

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 12 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461086

研究課題名(和文) 血管内皮細胞障害におけるミトコンドリア機能の役割検討と臨床評価、新治療の探索

研究課題名(英文) Role of impaired mitochondrial function on endothelial dysfunction in cardiovascular diseases

研究代表者

杉山 正悟 (Sugiyama, Seigo)

熊本大学・生命科学研究部・非常勤講師

研究者番号：90274711

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病、冠動脈危険因子を複数有するハイリスク患者において、RH-PATにて評価した血管内皮機能障害は、心血管イベントの独立した有意な寄与因子であることが明らかになった。冠動脈疾患における2剤抗血小板治療に対する抵抗性は血管内皮機能障害と関連する事を示した。ヒト冠動脈血管内皮細胞において、テルミサルタン(Telmi)は、ミトコンドリア機能を増強した。Telmiにより細胞老化抑制効果、抗アポトーシス効果、血管新生増強効果が認められた。TelmiはAMPKを活性化しており、Telmiによるミトコンドリア機能増強効果や抗老化・抗アポトーシス作用は、AMPKの薬理的・遺伝的阻害により打ち消された。

研究成果の概要(英文)：Mitochondrial dysfunction plays an important role in cellular senescence and impaired function of vascular endothelium, resulted in cardiovascular diseases. AMP-activated protein kinase (AMPK) plays a critical role in mitochondrial biogenesis and endothelial function. In cultured human coronary artery endothelial cells (HCAECs), telmisartan (Telmi) significantly enhanced mitochondrial activity assessed by mitochondrial reductase activity and intracellular ATP production and increased the expression of mitochondria related genes. Telmi prevented cellular senescence and exhibited the anti-apoptotic and pro-angiogenic properties. All of these effects were abolished by inhibition of AMPK. Telmi enhanced mitochondrial activity and exhibited anti-senescence effects and improving endothelial function through AMPK in HCAECs. Telmi could provide beneficial effects on vascular diseases via enhancement of mitochondrial activity and modulating endothelial function through AMPK activation.

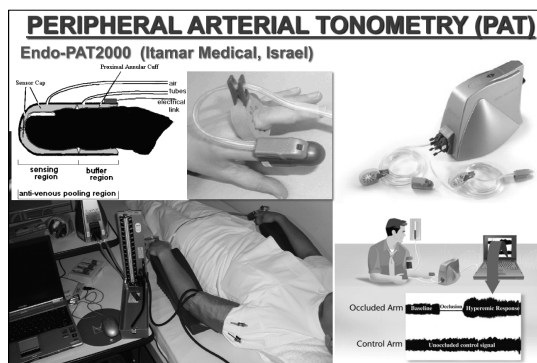
研究分野：動脈硬化、血管細胞生物学

キーワード：endothelial function mitochondria AMPK cardiovascular events heart failure vascular biology atherosclerosis endothelial cell

1. 研究開始当初の背景

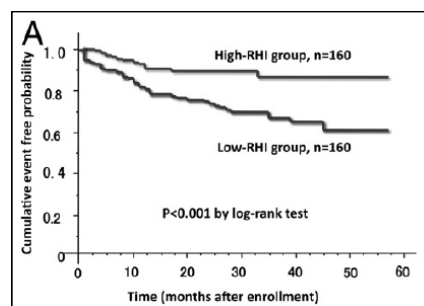
動脈硬化症・虚血性心疾患発症と罹患率は上昇し高齢化社会と共に心不全患者が増加しておりその病態評価・解明と治療法開発が急務である。血管内皮細胞機能障害は動脈硬化初期病変のみならず進展動脈硬化病変、急性冠症候群、心不全の病因・病態において重要な役割を果たしている。血管内皮細胞機能障害は、既知冠危険因子だけでなく未知危険因子の心血管系への影響をも反映した統合的臨床指標と考えられ、血管内皮細胞機能保全・改善を標的とした新たな心血管疾患治療戦略の開発において大きな注目を集めている。臨床血管内皮細胞機能検査の確立と応用は、心血管疾患の病態評価・把握、ハイリスク患者同定と共に治療効果判定指標として社会的要求が大きく、創薬や大規模臨床試験における新たな心血管バイオマーカーとして期待されている。

