosphatase 1 Catalytic Subunits in Sarcoplasmic Reticulum-Mediated Ca<sup>2+</sup> Cycling. *Cardiovasc Res* 89, 79-88
  16. Shimazaki, T., Kawaguchi, S., Yokoi, Y., Koide, K., Matsumoto, M., and Shigematsu, H. 2010. Celiac artery coverage after occlusion test during endovascular stent grafting for thoracoabdominal aortic aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg* 139:e59-62.
  17. Shigematsu, H., Yasuda, K., Iwai, T., Sasajima, T., Ishimaru, S., Ohashi, Y., Yamaguchi, T., Ogihara, T., and Morishita, R. 2010. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of hepatocyte growth factor plasmid for critical limb ischemia. *Gene Ther* 17:1152-1161.
  18. Shigematsu, H., Nishibe, T., Obitsu, Y., Matsuzaki, K., Ishida, A., Miyata, T., Shindo, S., Hida, K., Ohta, T., Ando, M., et al. 2010. Three-year cardiovascular events and disease progress in patients with peripheral arterial disease: results from the Japan Medication Therapy for Peripheral Arterial Disease (J-METHOD). *Int Angiol* 29:2-13.
  19. Obitsu, Y., Koizumi, N., Saiki, N., Kawaguchi, S., and Shigematsu, H. 2010. Long-term result of hybrid procedure for an extensive thoracic aortic aneurysm in Takayasu arteritis: a case report. *J Cardiothorac Surg* 5:28.
  20. Obitsu, Y., Koizumi, N., Iwahashi, T., Saiki, N., and Shigematsu, H. 2010. Surgical repair for aortic dissection accompanying a right-sided aortic arch. *J Cardiothorac Surg* 5:35.
  21. Obitsu, Y., Koizumi, N., Iida, Y., Iwahashi, T., Saiki, N., Watanabe, Y., Takae, H., Kawaguchi, S., and Shigematsu, H. 2010. Long-term results of second-stage thoracic endovascular aortic repair following total aortic arch replacement. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 58:501-505.
  22. Obitsu, Y., Ishimaru, S., and Shigematsu, H. 2010. The education system to master endovascular aortic repair in Japan - the Japanese Committee for Stentgraft Management. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 39 Suppl 1:S5-9.
  23. Nishibe, T., Dardik, A., Kondo, Y., Kudo, F., Muto, A., Nishi, M., Nishibe, M., and Shigematsu, H. 2010. Expression and localization of vascular endothelial growth factor in normal abdominal aorta and abdominal aortic aneurysm. *Int Angiol* 29:260-265.
  24. Konagai, N., Cho, M., and Shigematsu, H. 2010. Left atrial myxoma associated with acute myocardial infarction and multiple cerebral infarctions: Report of a case. *Surg Today* 40:1159-1163.
  25. Konagai, N., Cho, M., Nakamura, K., and Shigematsu, H. 2010. Left atrial myxoma as a cause of acute myocardial infarction. *Tex Heart Inst J* 37:125-126.
  26. Iida, Y., Obitsu, Y., Yokoi, Y., Komai, H., Kawaguchi, S., and Shigematsu, H. 2010. Successful treatment of multiple mycotic aortic aneurysms, using a hybrid procedure. *J Vasc Surg* 51:1521-1524.
  27. Iida, Y., Obitsu, Y., Sugimoto, T., Yamamoto, K., Yoshii, S., and Shigematsu, H. 2010. A case of abdominal aortic aneurysm associated with L-shaped crossed-fused renal ectopia. *Ann Vasc Surg* 24:1137 e1131-1135.
  28. Iida, Y., Obitsu, Y., Koizumi, N., Yokoi, Y., Kawaguchi, S., and Shigematsu, H. 2010. Surgical technique of total arch replacement for failed thoracic endovascular aortic repair. *Ann Thorac Surg* 90:677-678.
  29. Fujimoto, N., Onishi, K., Sato, A., Terasaki, F., Tsukada, B., Nozato, T., Yamada, T., Imanaka-Yoshida, K., Yoshida, T., Ito, M., and Hiroe, M. Incremental prognostic values of serum tenascin-C levels with blood B-type natriuretic peptide testing at discharge in patients with dilated cardiomyopathy and decompensated heart failure. *J Card Fail*. 15: 898-905, 2009
  30. Okamura, N., Hasegawa, M., Nakoshi, Y., Iino, T., Sudo, A., Imanaka-Yoshida, K., Yoshida, T., and Uchida, A. Deficiency of tenascin-C delays articular cartilage repair in mice. *Osteoarthritis Cartilage*. 18: 839-48, 2009
  31. Shirai, M., Imanaka-Yoshida, K., Schneider, M.D., Schwartz, R.J., and Morisaki, T. T-box 2, a mediator of Bmp-Smad signaling,

