

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 23 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591104

研究課題名(和文) 血圧変動による高血圧性臓器障害増悪の key molecule 解明

研究課題名(英文) Key Molecule of Aggravation of Hypertensive Organ Damage by Large Blood Pressure Variability

研究代表者

甲斐 久史 (Kai, Hisashi)

久留米大学・医学部・准教授

研究者番号：60281531

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、血圧変動性増大が炎症を介して高血圧性臓器障害を助長する分子機序、特に「血圧変動」と「炎症」をリンクさせるkey moleculeを解明することである。血圧変動増大高血圧ラットモデルを用いた検討で、血圧変動増大は心筋内小動脈中膜平滑筋のミネラルコルチコイド受容体(MR)およびRac-PAKを活性化すること、エプレレノンにより血圧変動による心筋内慢性炎症、心筋肥大、心筋線維化、収縮能低下が抑制されることから、血圧変動性増大にRac-PAK-MR系が関与することが明らかとなった。遺伝子改変マウスを用いた血圧変動モデルマウスの作成とさらなる解析を展開している。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to determine the key molecule of aggravation of hypertensive organ damage by large blood pressure (BP) variability. First, using a model of a combination of hypertension and large BP variability, large BP variability activated mineralocorticoid receptor (MR), Rac, and PAK in medial smooth muscle of the intramyocardial arterioles. A sub-depressure dose of selective MR inhibitor, eplerenone prevented chronic inflammatory changes, cardiac hypertrophy, myocardial fibrosis, and LV systolic dysfunction. Accordingly, it was suggested that the Rac-PAK-MR system plays a role in the aggravation of the large BP variability-induced aggravation of hypertensive organ damages. Currently, further investigation using genetically engineered mice is on-going to determine the causal relation between MR system and large BP variability-induced aggravation of hypertensive organ damages.

研究分野：心臓病態学

キーワード：血圧変動 高血圧 心肥大 線維化 炎症

## 1. 研究開始当初の背景

1. 各種降圧薬の進歩により高血圧患者における「血圧コントロール」が容易になってきた。しかしながら、血圧値(平均血圧)はガイドラインの定める目標値まで降圧されているにもかかわらず、冠動脈疾患、心不全、腎障害、脳血管疾患といった心血管合併症を発症する症例が数多くみられることが問題となっている。近年、その原因として血圧変動性増大が注目されている。

2. 血圧変動性増大は高齢者や進展した動脈硬化を合併した高血圧の特徴である。早朝高血圧やモーニングサージといった日内血圧変動性増大が心血管イベントを増加することはすでに確立されている(Karioら *Circulation* 2003)。最近では、家庭血圧早朝血圧の日間変動性増大(Kikuyaら *Hypertension* 2008)や外来血圧の受診間変動性増大(Rothwallら *Lancet* 2010)も心血管イベントの危険因子と報告されている。一方で、心拍間の血圧変動性増大が高血圧性臓器障害を助長することも知られている(Paratiら *J Hypertens* 1987)。しかしながら、血圧変動性増大が高血圧性臓器障害を助長するメカニズムは解明されていない。

3. 申請者らは、科学研究費助成基盤 C(平成15-16, 17-18, 19-20年度)を受け、世界で初めて血圧変動性増大高血圧ラットを開発した(Kudo, Kaiら 2009)。自然高血圧発症ラット(SHR)に血圧変動抑制機構である圧受容体反射系離断術(SAD)を施行し、平均血圧は変わらないが著しい血圧変動性増大を示すモデルを作成した。このモデルは循環レニン=アンジオテンシン=アルドステロン(RAA)系活性化を伴わない。血圧変動性増大高血圧群は血圧安定高血圧群(SHR+sham)と比較して、心筋肥大・著明な心筋線維化と収縮障害を示した。さらに慢性血管周囲炎症が血圧変動性増大による高血圧性心リモデリング助長の原因であることを初めて見出した。