我々は冠動脈造影検査時に冠動脈アセチルコリン(ACh)負荷試験を行い、冠動脈血管内皮機能障害を生理学的に詳細評価し冠攣縮性狭心症を含む心血管疾患病態を明らかにしてきた(*Circulation* 2003;108:1425-1427, *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1622-1630, *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55:1688-1696, *J Am Heart Assoc.* 2012;1:e002485)。冠動脈ACh負荷試験は生理学的血管内皮細胞機能検査として最も確立された検査であるが侵襲的であり高度の臨床技術が要求され一般診療への反復した応用は困難である。我々は統合的冠動脈ACh負荷試験を施行し、冠微小血管攣縮性狭心症における血管内皮機能障害の存在とその病態を明らかにした(*J Am Heart Assoc.* 2012; 1:e002485)。非侵襲的生理学的血管内皮細胞機能検査として、EndoPAT-2000(Itamar, Israel)を用いて前腕における虚血-反応性充血による指先容積脈波測定評価(RH-PAT)検査が日本でも厚生労働省の保険診療認可を得た(下図)。本研



究者は本検査の保険診療導入承認に大きく貢献した。これまでの臨床研究で冠動脈ACh負荷試験により評価した冠動脈血管内皮細胞機能障害の程度とRH-PAT値は良好な相関が認められ(*J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2137-2141)、Framingham Third Generation Cohortで種々の冠危険因子と有

意な関係が確認された(*Circulation* 2008;117:2467-2474)。RH-PAT検査は特殊なプローブを指先に装着しコンピュータ制御された自動計測により客観的で再現性高く検査結果を得られる利点がありRH-PAT値は全世界的に標準化された定量的データとして多施設間比較検討を可能とし今後広く臨床応用されると考えられる。我々は2006年からRH-PAT検査を本邦に導入し臨床評価を行って安定したデータ取得を重ねて検証し、閉経後女性の非閉塞性冠動脈疾患診断におけるRH-PAT検査の有用性を報告した(*J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1688-1696)。更に左心室収縮の保たれた心不全患者における将来の心血管イベント予測での有用性を示した(下図)(*J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1778-1786)。



2. 研究の目的

虚血性心疾患、心不全患者における予後改善を目指した新たな治療法を開発するため血管内皮細胞障害の病態解析を臨床・基礎研究で行う。本研究では「心・血管疾患患者における血管内皮機能障害の病態にミトコンドリア新生不全と機能障害が関与する」との仮説を検証する。非侵襲的 Digital Reactive Hyperemia Peripheral Arterial Tonometry (RH-PAT)検査により末梢血管内皮機能障害を検討し冠動脈アセチルコリン(ACh)負荷試験により冠動脈・冠微小循環の血管内皮機能障害を評価・同定する。培養血管内皮細胞、ヒト末梢白血球でミトコンドリア発現量と機能を検討する。心エコー、心臓MRI、RH-PATにより血管内皮機能・心血管機能改善作用をもたらす治療法とミトコンドリア機能との関連を統合的に検討し基礎研究でそのメカニズムを検証する事とした。

3. 研究の方法

臨床研究では熊本大学循環器内科に紹介又は入院になった患者様において、研究協力・参加同意を取得後にその臨床背景を詳細に調査し早朝安静空腹時に採血とRH-PAT検査を行う。RH-PAT検査は循環器内科病棟検査室で標準的プロトコールに従って実施する。冠動脈造影検査では可能な限り血管拡張薬を休薬し冠動脈ACh負荷試験を行う。末梢血白血球ミトコンドリア評価は早朝安静空腹時に採血しFlowcytometryと定量的PCR, RT-PCR等で

測定、評価する。薬剤介入によるフォローアップは熊本大学附属病院循環器内科外来で行う。基礎研究はヒト血管内皮細胞培養とマウスを用いて血管内皮ミトコンドリア機能における心血管作動薬による効果とそのシグナル伝達経路とそのメカニズムを検討する。