- induced hyaluronan synthase 2 and Tgfbeta2 expression and endocardial cushion formation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106: 18604-9, 2009
32. Suzuki, H., Kanamaru, K., Suzuki, Y., Aimi, Y., Matsubara, N., Araki, T., Takayasu, M., Kinoshita, N., Imanaka-Yoshida, K., Yoshida, T., and Taki, W. Tenascin-C is induced in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rats and humans: a pilot study. *Neurol Res.* 32: 179-84, 2009
  33. Tsukada, B., Terasaki, F., Shimomura, H., Otsuka, K., Katashima, T., Fujita, S., Imanaka-Yoshida, K., Yoshida, T., Hiroe, M., and Kitaura, Y. High prevalence of chronic myocarditis in dilated cardiomyopathy referred for left ventriculoplasty: expression of tenascin C as a possible marker for inflammation. *Hum Pathol.* 40: 1015-22, 2009
  34. Oda, H., Fujimoto, M., Patrick, M. S., Chida, D., Sato, Y., Azuma, Y., Aoki, H., Abe, T., Suzuki, H., and Shirai, M. (2009) RhoH plays critical roles in Fc epsilon RI-dependent signal transduction in mast cells. *J Immunol* 182, 957-962
  35. Onoda, M., Yoshimura, K., Aoki, H., Ikeda, Y., Morikage, N., Furutani, A., Matsuzaki, M., and Hamano, K. (2009) Lysyl oxidase resolves inflammation by reducing monocyte chemoattractant protein-1 in abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 208, 366-369
  36. Iwahashi, T., Obitsu, Y., Koizumi, N., Shiraishi, Y., and Shigematsu, H. 2009. Clinical comparison of two different types of bifurcated graft for postoperative baPWV and ABL. *Int Angiol* 28:232-237.
  37. Iida, Y., Obitsu, Y., Komai, H., and Shigematsu, H. 2009. Successful coil embolization for rupture of the subclavian artery associated with Ehlers-Danlos syndrome type IV. *J Vasc Surg* 50:1191-1195.
  38. Hirose, K., Chikamori, T., Hida, S., Tanaka, H., Igarashi, Y., Watanabe, Y., Koizumi, N., Kawaguchi, S., Obitsu, Y., Shigematsu, H., et al. 2009. Prevalence of coronary heart disease in patients with aortic aneurysm and/or peripheral artery disease. *Am J Cardiol* 103:1215-1220.
  39. Ishii, K., Imanaka-Yoshida, K., Yoshida, T., and Sugimura, Y. Role of stromal tenascin-C in mouse prostatic development and epithelial cell differentiation. *Dev Biol.* 324: 310-9, 2008
  40. Kajimoto, M., Shimono, T., Hirano, K., Miyake, Y., Kato, N., Imanaka-Yoshida, K., Shimpo, H., and Miyamoto, K. Basic fibroblast growth factor slow release stent graft for endovascular aortic aneurysm repair: a canine model experiment. *J Vasc Surg.* 48: 1306-14, 2008
  41. Kurita, T., Onishi, K., Dohi, K., Takamura, T., Fujimoto, N., Tanigawa, T., Imanaka-Yoshida, K., Wada, H., Nobori, T., and Ito, M. Conventional therapy with an ACE inhibitor diminishes left ventricular dyssynchrony during the progression of heart failure. *Int J Cardiol.* 140: 48-54, 2008
