

平成 16 年度～平成 17 年度科学研究費補助金

基盤研究(C)(2)研究成果報告書

研究課題番号 16590654

アンジオテンシンⅡとマクロファージ遊走阻止因子の
相互作用による虚血組織内血管新生

アンジオテンシンⅡとマクロファージ遊走阻止因子の
(研究課題番号 16590654)

相互作用による虚血組織内血管新生

平成 16 年度～平成 17 年度科学研究費補助金

基盤研究(C)(2)研究成果報告書

Angiotensin II Facilitated Angiogenesis Mediated through

Macrophage Migration Inhibitory Factor Activation

In Hindlimb Ischemic Model

平成 18 年 5 月

研究代表者 福 澤 純

(旭川医科大学医学部 助手)

研究代表者 福 澤 純

(旭川医科大学医学部 助手)

平成 16 年度～平成 17 年度科学研究費補助金

基盤研究(C)(2)研究成果報告書

研究課題番号 16590654

研究課題

アンジオテンシン II とマクロファージ遊走阻止因子の

相互作用による虚血組織内血管新生

Angiotensin II Facilitated Angiogenesis Mediated through

Macrophage Migration Inhibitory Factor Activation

in Hindlimb Ischemic Model

研究代表者 福 澤 純

(旭川医科大学医学部 助手)

目次

はしがき	4
【本研究の背景】	5
【本研究の目的:本研究により解明をめざす事項】	5
【本研究の成果】	6-18
研究組織	19
交付決定額	19
研究発表リスト	20
学会誌等	20-21
口頭発表	21-25
原著別刷の掲載(2 欧文誌、7 和文誌)	27

はしがき

わが国の疾病構造は西欧諸国と類似するように大きく変化し、なかでも虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患が死亡率の上位を占めるに至った。動脈硬化性疾患は死亡率が高いばかりではなく、閉塞性動脈硬化症に代表される疾患のように「生活の質 (quality of life)」に悪影響をおよぼすことが知られている。動脈硬化性疾患への対応策として薬剤不応例やバイパス手術非適応例に対して近年、血管新生療法の応用が試みられている。そのため、虚血領域の血管新生の機序を解明することは動脈硬化性疾患の治療法を開発するうえで重要性を増している。大腿動脈結紮モデルを用いて血管増殖性サイトカインである VEGF やマクロファージの遊走を促進するケモカイン MCP-1 などの発現を介してアンジオテンシン II は血管新生を促進することが報告されている (Sasaki K, et al. *J Clin Invest.* 2002, Fujiyama S, *Circ Res* 2001)。

マクロファージ遊走阻止因子 (MIF) はマクロファージの他部位への遊走阻止、すなわち標的部位への集積増強作用をもつ免疫制御サイトカインである。細胞増殖や創傷治癒促進など他の作用を有することが報告され、さらに、酸化ストレス (われわれ *J Biol Chem* 2002) や NADPH オキシダーゼを介した酸化ストレス発生要因であるアンジオテンシン II により MIF の発現が促進される報告 (Busche S. *Endocrinology.* 2001) がある。

これらの事項をあわせて考察するとアンジオテンシン II による虚血性血管新生の機序として MIF が関与していることが考えられ本研究を提案した結果、幸いにも日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究 (C) (2) の援助を受けることができた。この研究報告書は平成 16, 17 年度の 2 年間にわたる『アンジオテンシン II とマクロファージ遊走阻止因子の相互作用による虚血組織内血管新生』(研究課題番号 16590654) の検討の一連の成果を、関連論文を含めて、まとめたものである。

医学部・助手として臨床・教育・研究の 3 本立ての仕事と同時に遂行することは時間的にかなり大変であったが、研究の過程で多くの研究協力者と出会い、議論できたことは研究者として私の大きな財産となった。

最後に研究協力者に謝意を現すとともに、本研究の財政的支援をして下さった関係各位にお礼を申し上げます。

平成 18 年 5 月

研究代表者 旭川医科大学・医学部・助手

福澤純

【本研究の背景】

動脈硬化性疾患が増加している：わが国の疾病構造は西欧諸国と類似するように大きく変化し、なかでも虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患が死亡率の上位を占めるに至った。動脈硬化性疾患は死亡率が高いばかりではなく、閉塞性動脈硬化症に代表される疾患のように「生活の質 (quality of life)」に悪影響をおよぼすことが知られている。

新しい動脈硬化性疾患治療法が試みられている：近年、薬剤不応例やバイパス手術非適応例に対して血管新生療法の応用が試みられている。そのため、虚血領域の血管新生の機序を解明することは動脈硬化性疾患の治療法を開発するうえで重要性を増している。

虚血による血管新生を促進するリガンド：大腿動脈結紮モデルを用いて血管増殖性サイトカインである VEGF やマクロファージの遊走を促進するケモカイン MCP-1 などの発現を介してアンジオテンシン II は血管新生を促進することが報告されている (Sasaki K, et al. *J Clin Invest.* 2002, Fujiyama S, *Circ Res.* 2001)。

マクロファージ遊走阻止因子の発現：マクロファージ遊走阻止因子 (MIF) はマクロファージの他部位への遊走阻止、すなわち標的部位への集積増強作用をもつ免疫制御サイトカインである。細胞増殖や創傷治癒促進など他の作用を有することが報告され、さらに、酸化ストレス (Fukuzawa J. *J Biol Chem* 2002) や NADPH オキシダーゼを介した酸化ストレス発生要因であるアンジオテンシン II により MIF の発現が促進される報告 (Busche S. *Endocrinology.* 2001) がある。

【本研究の目的:本研究により解明をめざす事項】

アンジオテンシン II により発現がコントロールされる MIF の虚血部位の血管新生に対する効果およびその機序を解明し、将来的な虚血組織の血管新生 (再生) 療法の応用を検討する。

MIF 過剰発現マウスを用いた *in vivo* (下肢虚血、心筋虚血)、および培養細胞を用いた *in vitro* (アンジオテンシン II による MIF 発現の調節機序) の検討を分子生物学的、細胞生物学的、および生理学的手法を用いて行う。

【本研究の成果】

【要約の完結本】

次ページ以降に方法と結果について提示する。

Summary

Blood vessel formation in the hindlimb exposed to ischemia was increased in MIF-TG rather than in WT.

Both VEGF mRNA and protein levels after the hindlimb ischemia in MIF-TG were increased rather than those in WT.

In MIF-TG, MMP-9 m-RNA expression was increased at the ischemic region, and was reinforced rather than that in WT.

Neutralizing Antibody against MIF inhibited ischemia-induced Angiogenesis.

MIF-TG mice exhibited mononuclear cell accumulation in the ischemic lesion. This effect was inhibited by MIF Neutralizing Antibody.

