

血管不全の病態と治療に関する臨床的ならびに基礎的研究

《研究の概要》

我々は動脈硬化進展にかかわる血管内皮障害、血管平滑筋機能障害、血管壁代謝異常などの病態を統合した「血管不全」という新たな概念を提唱した。血管不全は危険因子を有するだけの早期の状態から、不安定プラークや血管石灰化といった末期動脈硬化までの広い範囲の病態を包括する概念であるが、病態の詳細や分子機構など未知の部分も多い。本研究事業では3名の共同研究者が相互に連携しながら、血管不全の未知の病態、治療に関する基礎研究および臨床研究を多角的に行った。本研究の結果以下の知見を得た。1)血管不全時の内皮バリアー機能調節機構における Claudin と Rab の意義が明らかとなった。2)GLP-1 受容体が参加ストレス抑制を介してアポトーシスを改善することから血管不全の治療ターゲットとなり得る可能性が示唆された。3) SIRT2 がアンジオテンシンⅡシグナルの抑制を有して動脈硬化を抑制することがわかった。4)これまでは単なる支持組織にすぎないと考えられてきた血管周囲脂肪組織が、血管機能やリモデリングに影響を及ぼすことが示唆され、冠動脈周囲脂肪組織における慢性炎症状態が冠動脈硬化と血管不全の病態生理に関与していること、そしてこうした慢性炎症が惹起される機序が明らかとなった。これらの研究成果は今後血管不全のバイオマーカーや治療法の開発に役立つと期待される。5)冠血管形成術後の傷害血管の生理的修復に必須である再内皮化に、骨髄由来の EPC が重要な役割を持つことが明らかとなり、薬剤溶出性ステントでは EPC の動員が抑えられるために血管修復が遅延し、急性期には抑えられていた炎症反応が遠隔期に再燃し得ることが示唆された。6) NO センサーカテーテルが将来血管不全の病態把握に有力なモダリティとなり得ると考えられた。

血管不全においては、より早期の段階での介入により心血管イベント発症を予防することが重要であり、本研究の結果が新たな血管不全診断法の確立、血管不全治療法の開発へとつながっていくことに期待したい。

井上 晃男	獨協医科大学 心臓・血管内科教授	冠血管形成術後の傷害血管修復機転の解明
佐田 政隆	徳島大学医学部 循環器内科教授	血管不全における血管外周囲組織の細胞性状、遺伝子発現の検討
野出 孝一	佐賀大学医学部 循環器内科教授	血管不全における細胞バリアー機能調節の分子機構の解明

研究報告

I 研究目的

生活習慣病、メタボリックシンドローム症例の臓器障害は、血管機能障害を基盤とすることが多い。従来血管障害において内皮機能のみが注目されてきた。しかし、最近の研究では、血管障害は内皮ばかりでなく中膜平滑筋や血管外膜などに波及することがわかっている。我々は、血管全体を一体としてとらえその機能不全を「血管不全」と名付けた。本研究においては、血管不全の病態解明を行い、治療戦略を検討する。われわれの提唱した「血管不全」の概念は現在世界的に受け入れられつつある。本研究では、基礎的検討、特に、血管不全における内皮細胞バリアー機能調節の分子機構の解明、冠血管形成術後の再狭窄の機序や粥状動脈硬化の分子機序、特に血管周囲組織に認められる細胞の性状や遺伝子発現を検討する。また、その過程における外膜における血管新生を最新のイメージング技術を用いて観察する方法を検討する。さらに肥満状態での血管外周囲脂肪組織における遺伝子発現、細胞浸潤を探索するとともに血清や手術標本といった臨床症例、臨床材料を用いて血管不全の予知因子の開発の手掛かりを探る。また冠血管形成術による傷害後の修復過程で、骨髄由来血管内皮前駆細胞の分化による再生内皮の機能が重要であることが示唆されている。冠血管形成術後の骨髄由来血管内皮前駆細胞の動員と傷害血管の修復過程との関係を検討し、特に薬剤溶出性ステントの問題点を明らかにする。

本研究では、血管不全の病態を基礎的ならびに臨床的に検討し、血管不全の評価技術の確立ならびに血管不全を標的とした介入手段の開発を目指す。

II 研究計画および材料と方法

1 血管不全における細胞バリアー機能調節の分子機構の解明(野出)

