

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月 8日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590935

研究課題名（和文） 抗老化蛋白SMP30を用いた心不全の新規治療戦略

研究課題名（英文） Role of SMP30 in the development of heart failure

研究代表者

竹石 恭知 (TAKEISHI YASUCHIKA)

公立大学法人福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：40272067

研究成果の概要（和文）：SMP30 遺伝子ノックアウトマウスでは野生型マウスに比し、アンジオテンシンⅡ投与後、心機能は低下し、NADPH オキシダーゼ活性の上昇、ROS 産生の増加、c-Jun-N terminal kinase リン酸化活性の上昇、Bax/Bcl 比の増大、カスパーゼ活性の上昇、TUNEL 陽性細胞数の増加が認められた。SMP30 は抗酸化作用、抗アポトーシス作用を介して心筋細胞保護作用を有することが示唆された。

研究成果の概要（英文）：In SMP30 knockout mice, cardiac function was more severely depressed after angiotensin II infusion compared to wild type mice. Angiotensin II-induced increases in NADPH oxidase activity, ROS generation, c-Jun N terminal kinase activity, a ratio of Bax/Bcl, caspase activity, and numbers of TUNEL positive nuclei were greater in SMP30 knockout mice. Thus, SMP30 may have cardio-protective roles by anti-oxidant and anti-apoptotic effects.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：加齢、心不全、酸化ストレス、アンジオテンシンⅡ、アポトーシス

1. 研究開始当初の背景

(1) 心不全で死亡する症例数が年々増加している。高齢者では心不全の罹患率が高いため、未曾有の高齢化社会を迎えつつある我が国では、心不全症例数は今後さらに飛躍的に増加するものと予想されている。近年の治療法の進歩にもかかわらず、心不全と診断された場合の5年生存率は約50%と予後は極めて悪い。

(2) Senescence Marker Protein-30 (SMP30) は加齢に伴い減少する分子量約34-kDaの蛋白質として同定された。SMP30 ノックアウト(SMP30-KO)マウスが作成され、SMP30の生体内での機能が明らかになった。SMP30-KOマウスは老化の進行が速いことから、SMP30は抗加齢蛋白として機能していることが示唆されている。

2. 研究の目的

本研究では、SMP30 の心不全の発症と進展における役割を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) SMP30-KO マウスと野生型 (WT) マウスを用いて検討した。WT マウス と SMP30-KO マウスの皮下にインフュージョンポンプを植え込み、高濃度のアンジオテンシン II を 2 週間持続投与した。アンジオテンシン II の投与前後で、心肥大と心機能の変化を心エコー法で観察した。2 週間後、マウスをサクリファイスし心筋での遺伝子の発現、細胞内シグナル、reactive oxygen species (ROS) 産生、蛋白発現、細胞老化、病理組織像等を比較検討した。

(2) α -myosin heavy chain (MHC) promoter を用いて SMP30 遺伝子を心臓にのみ選択的に発現したトランスジェニックマウス (SMP30-TG) を作成した。そして、SMP30-TG マウスにアンジオテンシン II を持続投与し、SMP30-KO マウスで認められた変化が SMP30 遺伝子の心臓選択的な過剰発現によって抑制されるのかを検討した。

4. 研究成果

(1) アンジオテンシン II 投与後、WT マウスでは左室肥大と左室拡張機能の低下を認めた。しかし、SMP30-KO マウスではアンジオテンシン II 投与後、左室内腔拡大と左室収縮機能低下を認めた。アンジオテンシン II 投与前後で、老化のマーカである p21 遺伝子の心筋細胞での発現を RT-PCR で検討した。アンジオテンシン II 投与後、WT マウスで p21 遺伝子の発現増加が認められた。この p21 遺伝子の発現は、WT マウスに比較し、SMP30-KO マウスでさらに増加した。次に DCF 染色で心筋の ROS 産生を検討した。アンジオテンシン II 投与後、WT マウスに比較し SMP30-KO マウスでは ROS 産生の亢進を認めた。NADPH オキシダーゼ活性を測定したところ、WT マウスに比較し SMP30-KO マウスではアンジオテンシン II 投与後、NADPH オキシダーゼ活性の亢進を認めた (図 1)。ウェスタンブロッティングで c-Jun-N terminal kinase (JNK) リン酸化活性を測定した。WT マウスに比較し SMP30-KO マウスでは、アンジオテンシン II 投与後 JNK 活性の亢進を認めた。心筋での Bax、BCL の発現レベルをウェスタンブロットで検討した。SMP30-KO マウスでは WT マウスに比し、アンジオテンシン II 投与後、Bax/BCL 比の有意な上昇を認めた (図 2)。心筋でのカスパーゼ 3 活性を測定したところ、SMP30-KO マウスで WT マウスより高値であった。心筋細胞の TUNEL 染色

