



【日本血栓止血学会サイト お役立ちリンク集】

日本血栓止血学会サイトに掲載しているおすすめコンテンツのリンクをご紹介します。

- ・ [診療ガイドライン](#)
- ・ [研修医のお役立ち論文コンテンツ](#)
- ・ [用語集](#)

本編は次ページより掲載しております。

慢性疾患における炎症と血栓—動物モデルを用いた検討

竹下享典*

Breaking the vicious cycle between inflammation and thrombosis in chronic diseases

Kyosuke TAKESHITA

Key words: plasminogen activator inhibitor-1, animal model, inflammation

竹下享典

平成5年3月 名古屋大学医学部
卒業

平成5年5月 名古屋第二赤十字
病院研修医

平成7年5月 名古屋第二赤十字
病院循環器病センター内科

平成11年4月 名古屋大学大学院
医学系研究科博士課程内科系
第一内科学専攻入学

平成15年3月 同修了

平成15年10月 ハーバード大学
医学部ブリガムアンドウイ
ミンス病院血管研究室研究員

平成18年9月 名古屋大学院医学
系研究科病態内科学講座循環
器内科 特任助手

平成21年6月 名古屋大学医学部
附属病院臨床検査医学 助教

平成22年10月 名古屋大学医学
部附属病院臨床検査医学 講
師・副部長

1. はじめに

生活習慣が発症原因に深く関与する糖尿病、脂質異常症、高血圧症、高尿酸血症のような生活習慣病が、高齢化に伴い増加している。その結果、虚血性心疾患、脳血管疾患、慢性腎臓病(CKD)、心房細動などの慢性疾患患者が増加傾向にある。これらの慢性疾患の予防と治療が重要であることはもちろんのこと、その結果起こる血栓症の予防が重要な課題である。

生活習慣病の前駆段階であるメタボリックシンドローム(内臓脂肪症候群)は、罹患率は40歳以上の男性の1/2、女性の1/5と極めて高く、特定健康検診および特定指導による国を挙げた早期発見のための対策が取られている。メタボリックシンドロームは肥満による内臓脂肪の慢性炎症を基盤とした病態であり、軽度の血圧上昇、耐糖能異常、脂質代謝異常を呈し、それぞれ動脈硬化、続発する血栓症の危

険因子となる。このように慢性疾患の病態の基盤には、慢性炎症が重要な役割を果たしている。慢性炎症によって産生された、酸化ストレス、炎症性サイトカインは、血管内皮を傷害し、動脈硬化を進展させ、血管の狭窄により血流を停滞させる。また、組織因子(TF)、Plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1)の発現を血管壁、炎症細胞、脂肪組織などで誘導して血液の凝固傾向を促進する。このように慢性炎症は、①血流の停滞、②血管壁の障害、③血液凝固能の亢進といったVirchow's triadの増悪要因に他ならない。

本稿では、慢性疾患の臨床症例と動物モデルの解析を通して、病態における慢性炎症の位置付け、および血栓症との関係につき考察し、血栓症の予防の可能性について提案したい。

2. 慢性腎不全と血栓傾向

CKD患者では、心不全、心筋梗塞および脳卒中などの心血管疾患の発症率および死亡率が高くなる。CKDの病態の大きな特徴は、尿毒素の蓄積による全身炎症の増悪にある。尿毒素は血管などに慢性炎症を引き起こし、血管内皮障害とこれに続発する血

*責任者連絡先：

名古屋大学医学部附属病院検査部
〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65
Tel: 052-744-2147, Fax: 052-744-2138
E-mail: kyosuke@med.nagoya-u.ac.jp

管炎症、動脈硬化を増悪させ、凝固能を亢進させる。

われわれは血栓素因がないにもかかわらず左房内血栓症を呈した長期血液透析患者を経験した¹⁾。

【症例】62歳，女性。

【既往歴】慢性腎不全のため血液透析を13年続けている。高血圧と副甲状腺機能亢進症の治療中であるが、血栓素因や心不全や糖尿病のような血栓症の原因となるような疾患の既往はなかった。