はじめに、血管不全における内皮バリアー機能調節機構を Claudin 蛋白に注目して検討した。特に血管不全を惹起する液性因子・機械的傷害の影響を解析した。Claudin 局在ならびにその Rab による調節機構、血管不全惹起因子による Claudin 局在ならびに内皮細胞バリアー機能への影響、不全血管における Rab の発現ならびに Claudin の局在に関して検討を行った。次に GLP-1 アナログであるリラグルチドに心筋保護作用、血圧低下作用が報告されていることから、リラグルチドの血管不全に対する効果を検討した。血管内皮細胞におけるリラグルチドの抗酸化・抗炎症作用の解明を目的に、ヒト臍帯静脈内皮細胞に TNF

α を投与し、リラグルチドの効果発現の機序を生化学的手法で解析した。最後に新規の動脈硬化発症・進展機構を明らかにするために、血管細胞及び免疫細胞に発現し細胞機能制御に関与する、クラス III ヒストン脱アセチル化酵素 SIRT2 に着目した。クラス III ヒストン脱アセチル化酵素である SIRT には、SIRT1-7 の 7 種のアイソフォームが存在する。内皮細胞、血管平滑筋細胞及び動脈硬化病変における SIRT の発現を確認し、内皮細胞遊走や平滑筋細胞の細胞死への SIRT の関与が報告されていることから、血管細胞 SIRT の動脈硬化への関与が示唆される。本研究では SIRT ファミリーのうち特に SIRT2 に着目し、その血管細胞及び免疫細胞の生存・細胞死・炎症調節における役割を検討した。

2 血管不全における血管外周囲組織の細胞性状、遺伝子発現の検討(佐田)

まず血管のホメオスターシス維持と病変形成過程における、血管周囲脂肪組織の役割について検討した。痩せたマウスの血管外膜周囲脂肪組織を、残した場合と除去した場合で、血管傷害を加えて病変形成の程度を比較検討した。また、痩せたマウスならびに肥満したマウスの皮下脂肪ならびに内臓脂肪を血管周囲に移植して、内腔傷害後の病変形成に及ぼす影響を検討した。次いで動脈硬化病変のために冠動脈バイパス手術(CABG)を行う患者の冠動脈周囲脂肪組織を採取し、脂肪組織における炎症状態と冠動脈病変の関連性について検討を行った。待機的開胸手術時に、書面による同意が得られた冠動脈疾患患者 38 名、非冠動脈疾患患者 40 例の心臓周囲ならびに皮下脂肪を採取した。心臓周囲脂肪組織量は、64 列 CT スキャンスライスでの脂肪組織の面積を積算して算出した。皮下脂肪と内臓脂肪量は臍の高さの CT 像から算出した。CD68、CD11c、ならびに CD206 陽性細胞は免疫染色像からカウントした。サイトカインとアディポサイトカインの発現量は、定量的リアルタイム PCR によって定量化した。最後に、循環器疾患で入院した患者において、冠状静脈洞とバルサルバ洞で採血し、各種サイトカイン、炎症惹起因子のスクリーニングを行った。次に、臨床研究において明らかになった「冠動脈疾患における HMGB1 上昇」の意義を基礎的研究で検討した。In vitro において、HMGB1 と CpG-ODN (CpG モチーフを含む短鎖の合成オリゴデオキシヌクレオチド)を用いて、マクロファージの活性化作用を調べた。また、HMGB1 と CpG-ODN の受容体と考えられる TLR9 の欠損マウスに wire を用いた血管傷害を加えて、炎症、病変形成の程度を野生型マウスと比較した。また、骨髄移植を行い、HMGB1/TLR9 経路が慢性炎症を惹起する機序の解明に取り組んだ。

3 冠血管形成術後の傷害血管修復機転の解明(井上)