を行ったところ、SMP30-KO マウスでは WT マウスより陽性細胞数が有意に増加していた。SMP30-KO マウスではアンジオテンシン II により NADPH オキシダーゼ活性の上昇、ROS 産生の増加、JNK リン酸化活性の上昇、Bax/BCL 比の増大、カスパーゼ活性の上昇によりアポトーシスが誘導されたと考えられた。SMP30 は抗酸化作用、抗アポトーシス作用を介して心筋細胞保護作用を有することが示唆された。

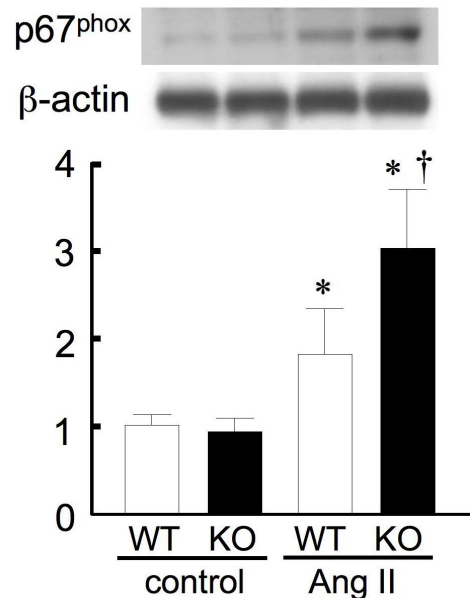


図1 NADPH oxidase activity

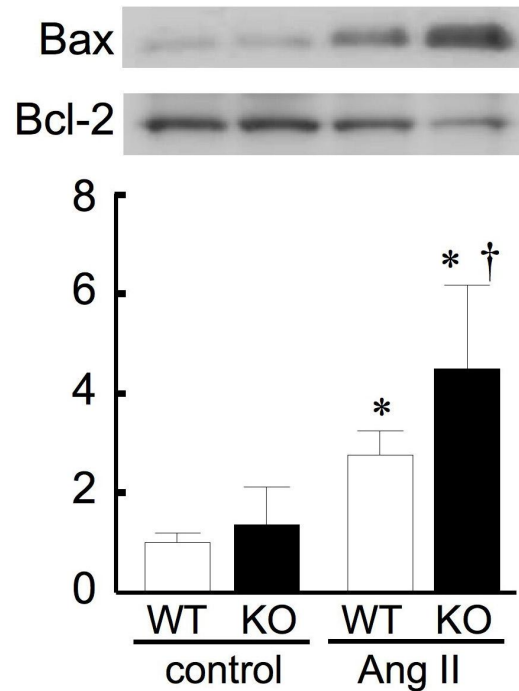


図2 Bax/Bcl-2 ratio

* P<0.01 vs. control WT

† P<0.01 vs. Ang II WT

(2) SMP30-TG マウスではアンジオテンシン II による左室内腔の拡大、左室壁運動の低下、p21 遺伝子の発現、NADPH オキシダーゼ活性、ROS 産生が抑制された。

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 43 件)