当施設でスクリーニングのため心臓超音波検査を

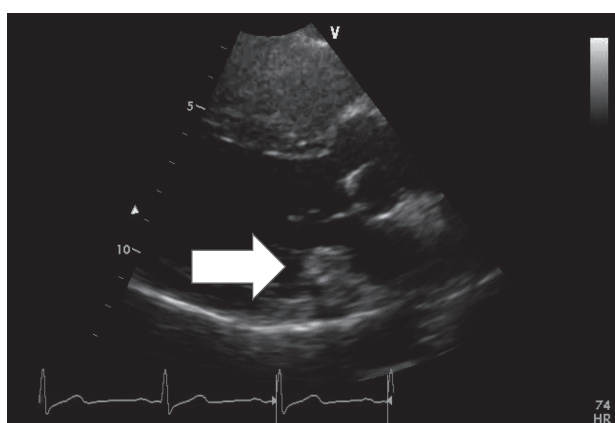


図 1A 経胸壁心臓超音波検査

13年の長期透析患者において、とくに血栓素因がないにも関わらず、左房内に血栓を生じた(白矢印)

行ったところ、左房内に血栓を確認した(図 1A)。ワーファリンを6か月投与してPT-INRを2.0-2.5に保ったところ血栓は消失し、休薬し以後再発していない。このような慢性腎不全に認められる血栓傾向の一因に、尿毒素の影響が考えられる。

主要な尿毒素のひとつであるインドキシル硫酸は、腎機能の低下とともに体内に蓄積し、酸化ストレス・炎症反応を惹起し、全身臓器を傷害する²⁾。経口で摂取したタンパク質は大腸内で加水分解され、トリプトファンが生成される。トリプトファンは肝臓、腸管で多様な代謝を受けるが、とくに大腸菌など腸内細菌によりインドールに代謝される。インドールは腸管から吸収され肝臓で酸化、硫酸抱合されインドキシル硫酸となって血中に放出される。正常では血中のインドキシル硫酸は腎臓から尿中に排泄される(図 1B)。腎不全で蓄積したインドキシル硫酸は血中のアルブミンと結合しているため血液透析をしても除去が困難である。このため、インドキシル硫酸の血中濃度を低下させるには、インドキシル硫酸の前駆体であるインドールを腸内で吸着するしか手立てはない。インドキシル硫酸がOAT1, 3を介して細胞内に取り込まれ、アリルハイドロカーボン受容体とNF- κ Bの活性化や酸化ストレスの誘導など、多彩な炎症シグナルを活性化することが明らかに

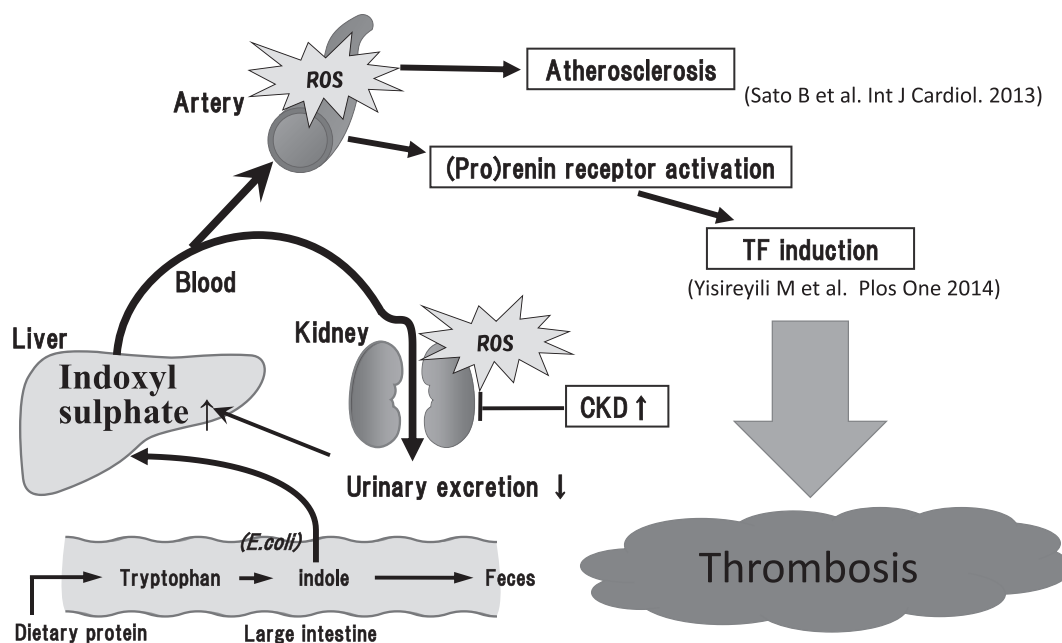
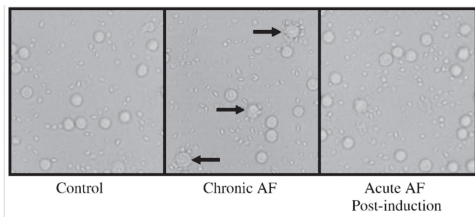