  42. Mitani, Y., Maruyama, J., Jiang, B.H., Sawada, H., Shimpo, H., Imanaka-Yoshida, K., Kaneda, Y., Komada, Y., and Maruyama, K. Atrial natriuretic peptide gene transfection with a novel envelope vector system ameliorates pulmonary hypertension in rats. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 136: 142-9, 2008
  43. Chan, J. Y., Takeda, M., Briggs, L. E., Graham, M. L., Lu, J. T., Horikoshi, N., Weinberg, E. O., Aoki, H., Sato, N., Chien, K. R., and Kasahara, H. (2008) Identification of cardiac-specific myosin light chain kinase. *Circ Res* 102, 571-580
  44. Itoh, S., Kim, H. W., Nakagawa, O., Ozumi, K., Lessner, S. M., Aoki, H., Akram, K., McKinney, R. D., Ushio-Fukai, M., and Fukai, T. (2008) Novel Role of Antioxidant-1 (Atox1) as a Copper-dependent Transcription Factor Involved in Cell Proliferation. *J Biol Chem* 283, 9157-9167
  45. Zhang, C., Zhang, M. X., Shen, Y. H., Burks, J. K., Li, X. N., LeMaire, S. A., Yoshimura, K., Aoki, H., Matsuzaki, M., An, F. S., Engler, D. A., Matsunami, R. K., Coselli, J. S., Zhang, Y., and Wang, X. L. (2008) Role of NonO-histone interaction in TNFalpha-suppressed prolyl-4-hydroxylase alpha1. *Biochim Biophys Acta* 1783, 1517-1528
  46. Kawaguchi, S., Yokoi, Y., Shimazaki, T., Koide, K., Matsumoto, M., and Shigematsu, H. 2008. Thoracic endovascular aneurysm repair in Japan: Experience with fenestrated stent grafts in the treatment of distal arch aneurysms. *J Vasc Surg* 48:24S-29S; discussion 29S.
  47. Odaka, K., Uehara, T., Arano, Y., Adachi, S., Tadokoro, H., Yoshida, K., Hasegawa, H., Imanaka-Yoshida, K., Yoshida, T., Hiroe, M., Irie, T., Tanada, S., and Komuro, I. Noninvasive detection of cardiac repair after acute myocardial infarction in rats by 111 In Fab fragment of monoclonal antibody specific for tenascin-C. *Int Heart J.* 49: 481-92, 2008
  48. Suzuki, H., Kinoshita, N., Imanaka-Yoshida, K., Yoshida, T., and Taki, W. Cerebrospinal fluid tenascin-C increases preceding the development of chronic shunt-dependent hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 39: 1610-2, 2008
- [学会発表] (計 24 件)
1. Cell Symposia: Cell Inflammation and Disease Symposium, Sept 26 - 28, 2010. Lisbon, Portugal  
Tenascin-C Protects Aortic Tissue from The Development of Aortic Dissection  
Kimura T, Yoshimura K, Aoki H, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Aonuma K, Hiroe M, Imaizumi T, Matsuzaki M.
  2. American Society for Cell Biology Annual Meeting 2010, December 11-15, 2010, Philadelphia, PA, USA.