Conclusion

Macrophage Migration Inhibitory Factor Stimulates Ischemia-Induced Angiogenesis by Increased VEGF and MMP-9

Expression

Mediated through Macrophage Accumulation

Neutralizing antibody against MIF inhibits angiogenesis accelerated in MIF TG mice

【記事すのちの要約】

本論文は、マクロファグ遊走抑制因子(MIF)がマクロファグの遊走抑制、すなわち抑制的細胞遊走を促進し、血管新生を誘導することを示している。

マクロファグ遊走抑制因子(MIF)はマクロファグの遊走抑制、すなわち抑制的細胞遊走を促進し、血管新生を誘導することを示している。

本研究は、マクロファグ遊走抑制因子(MIF)がマクロファグの遊走抑制、すなわち抑制的細胞遊走を促進し、血管新生を誘導することを示している。

本研究は、マクロファグ遊走抑制因子(MIF)がマクロファグの遊走抑制、すなわち抑制的細胞遊走を促進し、血管新生を誘導することを示している。

【要約の完結本】

Materials and Methods

Materials

MIF TG
WT
W/ MIF Ab

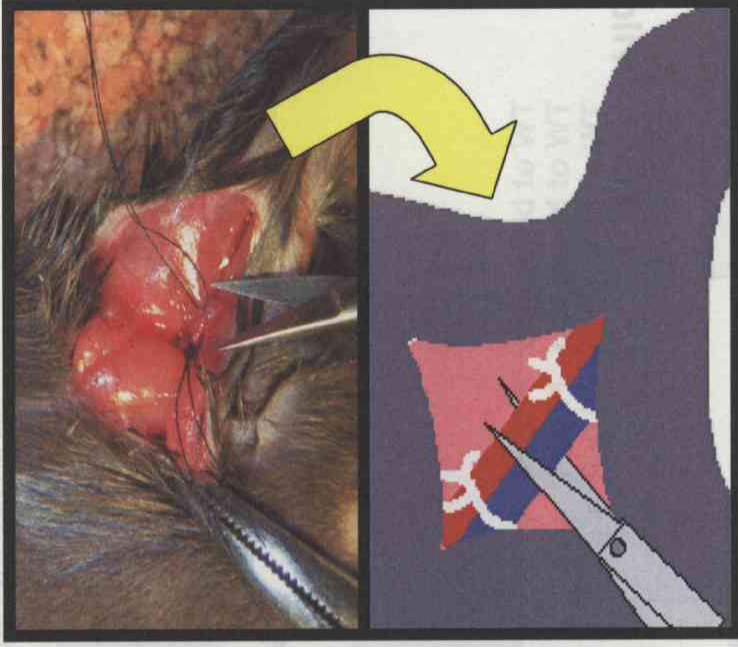
C57BL/6
C57BL/6
C57BL/6

Methods

RT-PCR (VEGF, MMP-2, -9)
Western blot (VEGF)
Immuno-histochemistry (vWF)
Laser Doppler Perfusion Image
Angiography

Ischemic procedure

surgical excision of femoral artery and vein



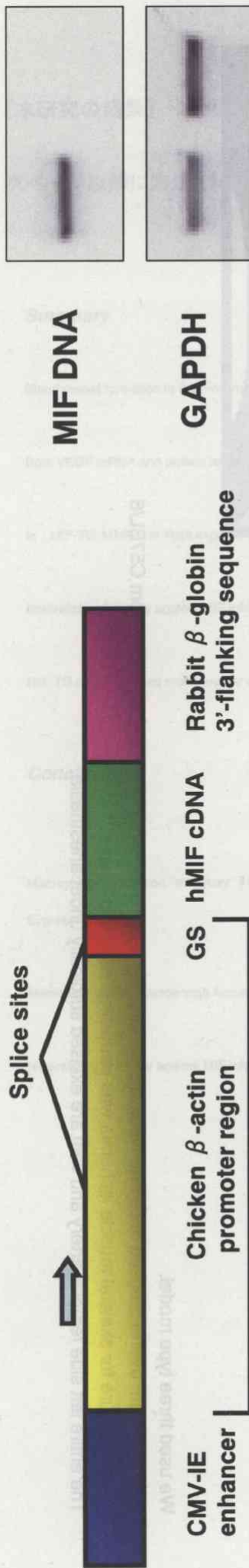
We used three type model.

Wild type, MIF overexpressed mice and Neutralizing antibody against MIF with WT mice originated from C57BL/6

The procedure for skeletal muscle ischemia was performed as in this figures.

The entire left side femoral artery and vein are excised surgically under anesthesia.

We used three type model. Wild type, MIF overexpressed mice and Neutralizing antibody against MIF with WT mice originated from C57BL/6. The procedure for skeletal muscle ischemia was performed as in this figures. The entire left side femoral artery and vein are excised surgically under anesthesia.



TG Wild



Construct of the Transgene and Expression of hMIF Gene

We used a hybrid promoter composed of the cytomegalovirus, enhancer and β -actin, β -globin promoter to drive expression of the transgene as shown in the upper left panel of the slide.

As shown in the upper Right panel of the figure, transgenic mice showed an increase in MIF DNA expression compared with non-transgenic littermate mice in their tails, by PCR analysis.

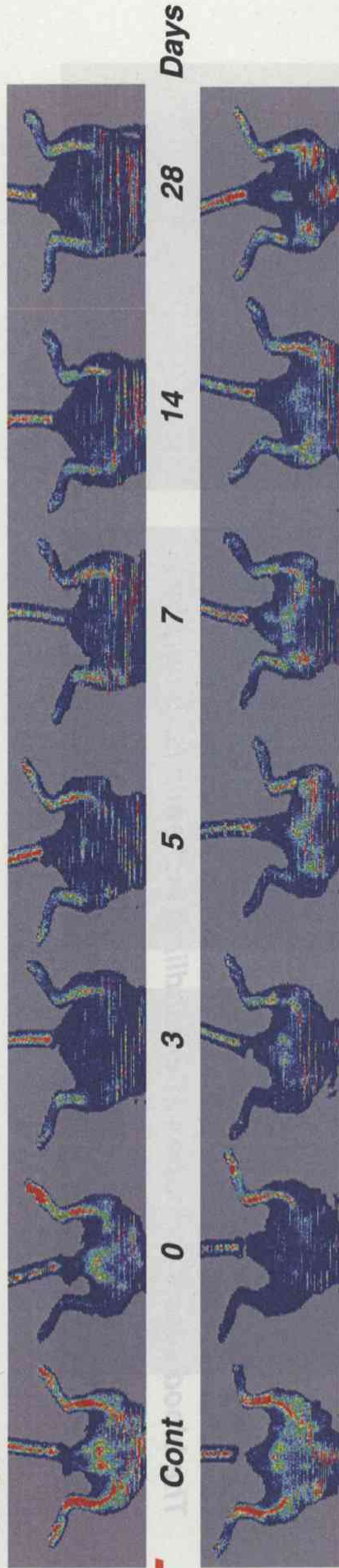
The lower panel shows MIF gene expression in organ.

In TG mice, all organs showed MIF gene expression.

Particularly Spleen and Brain were showed strong expression.

On the other hand, in WT, MIF gene were not showed.