さらに科学研究費助成基盤 C(平成21-23年度)を受けレーザーマイクロディセクション(LMD)法を用いて心筋と血管を個別に網羅的遺伝子発現を解析する方法を開発した。これを用いて、高血圧と血圧変動増大の合併時のみ発現亢進する遺伝子をスクリーニングした。心筋と血管ともに有意な発現亢進を示す遺伝子群で最も大きな変化を見せた遺伝子のひとつ p21-activated kinase (PAK)1 に着目した。

4. PAK1 は元来 small G-protein Rac1 の下流にある細胞骨格構築に関与するリン酸化酵素として知られている。最近、東京大学の藤田らは、Rac-PAK系がアルドステロン(ALDO)非依存性に腎ミネラルコルチコイド受容体(MR)を活性化し、腎障害モデルの糸球体障害・タンパク尿の病態形成に関与していることを明らかにした(Shibataら *Nat Med* 2008)。一方、ALDO投与+食塩負荷によるMR活性化は、心血管周囲の強い炎症と心

筋線維化が惹起することが知られている。

5. そこで我々はこれまでの研究成果に基づき、Rac-PAK系がMR活性化を介して、血圧変動性増大による炎症機転の引き金となり高血圧性臓器障害助長に重要な役割を果たしていると考えた。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、血圧変動性増大が炎症を介して高血圧性臓器障害を助長する分子機序、特に「血圧変動」と「炎症」をリンクさせる key molecule を解明することであった。具体的には、血圧変動性増大高血圧ラットで Rac-PAK-MR系が活性化するか、Rac および MR 阻害薬が高血圧性臓器障害助長を抑制するかを確認することであった。さらに、心筋および血管特異的 PAK 欠失マウスを用いて血圧変動性増大高血圧モデルを作成し、PAK 活性化と血圧変動性増大による高血圧性臓器障害助長に因果関係があることを証明することであった。

## 3. 研究の方法

### (1) 血圧変動増大高血圧ラットモデル作成

a. SHR または WKY(正常血圧群)に外科的切離およびアルコール塗布による化学的焼灼による SAD を施行し、血圧安定正常血圧群(WKY+sham)、血圧変動性増大正常血圧群(WKY+SAD)、血圧安定高血圧群(SHR+sham)、血圧変動性増大高血圧群(SHR+SAD)を作成。

b. テレメトリー法で平均血圧の標準偏差・変動係数により血圧変動性を定量的に評価。  
c. 心機能の評価:心エコー法にて、左室拡張・収縮期径、心室壁厚、左室内径短絡率(収縮能指標)、僧帽弁血流波形 E 波の減衰時間、E/A 比(拡張能指標)を非観血的に経時的に測定。また、ミラーカテーテルを用いて収縮能評価(dP/dt)、拡張能指標(LVEDP、-dP/dT,τ)を観血的に測定。

d. 心臓組織学的・分子生物学的評価:左室重量/体重比、心筋細胞の最大横径、心筋線維化率にて心筋リモデリング・左室肥大を、心筋内血管の中膜厚、血管周囲線維化面積から血管リモデリングを評価。プルダウン法にて心筋 Rac1 活性を、ウエスタンブロット法にてリン酸化 PAK を、免疫染色法にて MR 活性化を評価。レーザーマイクロディセクション法にて、心筋細胞、血管、浸潤細胞を分別し、炎症・細胞増殖・細胞死・線維化などに関する遺伝子発現変化を評価する。

e. 腎臓組織学的・分子生物学的評価:糸球体、尿細管、血管系の形態学的変化、PAS 染色、免疫染色による炎症関連分子発現を検討。レーザーマイクロディセクション法にて、糸球体、尿細管、血管を分別し、炎症・細胞増殖・細胞死・線維化などに関する遺伝子発現変化を評価する。