4. 研究成果

糖尿病、冠動脈危険因子を複数有するハイリスク患者において、RH-PATにて評価した血管内皮機能障害は、心血管イベントの独立した有意な寄与因子であることを明らかにした(J Am Heart Assoc 2013)。Metabolic Syndrome患者において運動、食事療法介入は腹囲減少を伴って血管内皮機能障害改善に有効であることを示した(Circ J 2013)。冠動脈疾患における2剤抗血小板治療に対する抵抗性は血管内皮機能障害と関連する事を示した(Circ Cardiovasc Interv 2013)。横浜市立大学との共同研究で整形外科領域下肢手術後に生じる深部静脈血栓症の発症予測にreactive hyperemia peripheral arterial tonometryで評価した末梢微小血管内皮機能が有意で独立した予測因子になる事を明らかにした

(Circ J. 2014) CKD患者で血管内皮機能は有意に低下しており、CKD患者で末梢血管内皮能低下は心血管イベントの独立した有意な危険因子であることを明らかにした(Int J Card 2014)。運動療法に付加したスタチン投与は、冠動脈疾患患者においてHMW-adiponectinを増加させ腎機能を改善させた(J Card 2014)。ヒト冠動脈血管内皮細胞において、テルミサルタン (Telmisartan)は、ミトコンドリア機能を増強していた。他のアンギオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)ではそのような効果は認められなかった。Telmisartan投与により細胞老化抑制効果、抗アポトーシス効果、血管新生増強効果が認められた。HCAECsにおいて Telmisartan は AMPK を活性化しており、Telmisartanによるミトコンドリア機能増強効果や抗老化・抗アポトーシス作用は、AMPKの薬理的・遺伝的阻害により打ち消された。糖尿病モデルマウスにおいて、Telmisartanは高脂肪食由来の血管内皮機能障害を改善しており、マウスの大動脈ではAMPKの活性化が認められた。angiotensin converting enzyme 阻害薬もしくは Telmisartan 以外の ARB で治療中の高血圧患者において、Telmisartan への薬剤変更により血管内皮機能の改善が認められた。

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 21 件)

- ①. Maeda H., Sugiyama S., Jinnouchi H., Matsuzawa Y., Fujisue K., Hirata Y., Kurokawa H., Ohba K., Matsubara J., Nozaki T., Konishi M., Akiyama E., Sugamura K., Yamamoto E., Sumida H., & Ogawa H. Advanced peripheral microvascular

endothelial dysfunction and polyvascular disease in patients with high cardiovascular risk. J. Cardiol. 67, 455-462 (2016) 査読有 DOI: 10.1016/j.jjcc.2015.07.003.

- ②. Kusaka H., Sugiyama S., Yamamoto E., Akiyama E., Matsuzawa Y., Hirata Y., Fujisue K., Kurokawa H., Matsubara J., Sugamura K., Maeda H., Jinnouchi H., Matsui K., & Ogawa H. Low-Normal Serum Sodium and Heart Failure-Related Events in Patients With Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. Circ. J. 80, 411-417 (2016) 査読有 DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0878
- ③. Yamamoto E., Hirata Y., Tokitsu T., Kusaka H., Sakamoto K., Yamamuro M., Kaikita K., Watanabe H., Hokimoto S., Sugiyama S., Maruyama T., & Ogawa H. The pivotal role of eNOS uncoupling in vascular endothelial dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Int. J. Cardiol. 190, 335-337 (2015) 査読有 DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.04.162.
- ④. Tsujita K., Sugiyama S., Sumida H., Shimomura H., Yamashita T., Yamanaga K., Komura N., Sakamoto K., Oka H., Nakao K., Nakamura S., Ishihara M., Matsui K., Sakaino N., Nakamura N., Yamamoto N., Koide S., Matsumura T., Fujimoto K., Tsunoda R., Morikami Y., Matsuyama K., Oshima S., Kaikita K., Hokimoto S., & Ogawa H. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. J. Am. Coll. Cardiol. 66, 495-507 (2015) 査読有 DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.065.
- ⑤. Takashio S., Sugiyama S., Yamamuro M., Takahama H., Hayashi T., Sugano Y., Izumiya Y., Hokimoto S., Minamino N., Yasuda S., Anzai T., & Ogawa H. Significance of low plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with heart failure. Am. J. Cardiol. 116, 243-249 (2015) 査読有 DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.04.018.
- ⑥. Sugiyama S., Jinnouchi H., Hieshima K., Kurinami N., Suzuki T., Miyamoto F., Kajiwara K., Matsui K., & Jinnouchi T. A pilot study of ezetimibe vs. atorvastatin for improving peripheral microvascular endothelial function in stable patients with type 2 diabetes mellitus. Lipids Health Dis. 14, 37 (2015) 査読有 DOI: 10.1186/s12944-015-0028-z.
- ⑦. Kurokawa H., Sugiyama S., Nozaki T., Sugamura K., Toyama K., Matsubara J., Fujisue K., Ohba K., Maeda H., Konishi M.,