1. Hu H, Shikama Y, Shichishima T, Ikeda K, Akutsu K, Ono T, Kimura H, Ogawa K, Noji H, Takeishi Y, Kimura J. Maturity-dependent fractionation of neutrophil progenitors: A new method to examine in vivo expression profiles of differentiation-regulating genes. *Exp Hematol* (in press) 査読有
2. Ando K, Ishibashi T, Ohkawara H, Inoue N, Sugimoto K, Uekita H, Hu C, Okamoto Y, Takuwa Y, Takeishi Y. Crucial role of membrane type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) in RhoA/Rac1-dependent signaling pathways in thrombin-stimulated endothelial cells. *J Atheroscler Thromb* 18, 762-773, 2011. 査読有
3. Bilim O, Shishido T, Toyama S, Suzuki S, Sasaki T, Kitahara T, Sadahiro M, Takeishi Y, Kubota I. Differential regulation of diacylglycerol kinase isoform in human failing hearts. *J Cardiothorac Surg* 6, 65, 2011. 査読有
4. Hirose M, Takeishi Y, Niizeki T, Nakada T, Shimojo H, Kashihara T, Horiuchi-Hirose M, Kubota I, Mende U, Yamada M. Diacylglycerol kinase ζ inhibits ventricular tachyarrhythmias in a mouse model of heart failure -roles of canonical transient receptor potential (TRPC) channels-. *Circ J* 75, 2333-2342, 2011. 査読有
5. Kamioka M, Ishibashi T, Ohkawara H, Nagai R, Sugimoto K, Uekita H, Matsui T, Yamagishi S, Ando K, Sakamoto T, Takuwa Y, Wada I, Shiomi M, Maruyama Y, Takeishi Y. Involvement of membrane type 1-matrix metalloproteinase (MT1-MMP) in RAGE activation signaling pathways. *J Cell Physiol* 226, 1554-1563, 2011. 査読有
6. Misaka T, Kunii H, Mizukami H, Sakamoto N, Nakazato K, Takeishi Y. Long-term clinical outcomes after deferral of percutaneous coronary intervention of intermediate coronary stenoses based on coronary pressure-derived fractional flow reserve. *J Cardiol* 58, 32-37, 2011. 査読有
7. Sakamoto N, Nakazato K, Misaka T, Mizukami H, Kunii H, Suzuki H, Saitoh S, Takeishi Y. Very late stent thrombosis and neointimal plaque rupture after implantation of sirolimus-eluting stents: observations with angiography, IVUS and OCT. *Cardiovasc Intervent Ther* 26, 263-268, 2011. 査読有
8. Shikama Y, XiaoMin F, Shichishima T, Ono T, Noji H, Ikeda K, Ogawa K, Takeishi Y, Kimura J. Impairment of FOS mRNA induction by a translation inhibitor puromycin in granulocytes from myelodysplastic syndrome patients. *Brit J Haematol* 154, 525-527, 2011. 査読有
9. Shishido T, Konta T, Nishiyama S, Miyashita T, Miyamoto T, Takasaki S, Nitobe J, Watanabe T, Takeishi Y, Kubota I. Suppressive effects of valsartan on microalbuminuria and CRP in patients with metabolic syndrome (Val-Mets). *Clin Exp Hypertens* 33, 117-123, 2011. 査読有
10. Suzuki S, Shishido T, Ishino M, Katoh S, Sasaki T, Nishiyama S, Miyashita T, Miyamoto T, Nitobe J, Watanabe T, Takeishi Y, Kubota I. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine is a prognostic mediator for cardiac event. *Eur J Clin Invest* 41, 759-766, 2011. 査読有
11. Yoshihisa A, Shimizu T, Owada T, Nakamura Y, Iwaya S, Yamauchi H, Miyata M, Hoshino Y, Sato T, Suzuki S, Sugimoto K, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S, Takeishi Y. Adaptive servo ventilation improves cardiac dysfunction and prognosis in chronic heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration. *Int Heart J* 52, 218-223, 2011. 査読有
12. Ishibashi T, Takeishi Y: Ezetimibe and vascular inflammation. (Review) *Curr Vasc Pharmacol* 9: 99-108, 2011. 査読有
13. Saitoh S, Takeishi Y: Pleiotropic effects of ARB in diabetes mellitus. (Review) *Curr Vasc Pharmacol* 9:136-144, 2011. 査読有
14. Bilim O, Takeishi Y, Kitahara T, Ishino M, Sasaki T, Suzuki S, Shishido T, Kubota I. Serum YKL-40 predicts adverse clinical outcomes in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 16, 873-879, 2010. 査読有
15. Ishibashi T, Kawaguchi M, Sugimoto K, Uekita H, Sakamoto N, Yokoyama K, Maruyama Y, Takeishi Y. Advanced glycation end product-mediated matrix metallo-proteinase-9 and apoptosis via renin-angiotensin system in type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb* 17, 578-589, 2010. 査読有
16. Iwai-Takano M, Watanabe M, Otake H, Kobayashi A, Oikawa M, Machii H, Misaka T, Watanabe T, Takeishi Y. Tricuspid valvular dysplasia and its differentiation from Ebstein's anomaly. *J Echocardiogr* 8, 137-139, 2010. 査読有
17. Kamioka M, Ishibashi T, Sugimoto K, Uekita H, Nagai R, Sakamoto N, Ando K, Ohkawara H, Teramoto T, Maruyama Y, Takeishi Y. Blockade of renin-angiotensin system attenuates advanced glycation end products-mediated signaling pathways. *J Atheroscler Thromb* 17, 590-600, 2010. 査読有

