

平成 14 年度～平成 15 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 14570629

アンジオテンシン II 受容体とサイトカイン受容体間
情報伝達調節の新規メカニズム

アンジオテンシン II 受容体とサイトカイン受容体間
(研究課題番号 14570629)
情報伝達調節の新規メカニズム

平成 14 年度～平成 15 年度科学研究費補助金
基盤研究(C)(2)研究成果報告書

研究代表者 福澤 純
(旭川医科大学医学部 助手)

平成16年5月

研究代表者 福澤 純
(旭川医科大学医学部 助手)

平成 14 年度～平成 15 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 14570629

研究課題

アンジオテンシン II 受容体とサイトカイン受容体間

情報伝達調節の新規メカニズム

**Constitutive Subthreshold Signal by Local Renin-Angiotensin System
Facilitates the Cardiotrophin-1-Induced Strong Activation of
JAK/STAT Signaling Pathway and Cardiomyocyte Hypertrophy**

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】		6-16
研究組織		17
交付決定額		17
研究発表リスト		18
学会誌等	13編	18-19
口頭発表	42編	19-22
出版物	4編	22
研究成果による工業所有権の出願・取得状況	0編	22
原著別刷の掲載 (4欧文誌、10和文誌)		23-66

はしがき

アンジオテンシンIIは、内因性昇圧物質の代表として知られているが、そのほかに心血管組織において細胞の増殖、肥大などの作用を発揮することが示されるようになった。近年、レニン・アンジオテンシン系が局所組織にも検出されるようになり、アンジオテンシンII産生は血中以外にも組織局所でも行われている可能性が示唆されている。

また、その後、インターロイキン-6系サイトカインを中心にホルモン以外にも上記の作用を有することが報告されている。

研究代表者は以前にインターロイキン-6系サイトカインであるカルディオトロフィン-1 (CT-1)が培養心筋細胞においてSTAT3をチロシンリン酸化(活性化)させ、アンジオテンシノーゼンのプロモータおよび転写活性を促進し、その発現増加を介してレニン・アンジオテンシン系を活性化させること、および、CT-1誘発性心肥大がアンジオテンシンII受容体拮抗薬の前投与により抑制されることを報告した。(Fukuzawa J, et al. *Hypertension* 37, 2000)しかし、培養液中にアンジオテンシンIIが増加していることを示すことはできなかった。

この報告の結果を説明するための研究が必要と考え、両者のリガンドの受容体が相互作用を介して新しい作用を有する可能性について検討した。

本研究は、このような背景のもとに平成14、15年度の2年間にわたる日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究(C)(2)の援助を受けて行われた。

この研究報告書は平成14、15年度の2年間にわたる『アンジオテンシンII受容体とサイトカイン受容体間情報伝達調節の新規メカニズム』(研究課題番号14570629)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本立ての仕事を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16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】

レニン-アンジオテンシン系(RAS)抑制による心不全治療効果機序の解明が慢性心不全に対する効果的な治療法を確立する可能性

重症心不全は罹患率の増加や予後の悪さ(1年生存率 50%未満)からその対策が求められている。日本では血行力学的機序や生理活性物質などによる心肥大がその主因で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の有効性が各種大規模臨床試験で示されている。

サイトカイン受容体刺激による心肥大形成に AngII 受容体が関与している

申請者は心肥大作用を有する G 蛋白質共役型受容体のリガンド、アンジオテンシンII(AngII)の前駆体であるアンジオテンシノーゲン(Ao)遺伝子のプロモータ領域に細胞内情報伝達分子である転写因子 STAT3 に対する応答部位が存在することを見出し、同じく心肥大を誘発する G 蛋白質非共役型受容体のリガンド、カルディオトロフィン-1(CT-1)が培養心筋細胞において STAT3 をチロシンリン酸化(活性化)させ、Ao のプロモータおよび転写活性を促進し、Ao の発現増加を介して RAS を活性化させること、および、CT-1 誘発性心肥大が AngII 受容体拮抗薬(ARB)の前投与により抑制されることを報告した。(Fukuzawa J, et al. *Hypertension* 37, 2000)

AngII が従来知られていた以外の機序により、低濃度で他の受容体からの情報伝達を修飾して心肥大を調節している可能性

しかし、上記の結果からの予想とは異なり、CT-1 刺激を受けた培養心筋細胞における培養液中の AngII 濃度の増加は心肥大を誘発するためには十分ではなかった。このことは、CT-1 による RAS の活性化は(1)AngII が単独で本来の作用を発現する程度ではない事を、また、(2)その濃度で他のリガンド(CT-1)-(サイトカイン)受容体間作用の調節を介して作用発現している可能性を示している。

【本研究の目的:本研究により解明をめざす事項】

本研究の目的は上記両受容体刺激による情報伝達調節の相互作用(クロストーク)の新しい機序を解明することである。単独ではある情報伝達系の活性化を引き起こさない程度(閾値下)の弱い AngII 刺激が、他の受容体の刺激によって引き起こされる情報伝達系、特に JAK/STAT 系(JAK は STAT を活性化するリン酸化酵素)の活性化に重要な役割を果たしている可能性を示し、各受容体間の相互作用に関わる新しい情報伝達調節機構の存在と機序を解明することである。

【本研究の成果】

1. 受容体レベルで AngII を阻害し(アンジオテンシンII受容体拮抗薬RNH-6270による前処置)、CT-1を投与した際に STAT3 活性化が無処置群と比較し抑制された。
2. リガンドレベルで AngII を抑制し(アンジオテンシノーゼンに対するアンチセンス処置と培養液交換後にアンジオテンシン変換酵素阻害薬テモカプリルの活性体であるテモカプリラート前処置を行う)、CT-1を投与した際に STAT3 活性化が無処置群と比較して抑制された。
3. リガンドレベルでの AngII の抑制処置を行い、閾値下濃度の外因性 AngII を前投与し CT-1 による STAT3 の活性化が回復することを示した。(AngII 抑制下での外因性 AngII の STAT3 活性化の濃度依存性を検討し、「閾値」を決定した後に施行した。)
4. カベオラドメインの機能的阻害(filipin の投与)を行うと CT-1 による STAT3 の活性化が抑制された。また、filipin を除去した際の(filipin の効果は可逆的であると報告されている)にはその抑制が解除された。
5. 上記、それぞれの条件下での心筋肥大の程度を比較した。CT-1による心肥大は(1)RNH-6270、(2)テモカプリラート+アンジオテンシノーゼンのアンチセンス処置、(3)filipin の投与によりそれぞれ抑制された。カベオラと AngII 受容体および gp130 の会合を免疫沈降法およびウェスタンブロット法により確認した。