### (2) 血圧変動増大高血圧マウスモデル作成

a. 心筋特異的 PAK マウスモデルの頸動脈・

大動脈弓を剥離、アルコール塗布による化学的 SAD を施行し血圧変動モデルを作成。さらに片腎摘出後残存腎動脈クリッピング (1K1C) による高血圧を負荷して、高血圧血圧変動マウスモデルを確立する。

b. 上記 b-e と同様に心機能、心臓および腎臓の組織学的・分子生物学的評価をおこなう。

#### 4. 研究成果

(1) 血圧変動増大高血圧ラットモデルを用いた検討

SHR に SAD を加えた 9 週後の慢性期にシャム群と比較して平均血圧は同等だが血圧変動血圧変動 (平均血圧の SD) が約 2 倍となる慢性血圧変動増大高血圧ラットモデルを確立した。慢性期には血中カテコラミン、活性レニン、アンジオテンシン、アルドステロン、コルチコステロイド濃度に変化なかった。

血圧変動増大は高血圧性心肥大 (心筋細胞肥大および心筋線維化) を著しく助長し収縮能低下をきたした。心筋内細動脈周辺に慢性的マクロファージ浸潤増加を認め、心筋 MCP-1、TGF- $\beta$  発現亢進が見られた。さらに心筋内小動脈中膜平滑筋のミネラルコルチコイド受容体 (MR) の活性化 (核内移行) および Rac 活性亢進、リン酸化 PAK 発現亢進が認められた。平均血圧および血圧変動そのものには影響しない低用量の MR 拮抗薬エプレレノンにより血圧変動による心筋内慢性炎症、心筋肥大、心筋線維化、収縮能低下が抑制された。これらから、血圧変動性増大に Rac-PAK-MR 系が関与することが明らかとなった。

腎臓においては、血圧変動増大高血圧ラットにおいて散在性に腎皮質の虚血性線維化病変形成を認めた。すなわち、糸球体と尿細管の虚血性萎縮および間質線維化が楔状に認められた。さらにその近傍の皮髄境界領域の前糸球体細動脈の内腔狭窄ないしは閉塞をともなう肥厚性硬化病変が見られた。これらの変化は低用量のエプレレノンおよびカンデサルタンにより予防された。その分子機序を現在解析中である。

(2) 血圧変動増大高血圧マウスモデル

心筋特異的および血管特異的 PAK 欠失マウスは胎生致死となることがわかった。血圧変動性増大高血圧ラットモデルにおけるジーンチップ解析から MR 活性化に BMP 受容体 (BMPIIR, ALK3) が Rac-PAK 系と同様に関与することが示唆されたため入手可能なヘテロ ALK3 欠失マウスを用いて検討を行うこととした。化学的焼灼による SAD による術死が多く現在、安定した血圧変動増大モデルの確立中である。また K1C1 モデルで十分な高血圧が達成できないためさらに 5/6 腎摘出モデルを用いることとした。この経過中に ALK3 欠失モデルにおいて大動脈における内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) 活性抑制を改善し内皮依存性弛緩反応低下が予防されることを見いだした。さらに特異的 BMPIIR

受容体拮抗薬 LDN-193189 が 5/6 腎摘出による eNOS 活性および内皮依存性弛緩反応の低下を軽減した。すなわち、BMPIIR (ALK3) -eNOS 系が慢性腎疾患による内皮障害に関与していることが示唆された。引き続き血圧変動増大による高血圧性臓器障害の機序への BMPIIR (ALK) -MR 系の関与を検討中である。