- Akiyama E., Sumida H., Izumiya Y., Yasuda O., Kim-Mitsuyama S., & Ogawa H. Telmisartan enhances mitochondrial activity and alters cellular functions in human coronary artery endothelial cells via AMP-activated protein kinase pathway. *Atherosclerosis* 239, 375-385 (2015) 査読有 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.037.
- ⑧. Fujisue K., Sugiyama S., Matsuzawa Y., Akiyama E., Sugamura K., Matsubara J., Kurokawa H., Maeda H., Hirata Y., Kusaka H., Yamamoto E., Iwashita S., Sumida H., Sakamoto K., Tsujita K., Kaikita K., Hokimoto S., Matsui K., & Ogawa H. Prognostic Significance of Peripheral Microvascular Endothelial Dysfunction in Heart Failure With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Circ. J.* 79, 2623-2631 (2015) 査読有 DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0671.
- ⑨. Akiyama E., Sugiyama S., Matsubara J., Kurokawa H., Konishi M., Nozaki T., Ohba K., Fujisue K., Maeda H., Sakamoto K., Sugamura K., Sumida H., Jinnouchi H., Sakamaki K., Morita S., Kimura K., Umemura S., & Ogawa H. Decreased plasma levels of active glucagon-like peptide-1 in coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 65, 754-755 (2015) 査読有 DOI: 10.1016/j.jacc.2014.11.043.
- ⑩. Toyama K., Sugiyama S., Oka H., Iwasaki Y., Sumida H., Tanaka T., Tayama S., Jinnouchi H., & Ogawa H. Statins combined with exercise are associated with the increased renal function mediated by high-molecular-weight adiponectin in coronary artery disease patients. *J. Cardiol.* 64, 91-97 (2014) 査読有 DOI: 10.1016/j.jcc.2013.11.018
- ⑪. Suzuki H., Matsuzawa Y., Konishi M., Akiyama E., Takano K., Nakayama N., Kataoka S., Ebina T., Kosuge M., Hibi K., Tsukahara K., Iwashita N., Endo M., Maejima N., Shinohara K., Taki N., Mitsugi N., Taguri M., Sugiyama S., Ogawa H., Umemura S., & Kimura K. Utility of noninvasive endothelial function test for prediction of deep vein thrombosis after total hip or knee arthroplasty. *Circ. J.* 78, 1723-1732 (2014) 査読有 DOI: 10.1253/circj.CJ-13-1325.
- ⑫. Matsubara J., Sugiyama S., Nozaki T., Akiyama E., Matsuzawa Y., Kurokawa H., Maeda H., Fujisue K., Sugamura K., Yamamoto E., Matsui K., Jinnouchi H., & Ogawa H. Incremental prognostic significance of the elevated levels of pentraxin 3 in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J. Am. Heart Assoc.* 3, e000928 (2014) 査読有 DOI: 10.1161/JAHA.114.000928.
- ⑬. Hirata Y., Sugiyama S., Yamamoto E., Matsuzawa Y., Akiyama E., Kusaka H., Fujisue K., Kurokawa H., Matsubara J., Sugamura K., Maeda H., Iwashita S., Jinnouchi H., Matsui K., & Ogawa H. Endothelial function and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Int. J. Cardiol.* 173, 481-486 (2014) 査読有 DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.03.085
- ⑭. Chitose T., Sugiyama S., Sakamoto K., Shimomura H., Yamashita T., Hokamaki J., Tsunoda R., Shiraishi S., Yamashita Y., & Ogawa H. Effect of a hydrophilic and a hydrophobic statin on cardiac salvage after ST-elevated acute myocardial infarction - a pilot study. *Atherosclerosis* 237, 251-258 (2014) 査読有 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.08.053.
- ⑮. Sato K., Kaikita K., Nakayama N., Horio E., Yoshimura H., Ono T., Ohba K., Tsujita K., Kojima S., Tayama S., Hokimoto S., Matsui K., Sugiyama S., Yamabe H., & Ogawa H. Coronary vasomotor response to intracoronary acetylcholine injection, clinical features, and long-term prognosis in 873 consecutive patients with coronary spasm: analysis of a single-center study over 20 years. *J. Am. Heart Assoc.* 2, e000227 (2013) 査読有 DOI: 10.1161/JAHA.113.000227.
- ⑯. Matsuzawa Y., Sugiyama S., Sumida H., Sugamura K., Nozaki T., Ohba K., Matsubara J., Kurokawa H., Fujisue K., Konishi M., Akiyama E., Suzuki H., Nagayoshi Y., Yamamuro M., Sakamoto K., Iwashita S., Jinnouchi H., Taguri M., Morita S., Matsui K., Kimura K., Umemura S., & Ogawa H. Peripheral endothelial function and cardiovascular events in high-risk patients. *J. Am. Heart Assoc.* 2, e000426 (2013) 査読有 DOI: 10.1161/JAHA.113.000426
- ⑰. Matsuzawa Y., Sugiyama S., Sugamura K., Sumida H., Kurokawa H., Fujisue K., Konishi M., Akiyama E., Suzuki H., Nakayama N., Yamamuro M., Iwashita S., Jinnouchi H., Kimura K., Umemura S., & Ogawa H. Successful diet and exercise therapy as evaluated on self-assessment score significantly improves endothelial function in metabolic syndrome patients. *Circ. J.* 77, 2807-2815 (2013) 査読有 DOI: 10.1253/circj.CJ-13-0549
- ⑱. Matsubara J., Sugiyama S., Akiyama E., Iwashita S., Kurokawa H., Ohba K., Maeda H., Fujisue K., Yamamoto E., Kaikita K., Hokimoto S., Jinnouchi H., & Ogawa H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, improves endothelial dysfunction in association with its anti-inflammatory effects in patients with coronary artery disease and uncontrolled diabetes. *Circ. J.* 77, 1337-1344