血管不全の病態解明へのアプローチとして、冠動脈ステント術後の傷害血管の修復過程に着目した検討を行った。特に、薬剤溶出性ステント(DES)における血管修復遅延過程を明らかにした。まず、幹細胞の血管内皮様細胞および血管平滑筋様細胞への分化に対する薬剤による抑制効果を、DES に用いられる薬剤であるシロリムス、ゾタロリムス、エベロリムスの 3 薬で比較した。健常人から採取した末梢血幹細胞を、VEGF を含む内皮メディウムおよび PDGF を含む平滑筋メディウム上で培養した。1 週間の培養で幹細胞の CD31 陽性血管内皮様細胞、 α -SMA 陽性血管平滑筋様細胞への分化を観察、培養時にシロリムス、ゾタロリムス、エベロリムスの 3 薬を添加した際の血管内皮様細胞、血管平滑筋様細胞への分化の抑制度を定量評価した。次に冠動脈ステント術施行例で術前、術後 7 日目に患者の末

稍血を採取し、骨髓由来血管内皮前駆細胞 (EPC: CD34+/CD133+/CD45low 細胞) 数をフローサイトメトリーで測定し、その変化をベアメタルステント (BMS) および第二世代の DES であるゾタロリムス溶出性ステント (ZES)、エベロリムス溶出性ステント (EES) の各ステント間で比較した。ステント術後遠隔期に光干渉断層法 (OCT) によりステントストラット表面の内膜被覆を観察し、各ステント間で比較した。ステント術後遠隔期に再狭窄を来さなかった症例でルミネックスマイクロレイシステムを用いて各種炎症マーカーを測定し、BMS と DES とで比較した。また、アテレクトミー (DCA) で切除後保存されていたステント再狭窄病変の免疫組織学的検討や、ステント後の剖検例でステント移植部位の病理組織学的検討を行った。最後に、NO センサーカテーテルの開発が進み、上腕動脈内留置により臨床例での血管内 NO 動態の観察を実施した。NO センサーカテーテルは NO 透過膜が電極にコーティングされたセンサーが先端に設置されており、NO の濃度変化に応じて電位の変化が感知できる仕組みになっている。橈骨動脈アプローチにてバルーン付ワイヤーガイド下に本カテーテルを右上腕動脈に留置し、バルーン拡張によりカテーテル先端より近位部で血流を 5 分間遮断、さらに遮断解除 2 分後までの NO 動態を観察した。

III 研究成果

1 血管不全における細胞バリアー機能調節の分子機構の解明 (野出)

血管不全時の内皮バリアー機能調節機構における Claudin と Rab の意義が明らかとなった。TNF α 投与により上昇した活性酵素が、リラグルチドを投与することにより低下した。リラグルチド投与により、酸化ストレスの主な源である NADPH oxidase の上昇が抑制され、抗酸化酵素である SOD-2、カタラーゼ、GPx などが増加した。また、PKC α は TNF α 投与数分以内に細胞膜上へ translocation したが、リラグルチドはそれを抑制した。さらにリラグルチドは NF κ B 活性を抑制し、その上流である IKK α/β のリン酸化をも抑制した。加えてリラグルチドは TNF α 誘導性の PTX3 の発現を低下させ、アポトーシスを減少させた。リラグルチドは PKC α の活性を抑制し、NADPH oxidase の活性を抑制し、酸化ストレスを減少させた。また、NF κ B シグナリングを抑制し、最終的に内皮細胞の炎症やアポトーシスを減少せしめると考えられた。結論としてリラグルチドは血管内皮細胞において、酸化酵素の抑制、抗酸化酵素の上昇、NF κ B の抑制及び炎症マーカーやアポトーシスの抑制など、抗酸化作用と抗炎症作用を有することが明らかとなった。血管内皮細胞において SIRT2 がアンジオテンシン II による細胞骨格再構築を介した細胞遊走、機械的進展による細胞骨格再構築、アンジオテンシン II による血管内膜肥厚に関与することが明らかとなった。したがって、血管細胞において、SIRT2 はアンジオテンシン II のシグナル伝達分子であると考えられ、SIRT2 の薬理的・遺伝学的機能抑制がアンジオテンシン II シグナルの抑制を介して動脈硬化を抑制する可能性が示唆された。次いで動脈硬化に重要な役割を果たす内皮細胞生存・細胞死、血管平滑筋細胞の増殖・遊走、免疫細胞 (マクロファージ・T リンパ球) 活性化への SIRT2 の関与を遺伝子導入による機能獲得、遺伝子ノックダウンによる機能喪失により検討した結果、SIRT2 の遺伝子を導入した血管内皮細胞の生存率の低下が認められたことから、SIRT2 が血管内皮細胞において細胞死を促進することが示唆された。