MIF-TG



WT

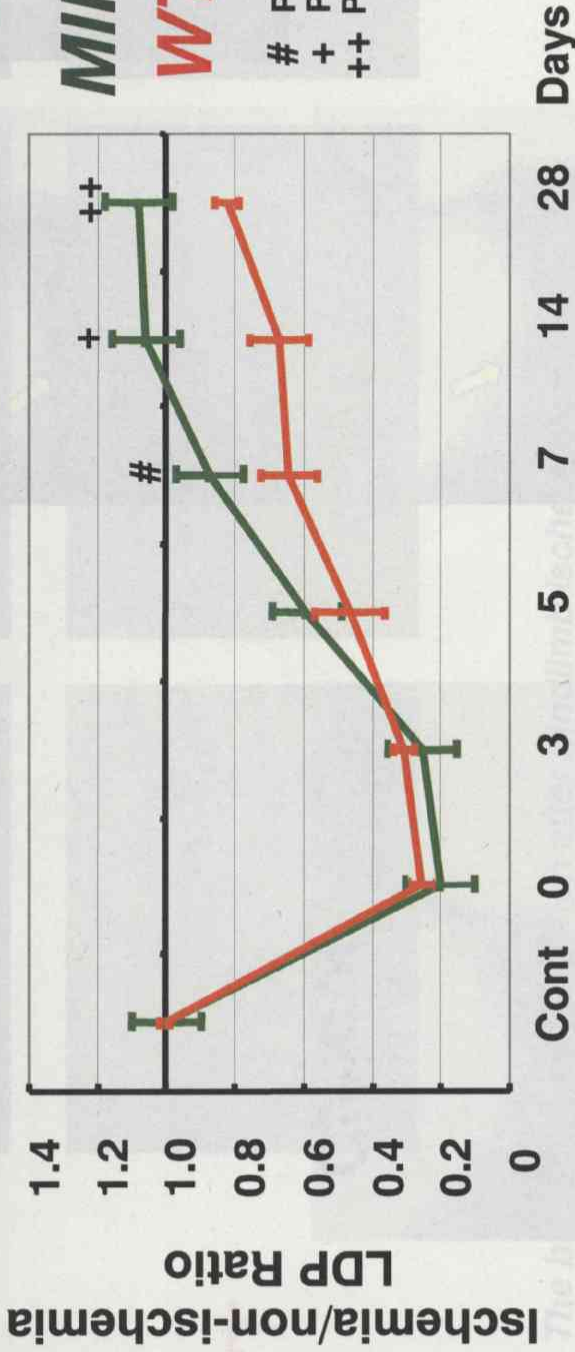
Days

MIF-TG

WT

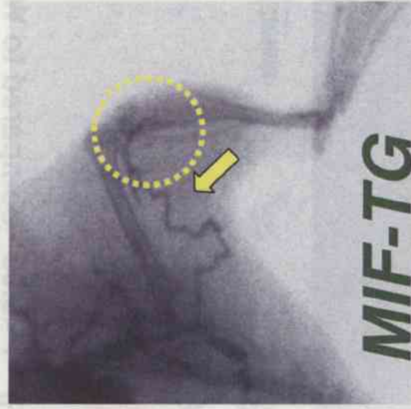
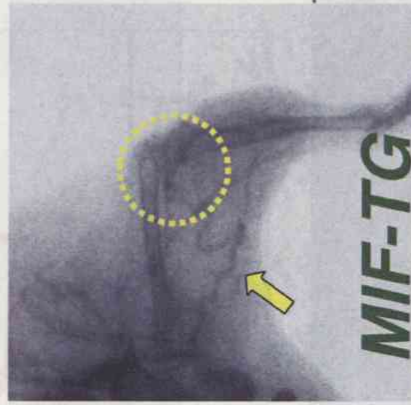
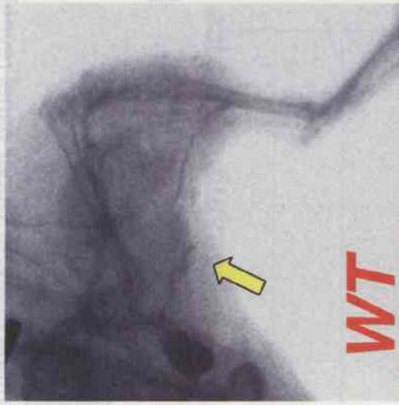
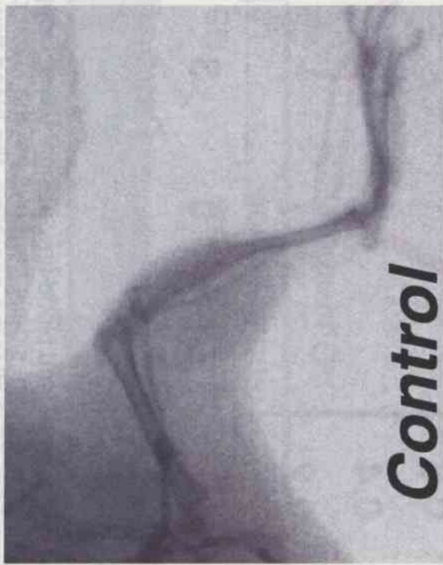
■ Blood Flow
■ Colored pixel

P<0.05 compared to WT
+ P<0.01 compared to WT
++ P<0.01 compared to WT



Angiogenesis After Ischemia (Laser Doppler)

We measured the ischemic and normal limb blood flow using a Laser Doppler perfusion image analyzer. Upper panel reveals the images of ischemic limbs of MIF TG mice and WT. Left side is an ischemic limb and Right side is normal. As in the lower panel, this graph shows the time course of laser Doppler perfusion expressed as the ratio of ischemic to non-ischemic limb blood flow. Five days after the operation, the blood flow was gradually recovered in both groups. Seven days after the operation, however, the blood flow in the TG was significantly greater than that of in the WT. In TG mice, the day 14th, the blood flow restored to the control levels and maintained to the day 28th. In contrast, the WT showed only 60% blood flow recovery compared to the control.



The blood vessel formation after hindlimb ischemia (angiography)

We evaluated vessel formation in angiography on 28days after the operation. The Arrow indicates major collateral vessels TG mice showed was increased amounts of collateral vessels and capillary arteries in number.

control

7 days

14 days



MIF-TG

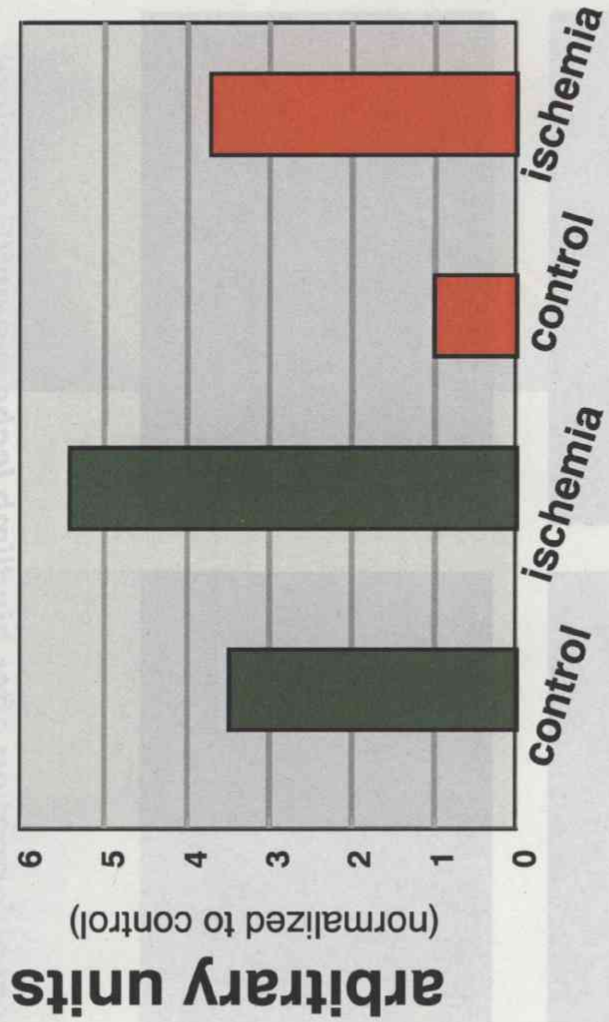


WT

The blood vessel formation after hindlimb ischemia (vWF staining)

To investigate the degree of the vascular formation in the muscle after ischemia, we evaluated by the immunohistochemistry with antibody against von Willebrand factor.