18. Kaneshiro T, Saitoh S, Machii H, Yamaguchi O, Ishibashi T, Maruyama Y, Takeishi Y. Metabolic regulation of coronary vascular tone: role of hydrogen peroxide, purinergic components, and angiotensin. *Eur J Pharmacol* 645, 127-134, 2010. 査読有
19. Kitahara T, Shishido T, Suzuki S, Katoh S, Sasaki T, Ishino M, Nitobe J, Miyamoto T, Miyashita T, Watanabe T, Takeishi Y, Kubota I. Serum midkine as a predictor of cardiac events in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 16, 308-313, 2010. 査読有
20. Machii H, Saitoh S, Kaneshiro T, Takeishi Y. Aging impairs myocardium-induced dilation in coronary arterioles: role of hydrogen peroxide and angiotensin. *Mech Ageing Dev* 131, 710-717, 2010. 査読有
21. Nakamura S, Yuhei K, Hase H, Hatta T, Nishimura S, Moroi M, Nakagawa S, Kasai T, Kusuoka H, Takeishi Y, Nakajima K, Momose M, Takehana K, Nanasato M, Yoda S, Nishina H, Matsumoto N, Nishimura T. Prognostic study of cardiac and renal events in Japanese patients with chronic kidney disease and cardiovascular risk using myocardial perfusion SPECT: J-ACCESS 3 study design. *Ther Apher Dial* 14, 379-385, 2010. 査読有
22. Ogawa K, Ikeda K, Furukawa M, Harada-Shirado K, Mashimo Y, Takahashi H, Matsumoto H, Kimura S, Shichishima-Nakamura A, Ohkawara H, Hashimoto Y, Asahi K, Noji H, Ohto H, Takeishi Y. A long-term remission of renal amyloidosis with nephrotic syndrome after autologous peripheral blood stem-cell transplantation. *Fukushima J Med Sci* 56, 151-156, 2010. 査読有
23. Ogawa K, Noji H, Furukawa M, Harada-Shirado K, Mashimo Y, Takahashi H, Matsumoto H, Kimura S, Shichishima-Nakamura A, Ohkawara H, Ikeda K, Ohto H, Takeishi Y. Hematopoietic stem cell transplantation in the department of hematology, Fukushima Medical University. *Fukushima J Med Sci* 56, 107-114, 2010. 査読有
24. Ohkawara H, Ishibashi T, Saitoh S, Inoue N, Sugimoto K, Kamioka M, Uekita H, Kaneshiro T, Ando K, Takuwa Y, Maruyama Y, Takeishi Y. Preventive effects of pravastatin on thrombin-triggered vascular responses via Akt/eNOS and RhoA/Rac1 pathways in vivo. *Cardiovasc Res* 88, 492-501, 2010. 査読有
25. Otake A, Saitoh S, Takeishi Y. Hydrogen peroxide generated from cardiac myocytes impacts metabolic dilation in coronary arterioles. *Int Heart J* 51, 125-128, 2010. 査読有
26. Sasaki T, Takeishi Y, Suzuki S, Niizeki T, Kitahara T, Katoh S, Ishino M, Shishido T, Kubota I. High serum level of neopterin is a risk factor of patients with heart failure. *Int J Cardiol* 145, 318, 2010. 査読有
27. Shichishima T, Ikeda K, Takahashi N, Kameoka J, Tajima K, Murai K, Tamai Y, Shichishima-Nakamura A, Akutsu K, Noji H, Okamoto M, Kimura H, Harigae H, Oyamada T, Kamesaki T, Takeishi Y, Sawada K. Low concentration of serum haptoglobin has impact on understanding complex pathophysiology in patients with acquired bone marrow failure syndromes. *Int J Hematol* 91, 602-610, 2010. 査読有
28. Takeishi Y. The nitric oxide synthase family and left ventricular diastolic function. *Circ J* 74, 2556-2557, 2010. 査読有
29. Tase C, Ohno Y, Hasegawa A, Tsukada Y, Shimada J, Ikegami Y, Sakamoto N, Takeishi Y. Survival of a refractory ventricular fibrillation by cooperative treatments. *Fukushima J Med Sci* 56, 139-143, 2010. 査読有
30. Yoshihisa A, Owada T, Hoshino Y, Miyata M, Misaka T, Sato T, Suzuki S, Sakamoto N, Sugimoto K, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S, Ishibashi T, Takeishi Y. Flow-mediated dilatation identifies impaired endothelial function in patients with sleep apnea syndrome. *Fukushima J Med Sci* 56, 115-120, 2010. 査読有
31. Abiko H, Konta T, Hao Z, Takasaki S, Suzuki K, Ichikawa K, Ikeda A, Shibata Y, Takeishi Y, Kawata S, Kato T, Kubota I. Factors correlated with plasma renin activity in general Japanese population. *Clin Exp Nephrol* 13, 130-137, 2009. 査読有
32. Hirose M, Takeishi Y, Niizeki T, Shimojo H, Nakada T, Kubota I, Nakayama J, Mende U, Yamada M. Diacylglycerol kinase ζ inhibits G α q-induced atrial remodeling in transgenic mice. *Heart Rhythm* 6, 78-84, 2009. 査読有
33. Ichikawa K, Konta T, Emi M, Toriyama S, Takasaki S, Ikeda A, Shibata Y, Takabatake N, Takeishi Y, Kato T, Kawata S, Kubota I. Genetic polymorphisms of paraoxonase-1 are associated with chronic kidney disease in Japanese women. *Kidney Int* 76, 183-189, 2009. 査読有
34. Ikeda A, Konta T, Takasaki S, Hao Z, Suzuki K, Sato H, Shibata Y, Takeishi Y, Kato T, Kawata S, Kubota I. In a non-diabetic Japanese population, the combination of macroalbuminuria and increased urine beta 2-microglobulin predicts a decline of renal function: the Takahata study. *Nephrol Dial Transpl* 24, 841-847, 2009. 査読有
35. Niizeki T, Takeishi Y, Kitahara T, Suzuki S, Sasaki T, Ishino M, Kubota I. Combination of conventional biomarkers for risk stratification in chronic heart failure. *J Cardiol* 53, 179-187,