2 血管不全における血管外周囲組織の細胞性状、遺伝子発現の検討 (佐田)

痩せたマウスにおいて大腿動脈の周囲脂肪組織を除去したところ、血管傷害後の内膜増殖が加速された。痩せた別のマウス由来の皮下脂肪を移植すると、病変形成は内因性の血管周囲脂肪組織がある場合と同程度まで抑制された。一方、太ったマウスの内臓脂肪を移植すると逆に病変形成は加速された。心臓周囲脂肪組織における炎症性サイトカインの発現は、冠動脈疾患では亢進していた。しかし皮下脂肪に関しては、冠動脈疾患患者と非冠動脈疾患患者では差がなかった。冠動脈疾患患者では、CD11c 陽性 M1 マクロファージ、CD206 陽性 M2 マクロファージともに浸潤数が増加していた。この M1/M2 の相対比は、冠動脈病変の重症度スコアである Gensini score と、有意な正の相関が認められた。冠動脈疾患患者の冠状静脈洞採血において、HMGB1 の濃度が亢進していた。特に、急性心筋梗塞、不安定狭心症患者において、健常者の 10 倍程度の上昇が認められた。次にその病態生理学的意義を明らかにするため、遺伝子欠損マウスを用いた実験を行った。wire 傷害後の血清 HMGB1 濃度は、傷害直後には上昇せず、4 日目に高値となった。抗 HMGB1 中和抗体は、血管傷害後の新生内膜増殖を有意に抑制した。また、傷害血管局所への HMGB1 投与は、TLR9 を刺激し、血管外膜周囲のマクロファージの浸潤と新生内膜形成を増悪することがわかった。C57BL/6 と TLR9 欠損マウスを用いて骨髄移植実験を行ったところ、骨髄由来細胞における TLR9 が新生内膜形成に重要であることが明らかとなった。また、C57BL/6 と TLR9 欠損マウスから単離した腹腔内マクロファージに対して、HMGB1 と CpG-ODN との共刺激を行ったところ、HMGB1-DNA 複合体シグナルが TLR9 を介して相乗的に炎症反応を惹起した。

3 冠血管形成術後の傷害血管修復機転の解明(井上)

ヒト末梢血幹細胞を VEGF を含む内皮メディウムおよび PDGF を含む平滑筋メディウム上で培養したところ、1 週間の培養でそれぞれ CD31 陽性血管内皮様細胞、 α -SMA 陽性血管平滑筋様細胞へと分化した。培養時にシロリムス、ゾタロリムス、エベロリムスの 3 薬を添加した (0.01, 0.1, 1 nM) ところ、コントロール (100%として) に比べ血管内皮様細胞への分化はシロリムス (各容量 28%, 19%, 2%)、ゾタロリムス (34%, 23%, 7%)、エベロリムス (44%, 47%, 4%) の順に抑制され、血管平滑筋様細胞への分化はシロリムス (10%, 7%, 3%)、エベロリムス (26%, 12%, 4%)、ゾタロリムス (29%, 19%, 11%) の順に抑制された。これらの結果から第一世代の DES に比べ、第二世代の DES は幹細胞の血管内皮様細胞、血管平滑筋様細胞への分化の抑制は軽度と考えられた。また本結果からは ZES に比べ EES の方が再狭窄予防、再内皮化ともに優れる可能性が示唆された。38 例で冠動脈ステント術前、術 7 日後の EPC を観察できた。7 日後の EPC 数の変化率は BMS (n=15)、ZES (n=9)、EES (n=14) の各群でそれぞれ $74 \pm 59\%$ 、 $13 \pm 55\%$ ($P < 0.05$ vs BMS)、 $1 \pm 40\%$ ($P < 0.001$ vs BMS)であった。これら 38 例中 17 例で、遠隔期に OCT によるステント表面の新生内膜被覆化が評価できた。内膜非被覆化率は BMS (n=5)、ZES (n=6)、EES (n=6) の各群でそれぞれ $2.4 \pm 4.0\%$ 、 $2.6 \pm 1.9\%$ 、 $41.6 \pm 25.6\%$ ($P < 0.001$ vs BMS)であった。さらに 7 日目の EPC 数の変化率と新生内膜非被覆化率との間には負の相関 ($R = 0.42$, $P < 0.05$)が見られた。以上の結果からステント移植後の EPC の動員がその後の傷害血管修復機転に必須である再内皮化に重要な役割を持つことが示唆された。また BMS に比べ第二世代の DES でもステント後の血管修復は障害されるが、ZES より EES の方が優れる可能性が示唆され、培養実験での検討結果とは一致をみなかった。いずれにせよ両結果から第二世代といえども DES 留置後の傷害血管の修復過程に問