This study also indicated increased vessel formation in the transgenic mice hind-limb in the 7 and 14 days after exposed to ischemia.



MIF TG **WT**

VEGF mRNA expression after hindlimb ischemia

We analyzed the message level of the VEGF in the hind-limb muscle by RT-PCR. In wild type mice muscle, there was a modest VEGF mRNA expression in control, And ischemic stress induced VEGF mRNA expression in transgenic mice, these levels of VEGF mRNA in control were highly than that in wild type mice, and up-regulated after ischemia.

MIF-TG

WT

C 1 2 3 5 7 1 2 3 5 7 days



Ischemic region



contralateral

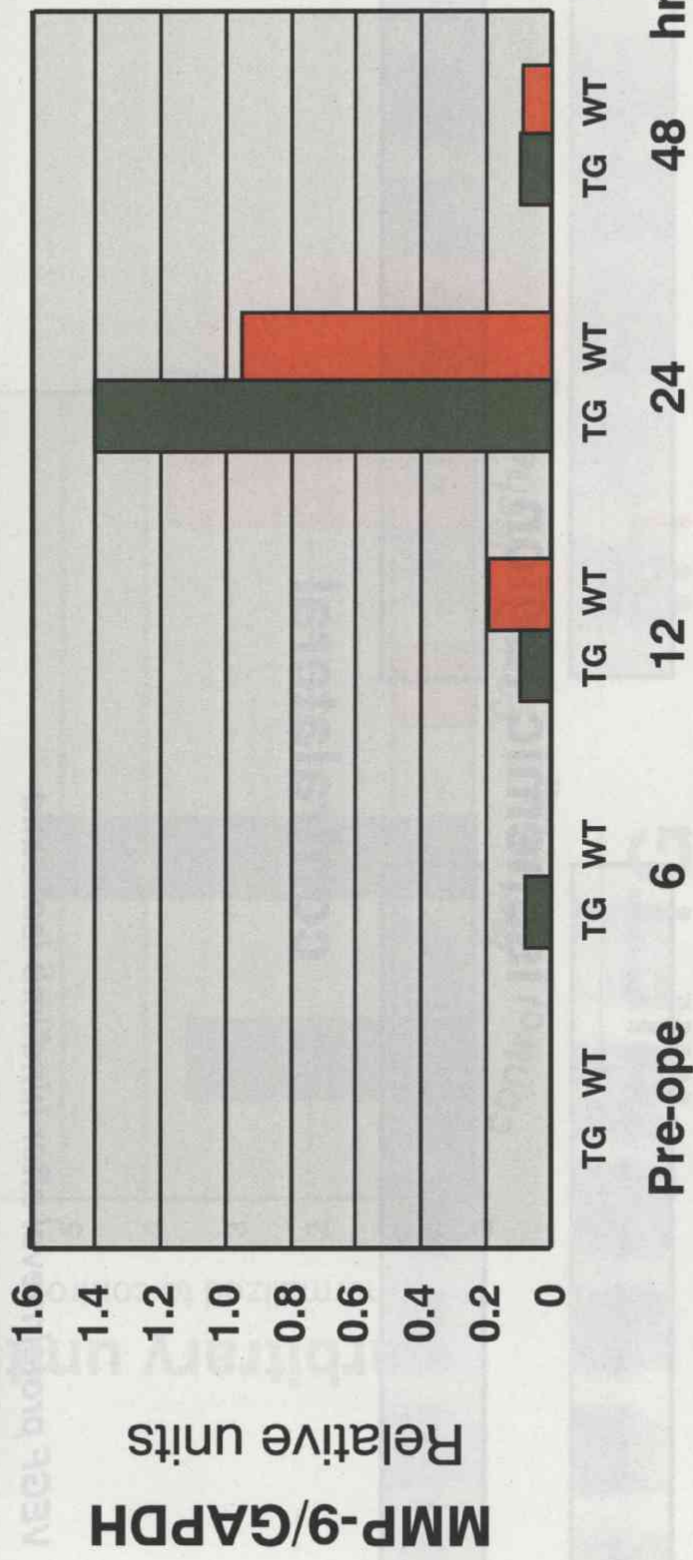


VEGF protein level after hindlimb ischemia

We examined the protein level of VEGF in the hindlimb muscle by Western blot analysis.

In wild type mice, VEGF protein levels were gradually increased , with its peak at the day 3rd

In the transgenic mice, VEGF was dramatically increased until day 3rd compared with that in the wild mice.

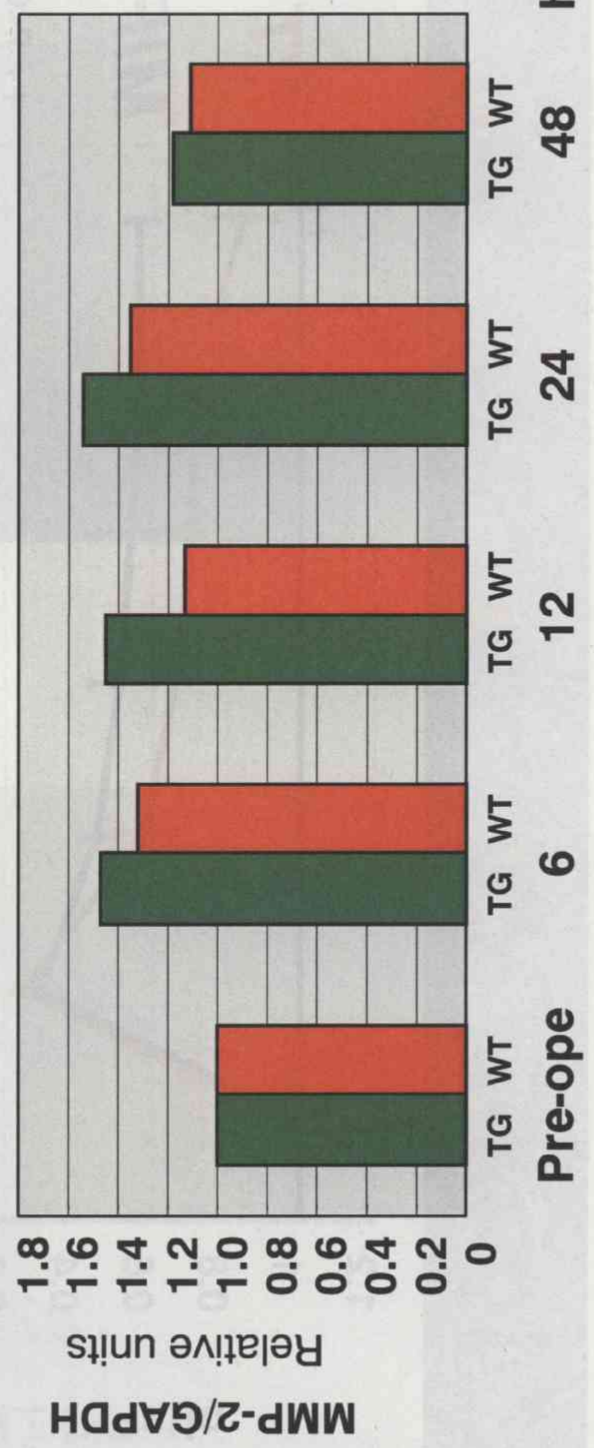
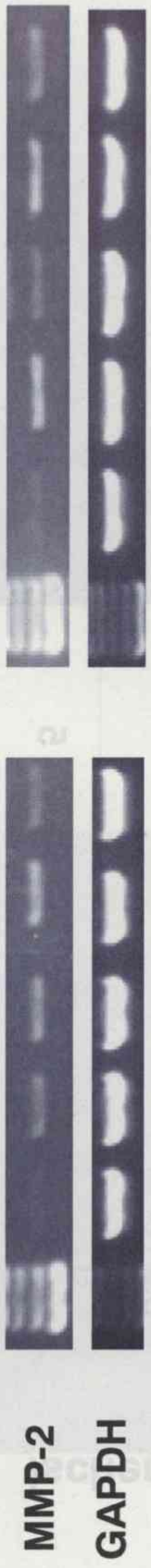