2009. 査読有
36. Ohkawara H, Ishibashi T, Shiomi M, Sugimoto K, Uekita H, Kamioka M, Takuwa Y, Teramoto T, Maruyama Y, Takeishi Y. RhoA and Rac1 changes in the atherosclerotic lesions of WHHLMI rabbits. *J Atheroscler Thromb* 16, 846-856, 2009. 査読有
 37. Sakamoto N, Ishibashi T, Sugimoto K, Sawamura T, Sakamoto T, Inoue N, Saitoh S, Kamioka M, Uekita H, Ohkawara H, Suzuki K, Teramoto T, Maruyama Y, Takeishi Y. Role of LOX-1 in monocyte adhesion-triggered redox, Akt/eNOS and Ca²⁺ signaling pathways in endothelial cells. *J Cell Physiol* 220, 706-715, 2009. 査読有
 38. Sugimoto K, Ishibashi T, Sawamura T, Inoue N, Kamioka M, Uekita H, Ohkawara H, Sakamoto T, Sakamoto N, Okamoto Y, Takuwa Y, Kakino A, Fujita Y, Tanaka T, Teramoto T, Maruyama Y, Takeishi Y. LOX-1-MT1-MMP axis is crucial for RhoA and Rac1 activation induced by oxidized low-density lipoprotein in endothelial cells. *Cardiovasc Res* 84, 127-136, 2009. 査読有
 39. Tajima H, Iwai-Takano M, Yaoita H, Ogawa K, Yamaki T, Takeishi Y, Maruyama Y. Mast cells contribute to flow restoration by bone marrow cell transplantation in rats with ischemic limbs. *Int Heart J* 50, 247-257, 2009. 査読有
 40. Takabatake N, Toriyama S, Igarashi A, Tokairin Y, Takeishi Y, Konta T, Inoue S, Abe S, Shibata Y, Kubota I. A novel polymorphism in CDC6 is associated with the decline in lung function of ex-smokers in COPD. *Biochem Biophys Res Commun* 381, 554-559, 2009. 査読有
 41. Yamaguchi O, Kaneshiro T, Saitoh S, Ishibashi T, Maruyama Y, Takeishi Y. Regulation of coronary vascular tone via redox modulation in the α 1-adrenergic-angiotensin-endothelin axis of the myocardium. *Am J Physiol-Heart C* 296, H226-H232, 2009. 査読有
 42. Yamaki T, Iwai-Takano M, Yaoita H, Ogawa K, Tajima H, Takeishi Y, Maruyama Y. Participation of mast cells in angiogenesis in the border zone of myocardial infarction in rats. *J Med Ultrason* 36, 119-127, 2009. 査読有
 43. Takeishi Y, Kubota I: Role of Toll-like receptor mediated signaling pathway in ischemic heart. (Review) *Front Biosci* 14: 2553-2558, 2009. 査読有
- [学会発表] (計 15 件)
1. Misaka T, Suzuki S, Miyata M, Kobayashi A, Saitoh S, Takeishi Y. Senescence marker protein 30 inhibits angiotensin II-induced cardiac remodeling. Scientific Sessions of American Heart Association 2011, Orlando, USA, 2011
 2. Sato T, Misaka T, Ohwada T, Yamauchi H, Yoshihisa A, Suzuki H, Saitoh S, Takeishi Y. Distinct prognostic factors in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease. Scientific Sessions of American Heart Association 2011, Orlando, USA, 2011
 3. Yoshihisa A, Suzuki S, Miyata M, Sato T, Yamaki T, Sugimoto K, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S, Takeishi Y. Overnight use of adaptive servo ventilation reduces cardiac overload and improves renal function in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. Scientific Sessions of American Heart Association 2011, Orlando, USA, 2011
 4. Sato T, Misaka T, Nakamura Y, Owada T, Yoshihisa A, Suzuki H, Saitoh S, Takeishi Y. Comparisons of prognostic factors between chronic heart failure patients with and without atrial fibrillation. Scientific Sessions of American Heart Association 2011, Orlando, USA, 2011
 5. Funayama A, Netsu S, Ishino M, Otaki Y, Honda S, Hasegawa H, Kadowaki S, Narumi T, Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Miyashita T, Miyamoto T, Watanabe T, Woo C, Abe J, Kuwahara K, Nakao K, Takeishi Y, Kubota I. Cardiac-specific overexpression of high mobility group box 1 (HMGB1) attenuates cardiac dysfunction induced by pressure overload. Scientific Sessions of American Heart Association 2011, Orlando, USA, 2011
 6. Mizukami H, Saitoh S, Yamada S, Machii H, Takeishi Y. Senescence marker protein-30 deficiency impairs myocardium-induced dilation in coronary arterioles associated with reactive oxygen species in aging. Scientific Sessions of American Heart Association 2011, Orlando, USA, 2011
 7. Sato T, Nakamura Y, Shimizu T, Misaka T, Yoshihisa A, Suzuki H, Saitoh S, Takeishi Y. The importance of serial renal function measurements in chronic heart failure. Scientific Sessions of American Heart Association 2011, Orlando, USA, 2011
 8. Yamada S, Saitoh S, Mizukami H, Machii H, Takeishi Y. Aging impairs endothelium-dependent dilation via thiol-oxidation in coronary arterioles in SMP 30 deficiency mice. Scientific Sessions of American Heart Association 2011, Orlando, USA, 2011
 9. Oikawa M, Lim S, Jeon K, Knight W, Miller C, Cai Y, Blaxall B, Abe J, Takeishi Y, Yan C. Overexpressed phosphodiesterase 3A regulates cardiac function and protects hearts from ischemia/reperfusion injury. Scientific Sessions of American Heart Association 2011, Orlando, USA, 2011
 10. Misaka T, Suzuki S, Miyata M, Kobayashi A,