#### 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 19 件)

1. Kajimoto H, Kai H, Aoki H, Uchiwa H, Aoki Y, Yasuoka S, Anegawa T, Mishina Y, Suzuki A, Fukumoto Y, Imaizumi T. BMP type I receptor inhibition attenuates endothelial dysfunction in mice with chronic kidney disease. *Kidney Int* 87(1):128-136, 2015. doi:10.1038/ki.2014.223] 査読有
2. Kai H, Ueda T, Uchiwa H, Iwamoto Y, Anegawa T, Fukuda K, Fukumoto Y, Imaizumi T, for the MAPPY Investigators. Benefit of losartan/hydrochlorothiazide-fixed dose combination treatment for isolated morning hypertension: the MAPPY study. *Clin Exp Hypertens* Published online on March 27, 2015. 査読有
3. 甲斐久史 「バイオマーカーと臓器障害」 血圧変動と臓器障害・循環器 Plus. 15:10-12, 2015. 査読無
4. Aoki Y, Kai H, Kajimoto H, Kudo H, Takayama N, Yasuoka S, Anegawa T, Iwamoto Y, Uchiwa H, Fukuda K, Kage M, Kato S, Fukumoto Y, Imaizumi T. Large blood pressure variability aggravates arteriolosclerosis and cortical sclerotic changes in the kidney in hypertensive rats. *Circ J* 78 (9): 2284-2291, 2014. doi: 10.1253/circj.CJ-14-0027 査読有
5. 甲斐久史 血圧変動による臓器障害の機序: RAS の関与. *Angiotensin Research*. 11:144-149, 2014. 査読無
6. Yasuoka S, Kai H, Kajimoto H, Kudo H, Takayama N, Anegawa T, Koga M, Miyamoto T, Mifune H, Kage M, Hirooka Y, Imaizumi T. Blood pressure variability activates cardiac mineralocorticoid receptor and induces cardiac remodeling in hypertensive rats. *Circ J* 77 (6):1474-1481, 2013. doi: 10.1253/circj.CJ-12-1253. 査読有
7. Kai H, Kaneyuki M, Shihara M, Toyama Y, Mitsutake Y, Umei H, Kusaba K, Ueda T, Adachi H, Imaizumi T, for the MAPPY Study Investigators. Reduction in morning blood pressure is a key factor for ameliorating urinary albumin excretion in patients with morning hypertension