Background

- Cardiostrophin-1, an interleukin-6–related cytokine, stimulates the Janus kinase/signal transducers and activators of transcription (JAK/STAT) pathway and induces cardiac myocyte hypertrophy.
- We have demonstrate that cardiostrophin-1 induces cardiac myocyte hypertrophy in part by upregulation of a local renin-angiotensin system through the JAK/STAT pathway.
- We found that cardiostrophin-1 increased angiotensinogen (Ao) mRNA expression in cardiac myocytes via STAT3 activation.
- Angiotensin II (Ang II) is known to induce cardiac myocyte hypertrophy by activating the G-protein–coupled Ang II type 1 receptor. ▸
- Our results suggested that upregulation of angiotensinogen and Ang II production contribute to cardiostrophin-1–induced cardiac myocyte hypertrophy and emphasized an important interaction between G-protein–coupled and cytokine receptors.
- However, we failed to show the increased Ang II concentration in the medium by CT-1 application.

(Fukuzawa J, et al. Cardiostrophin-1 increases angiotensinogen mRNA in rat cardiac myocytes through STAT3. *Hypertension* 35:1191-6, 2000)

(1)

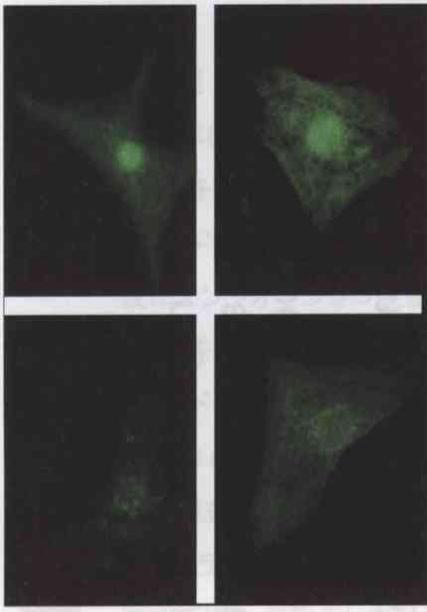
Time course (min)



(2)

pY-STAT3

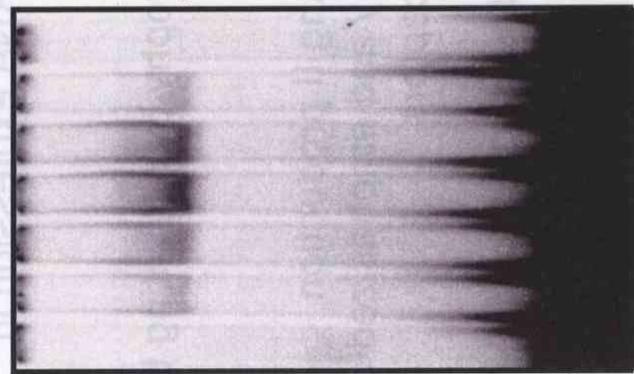
STAT3



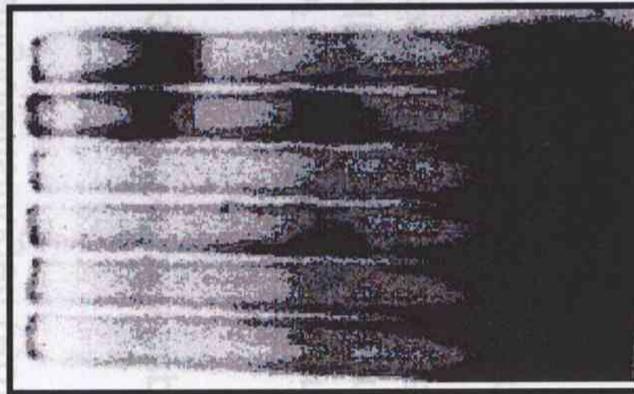
CT-1 (-)

CT-1 (+)

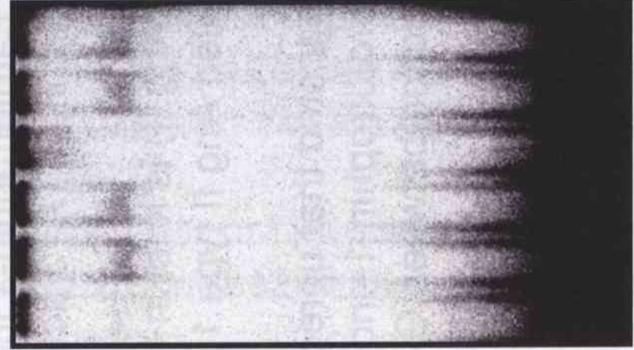
(3)



Time course (min)



Concentration dependency



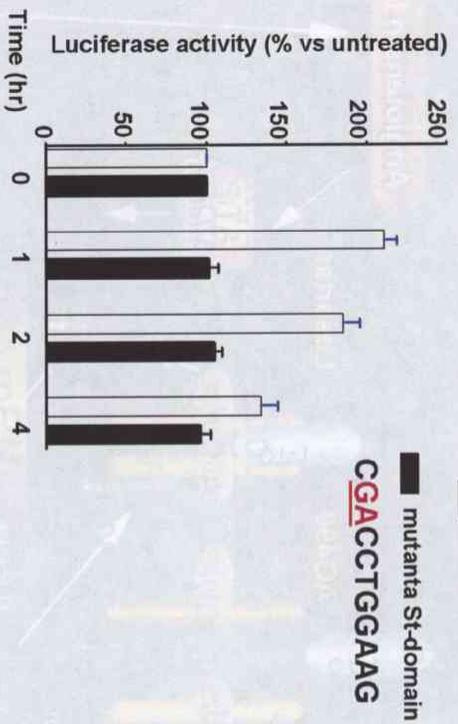
Ab

supershift

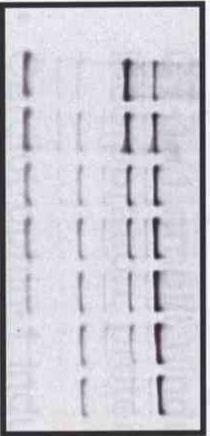
Probe: St

CT-1

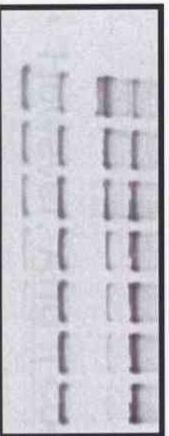
(4)