題があることが明らかとなった。ステント移植後遠隔期の炎症マーカーを DES 群 54 例と BMS 群 51 例で比較すると、DES 群では BMS 群に比べ IL-6 値 ≥ 2.22 pg/mg の例が有意に多く (21 vs 4%, $p=0.003$)、IL-8 値も高値を示した (4.51 ± 2.40 vs 3.84 ± 1.34 pg/ml, $P=0.015$)。DES 群のうちシロリムス溶出性ステント (SES: $n=8$)、ZES ($n=36$)、EES ($n=21$) の比較では IL-6、IL-8 とも差はなかった。本結果から再狭窄を免れた場合でも DES の場合、BMS と比べ遠隔期に炎症反応が再燃し、それは第二世代の DES においても同様と考えられた。DCA 標本における免疫組織学的検討では、BMS 後再狭窄病変に比べ DES 後再狭窄病変では CD45 陽性 T リンパ球、CD68 陽性マクロファージの集簇が著明であり、このことから DES における遠隔期の炎症反応再燃が示唆されるとともに、BMS と DES とでは再狭窄機序が異なる可能性が考えられた。剖検例において EES 移植部位の病理組織像を観察すると、ストラット近傍の潰瘍形成に加え、マクロファージや巨細胞などの炎症細胞浸潤、巨細胞によるポリマーの貪食像、新生血管など高度な炎症性変化が認められた。本結果から、第二世代の DES である EES といえども、遠隔期に移植部位局所で炎症反応が再燃しうることが明らかとなった。NO センサーカテーテルの臨床応用は 2 例で実施できた。第 1 例目の 69 歳男性例では、バルーンによる血流遮断後一過性に NO 濃度は上昇 (53nM から最大 72nM)、前値に復した後遮断解除後再び上昇 (50nM から最大 58nM) した。本例の上腕動脈における FMD は 6.2%であった。第 2 例目は 61 歳男性例で、血流遮断から遮断解除後までの経過中 NO 濃度の変化はみられなかった (80-81 nM)。本例の FMD は 2.6%であった。以上の結果から、血管内皮機能によって虚血-反応性充血時の NO 動態が異なる可能性が示唆された。本カテーテルの有用性に関しては今後、ブタを用いた冠動脈での検討を行う予定である。

IV 考察

本研究では血管不全の病態を明らかにし、治療戦略を検討する目的で、3 名の共同研究者が相互に連携しながら、多角的に基礎研究および臨床研究を行った。その結果、血管不全時の内皮バリアー機能調節機構における Claudin と Rab の意義や、SIRT2 がアンジオテンシン II シグナルの抑制を有して動脈硬化を抑制することが明らかとなり、GLP-1 受容体が酸化ストレス抑制を介してアポトーシスを改善することから、血管不全の治療ターゲットとなり得る可能性が示唆された。また、これまでは単なる支持組織にすぎないと考えられてきた血管周囲脂肪組織が、血管機能やリモデリングに影響を及ぼすこと、特に冠動脈周囲脂肪組織における慢性炎症状態が冠動脈硬化と血管不全の病態生理に関与していること、そしてこうした慢性炎症が惹起される機序が明らかとなった。これらの研究成果は今後血管不全のバイオマーカーや治療法の開発に役立つと期待される。さらに、冠血管形成術後の傷害血管の生理的修復に必須である再内皮化に、骨髄由来の EPC が重要な役割を持つことが明らかとなり、薬剤溶出性ステントでは EPC の動員が抑えられるために血管修復が遅延し、急性期には抑えられていた炎症反応が遠隔期に再燃し得ることが示唆された。また開発が進んでいる NO センサーカテーテルは、将来血管不全の病態把握に有力なモダリティとなり得ると考えられる。