MMP - 9 mRNA expression after hindlimb ischemia

This figure indicates the time course of MMP-9 mRNA expression in the hind-limb exposed to ischemia. As shown in upper panel, pre-operation, there was no expression of MMP-9 in both mice. Twenty four-hour period of ischemic stress markedly induced MMP-9 mRNA expression in both mice, which was greater in the TG than that in the WT.

Две гелъ съвкупно: две експериментални групи (Pre-ope и 6, 12, 24, 48h) и две контролни групи (MIF-TG и MIF-WT). За всяка група са взети проби за анализ на експресията на MMP-2 и GAPDH. Резултатите са представени в видеото и таблицата.

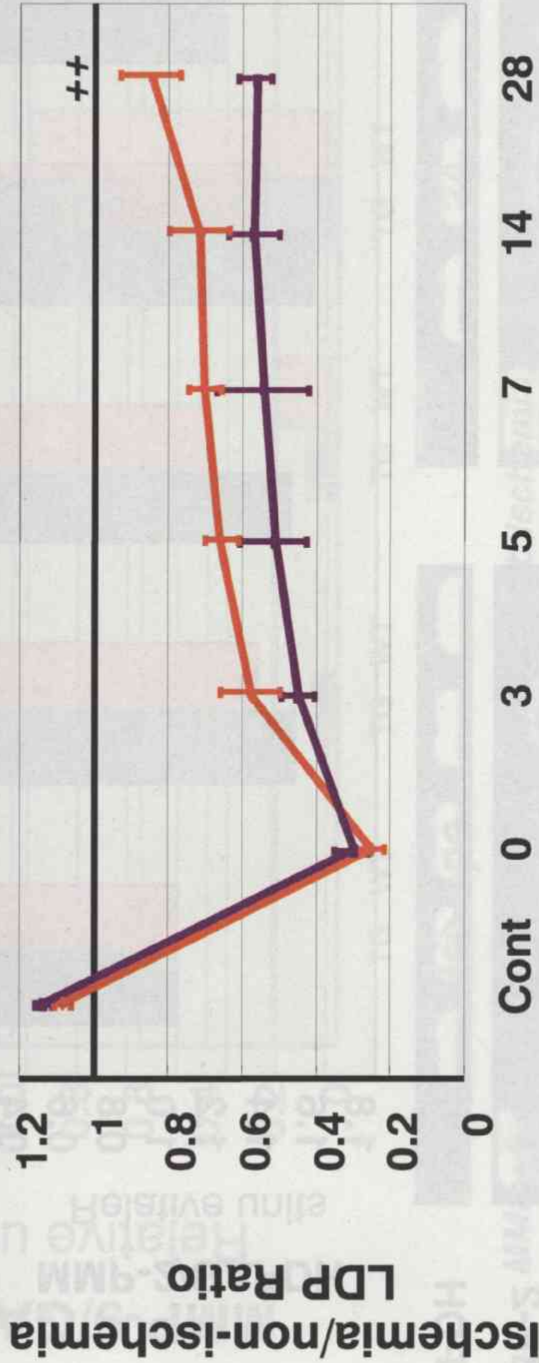
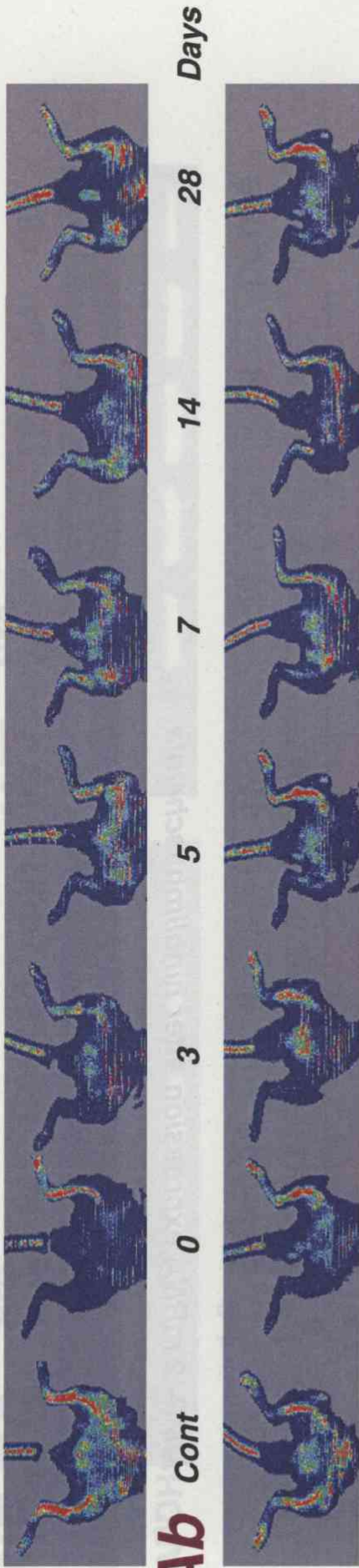
MIF-TG Pre-ope 6 12 24 48h **WT** Pre-ope 6 12 24 48h