(2013) 査 読 有 DOI:
10.1253/circj.CJ-12-1168

⑱. Kurogi K., Sugiyama S., Sakamoto K., Tayama S., Nakamura S., Biwa T., Matsui K., & Ogawa H. Comparison of pitavastatin with atorvastatin in increasing HDL-cholesterol and adiponectin in patients with dyslipidemia and coronary artery disease: the COMPACT-CAD study. *J. Cardiol.* 62, 87-94 (2013) 査 読 有 DOI:
10.1016/j.jcc.2013.03.008.

⑲. Konishi M., Sugiyama S., Sugamura K., Nozaki T., Ohba K., Matsubara J., Sakamoto K., Nagayoshi Y., Sumida H., Akiyama E., Matsuzawa Y., Sakamaki K., Morita S., Kimura K., Umemura S., & Ogawa H. Basal and ischemia-induced transcardiac troponin release into the coronary circulation in patients with suspected coronary artery disease. *PLoS One* 8, e60163 (2013) 査 読 有 DOI: 10.1371/journal.pone.0060163.

⑳. Fujisue K., Sugiyama S., Ono T., Matsuzawa Y., Akiyama E., Sugamura K., Matsubara J., Kurokawa H., Kaikita K., Iwashita S., Sumida H., Hokimoto S., Oniki K., Nakagawa K., Matsui K., & Ogawa H. Effects of endothelial dysfunction on residual platelet aggregability after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 6, 452-459 (2013) 査 読 有 DOI:
10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000278

〔学会発表〕(計 18 件)