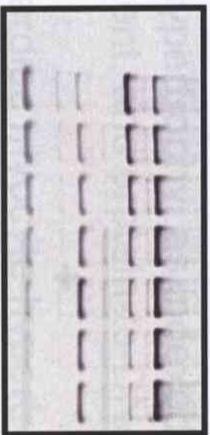
-RT Control



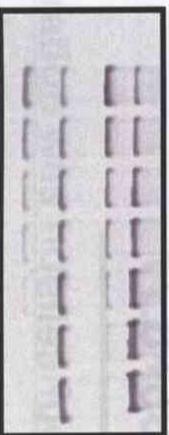
-RT Control



-RT CT-1



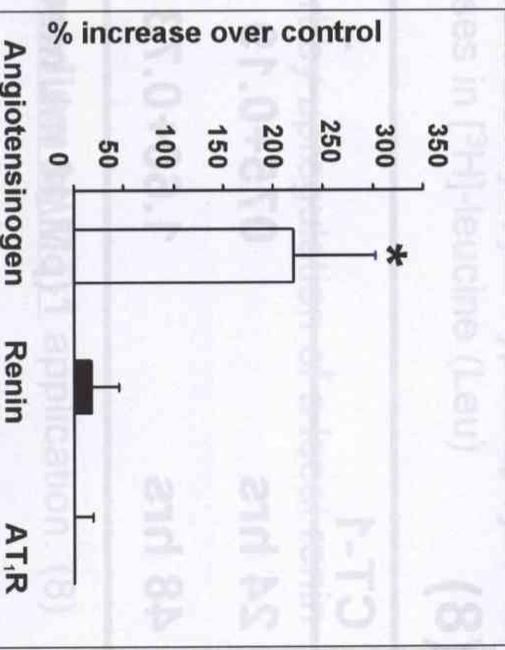
-RT CT-1



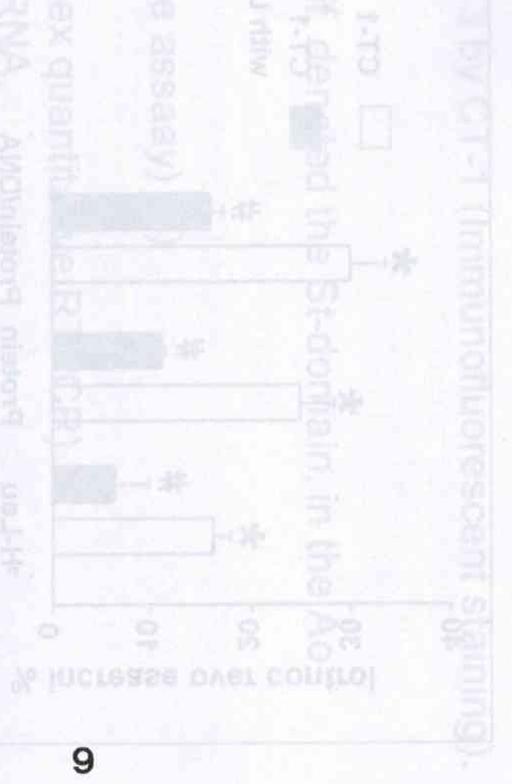
Rein
Ao

AT₁

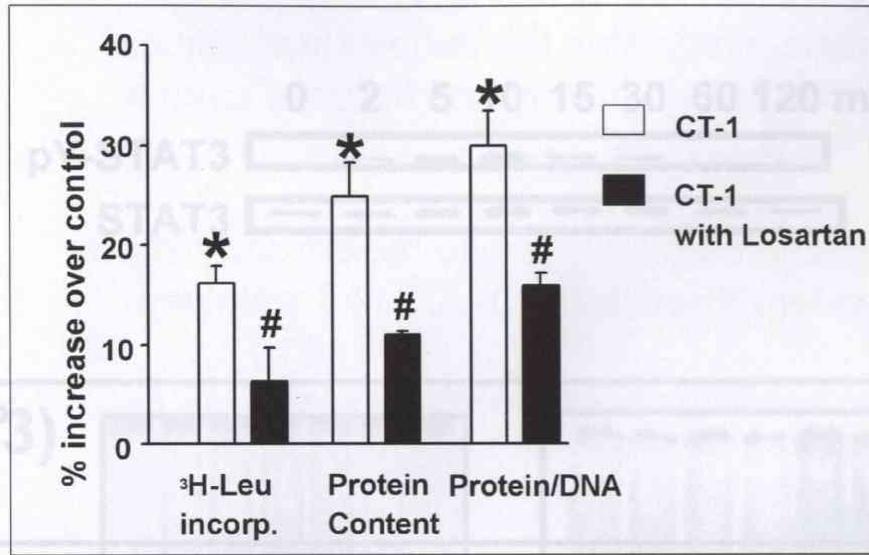
(5)



(a)