- irrespectively of treatment regimen. *Circ J* 77 (6):1551-1557, 2013. doi: 10.1253/circj.CJ-12-1102. 査読有
8. Anegawa T, Kai H, Fukuda K, Iwamoto Y, Tsuru T, Itaya N, Koiwaya H, Takeuchi T, Toyama Y, Oba T, Mawatari K, Takeuchi Y, Morioka M, Tanaka H, Ueno T, Imaizumi T. Respiratory variation of vertebral arterial flow in a patient scheduled for coronary artery bypass graft surgery - Lesson from atypical subclavian steal phenomenon - *Circ J* 77 (9):2412-2414, 2013. doi: 10.1253/circj.CJ-13-0071 査読有
  9. Ando K, Kawarazaki H, Miura K, Matsuura H, Watanabe N, Yoshida K, Kawamura M, Kusaka M, Kai H, Tsuchihashi T, Kawano Y. Report of the Salt Reduction Committee of the Japanese Society of Hypertension: (1) Role of salt in hypertension and cardiovascular diseases. *Hypertens Res* 36 (12):1009-1019, 2013. doi: 10.1038/hr.2013.102. 査読有
  10. Miura K, Ando K, Tsuchihashi T, Yoshita K, Watanabe Y, Kawarazaki H, Matsuura H, Kusaka M, Kai H, Kawamura M, Kayano Y. Report of the Salt Reduction Committee of the Japanese Society of Hypertension: (2) Goal and strategies of dietary salt reduction in the management of hypertension. *Hypertens Res* 36 (12):1020-1025, 2013. doi: 10.1038/hr.2013.105. 査読有
  11. Tsuchihashi T, Kai H, Kusaka M, Kawamura M, Matsuura H, Miura K, Ando K, Maruyama S, Hayabuchi H, Kawano Y. Report of the Salt Reduction Committee of the Japanese Society of Hypertension: (3) Assessment and application of salt intake in the management of hypertension. *Hypertens Res* 36 (12):1026-1031, 2013. doi: 10.1038/hr.2013.103. 査読有
  12. 姉川敬裕、福田賢治、甲斐久史、崎間洋邦、矢坂正弘、梶本英美、岩元美子、安岡逸、青木裕司、打和大幹、岡田靖、今泉勉: マイクロコンベックス型探触子を用いた経口腔頸部血管超音波検査法 (modified TOCU). *脳卒中* 35 (1):1-4, 2013. 査読有
  13. 甲斐久史: 血圧変動と臓器障害. *Annual Review 循環器* 2013、中外医学社、東京、pp193-201, 2013. 査読無
  14. 青木裕司、岩元美子、打和大幹、甲斐久史: 二次予防としての血圧管理. *Cardiac Practice* 24 (2):139-144, 2013. 査読無
  15. Ueda T, Kai H, Imaizumi T, on behalf of MAPPY Study Investigators. Losartan/hydrochlorothiazide combination versus high dose losartan in patients with morning hypertension - A prospective, randomized, open-labeled, parallel-group, multicenter trial - *Hypertens Res* 35 (7): 708-714, 2012. doi:10.1038/hr.2012.27. 査読有
  16. Kai H, Ueno T, Kimura T, Adachi H, Imaizumi T. Is low diastolic blood pressure an independent risk for cardiovascular events in patients with manifest atherosclerotic disease? *Hypertension*. 2012;59:e29; doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190264 査読有
  17. Koiwaya H, Kai H, Ueno T, Niiyama H, Takeuchi T, Ueda S-I, Gondo T, Kumagai E, Miyamoto M, Yokoyama S, Sasaki K-I, Toyama Y, Ohtsuka M, Mitsutake Y, Anegawa T, Suda K, Imaizumi T. Stent-anchored coil embolotherapy - Novel treatment procedure for huge pulmonary arterio-venous malformation in hereditary hemorrhagic telangiectasia - *Int J Cardiol* 157 (1):122-124, 2012. doi:10.1016/j.ijcard.2012.03.049 査読有
  18. Ikeda A, Kai H, Kajimoto H, Yasuoka S, Kage M, Imaizumi T. Selective gene expression analysis of muscular and vascular components in hearts using laser microdissection method. *Int J Vasc Med* 2012, Article ID 863410, 5 pages, 2012. doi:10.1155/2012/863410. 査読有
  19. Fukui D, Yasukawa H, Sugi Y, Oba T, Nagata T, Kyogoku S, Futamata N, Yokoyama T, Yokoyama S, Kai H, Ueno T, Kage M, Imaizumi T. Transient reduction and activation of circulating dendritic cells in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 160:216-219, 2012. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.06.070. 査読有
- 〔学会発表〕(計 26 件)
1. Kai H: Japan-Korea Joint Symposium: “Challenges to the classic paradigm of the hypertensive heart disease” Fibro-inflammatory changes during progression of systolic/diastolic dysfunction in hypertensive heart. 58<sup>th</sup> Korean Society of Cardiology Annual Scientific Meeting (Goyang, Korea) Nov 28-29, 2014 .
  2. 甲斐久史、興梠貴英、福田賢治、福本義弘、山崎力、永井良三: 抗血栓薬服用中の冠動脈疾患における血圧レベルが脳出血発症に及ぼす影響: JCAD サブ解析. 第 37 回日本高血圧学会学術集会 (2014 年 10 月 17-19 日、パシフィコ横浜、横浜)
  3. 打和大幹、甲斐久史、福田賢治、上田集宣、姉川敬裕、青木裕司、岩元美子、今泉勉、福本義弘: 高齢者の早朝高血圧に対するロサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤と高用量ロサルタンの比較