① Fujisue K, Sugiyama S., Akiyama E, Matsuzawa Y, Sugamura K, Matsubara J, Kurokawa H, Maeda H, Hirata Y, Kusaka H, Yamamoto E, Iwashita S, Sumida H, Tsujita K, Sakamoto K, Kaikita K, Hokimoto S, Matsui K, Ogawa H. Peripheral Microvascular Endothelial Dysfunction Improves Risk Determination of Seattle Heart Failure Model in Heart Failure with Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. “American Heart Association Scientific Session” 2015年11月07日～2015年11月11日 Orlando, Florida, USA

② Yamanaga K, Tsujita K, Sugiyama S., Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Komura N, Sakamoto K, Oka H, Nakao K, Nakamura S, Ishihara M, Matsui K, Skaino N, Nakamura N, Yamamoto N, Koide S, Matsumura T, Fujimoto K, Tsunoda R, Morikami Y, Matsuyama K, Oshima S, KKaikita K, Hokimoto S, Ogawa H. The Impact of Statin-Ezetimibe Combination Therapy in Patients With Decreased Cholesterol Absorption Ability.

“American Heart Association Scientific Session”
2015年11月07日～2015年11月11日
Orlando, Florida, USA

③ Tsujita K, Yamanaga K, Sugiyama S., Shimomura H, Yamashita T, Sakamoto K, Nakao K, Nakamura S, Ishihara M, Matsui K, Yamamoto N, Koide S, Matsumura T, Fujimoto K, Tsunoda R, Morikami Y, Matsuyama K, Oshima S, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H.

Impact of Statin-Ezetimibe Combination on Coronary Atheroma Progression/Regression in Patients With and Without Prior Statin Therapy - Subanalysis of PRECISE-IVUS Trial. “American Heart Association Scientific Session” 2015年11月07日～2015年11月11日 Orlando, Florida, USA

④ Yamamoto E, Sugiyama S., Matsuzawa Y, Hirata Y, Akiyama E, Fujisue K, Tokitsu T, Sugamura K, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H.

Digital Assessment of Peripheral Vascular Endothelial Function is Useful for the Risk Stratification in Patients With Hypertension “American Heart Association Scientific Session” 2015年11月07日～2015年11月11日 Orlando, Florida, USA

⑤ Yamamoto E, Ohba K, Hirata Y, Tokitsu T, Sugamura K, Hokimoto S, Sugiyama S., Ogawa H.

Olmесartan Improves Not Only Vascular Endothelial Dysfunction but Cardiac Diastolic Dysfunction in Hypertensive Heart Failure With Preserved Ejection Fraction - ORION Study “American Heart Association Scientific Session” 2015年11月07日～2015年11月11日 Orlando, Florida, USA

⑥ Kanazawa H, Yamabe H, Sugiyama S., Iwashita S, Hoshiyama T, Ito M, Kaneko S, Ogawa H.

Predictive Value of Endothelial Function for the Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation. “American Heart Association Scientific Session” 2015年11月07日～2015年11月11日 Orlando, Florida, USA

⑦ Tokitsu T, Yamamoto E, Hirata Y, Fujisue K, Sugamura K, Yamamoto M, Kaikita K, Hokimoto S, Sugiyama S., Ogawa H. The Clinical Significance of Pulse Pressure in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction “American Heart Association Scientific Session”