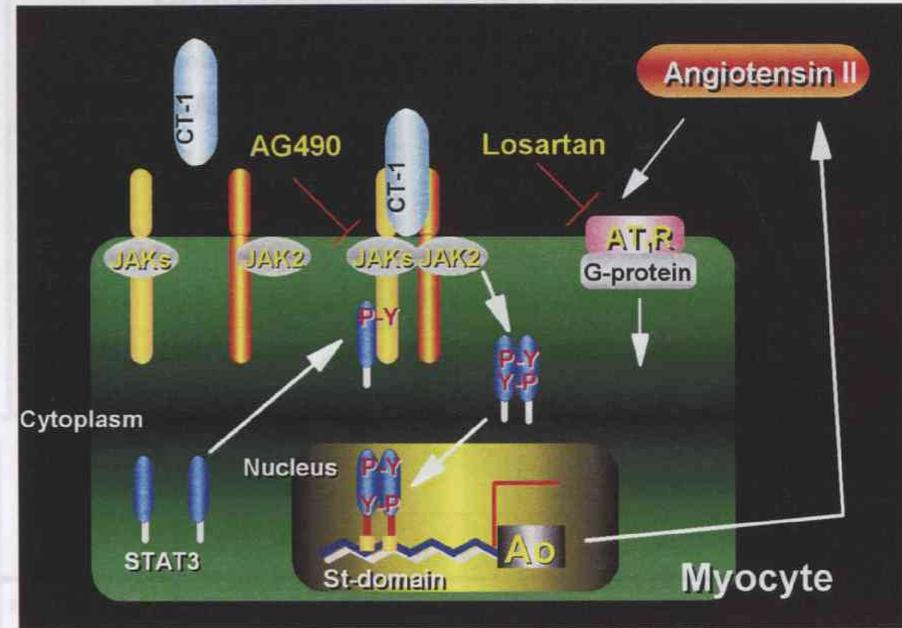


(6)



10

(7)



(8)

CT-1	-	+
24 hrs	0.75±0.19	0.76±0.24
48 hrs	1.60±0.73	1.65±0.77

(pM/10 mL medium/10x10⁶ cells)

- Tyrosine phosphorylation of STAT3 by CT-1 (Western blot analysis). (1)
- Nuclear translocation of tyrosine phosphorylated STAT3 by CT-1 (Immunofluorescent staining). (2)
- The activated STAT3 bound to a STAT responsive motif, denoted the St-domain, in the Ao gene promoter (Gel shift and supershift assays). (3)
- CT-1 upregulated Ao gene promoter activity (Luciferase assay) (4)
- CT-1 increased Ao mRNA in cardiac myocytes (Multiplex quantitative RTPCR).
quantification of renin, Ao and AT₁ receptor mRNA.
Bar graph showing percent increase in Ao, renin, and AT₁ receptor mRNA. (5)
- AT₁ receptor antagonist (losartan) inhibited CT-1–induced cardiac myocyte hypertrophy.
CT-1 (1 nmol/L) induced hypertrophy, as indexed by increases in [³H]-leucine (Leu) incorporation, protein content, and protein-to-DNA ratio. (6)
- Cardiotrophin-1 induces cardiac myocyte hypertrophy in part by upregulation of a local renin-angiotensin system through the JAK/STAT pathway. (7)
- However, Ang II concentration was not changed in the medium by CT-1 application. (8)

Purpose

To elucidate the mechanism(s) of inhibition of CT-1-induced cardiomyocyte hypertrophy by Ang II receptor blocker (ARB).

- **ARB:** RNH-6270 1 μ M (Sankyo Pharmaceutical Co., Tokyo)
- **ACEI:** Temocaprilat 10 μ M (Sankyo Pharmaceutical Co. Tokyo)
- **Anti-sense oligonucleotide:** 5'-CTGCTTACCCTTAGCT-3' (phosphorothioate modification)
- **Ab:** p-Y STAT3 (Biosource international), STAT3 (Cell signaling), Caveolin 3 (Transduction laboratories), gp130 (Upstate biotechnology), AT1R (Chemicon international)
- **Others:** Filipin (Sigma chemical)

12

Methods

- Neonatal rat cultured cardiomyocytes.
 - Western blot analysis
 - Immunoprecipitation
 - Membrane fraction
- Fukuzawa J, et al. *Hypertension* **35**:1191-6, 2000
Fukuzawa J, et al. *J Biol Chem* **277**:24889-95, 2002
Mineo C, et al. *J Biol Chem* **271**:1193-5, 1996