- Saitoh S, Ishigami A, Takeishi Y. Deficiency of senescence marker protein 30 exacerbates angiotensin II-induced cardiac remodeling. Congress of the European Society of Cardiology 2011, Paris, France, 2011
11. Mizukami H, Saitoh S, Yamada S, Machii H, Suzuki H, Takeishi Y. Senescence marker protein-30 deficiency impairs myocardium-induced dilation in coronary arterioles associated with reactive oxygen species in aging. The 28th Annual Meeting of the International Society for Heart Research Japanese Section, Tokyo, 2011
 12. Machii H, Saitoh S, Kaneshiro T, Takeishi Y. Aging impairs myocardium-induced dilation in coronary arterioles: role of hydrogen peroxide and angiotensin. Scientific Sessions of American Heart Association 2010, Chicago, USA, 2010
 13. Ohkawara H, Ishibashi T, Ando K, Sugimoto K, Sakamoto N, Uekita H, Takeishi Y: MT1-MMP controls Akt-dependent FoxO1 activation in TNF- α -induced signaling pathways of endothelial cell apoptosis and haemostasis. Scientific Sessions of American Heart Association 2010, Chicago, Illinois, USA, November 2010
 14. Machii H, Saitoh S, Kaneshiro T, Ishibashi T, Takeishi Y. Age-associated metabolic regulation in coronary vascular tone. 20th World Congress of the International Society for Heart Research (ISHR), Kyoto, Japan, 2010
 15. Machii H, Saitoh S, Kaneshiro T, Ishibashi T, Takeishi Y. Cardiac myocyte modulates coronary vascular tone through H₂O₂, ADP, and Angiotensin. 20th World Congress of the International Society for Heart Research (ISHR), Kyoto, Japan, 2010