2015年11月07日～2015年11月11日
Orlando, Florida, USA

- ⑧ Tsujita K, Sugiyama S, Shimomura H, Yamanaga K, Tsunoda R, Morikami Y, Matsuyama K, Ohshima S, Oka H, Nakao K, Nakamura S, Ishihara M, Matsui K, Sakaino N, Yamamoto N, Nakamura N, Koide S, Fujimoto K, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H.
Dual Lipid-Lowering with Ezetimibe/Statin as a Promising Anti-Atherosclerotic Strategy
第 80 回日本循環器学会学術集会
2016年03月18日～20日、宮城県仙台市
- ⑨ Fujisue K, Sugiyama S, Sugamura K, Kurokawa H, Matsubara J, Kaikita K, Ogawa H.
Colchicine Improved Survival, Left Ventricular Remodeling, and Chronic Cardiac Function after Acute Myocardial Infarction
第 80 回日本循環器学会学術集会
2016年03月18日～20日、宮城県仙台市
- ⑩ Hirata Y, Yamamoto E, Tokitsu T, Fujisue K, Sugamura K, Sakamoto K, Tsujita K, Kaikita K, Hokimoto S, Sugiyama S, Ogawa H.
The Clinical Significance and Novel Mechanism of Reactive Oxygen Species (ROS) in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF)
第 80 回日本循環器学会学術集会
2016年03月18日～20日、宮城県仙台市
- ⑪ Tokitsu T, Yamamoto E, Hirata Y, Kusaka H, Fujisue K, Sugamura K, Yamamuro M, Kaikita K, Hokimoto S, Sugiyama S, Ogawa H.
Risk Stratification of Heart Failure (HF) with Preserved Ejection Fraction (HFpEF) Patients by Using Ankle-Brachial Index (ABI) Devices
第 80 回日本循環器学会学術集会
2016年03月18日～20日、宮城県仙台市
- ⑫ Tokitsu T, Yamamoto E, Hirata Y, Fujisue K, Kusaka H, Sugamura K, Yamamuro M, Kaikita K, Hokimoto S, Sugiyama S, Ogawa H.
Clinical Significance of Pulse Pressure (PP) in Patients with Heart Failure (HF) with Preserved Left Ventricular (LV) Ejection Fraction (HFpEF)
第 80 回日本循環器学会学術集会
2016年03月18日～20日、宮城県仙台市
- ⑬ Tsujita K, Yamanaga K, Sugiyama S, Shimomura H, Yamashita T, Sakamoto K, Nakao K, Nakamura S, Ishihara M, Matsui K, Yamamoto N, Koide S, Matsumura T, Fujimoto K, Tsunoda R, Morikami Y, Matsuyama K, Ohshima S, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H.

Impact of Statin-Ezetimibe Combination on Coronary Atheroma Progression/Regression in Patients with and without Statin Pretreatment— Subanalysis of PRECISE-IVUS Trial —
第 80 回日本循環器学会学術集会
2016年03月18日～20日、宮城県仙台市

- ⑭ Yamamoto E, Sugiyama S, Matsuzawa Y, Hirata Y, Tokitsu T, Fujisue K, Akiyama E, Sugamura K, Maeda H, Ogawa H.
The Usefulness of Digital Assessment of Peripheral Vascular Endothelial Function for the Risk Stratification in Patients with Essential Hypertension (HT)
第 80 回日本循環器学会学術集会
2016年03月18日～20日、宮城県仙台市
- ⑮ Yamanaga K, Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Komura N, Sakamoto K, Nakao K, Nakamura S, Ishihara M, Matsui K, Nakamura N, Yamamoto N, Koide S, Tsunoda R, Morikami Y, Matsuyama K, Ohshima S, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H.
The Comparison of Statin Monotherapy and Statin-Ezetimibe Combined Therapy to Reduce LDL-C under 70mg/dl in Patients with Coronary Artery Disease
第 80 回日本循環器学会学術集会
2016年03月18日～20日、宮城県仙台市
- ⑯ Kanazawa H, Yamabe H, Sugiyama S, Iwashita S, Ito M, Kaneko S, Ogawa H.
Predictive Value of Endothelial Function for the Recurrence of Atrial Fibrillation after Catheter Ablation
第 80 回日本循環器学会学術集会
2016年03月18日～20日、宮城県仙台市
- ⑰ Soejima H, Morimoto T, Okada S, Nakayama M, Sakuma M, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Waki M, Saito Y, Ogawa H.
Primary Prevention for Silent Myocardial Infarction and Acute Myocardial Infarction in Diabetic Patients
第 80 回日本循環器学会学術集会
2016年03月18日～20日、宮城県仙台市
- ⑱ Yamamoto E, Hirata Y, Tokitsu T, Fujisue K, Sugamura K, Tsujita K, Hokimoto S, Sugiyama S, Ogawa H.
Association between Circulating Leukocyte Subtype Counts and Peripheral Endothelial Dysfunction (ED) in Patients with Coronary Artery Disease (CAD)
第 80 回日本循環器学会学術集会
2016年03月18日～20日、宮城県仙台市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉山 正悟 (Sugiyama Seigo)

熊本大学・生命科学研究部・非常勤講師

研究者番号：90274711