- Tenascin-C Is a Molecular Shock-Absorber That Protects Aorta from Dissection  
Aoki H, Kimura T, Yoshimura K, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Aonuma K, Hiroe M, Imaizumi T, Matsuzaki M.
3. Weinstein Cardiovascular Development Conference, May 20-22, 2010, Amsterdam, The Netherlands Imanaka-Yoshida K., Ando K., Yamagishi, T, Yoshida T, Nakajima Y, Miyagawa-Tomita S.  
 Tenascin-C may regulate recruitment of mural cells during coronary arterial development.
  4. Keystone Symposia: 2010年2月28日-3月5日, Keystone, Colorado, アメリカ合衆国 Cardiovascular Development and Repair. Tenascin C as a Target for Regulation of Cardiac Remodeling.  
Imanaka-Yoshida K.
  5. 第74回日本循環器学会, 2010年3月5~7日. 京都シンポジウム「大動脈疾患治療 UP to DATE」  
 Molecular Network of Abdominal Aortic Aneurysm Aoki H, Yoshimura K, Kimura T, Imanaka-Yoshida K, Aonuma K, Hiroe M, Shigematsu H, Matsuzaki M and Imaizumi T
  6. 第74回日本循環器学会  
 2010年3月5~7日. 京都  
 A Novel Hybrid Device for Personalized and Minimally Invasive Treatment of Aortic Aneurysms  
Yoshimura K, Aoki H, Ikeda Y, Matsuzaki M, Hamano K
  7. 第74回日本循環器学会 2010年3月5~7日. 京都  
 Tenascin-C Protects Aortic Tissue From Multiple Insults Against The Development of Aortic Aneurysm  
 Kimura T, Yoshimura K, Aoki H, Ikeda Y, Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Imaizumi T, Aonuma K and Matsuzaki M
  8. 第74回日本循環器学会 2010年3月5~7日. 京都  
 シンポジウム「大動脈疾患治療 UP to DATE」  
 Molecular Network of Abdominal Aortic Aneurysm  
Aoki H, Yoshimura K, Kimura T, Imanaka-Yoshida K, Aonuma K, Hiroe M, Shigematsu H, Matsuzaki M and Imaizumi T
  9. 第33回日本高血圧学会, 2010年10月15日-17日. 福岡市  
 ヒト大動脈瘤組織におけるマトリクス・メタロプロテアーゼ系の発現パターン解析  
 西原通秀, 青木浩樹, 大野聡子, 今泉 勉
  10. 第33回日本高血圧学会, 2010年10月15日-17日. 福岡市  
 JAK/STAT 系による大動脈瘤のサイトカインネットワーク制御  
 大野聡子, 青木浩樹, 西原通秀, 今泉 勉
  11. 第18回日本血管生物医学学会, 2010年12月3日, 大阪  
 シンポジウム 14 新規疾患関連分子  
 Molecular network for the homeostasis of aortic tissue  
Aoki H, Kimura T, Yoshimura K, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Aonuma K, Hiroe M, Imaizumi T, Matsuzaki M.
  12. American Society for Cell Biology Annual Meeting 2009  
 December 5 - 9, 2009. San Diego, CA, USA.  
 Tenascin C Protects Aortic Tissue From Multiple Insults Against The Development of Aortic Aneurysm  
 Kimura T, Yoshimura K, Aoki H, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Aonuma K, Hiroe M, Imaizumi T and Matsuzaki M
  13. American Heart Association Scientific Sessions 2009  
 November 14 - 18, 2009. Orlando, FL, USA.  
 Tenascin-C Has A Protective Role during The Development of Aortic Aneurysm  
 Kimura T, Yoshimura K, Aoki H, Ikeda Y, Hamano K, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Hiroe M, Aonuma K and Matsuzaki M
  14. Asian Society for Vascular Surgery Annual Congress 2009 October 14 - 17, 2009. Busan, Korea  
 Critical role of JNK2 for development of abdominal aortic aneurysm in a murine model  
 Koichi Yoshimura, Hiroki Aoki, Akira Furutani, Masunori Matsuzaki and Kimikazu Hamano, Yoshimura K, Aoki H, Furutani A, Matsuzaki M, Hamano K
  15. American Society for Cell Biology Meeting 49th Annual Meeting. 2009年12月5日-12月9日, San Diego, California, アメリカ合衆国  
 Tenascin C regulates recruitment of smooth muscle cells during coronary arterial development.  
 Ando K, Yamagishi T, Miyagawa-Tomita S, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Nakajima Y.
  16. 第41回日本動脈硬化学会  
 2009年7月17-18日, 下関  
 Symposium "Recent advances in pathobiology and treatment of aortic aneurysms"  
 Molecular Pathogenesis of Abdominal Aortic Aneurysm.  
Aoki, H, Yoshimura, H, Shigematsu, T, Imaizumi, M, Matsuzaki
  17. 第13回日本心不全学会学術集会. 2009年10月30日-11月1日. 福岡  
 細胞外マトリクステネイシン C による線維化・炎症・免疫反応の制御.  
 今中恭子、廣江道昭.
  18. 2008 Stanford AAA Summit: Strategies for Multidisciplinary Research (September 4 - 5, 2008. Stanford, CA, USA.)  
 Protective Role of Tenascin-C during The Development of Aortic Aneurysm in Mice  
 Kimura K, Yoshimura K, Aoki H, Ikeda Y, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Hiroe M, Aonuma K, Matsuzaki M.
  19. The American Heart Association Scientific Sessions 2008 (November 8-12, 2008. New Orleans, LA, USA)  
 The Vascular Smooth Muscle Cell-Autonomous Role of Id2 in Phenotypic Modulation In Vitro And Atherogenesis In Vivo  
Aoki H, Yoshimura K, Ikeda Y, Matsuzaki M:
  20. Weinstein Cardiovascular Development Conference 2008, May,15-17 Houston, Texas, アメリカ合衆国  
 Tenascin-C may play a significant role in