MMP-2 mRNA expression after hindlimb ischemia

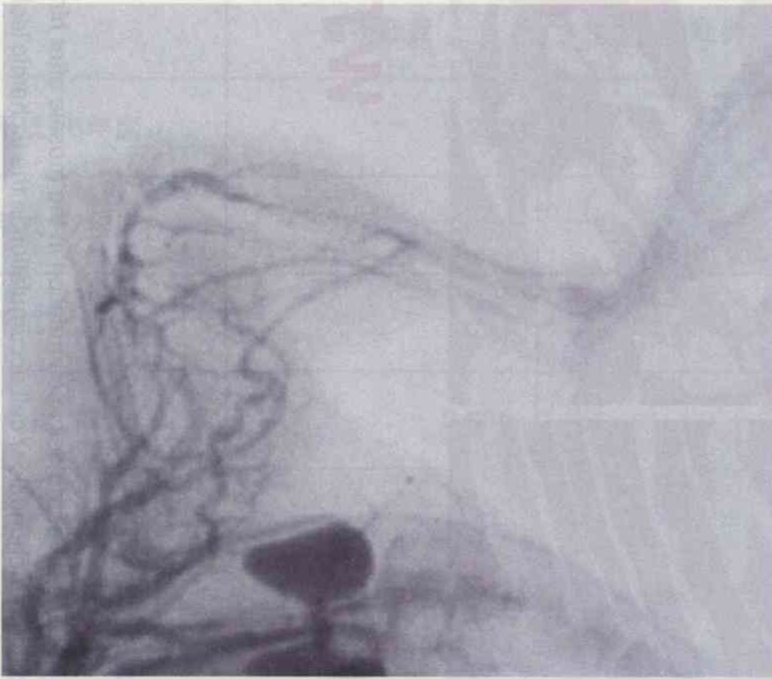
No remarkable change was detected in MMP-2 m-RNA through the experiments, and no difference was observed between WT and TG.

WT



Angiogenesis after ischemia (Laser Doppler)

We investigated the effect of neutralizing antibody against MIF (at the LDP image and the ratio of ischemic to non-ischemic limb blood flow.) Immediately after the operation, hind limb blood flows were impaired in both groups. In MIF-Ab, hind limb blood flows were gradually recovered, but there were more slowly rather than in WT. The day 28th after the operation, the blood flow in MIF antibody group was significantly smaller than that of the WT.



WT

The blood vessel formation after hindlimb ischemia (angiography)

New vessel formation was evaluated with angiography 28 days after the operation.
Collateral vessels formation of the MIF-Ab was poor rather than that of WT.



MIF Ab



control

WT

MIF-TG

Cell accumulation after the ischemia

We investigated the degree of the cell accumulation in the muscle after hindlimb ischemia.

MIF-TG mice exhibited mononuclear cell accumulation in the ischemic lesion.

operation, hind limb blood flows were impaired in both groups in Mif-Ab, and limb blood flows were gradually recovered, but there was more slowly rather than in WT. This day 28th after the dissection, the blood flow in MIF antibody group was significantly greater than that of in the WT.

研究組織

研究代表者: 福澤 純 (旭川医科大学・医学部・助手)

研究協力者: 菊池 健次郎 (旭川医科大学・医学部・教授)

長谷部 直幸 (旭川医科大学・医学部・助教授)

小山 聡 (旭川医科大学・医学部・研究生)

櫻木 均 (旭川医科大学・医学部・研究生)

若宮 伸隆 (旭川医科大学・医学部・教授)

西平 順 (GeneticLab)

三浦 伸一郎 (福岡大学・医学部・講師)

板部 洋之 (昭和大学・薬学部・教授)

交付決定額(配分類)

(金額単位:千円)

	直接経費	間接経費	合計
平成16年度	2,200	0	2,200
平成17年度	1,400	0	1,400
平成 年度			
総計	3,600	0	3,600

研究発表リスト

(1)学会誌等

1. Fujino T, Nakagawa N, Yuhki K, Hara A, Yamada T, Takayama K, Kuriyama S, Hosoki Y, Takahata O, Taniguchi T, **Fukuzawa J**, Hasebe N, Kikuchi K, Narumiya S, Ushikubi F. Decreased susceptibility to renovascular hypertension in mice lacking the prostaglandin I₂ receptor IP. *Journal of Clinical Investigation*, 114: 805-812, 2004
2. **福澤純**、小山聡、櫻木均、矢尾尚之、長谷部直幸、菊池健次郎. INSIGHT(サブ解析). 臨床高血圧.10:144-145, 2004
3. 矢尾尚之、**福澤純**、小山聡、櫻木均、森本寛、羽根田俊、長谷部直幸、菊池健次郎. 血液透析と酸化ストレス. 血圧10:1065-1069, 2004
4. 若宮伸隆、吉田逸郎、小笠原正洋、**福澤純**、大谷克城、小山聡. 生体防御レクチンとしてのコレクチンファミリー. 北海道医学雑誌 79:3-7, 2004
5. **福澤純**、矢尾尚之、櫻木均、Erdene Baljinnyam、羽根田俊. 増刊号「高血圧と高血圧性臓器障害」Ca拮抗薬. 日本臨床 62(3):559-563, 2004
6. **福澤純**、川村祐一郎、長谷部直幸、菊池健次郎. 症状に応じた治療戦略におけるAll受容体拮抗薬と他の降圧薬併用の臨床的有用性とその根拠は何か. 「All受容体拮抗薬のすべて」第3版 荻原俊男、菊池健次郎、猿田享男、島本和明、日和田邦夫、宮崎瑞夫編集. 135-143、先端医学社、東京、2004
7. **福澤純**、小山聡、矢尾尚之、櫻木均、長谷部直幸、菊池健次郎. 検査の進め方—鑑別診断—. 最新医学「新しい診断と治療のABC20 高血圧症」. 103-112、最新医学社、東京、2004
8. **福澤純**、小山聡、矢尾尚之、櫻木均、長谷部直幸、菊池健次郎. Ca拮抗薬. 「臓器保護を考慮したチャート式・高血圧併用療法」. 荻原俊男、島本和明監修、浦信行、北風政史、堀内正嗣、光山勝慶、森下竜一編集. 16-18、メディカルレビュー社、大阪、2004
9. **福澤純**、小山聡、菊池健次郎、若宮伸隆. 新規同定スカベンジャー受容体CL-P1のAGE刺激に伴う作用と細胞内情報伝達機序. 第35回「医学研究助成」研究報告集 平成14年度45-47, 2005
10. **福澤純**、矢尾尚之、板部洋之、菊池健次郎、松谷Knox洋子. 慢性腎不全患者における酸化LDLと動脈硬化進展. ノーステック財団研究開発助成事業研究成果報告書2004. 100-102, 2005
11. **福澤純**、小山聡、矢尾尚之、櫻木均、長谷部直幸、菊池健次郎. 大規模臨床試験のまとめ、心血管「ARBの新しい展開」. 藤田敏郎編集. 日本医学出版社、東京、2005
12. Morihira M, Hasebe N, Erdene B, Sumitomo K, Matsusaka T, Izawa K, Fujino T, **Fukuzawa J**, Kikuchi K. Ischemic preconditioning enhances scavenging activity of reactive oxygen species and diminishes transmural difference of infarct size. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*. 290:H577- H583, 2006

13. 福澤純、長谷部直幸、小山聡、藤野貴行、菊池健次郎. 心臓リモデリングとRAS. *Angiotensin Research*. 3:印刷中, 2006
14. 福澤純、長谷部直幸、菊池健次郎. 高血圧および高血圧心臓病. *medicina*.43:印刷中, 2006
15. 福澤純、長谷部直幸、矢尾尚之、小山聡、菊池健次郎. 増刊号「高血圧(上)－最新の研究動向－」ホモシステイン. *日本臨床*(印刷中),2006