[図書] (計7件)

1. 及川雅啓, 齋藤修一, 竹石恭知. C.慢性心不全の治療 11.鉄欠乏状態の慢性心不全患者において、鉄欠乏性貧血治療薬 ferric carboxymaltose の静注は症状を改善するか?. EBM 循環器疾患の治療 2012-2013, 小室一成, 他 著, 中外医学社, 東京, 219-222, 2012
2. 鈴木 均, 竹石恭知. X 不整脈 12.心臓ペースメーカーの選択と植込み患者の管理. 循環器疾患最新の治療 2012-2013, 堀 正二, 永井良三 著, 南江堂, 東京, 357-361, 2012
3. 竹石恭知. 心硬化症候群. 症候群ハンドブック, 井村裕夫 著, 中山書店, 東京, 174, 2011
4. 義久精臣, 小林 淳, 竹石恭知. III救急外来から入院 1.病態・血行動態をどのように把握するか? 血液マーカー. 徹底ガイド 心不全Q&A-プレホスピタルから慢性期まで-, 佐藤直樹 著, 総合医学社, 東京, 72-78, 2010
5. 竹石恭知. I 症候編 1.全身的に見られる症候 チアノーゼ. 今日の診断指針 第6版, 金

- 澤一郎, 永井良三 著, 医学書院, 東京, 25-27, 2010
6. 竹石恭知. II. 疾患の病因と病態 3. Toll-like receptor と心臓リモデリング. Annual Review 循環器 2009, 山口 徹, 他 著, 中外医学社, 東京, 66-75, 2009
 7. 鈴木 均, 竹石恭知. 3. 不整脈,失神: 心臓電気生理検査で異常が出ないときは、睡眠時無呼吸症を疑え. 循環器検査のグノーティ・セアウトン 一過信せず侮らず、謙虚で緻密な検査とは, 山科 章 著, シナジー, 東京, 204-207, 2009

[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

6. 研究組織
 - (1) 研究代表者
竹石 恭知 (TAKEISHI YASUCHIKA)
公立大学法人福島県立医科大学・医学部・教授
研究者番号: 40272067
 - (2) 研究分担者
齋藤 修一 (Saitoh Shu-ichi)
公立大学法人福島県立医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 20274962
 - (3) 連携研究者
石神 昭人 (Ishigami Akihito)
東京都健康長寿医療センター研究所・分子老化制御部門・研究副部長
研究者番号: 50270658