血管不全は、高血圧・糖代謝異常・脂質代謝異常などの危険因子を有するだけの早期の状態から、不安定プラークや血管石灰化といった末期動脈硬化までの広い範囲の病態を包括する概念である。動脈硬化の、より早期の段階での介入により、心血管イベント発症を

予防することの重要性から生まれた概念でもある。本研究事業の成果が血管不全の病態把握のための新規診断法の確立、新規治療法の開発への応用につながることを信じてやまない。

最後に、本研究事業に貴重なご支援を賜りました公益財団法人車両競技公益資金記念財団にこの場をお借りして深謝申し上げます。

V 研究成果の発表

- 1 Asaka M, Hirase T, Hashimoto-Komatsu A, **Node K**. Rab5a-mediated localization of claudin-1 is regulated by proteasomes in endothelial cells. **Am J Physiol Cell Physiol** 300: C87-C96, 2011
- 2 Hashimoto-Komatsu A, Hirase T, Asaka M, **Node K**. Angiotensin II induces microtubule reorganization mediated by a deacetylase SIRT2 endothelial cells. **Hypertens Res** 34: 949-956, 2011
- 3 Shiraki A, Oyama J, Komoda H, Asaka M, Komatsu A, Sakuma M, Kodama K, Sakamoto Y, Kotooka N, Hirase T, **Node K**. The glucagon-like peptide 1 analog liraglutide reduces TNF- α -induced oxidative stress and inflammation in endothelial cells. **Atherosclerosis** 221: 375-382, 2012
- 4 Yagi S, Akaike M, Aihara K, Ishikawa K, Iwase T, Ikeda Y, Soeki T, Yoshida S, Sumitomo-Ueda Y, Matsumoto T, **Sata M**. eNOS-independent protective action of statin against angiotensin II-induced atrial remodeling via reduced oxidant injury. **Hypertension** 55: 918-923. 2010
- 5 Iwata H, **Sata M**, Ando J, Fujita H, Morita T, Sawaki D, Takahashi M, Hirata Y, Takanashi S, Tabata M, Hirata Y, Nagai R. Impact of primitive cells in intracoronary thrombi on lesion prognosis: Temporal analysis of cellular constituents of thrombotic material obtained from patients with acute coronary syndrome. **Heart** 96: 748-755, 2010
- 6 Sahara M, **Sata M**, Morita T, Nakajima T, Hirata Y, Nagai R. A phosphodiesterase-5 inhibitor vardenafil enhances angiogenesis through a protein kinase G-dependent hypoxia-inducible factor-1/vascular endothelial growth factor pathway. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 30: 1315-1324, 2010
- 7 Takaoka M, Suzuki H, Shioda S, Sekikawa K, Saito Y, Nagai R, **Sata M**. Endovascular injury induces rapid phenotypic changes in perivascular adipose tissue. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 30: 1576-1582, 2010
- 8 Higashikuni Y, Sainz J, Nakamura K, Takaoka M, Enomoto S, Iwata H, Sahara M, Tanaka K, Koibuchi N, Ito S, Kusuhara H, Sugiyama Y, Hirata Y, Nagai N, **Sata M**. The ATP-binding cassette transporter BCRP1/ABCG2 plays a pivotal role in cardiac repair after myocardial infarction via modulation of microvascular endothelial cell survival and function. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 30: 2128-2135, 2010