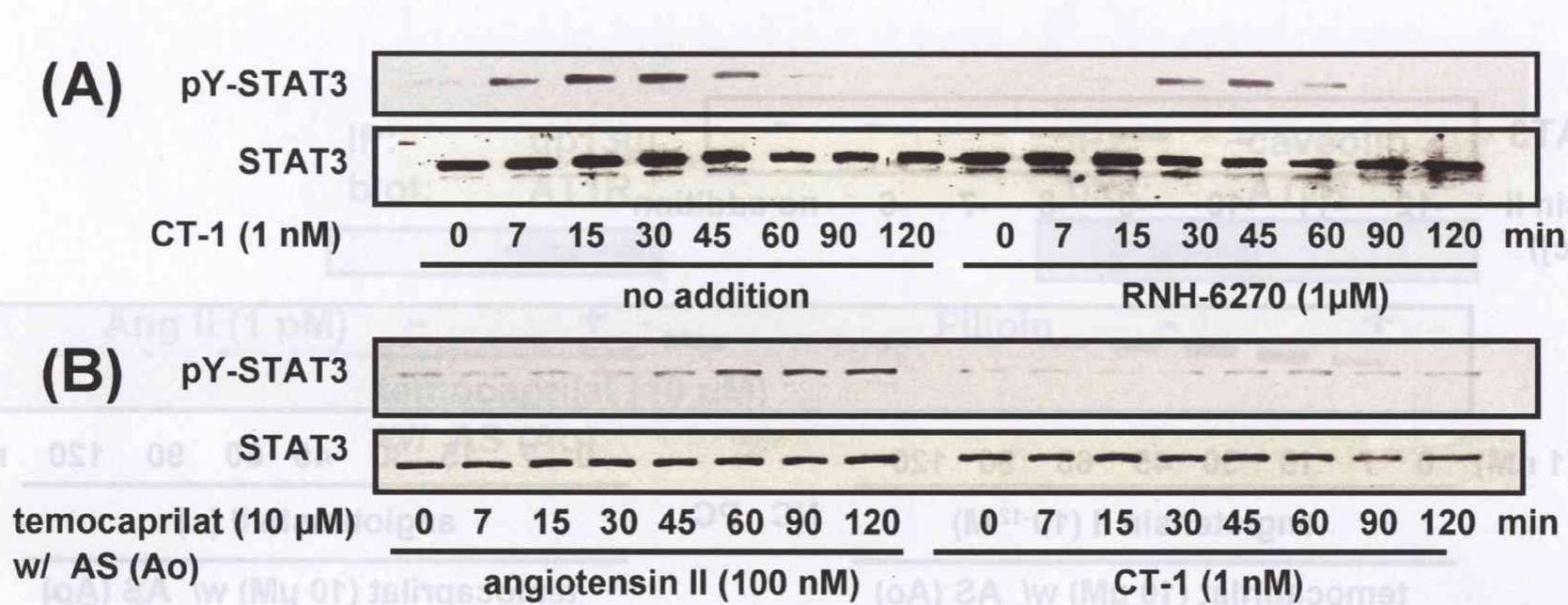


Fig. 1

Inhibition of renin-angiotensin system decreased CT-1-induced STAT3 activation

- (A) Cardiomyocytes were pretreated with RNH-6270 (1 μ M), an angiotensin II type 1 receptor blocker, followed by CT-1 (1 nM).
- (B) Cardiomyocytes were pretreated with antisense oligonucleotide for angiotensinogen and temocaprilat (10 μ M; just after changing medium) followed by angiotensin II (100 nM) or CT-1 (1 nM).

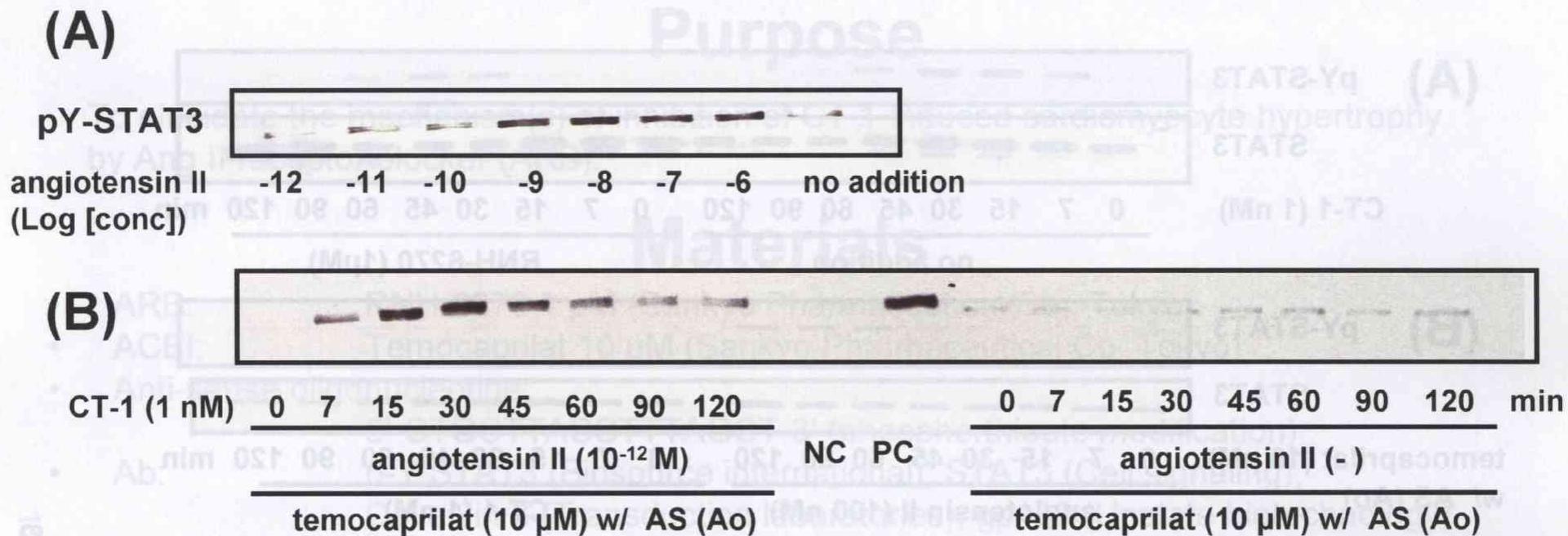


Fig. 2

Subthreshold concentration of Ang II restored CT-1-induced STAT3 activation in the cardiomyocytes treated with temocaprilat and AS for Ao

(A) One pM of Ang II did not activate STAT3 by itself.

(B) Subthreshold concentration of Ang II (1 pM) restored CT-1-induced STAT3 in the situation above described. NC: no stimulation, PC: stim w/ CT-1 w/o temocaprilat and antisense oligonucleotide for angiotensinogen.