- MAPPY 研究サブ解析の結果より-第 62 回日本心臓病学会学術集会 (2014 年 9 月 20 日~22 日、仙台国際センター、仙台)
4. Kai H, Kohro T, Fukuda K, Fukumoto Y, Yamasaki T, Nagai R: Effects of systolic blood pressure levels on risk for strokes in coronary artery disease patients receiving anti-thrombotic combination therapy: JCAD study. European Society of Cardiology Congress 2014 (Barcelona, Spain) August 30– September 3, 2014.
  5. Fukuda K, Kai H, Kamouchi M, Hata J, Ago T, Imaizumi T, Kitazono T for FSR Investigators: Within-individual day-by-day blood pressure variability during subacute stage predicts functional and long-term survival outcomes in ischemic stroke patients: Fukuoka Stroke Registry. European Society of Cardiology Congress 2014 (Barcelona, Spain) August 30– September 3, 2014.
  6. 甲斐久史: 血圧変動による高血圧性臓器障害増悪のメカニズムとは. 第 18 回日本適応医学会学術集会 (2014 年 6 月 21-22 日、一橋大学一橋講堂、東京)
  7. 甲斐久史: 心疾患合併高血圧. 第 3 回臨床高血圧フォーラム (2014 年 5 月 24-25 日、広島国際会議場、広島)
  8. Kai H, Kohro T, Fukuda K, Fukumoto Y, Yamasaki T, Nagai R, The Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study Investigators: Anti-thrombotic Therapy and Systolic Blood Pressure Levels as Risk Factors of Strokes in Patients with Coronary Artery Disease. 第 78 回日本循環器学会学術集会 (2014 年 3 月 21-23 日、東京国際フォーラム、東京)
  9. Kajimoto H, Kai H, Aoki H, Uchiwa H, Aoki Y, Iwamoto Y, Angawa T, Fukuda K, Imaizumi T: BMP type I receptor inhibition reduces endothelial dysfunction and vascular osteogenic differentiation in mice with chronic kidney disease. *American Heart Association's Scientific Sessions 2013 (Dallas, TX, USA)*. 16-20 November, 2013.
  10. 甲斐久史: “血圧変動と家庭血圧、24 時間血圧: 最新の知見” 血圧変動と臓器障害—機序. 第 36 回日本高血圧学会総会 (2013 年 10 月 24~26 日、大阪国際会議場、大阪)
  11. 青木裕司, 甲斐久史, 梶本英美, 工藤博司, 高山成政, 安岡 逸, 姉川敬裕, 岩元美子, 打和大幹, 福田賢治, 鹿毛政義, 加藤誠也, 福本義弘, 今泉勉: 高血圧ラットの腎臓において血圧変動増大は細動脈硬化および虚血性病変を増加させる. 第 36 回日本高血圧学会総会 (2013 年 10 月 24~26 日、大阪国際会議場、大阪)
  12. Aoki Y, Kai H, Kajimoto H, Kudo H, Takayama N, Yasuoka S, Anegawa T, Iwamoto Y, Uchiwa H, Fukuda K, Kage M, Kato S, Fukumoto Y, Imaizumi T: Large blood pressure variability aggravates arteriolosclerosis and ischemic changes in the kidney in hypertensive rats. *High Blood Pressure Research 2013 Scientific Session (New Orleans, La, USA)* 11-14 September, 2013.
  13. 福田賢治, 甲斐久史, 鴨打正浩, 石束光司, 姉川敬裕, 岩元美子, 中根博, 今泉勉, 北園孝成: 脳梗塞患者の急性期・亜急性期における血圧の再現性に関する検討: Fukuoka Stroke Registry (FSR). 第 2 回臨床高血圧フォーラム (2013 年 5 月 25 日、JP タワーホール&カンファレンス、東京)
  14. 甲斐久史: “Diabetes Controversy 4: 糖尿病患者における降圧薬は?—ARB or ACE 阻害薬” 糖尿病合併高血圧の治療—ACE 阻害薬再考. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 (2013 年 5 月 16~18 日、ホテル日航熊本、熊本)
  15. Kai H, Imaizumi T, for CAVALIER at HOME investigators. Candesartan-based Treatment for Variability Lowering of Individual Blood Pressure and Heart Rate at Home Study: CAVALIER at HOME. 第 77 回日本循環器学会学術集会 (2013 年 3 月 15-17 日、パシフィコ横浜、横浜)
  16. Aoki Y, Kai H, Kudo H, Takayama N, Yasuoka S, Anegawa T, Iwamoto Y, Uchiwa H, Fukuda K, Kato S, Imaizumi T. Large Blood Pressure Variability Aggravates Arteriolosclerosis and Interstitial Ischemic Changes in the Kidney in Hypertensive Rats. 第 77 回日本循環器学会学術集会 (2013 年 3 月 15-17 日、パシフィコ横浜、横浜)
  17. Kajimoto H, Kai H, Aoki H, Uchiwa H, Aoki Y, Imaizumi T: Inhibition of CaMKII/ERK-mediated eNOS phosphorylation impairs endothelial function in renal failure mice: New effect of asymmetric dimethylarginine. 第 16 回日本心不全学会学術集会 (2012 年 11 月 30 日~12 月 2 日、仙台国際センター、仙台)
  18. Aoki Y, Kai H, Kudo H, Takayama N, Yasuoka S, Anegawa T, Iwamoto Y, Uchiwa H, Fukuda K, Kage M, Kato S, Imaizumi T. Exaggerated Blood Pressure Variability Aggravates Arteriolosclerosis and Interstitial Ischemic Lesions in the Kidney of Hypertensive Rats. 第 16 回日本心不全学会学術集会 (2012 年 11 月 30 日~12 月 2 日、仙台国際センター、仙台)