- maturation of coronary arteries in mouse.  
Imanaka-Yoshida K.
21. Basic Cardiovascular Science Conference 2008, July 28-31, 2008, Keystone Colorado, アメリカ合衆国  
Incremental value of tenascin-C and BNP levels for predicting prognosis in patients with dilated cardiomyopathy and decompensated heart failure.  
Hiroe M, Onishi K, Fujimoto N, Sato A, Yoshida T, Imanaka-Yoshida K.
22. The American Society for Cell Biology 48<sup>th</sup> Annual Meeting 2008 December 13-17, San Francisco CA, アメリカ合衆国  
Tenascin-C may accelerate adverse cardiac remodeling and cardiac failure.  
Yoshida T, Nagaharu K, Imanaka-Yoshida K, Imanaka-Yoshida K, Nishioka T, Nagano Y, Onishi K, Yoshida T.
23. 第73回日本循環器学会 March 20-22, 2009. Osaka, Japan  
シンポジウム「大動脈疾患の新しい診断と治療」  
Stage-Specific Molecular Therapy for Abdominal Aortic Aneurysm: 病態解明への挑戦  
青木浩樹
24. 第32回日本分子生物学会 2009年12月9日-12日, 横浜  
ワークショップ「慢性炎症: 生活習慣病・癌に共通する基盤病態」  
炎症のタイムカプセル: 大動脈瘤をモデル疾患とした慢性炎症の病態解明  
青木浩樹, 吉村耕一, 木村泰三, 宮本貴宣, 今中-吉田恭子, 吉田利通, 浜本義彦, 青沼和隆, 廣江道昭, 重松宏, 松崎益徳, 今泉勉

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○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

該当なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

廣江 道昭 (HIROE MICHIAKI)

国立国際医療研究センター(研究所)・循環器科・部長

研究者番号: 80101872

### (2) 研究分担者

木村 壮介 (KIMURA SOSUKE)

国立国際医療研究センター(研究所)・戸山病院・院長

研究者番号: 30118450

重松 宏 (SHIGEMATSU HIROSHI)

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号: 40134556

小櫃 由樹生 (OBITSU YUKIO)

東京医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 10233610

吉田 恭子 (今中 恭子) (YOSHIDA KYOKO)

(IMANAKA KYOKO)

三重大学大学院・医学系研究科・准教授

研究者番号: 00242967

青木 浩樹 (AOKI HIROKI)

久留米大学・循環器病研究所・准教授

研究者番号: 60322244

吉村 耕一 (YOSHIMURA KOICHI)

山口大学・医学部・准教授

研究者番号: 00322248