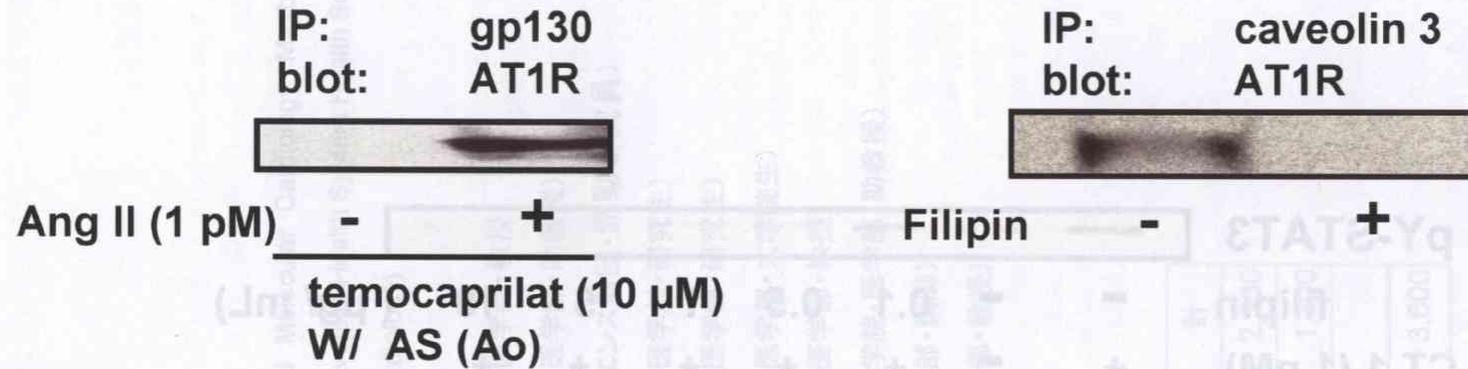


Fig. 3
Association between gp130, AT1R, and caveolin 3

- (A) Angiotensin II type 1 receptor was associated with gp130, a receptor component for CT-1, in cardiomyocytes pretreated with temocaprilat (10 μM) and antisense oligonucleotide for angiotensinogen when subthreshold concentration (1 pM) of angiotensin II was applied.
- (B) Angiotensin II type 1 receptor was associated with caveolin 3, a protein component in the caveolae. Filipin (5μg/mL) attenuated the association.

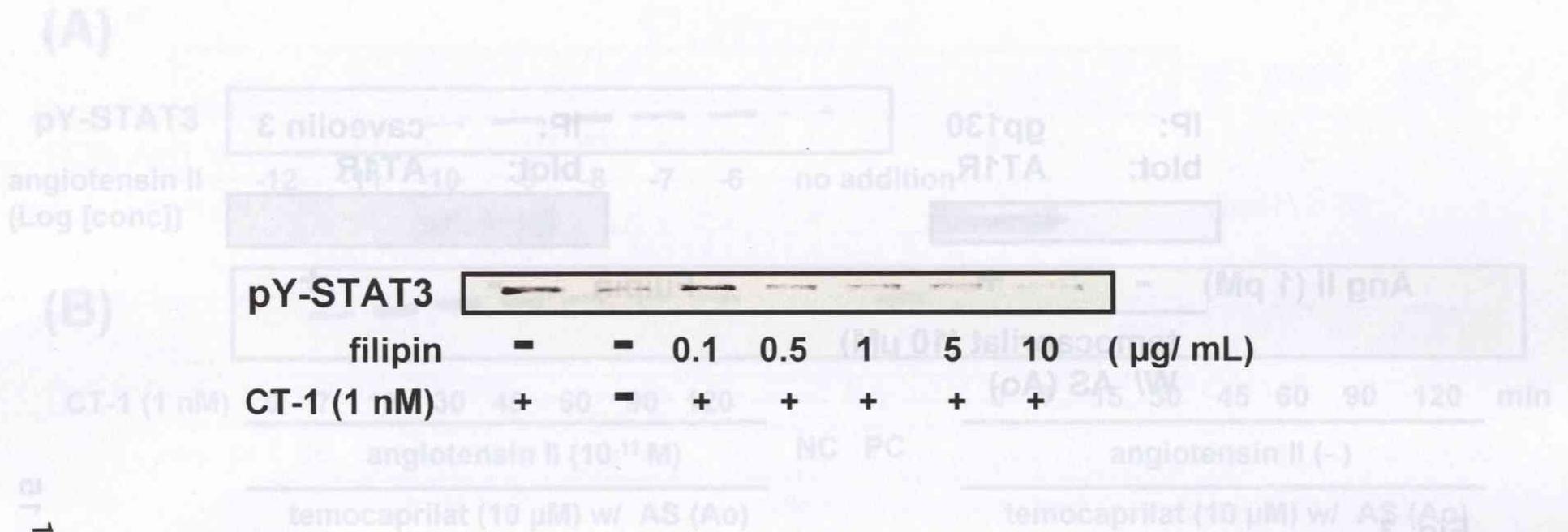


Fig. 4
Filipin reduced CT-1-induced STAT3 activation

CT-1 (1 nM)-induced STAT3 tyrosine phosphorylation was reduced by filipin in a concentration-dependent manner

研究組織

研究代表者: 福澤 純(旭川医科大学・医学部・助手)

海外

研究分担者: Kenneth Melvin Baker

(Professor of Medicine, Director Division of Molecular Cardiology, Mayborn Chair in Cardiovascular Research, The Texas A&M University Health System Health Science Center College Of Medicine Division Of Molecular Cardiology)

- 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 (ヒューマンサイエンス財団・流動研究員)
 櫻木 均 (旭川医科大学・医学部・研究生)
 矢尾 尚之 (旭川医科大学・医学部・研究生)
 Erdene Baljinnyam (旭川医科大学・医学部・大学院生)
 若宮 伸隆 (旭川医科大学・医学部・教授)
 西平 順 (北海道大学・大学院・医学部・助教授)
 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(配分額)

(金額単位:千円)