(2)口頭発表

1. Koyama S, **Fukuzawa J**, Ohtani K, Jang S-J, Fukuoh A, Wakamiya N. The membrane type collectin CL-P1 is upregulated in ischemia/reperfusion model in rats. 21st International Lectin Meeting (May 2004, Hayama, Japan)
2. **Fukuzawa J**, Sakuragi H, Koyama S, Yao N, Fujino T, Osaki J, Haneda T, Hasebe N, Nishihira J, Wakamiya N, Kikuchi K. Macrophage migration inhibitory factor as a factor stimulating angiogenesis in response to tissue ischemia. 77th Scientific sessions, American Heart Association (November 2004, New Orleans, LA, USA)
3. 福澤純: 内皮特異的スカベンジャー受容体 CL-P1 と酸化 LDL, 次世代ポストゲノム研究者・北海道バイオ産業クラスター・フォーラム情報交換会(2004年3月、札幌)
4. 福澤純、矢尾尚之、小山聡、若宮伸隆、羽根田俊、板部洋之、長谷部直幸、菊池健次郎:(シンポジウム4「酸化脂質と動脈硬化」)血液透析患者における動脈硬化進展にかかわる MTHFR 遺伝子多型と酸化 LDL との関係、第36回日本動脈硬化学会総会(2004年7月、福岡)
5. 福澤純、矢尾尚之、小山聡、若宮伸隆、羽根田俊、板部洋之、長谷部直幸、菊池健次郎:(シンポジウム4「分子病態に基づいた高血圧の最新治療」)血液透析患者における高血圧、MTHFR 遺伝子多型、血中酸化 LDL 値と動脈硬化性疾患との関係、第52回日本心臓病学会学術集会(2004年9月、京都)
6. 福澤純、小山聡、矢尾尚之、櫻木均、斉藤篤志、大崎純三、羽根田俊、長谷部直幸、菊池健次郎、若宮伸隆: Constitutive subthreshold signal by local renin-angiotensin system facilitates the cardiotrophin-1-induced strong activation of JAK/STAT signaling pathway. 第68回日本循環器学会学術総会(2004年3月、東京)
7. 矢尾尚之、福澤純、小山聡、櫻木均、斉藤篤志、板部洋之、森本寛、石田裕則、羽根田俊、若宮伸隆、大谷克城、長谷部直幸、菊池健次郎: Methylene tetrahydrofolate reductase polymorphism and oxidized low density lipoprotein in patients with hemodialysis. 第68回日本循環器学会学術総会(2004年3月、東京)
8. 櫻木均、福澤純、小山聡、大崎純三、羽根田俊、長谷部直幸、菊池健次郎、西平順: Angiotensin II facilitated Angiogenesis mediated through macrophage migration inhibitory factor activated in hindlimb ischemic model. 第68回日本循環器学会学術総会(2004年3月、東京)
9. 住友和弘、福澤純、若宮伸隆、長谷部直幸、菊池健次郎. Mannose-Binding Lectin as a Novel

- Regulator for Reperfusion Injury in Human Acute Myocardial Infarction. 第68回日本循環器学会学術総会(2004年3月、東京)
10. バルジニャム エルデネ、福澤純、長谷部直幸、菊池健次郎: Ebselen, a glutathione peroxidase like antioxidant, activates ERK1/2 and SAPK/JNK, facilitating cardioprotection in ischemia-reperfusion. 第68回日本循環器学会学術総会(2004年3月、東京)
 11. 藤野貴行、結城幸一、原明義、福澤純、長谷部直幸、菊池健次郎、牛首文隆: Roles of prostacyclin in renin elevation and hypertension in reno-vascular hypertension and on low sodium diet with loop diuretics. 第68回日本循環器学会学術総会(2004年3月、東京)
 12. 藤野貴行、結城幸一、原明義、福澤純、長谷部直幸、菊池健次郎、牛首文隆: Role of platelet activity regulated by thromboxane A₂ and prostaglandin I₂ in glomerular regeneration after renal ablation. 第68回日本循環器学会学術総会(2004年3月、東京)
 13. 中川直樹、藤野貴行、結城幸一、原明義、福澤純、長谷部直幸、菊池健次郎、牛首文隆: Prostaglandin E₂ suppresses chemokines production and renal fibrosis through the EP₄ receptor; Studies using EP₄ deficient mice. 第68回日本循環器学会学術総会(2004年3月、東京)
 14. 矢尾尚之、福澤純、小山聡、櫻木均、住友和弘、森本寛、幸村近、長谷部直幸、若宮伸隆、大谷克城、板部洋之、石田裕則、小林武、安済勉、石田真理、八竹攝子、羽根田俊、菊池健次郎: 血液透析患者における酸化 LDL と MTHFR 遺伝子多型との関係. 第47回日本腎臓学会学術総会(2004年5月、宇都宮)
 15. 菅野厚博、長谷部直幸、住友和弘、矢尾尚之、福澤純、平山智也、井澤和眞、若宮伸隆、菊池健次郎: 慢性腎不全患者における心血管合併症予後規定因子としての尿中 8-iso-PGF₂α 値の特異性. 第47回日本腎臓学会学術総会(2004年5月、宇都宮)
 16. Fujino T, Nakagawa N, Yuhki K, Hara A, Fukuzawa J, Hasebe N, Kikuchi K, Ushikubi F: Roles of thromboxane A₂ and prostaglandin I₂ in renal hypertrophy after renal ablation. 第47回日本腎臓学会学術総会(2004年5月、宇都宮)
 17. 矢尾尚之、福澤純、石田真理、幸村近、八竹攝子、安済勉、小林武、石田裕則、森本寛、若宮伸隆、長谷部直幸、菊池健次郎、板部洋之: 血液透析(HD)患者における酸化 LDL と MTHFR 遺伝子多型との関係. 第65回北海道透析療法学会(2004年5月、札幌)
 18. 矢尾尚之、福澤純、小山聡、櫻木均、住友和弘、森本寛、幸村近、長谷部直幸、若宮伸隆、大谷克城、板部洋之、石田裕則、小林武、安済勉、石田真理、八竹攝子、羽根田俊、菊池健次郎: 血液透析患者における酸化 LDL と MTHFR 遺伝子多型との関係. 第49回日本透析医学会学術総会(2004年7月、神戸)
 19. 菅野厚博、長谷部直幸、住友和弘、矢尾尚之、福澤純、井澤和眞、平山智也、菊池健次郎: 慢性腎不全患者における心血管合併症予後規定因子としての尿中 8-iso-PGF₂α 値の特異性. 第49回日本透析医学会学術総会(2004年7月、神戸)