- 9 Iwata H, Manabe I, Fujiu K, Yamamoto T, Takeda N, Eguchi K, Furuya A, Kuro-o M, **Sata M**, Nagai R. Bone marrow-derived cells contribute to vascular inflammation but do not differentiate into smooth muscle cell lineages. **Circulation** 22: 2048-2057, 2010
- 10 Kusunose K, Yamada H, Nishio S, Mizuguchi Y, Choraku M, Maeda Y, Hosokawa S, Yamazaki N, Tomita N, Niki T, Yamaguchi K, Koshihara K, Soeki T, Wakatsuki T, Akaike M, **Sata M**. Validation of longitudinal peak systolic strain by speckle tracking echocardiography with visual assessment and myocardial perfusion SPECT in patients with regional asynergy. **Circ J** 75: 141-147, 2011
- 11 Yagi S, Akaike M, Aihara KI, Iwase T, Yoshida S, Sumitomo-Ueda Y, Ikeda Y, Ishikawa K, Matsumoto T, **Sata M**. High plasma aldosterone concentration is a novel risk factor of cognitive impairment in patients with hypertension. **Hypertens Res** 34: 74-78, 2011
- 12 Tanaka K, Nagata D, Hirata Y, Tabata Y, Nagai R, **Sata M**. Augmented angiogenesis in adventitia promotes growth of atherosclerotic plaque in apolipoprotein E-deficient mice. **Atherosclerosis**. 215: 366-373, 2011
- 13 Yagi S, Akaike M, Iwase T, Kusunose K, Niki T, Yamaguchi K, Koshihara K, Taketani Y, Tomita N, Yamada H, Soeki T, Wakatsuki T, **Sata M**. Acute hemodynamic effects of adaptive servo ventilation in patients with pulmonary hypertension. **Int J Cardiol** 148: 125-127, 2011
- 14 Ichioka M, Suganami T, Tsuda N, Shirakawa I, Hirata Y, Satoh-Asahara N, Shimoda Y, Tanaka M, Kim-Saijo M, Miyamoto Y, Kamei Y, **Sata M**, Ogawa Y. Increased expression of macrophage-inducible C-type lectin in adipose tissue of obese mice and humans. **Diabetes** 60: 819-826, 2011
- 15 Hirata Y, Kurobe H, Akaike M, Chikugo F, Hori T, Bando Y, Nishio C, Higashida M, Nakaya Y, Kitagawa T, **Sata M**. Enhanced inflammation in epicardial fat in patients with coronary artery disease. **Int Heart J** 52: 139-142, 2011
- 16 Yagi S, Akaike M, Aihara KI, Iwase T, Ishikawa K, Yoshida S, Sumitomo-Ueda Y, Kusunose K, Niki T, Yamaguchi K, Koshihara K, Taketani Y, Tomita N, Yamada H, Soeki T, Wakatsuki T, Matsumoto T, **Sata M**. Effect of low-dose (1 mg/day) pitavastatin on left ventricular diastolic function and albuminuria in patients with hyperlipidemia. **Am J Cardiol** 107: 1644-1649, 2011
- 17 Hirata Y, Tabata M, Kurobe H, Motoki T, Akaike M, Nishio C, Higashida M, Mikasa H, Nakaya Y, Takanashi S, Igarashi T, Kitagawa T, **Sata M**. Coronary atherosclerosis is associated with macrophage polarization in epicardial adipose tissue. **J Am Coll Cardiol** 58: 248-255, 2011
- 18 Niki T, Wakatsuki T, Yamaguchi K, Kusunose K, Koshihara K, Yagi S, Taketani Y, Iwase T, Tomita N, Yamada H, Soeki T, Akaike M, **Sata M**. Comparison of chronic-stage histopathological findings among 3 coronary stents implanted in the same patient. **Int J Cardiol** 150: e25-e27, 2011