	直接経費	間接経費	合計
平成14年度	2,300	0	2,300
平成15年度	1,300	0	1,300
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, Yuhki k, Yamada T, Hara A, Takahata O, Okada Y, Xiao C, Ma H, Karibe H, Iwashima Y, **Fukuzawa J**, Hasebe N, Kikuchi K, Narumiya S, Ushikubi F. Characterization of the receptors mediating the effects of the prostanoids on the proliferation or hypertrophy of the cultured aortic smooth muscle cells: A study using mice deficient in prostanoid receptors. *British Journal of Pharmacology*. 136: 530-539, 2002
2. **Fukuzawa J**, Nishihira J, Hasebe N, Haneda T, Osaki J, Saito T, Nomura T, Fujino T, Wakamiya N, Kikuchi K. Contribution of macrophage migration inhibitory factor to extracellular signal-regulated kinase activation by oxidative stress in cardiomyocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 277: 24889-24895, 2002
3. 福澤純, 高橋文彦, 斎藤哲也, 大崎純三, 長谷部直幸, 菊池健次郎. 心疾患を伴う高血圧の治療. *内科*.90: 101-104, 2002
4. 福澤純, 矢尾尚之, 櫻木均, 斎藤哲也, 大崎純三, 長谷部直幸, 菊池健次郎. 高血圧治療におけるCa拮抗薬の適応と使いかた. *メディカルプラクティス*.19: 1553-1536 2002
5. Fujino T, Hasebe N, Kawabe J, Fujita M, **Fukuzawa J**, Tobise K, Kikuchi K. Effect of β -adrenoceptor antagonist and angiotensin-converting enzyme inhibitor on hypertension-associated changes in adenylyl cyclase type V messenger RNA expression in spontaneously hypertensive rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 41: 720-725, 2003
6. Saito T, **Fukuzawa J**, Osaki J, Sakuragi H, Yao N, Haneda T, Fujino T, Wakamiya N, Kikuchi K, Hasebe N. Roles of calcineurin and calcium/calmodulin dependent protein kinase II in pressure overload-induced cardiac hypertrophy. *Journal of Molecular & Cellular Cardiology*, 35: 1153-1163, 2003
7. 福澤純, 矢尾尚之, 櫻木均, 大崎純三, 長谷部直幸, 菊池健次郎. 心疾患を伴った高血圧症の治療. *臨床床医*.29: 1404-1407, 2003
8. 福澤純, 斎藤哲也, 大崎純三, 長谷部直幸, 菊池健次郎. カルモデュリンと心肥大(カルモジュリンキナーゼ、カルシニューリン). *Heart View* 7: 140-141, 2003
9. 福澤純, 矢尾尚之, 櫻木均, Erdene Baljinnyam, 長谷部直幸, 菊池健次郎. 薬物療法が血圧変動に及ぼす効果と臓器保護の関連. *血圧* 10: 1237-1240, 2003
10. Keshi H, Kawai T, Suzuki Y, Sakamoto T, Ohtani K, Katoh T, Fukuoh A, Jeng S, Koayama S, **Fukuzawa J**, Ogasawara M, Yoshida I, Wakamiya N. Molecular and biochemical characterization of a novel human collectin, CL-K1. *Biochemical Journal*, in review.
11. 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
12. 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

13. 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

(2) 口頭発表

1. 福澤純: MIFによるERK活性化調節機構、第3回MIF研究会(2002年2月、定山溪)
2. 福澤純、菊池健次郎: 筋緊張性ジストロフィー患者における遺伝子異常と心筋脂肪酸代謝異常、第7回心血管研究助成優秀課題発表会(2002年3月、京都)
3. 福澤純、野村智昭、西平順、大崎純三、斎藤哲也、高橋文彦、平山智也、羽根田俊、長谷部直幸、菊池健次郎: Macrophage migration inhibitory factor (MIF) as a novel secreted oxidative stress-induced factor in cardiomyocytes、第66回日本循環器学会学術総会(2002年4月、札幌)
4. 斎藤哲也、大崎純三、羽根田俊、福澤純、野村智昭、高橋文彦、平山智也、長谷部直幸、菊池健次郎: Roles of calcineurin (CaN) and Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) in pressure-induced acceleration of protein synthesis in adult rat heart、第66回日本循環器学会学術総会(2002年4月、札幌)
5. 森平雅彦、長谷部直幸、辻史郎、高橋文彦、木戸伸介、福澤純、平山智也、菊池健次郎: Myocardial fatty acid metabolism distinguishes hypertensive heart disease from hypertrophic cardiomyopathy with hypertension. 第66回日本循環器学会学術総会(2002年4月、札幌)
6. Ohtani K, Suzuki Y, Fukuzawa J, Furukawa K, Kondo Y, Fukuoh A, Keshi H, Sakamoto T, Wakamiya N: Molecular evolution of collectins, 20th International Lectin Meeting (May 2002, Copenhagen, Denmark)
7. Saito T, Osaki J, Fukuzawa J, Kikuchi K: Roles of calcineurin (CaN) and Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) in pressure-induced acceleration of protein synthesis in adult rat heart, 19th Scientific meeting of the International Society of Hypertension (June 2002, Prague, Czech Republic)
8. 福澤純、大崎純三、斎藤哲也、野村智昭、櫻木均、八尾尚之、長谷部直幸、菊池健次郎、西平順: 酸化ストレス曝露下培養心筋細胞に対する抗MIF抗体の効果、第8回北海道フリーラジカル研究会(2002年6月、札幌)
9. 福應温、福澤純、大谷克城、小笠原正洋、吉田逸郎、若宮伸隆、小山聡、高下圭一、菊池健次郎: 血管内皮細胞型スカベンジャー受容体 CL-P1 のエンドサイトーシスに関わる因子について、第4回北海道心血管リモデリング研究会(2002年9月、旭川)
10. 福澤純、小山聡、高下圭一、長谷部直幸、菊池健次郎、大谷克城、福應温、鈴木定彦、若宮伸隆: (シンポジウム4「心血管疾患と炎症」)新しくクローニングされた内皮特異的スカベンジャー受容体 CL-P1、第50回日本心臓病学会学術集会(2002年9月、名古屋)
11. 福澤純、西平順、大崎純三、斎藤哲也、野村智昭、櫻木均、矢尾尚之、高橋文彦、平山智也、羽根田俊、長谷部直幸、菊池健次郎: 酸化ストレス曝露下培養心筋細胞における MAP キナーゼ活性化に対する MIF の役割、第25回日本高血圧学会総会(2002年10月、東京)