20. 福澤純、小山聡、矢尾尚之、櫻木均、藤野貴行、大崎純三、羽根田俊、長谷部直幸、菊池健次郎：閾値下濃度のアンジオテンシン II 刺激によるサイトカインの JAK/STAT 活性化調節. 第27回日本高血圧学会(2004年10月、宇都宮)
21. Fujino T, Yuhki K, Hara A, Nakagawa N, **Fukuzawa J**, Hasebe N, Kikuchi K, Ushikubi F: Role of thromboxane A2 and prostaglandin I2 in renal hypertrophy after renal ablation: study using prostanoids receptors deficient mice. 第27回日本高血圧学会(2004年10月、宇都宮)
22. 櫻木均、福澤純、小山聡、矢尾尚之、羽根田俊、西平順、長谷部直幸、菊池健次郎：マクロファージ遊走阻止因子の虚血誘発性血管新生に対する効果. 第8回日本心血管内分泌代謝学会(2004年11月、宮崎)
23. **Fukuzawa J**, Sakuragi H, Koyama S, Yao N, Fujino T, Haneda T, Nishira J, Wakamiya N, Hasebe N, Kikuchi K. Macrophage migration inhibitory factor stimulates ischemia-induced neovascularization by increased VEGF and MMP-9 expression mediated through macrophage accumulation. 78th Scientific sessions, American Heart Association (November 2005, Dallas, TX, USA)
24. Fujino T, Hasebe N, **Fukuzawa J**, Kikuchi K, Yuhki K, Ushikubi F, Narumiya S. Decreased susceptibility to renovascular hypertension in mice lacking the prostaglandin I₂ receptor IP. 78th Scientific sessions, American Heart Association (November 2005, Dallas, TX, USA)
25. 福澤純、小山聡、長谷部直幸、菊池健次郎、大谷克城、若宮伸隆：(パネルディスカッション3「循環器臨床におけるバイオインフォーマティクス」)新規スカベンジャー受容体発見に関わるバイオインフォーマティクスの応用. 第53回日本心臓病学会学術集会(2005年9月、大阪)
26. 矢尾尚之、福澤純、小山聡、櫻木均、藤野貴行、羽根田俊、石田裕則、板部洋之、若宮伸隆、長谷部直幸、菊池健次郎：Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism, hypertension, and oxidized low density lipoprotein levels in the mediation of atherosclerosis in patients with hemodialysis. 第69回日本循環器学会学術総会(2005年3月、横浜)
27. 櫻木均、福澤純、小山聡、矢尾尚之、藤野貴行、大崎純三、羽根田俊、西平順、長谷部直幸、菊池健次郎：Macrophage migration inhibitory factor promotes angiogenesis in response to tissue ischemia. 第69回日本循環器学会学術総会(2005年3月、横浜)
28. 小山聡、川村祐一郎、竹原有史、田邊康子、櫻木均、福澤純、佐藤伸之、丸山純一、長谷部直幸、菊池健次郎. Imbalanced Central Serotonergic Responsiveness as the Major Cause of Neurally-Mediated Syncope. 第68回日本循環器学会学術総会(2005年3月、横浜)
29. 矢尾尚之、福澤純、小林武、石田裕則、安済勉、若宮伸隆、板部洋之、長谷部直幸、菊池健次郎：血液透析(HD)患者における MTHFR 遺伝子多型、血圧、血中酸化 LDL 値と動脈硬化性疾患との関係. 第48回日本腎臓学会学術総会(2005年6月、横浜)
30. 菅野厚博、長谷部直幸、住友和弘、矢尾尚之、福澤純、井澤和真、平山智也、菊池健次郎：慢性腎不全における酸化ストレス産生系、消去系の検討. 第48回日本腎臓学会学術総会(2005年6月、横浜)

31. 大谷克城、小山聡、福田光子、福澤純、若宮伸隆:膜結合型コレクチンCL-P1の個体における機能解析.第25回日本糖質学会(2005年7月、大津)
32. 小山聡、張成宰、大谷克城、福澤純、小笠原正洋、吉田逸郎、若宮伸隆:膜型コレクチンである新規スカベンジャー受容体 CL-P1 の虚血/再灌流負荷における動態. 第25回日本糖質学会(2005年7月、大津)
33. 福田光子、大谷克城、吉崎隆之、李付広、本村亘、福澤純、若宮伸隆:CL-P1 はゼブラフィッシュの初期発生において血管形成に関与する. 第25回日本糖質学会(2005年7月、大津)
34. 矢尾尚之、福澤純、血液透析(HD)患者における MTHFR 遺伝子多型、血圧、血中酸化 LDL 値と動脈硬化性疾患との関係. 第28回日本高血圧学会総会(2005年9月、旭川)
35. 櫻木均、福澤純、菊池健次郎:組織虚血による血管新生に対する MIF の役割についての検討. 第28回日本高血圧学会総会(2005年9月、旭川)
36. 高橋淳士、長岡泰司、福澤純、吉田明俊:血圧患者の網膜循環動態. 第28回日本高血圧学会総会(2005年9月、旭川)
37. 田代直彦、岡田基、福澤純、長谷部直幸、菊池健次郎:温浴による血圧上昇の抑制効果と抗動脈硬化作用. 第28回日本高血圧学会総会(2005年9月、旭川)
38. Koyama S, Ohtani K, Jang S-J, Fukuoh A, Ogasawara M, Fukuzawa J, Wakamiya N. The membrane type collectin CL-P1 is up-regulated in ischemia/reperfusion condition. 第78回日本生化学会大会(2005年10月、神戸)
39. Fukuzawa J. Circulating oxidized LDL and oxidative stress. Workshop Meeting between Asahikawa and New Zealand Blackcurrant Industry (2006年2月、Christchurch, New Zealand)
40. Fukuzawa J. Circulating oxidized LDL and oxidative stress. Workshop/Seminar at Hort Research in Christchurch(2006年2月、Christchurch, New Zealand)
41. Fukuzawa J. Circulating oxidized LDL and oxidative stress. Seminar at New Zealand Blackcurrant Industry and New Zealand Pharmaceutical(2006年2月、Palmerston North, New Zealand)
42. Fukuzawa J. Circulating oxidized LDL and oxidative stress. Workshp/Seminar at Hort Research in Auckland(2006年2月、Auckland, New Zealand)
43. Fukuzawa J. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) induces atherosclerosis by CL-P1 up-regulation through activation of vascular endothelial growth factor (VEGF). The Joint Meeting between Asahikawa Med.College and AstraZeneca On Cardiovascular Research (2006年4月、旭川)
44. 福澤純、小山聡、長谷部直幸、菊池健次郎、矢尾尚之、板部洋之、大谷克城、若宮伸隆:(シンポジウム11「動脈硬化研究におけるバイオインフォマティクスの応用」)バイオインフォマティクスを応用した新規スカベンジャー受容体の発見、第38回日本動脈硬化学会総会(2006年7月、東

京)

45. **Fukuzawa J**, Hasebe N, Kikuchi K. Antihypertensive drugs and cardiac hypertrophy. (Symposium 7: Development and regression of cardiac hypertrophy) 2nd World Congress of International Academy of Cardiovascular Science (July 2006, Sapporo)
46. 櫻木均、**福澤純**、小山聡、矢尾尚之、藤野貴行、大崎純三、羽根田俊、西平順、長谷部直幸、菊池健次郎: Neutralizing antibody against macrophage migration inhibitory factor (MIF) inhibits ischemia-induced angiogenesis. 第70回日本循環器学会学術総会(2006年3月、名古屋)

You might find the additional information useful.

This article plus 46 articles, 24 of which you can access free at:

<http://ajp.physiology.org/cgi/content/full/290/2/H377#full>.

Related information and services including high-resolution figures, can be found at:

<http://ajp.physiology.org/cgi/content/full/290/2/H377>

Additional material and information about *AJP - Heart and Circulatory Physiology* can be found at:

<http://www.ajp.org/journal/ahc>

This information is current as of June 16, 2006.