- 19 Higashikuni Y, Sainz J, Nakamura K, Takaoka M, Enomoto S, Hiroshi I, Kimie T, Sahara M, Hirata Y, Nagai R, **Sata M**. The ATP-binding cassette transporter ABCG2 protects against pressure overload-induced cardiac hypertrophy and heart failure by promoting angiogenesis and antioxidant response. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 32: 654-661, 2012
- 20 Watanabe Y, Nakamura T, Ishikawa S, Fujisaka S, Usui I, Tsuneyama K, Ichihara Y, Wada T, Hirata Y, Suganami T, Izaki H, Akira S, Miyake K, Kanayama H, Shimabukuro M, **Sata M**, Sasaoka T, Ogawa Y, Tobe K, Takatsu K, Nagai Y. The Radioprotective 105/MD-1 complex contributes to diet-induced obesity and adipose tissue inflammation. **Diabetes** 61: 1199-209, 2012
- 21 Dagvasumberel M, Shimabukuro M, Nishiuchi T, Ueno J, Takao S, Fukuda D, Hirata Y, Kurobe H, Soeki T, Iwase T, Kusunose K, Niki T, Yamaguchi K, Taketani Y, Yagi S, Tomita N, Yamada H, Wakatsuki T, Harada M, Kitagawa T, **Sata M**. Gender disparities in the association between epicardial adipose tissue volume and coronary atherosclerosis: A 3-dimensional cardiac computed tomography imaging study in Japanese subjects. **Cardiovasc Diabetol** 11: 106. 2012
- 22 Minami T, Kuwahara K, Nakagawa Y, Takaoka M, Kinoshita H, Nakao K, Kuwabara Y, Yamada Y, Yamada C, Shibata J, Usami S, Yasuno S, Nishikimi T, Ueshima K, **Sata M**, Nakano H, Seno T, Kawahito Y, Sobue K, Kimura A, Nagai R, Nakao K. Reciprocal expression of MRTF-A and myocardin is crucial for pathological vascular remodelling in mice. **EMBO J** 31: 4428-4440, 2012
- 23 Ise T, Fujioka K, Iwase T, Hotchi J, Akaike M, **Sata M**. Ulcer-like projection caused by a penetrating branch to the bronchial artery. **J Am Coll Cardiol** 2013; 61: e147
- 24 Tian Z, Miyata K, Tazume H, Sakauguchi H, Kadomatsu T, Horio E, Takahashi O, Komohara Y, Araki K, Hirata Y, Tabata M, Takanashi S, Takeya M, Hao H, Shimabukuro M, **Sata M**, Kawasuji M, Oike Y. Perivascular adipose tissue-secreted angiopoietin-like protein2 (Angptl2) accelerates neointimal hyperplasia after endovascular injury. **J Mol Cell Cardiol** 57:1-12. 2013
- 25 Kusunose K, Yamada H, Nishio S, Tomita N, Niki T, Yamaguchi K, Taketani Y, Iwase T, Soeki T, Wakatsuki T, **Sata M**. The Interval from the Onset of Transmitral Flow to Mitral Annular Velocity Obtained Simultaneously by Dual Doppler Echocardiography is a Marker of Left Ventricular Filling Pressure. **JACC Cardiovasc Imaging**. (in press)
- 26 Shimabukuro M, Hirata Y, Tabata M, Dagvasumberel M, Sato H, Kurobe H, Fukuda D, Soeki T, Kitagawa T, Takanashi S, **Sata M**. Epicardial adipose tissue volume and adipocytokine imbalance are strongly linked to human coronary atherosclerosis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** (in press)
- 27 **Inoue T**, Croce K, Morooka T, Sakuma M, **Node K**, Simon DI. Vascular inflammation and repair: implication for reendothelialization, restenosis, and stent thrombosis. **J Am Coll Cardiol Intv** 4: 1057-1066, 2011

- 28 Abe S, Yoneda S, Kanaya T, Oda K, Nishino S, Kageyama M, Taguchi I, Masawa N, **Inoue T**. Pathological features of in-stent restenosis after sirolimus-eluting stent vs. bare metal stent placement. **Cardiovasc Pathol** 21: e19-e22, 2012
- 29 Yoneda S, Abe S, Taguchi I, Masawa N, Inoue K, **Inoue T**. Inflammation and impaired wound healing after zotarolimus-eluting stent implantation. **Cardiovasc Pathol** 21: 511-534, 2012
- 30 Taguchi I, Yoneda S, Abe S, Toyoda S, Nasuno T, Nishino S, Kageyama M, Tokura M, Ogawa M, **Node K, Inoue T**. The late phase inflammatory response after drug-eluting stent implantation. **Heart Vessels** 2013 [Epub ahead of print]
- 31 Yoneda S, Abe S, Kanaya T, Oda K, Nishino S, Kageyama M, Taguchi I, Masawa N, **Inoue T**. Late phase inflammatory response as a feature of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation. **Coron Artery Dis** (in press)