19. Kajimoto H, Kai H, Aoki H, Uchiwa H, Aoki Y, Ane-gawa T, Imaizumi T: Increased phosphatase and tensin homolog plays a crucial role in endothelial dysfunction in mice with renal failure. *American Heart Association's Scientific Sessions 2012 (Los Angeles, USA)*. 3-7 November, 2012.
20. Kai H, Ueda T, Imaizumi T, on behalf of MAPPY Study Investigators. Morning blood pressure lowering rather than treatment regimen is important for reducing urinary albumin excretion in patients with morning hypertension. *The 24th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (Sidney, Australia)* 30 Sept – 4 Oct, 2012.
21. 甲斐久史: 循環器治療領域における高血圧専門医取得のメリット. 第35回日本高血圧学会総会(2012年9月20~22日、ウェスティンナゴヤキャッスル、名古屋)
22. 福田賢治、甲斐久史、鴨打正浩、石束光司、姉川敬裕、岩元美子、中根博、北園孝成、今泉勉: 急性期脳梗塞患者の日間血圧変動と予後の関係: Fukuoka Stroke Registry (FSR) 第35回日本高血圧学会総会(2012年9月20~22日、ウェスティンナゴヤキャッスル、名古屋)
23. 姉川敬裕、福田賢治、甲斐久史、岩元美子、青木裕司、打和大幹、梶本英美、矢坂正弘、岡田靖、今泉勉: 非弁膜性心房細動を有する脳梗塞患者からみた CHADS<sub>2</sub> スコア、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコア. 第36回日本心臓病学会学術集会(2012年9月14日~16日、石川県立音楽堂、金沢)
24. 姉川敬裕、福田賢治、甲斐久史、岩元美子、津留智子、青木裕司、打和大幹、竹内靖治、森岡基浩、今泉勉: 左椎骨動脈血流波形が呼気時に逆行、吸気時に順行と呼吸性変動を示した左鎖骨下動脈盗血現象の一例. 第37回日本脳卒中学会総会(2012年4月26日~28日、福岡国際会議場、福岡)
25. 福田賢治、甲斐久史、鴨打正浩、石束光司、姉川敬裕、岩元美子、中根博、今泉勉、北園孝成: 急性期脳梗塞患者の入院中血圧変動が予後に及ぼす影響: Fukuoka Stroke Registry(FSR) 第37回日本脳卒中学会総会(2012年4月26日~28日、福岡国際会議場、福岡)
26. 甲斐久史、安岡逸、梶本英美、工藤博司、高山成政、今泉勉: 血圧変動増大はPAK-MR系を介して高血圧性臓器障害を助長する. 第49回日本臨床分子医学会学術集会(2012年4月12-13日、みやこめっせ、京都)

〔産業財産権〕

- 出願状況(計 0 件)
- 取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等  
なし

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

甲斐久史 (Kai, Hisashi)  
久留米大学・医学部・准教授  
研究者番号: 60281531

### (2)研究分担者

打和大幹 (Uchiwa, Hiroki)  
久留米大学・医学部・助教  
研究者番号: 30624506

梶本英美 (Kajimoto, Hidemi)  
久留米大学・医学部・助教  
研究者番号: 50349700

青木裕司 (Aoki, Yuji)  
久留米大学・医学部・助教  
研究者番号: 8059741

### (3)連携研究者

なし

〔図書〕(計 0 件)