12. 大崎純三、斎藤哲也、福澤純、羽根田俊、野村智昭、長谷部直幸、菊池健次郎: 圧負荷時の心肥大形成に関わる Calcineurin と Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) の活性化とその役割- 成熟ラット摘出灌流心における検討-、第11回分子高血圧研究会(2002年10月、豊中)
13. 大崎純三、斎藤哲也、野村智昭、櫻木均、矢尾尚之、福澤純、羽根田俊、長谷部直幸、菊池健次郎: 圧負荷時の心肥大形成に関わる Calcineurin と Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) の活性化とその役割- 成熟ラット摘出灌流心における検討-、第28回細胞情報伝達系北海道研究会(2002年11月、札幌)
14. **Fukuzawa J**, Osaki J, Saito T, Baljinnyam E, Sakuragi H, Haneda T, Hasebe N, Kikuchi K: Subthreshold signal by local renin-angiotensin system facilitates the cardiotrophin-1-induced strong activation of JAK/STAT signaling pathway and cardiomyocyte hypertrophy, 75th Scientific sessions, American Heart Association (November 2002, Chicago, IL, USA)
15. 福應 温、大谷 克城、福澤 純、小笠原 正洋、吉田 逸朗、鈴木 定彦、若宮 伸隆: 血管内皮細胞型スカベンジャー受容体 CL-P1 の細胞内領域結合分子の解析。第32回免疫学会総会(2002年12月、福岡)
16. 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: 腎血管性高血圧症におけるプロスタノイドの役割、第32回日本心脈管作動物質学会総会(2003年2月、吹田)
17. 福澤純、大崎純三、斎藤哲也、バルジニヤム エルデネ、櫻木均、矢尾尚之、羽根田俊、長谷部直幸、菊池健次郎、板部洋之、竹内正義、小山聡、高下圭一、大谷克城、福應温、鈴木定彦、若宮伸隆: CL-P1, a newly cloned endothelial cell specific scavenger receptor. 第67回日本循環器学会学術総会(2003年3月、福岡)
18. バルジニヤム エルデネ、福澤純、大崎純三、松阪知行、森平雅彦、櫻木均、斎藤哲也、矢尾尚之、住友和弘、羽根田俊、菊池健次郎、長谷部直幸: Ebselen provides myocardial protection against oxidative stress via glutathione preservation and ERK activation independent of JAK/STAT pathway. 第67回日本循環器学会学術総会(2003年3月、福岡)
19. Baljinnyam E, **Fukuzawa J**, Hasebe N, Osaki J, Matsusaka T, Morihira M, Saito T, Sakuragi H, Yao N, Sumitomo K, Kikuchi K: Ebselen provides myocardial protection due to glutathione preservation and ERK activation independent of JAK/STAT pathway, Meeting of the Society for Free Radical Research European Section Free Radicals and Oxidative Stress: Chemistry, Biochemistry and Pathophysiological Implications (June 2003, Ioannina, Greece)
20. 小山聡、高下圭一、相澤仁志、長谷部直幸、菊池健次郎、張成宰、大谷克城、福澤純、小笠原正洋、吉田逸郎、若宮伸隆: 一過性虚血/再灌流負荷における hCL-P1 の発現への影響: in vitro および in vivo による解析、第9回北海道フリーラジカル研究会(2003年6月、札幌)
21. 大谷克城、高下圭一、小山聡、張成宰、福澤純、若宮伸隆: 膜結合型コレクチン CL-P1 の細胞外領域の機能解析、第24回日本糖質学会年会(2003年7月、横浜)
22. 小山聡、高下圭一、相澤仁志、長谷部直幸、菊池健次郎、張成宰、大谷克城、福澤純、小笠原正洋、吉田逸郎、若宮伸隆: 虚血/再灌流負荷における CL-P1 の発現への影響: in vitro および in vivo による解析、第11回北海道カルディアックセミナー(2003年9月、旭川)
23. 大谷克城、高下圭一、小山聡、Seong-Jae Jang、福澤純、若宮伸隆: Molecular characterization of CL-P1、第76回日本生化学学会大会(2003年10月、横浜)

24. Fujino T, Nakagawa N, Yuhki K, Hara Y, Fukuzawa J, Hasebe N, Kikuchi K, Ushikubi F. Roles of prostacyclin in renin elevation and hypertension in renovascular hypertension and on low sodium diet with loop diuretics. 第26回日本高血圧学会(2003年10月、宮崎)
25. Baljinyam E, Hasebe N, Morihira M, Matsusaka T, Fukuzawa J, Kikuchi K. Signal Transduction Pathways in Ebselen Cardioprotection. 第7回日本心不全学会(2003年10月、大阪)
26. Baljinyam E, 長谷部直幸、森平雅彦、住友和弘、松阪和行、福澤純、菊池健次郎: エブセレンによる心筋保護作用におけるシグナル伝達路、第7回日本心血管内分泌代謝学会(2003年11月、札幌)
27. 藤野貴行、中川直樹、結城幸一、原明義、福澤純、長谷部直幸、菊池健次郎、牛首文隆: 糸球体硬化におけるプロスタノイドの役割、第7回日本心血管内分泌代謝学会(2003年11月、札幌)
28. 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)
29. 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67回日本循環器学会学術総会(2004年3月、東京)
30. 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: Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphism and Oxidized Low Density Lipoprotein in Patients with Hemodialysis. 第67回日本循環器学会学術総会(2004年3月、東京)
31. 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: Angiogenesis II facilitated Angiogenesis mediated through macrophage migration inhibitory factor activated in hindlimb ischemic modle. 第67回日本循環器学会学術総会(2004年3月、東京)
32. 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67回日本循環器学会学術総会(2004年3月、東京)
33. バルジニヤム 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67回日本循環器学会学術総会(2004年3月、東京)
34. 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67回日本循環器学会学術総会(2004年3月、東京)
35. 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67回日本循環器学会学術総会(2004年3月、東京)
36. 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: Prostagandin E2 Suppresses Chemokines Production and Renal Fibrosis through the EP4 Receptor ; Studies Using EP4 Deficient Mice. 第67回日本循環器学会学術総会(2004年3月、東京)
37. 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)

38. 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-PGF_{2α} 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)
39. 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)
40. 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6月、神戸)
41. 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36回日本動脈硬化学会学術集会(2004年7月、福岡)
42. 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)

(3) 出版物

1. 福澤純、菊池健次郎. 高血圧性心疾患(左室肥大)の降圧療法.「生活習慣病シリーズ」. 高血圧診療ガイドダンス. 片山茂裕, 島田和幸編集. 200-201, メジカルビュー社, 東京, 2002
2. 福澤純, 長谷部直幸, 菊池健次郎. Ca拮抗薬が多用される理由.「高血圧治療ガイドラインQ&A」. 藤島正敏, 阿部圭志編集. 52-55, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2002
3. 福澤純、菊池健次郎. 本態性降血圧(ガイドラインに沿った治療戦略).「循環器治療薬スタンダード(今月の治療第11巻、臨時増刊号)」田邊晃久編集. S248-S251、総合医学社、東京、2003
4. 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 AII 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.「AII 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

研究成果による工業所有権の出願・取得状況

なし