図 1B 主要尿毒素 インドキシル硫酸の代謝と生理作用

なってきた。血管平滑筋細胞において、インドキシル硫酸は OAT3 を介して取り込まれ、AHR と NF- κ B を活性化し、(プロ)レニン受容体とプロレニンの発現を亢進させて、細胞増殖を促進し、組織因子の発現を増加させる(図 1B)³⁾。臨床においても、狭心症患者について、インドキシル硫酸の血中濃度が、生

単球と血小板の間の相互作用



単球における組織因子の誘導

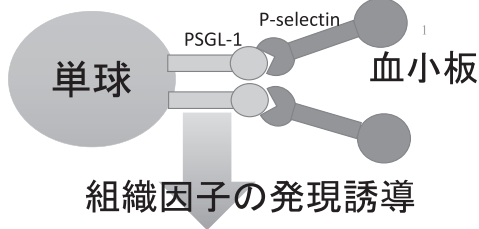
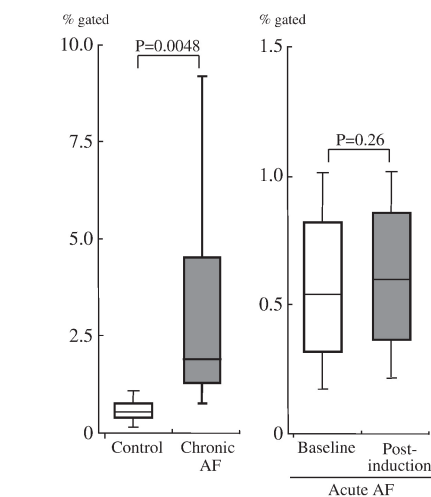


図 2A 心房細動患者における単球と血小板の相互作用と組織因子誘導

上：生理食塩水中で、単離した血小板と単球を会合させる rosette assay

慢性心房細動患者の血小板と単球が会合して rosette を形成している(中央矢印)。

中：FACS により解析した慢性心房患者の単球における組織因子誘導

下：心房患者における単球と血小板の相互作用による組織因子誘導

命予後、動脈硬化の進行の独立した危険因子である(図 1B)^{4,6)}。このように腎不全に続発する血栓症の原因の一つに主要尿毒素であるインドキシル硫酸が大きな役割を果たしている。

3. 心疾患と血栓症

心臓の調律は、洞房結節の刺激に始まり、房室結節を通り、プルキンエ線維に達した電気興奮が心室全体を興奮させる。しかし、心房細動の状態では、本来の洞房結節の刺激によらずに、ランダムに起こった心房内の刺激が、心房、心室を不規則に興奮させる。収縮性が低下し、血流の乱流、停滞が起こる心房は血栓源となるため、ワルファリン、抗トロンビン薬、抗 Xa 薬による適切な抗凝固による抗血栓治療が必要となる。この病態においても炎症が関与する。われわれは、対照、発作性心房細動、慢性心房細動の患者の末梢血を FACS (fluorescence activated cell sorting) で解析し、血小板の活性化と単球の相互作用を観察した(図 2A)⁷⁾。一過性心房細動の誘発後、あるいは慢性心房細動患者の血小板では膜表面の P-selectin の発現は増加し、活性化した。一方、単球は P-selectin のリガンドである PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1) を表面に強く発現していた。このように一過性の心房細動による血流の乱流、停

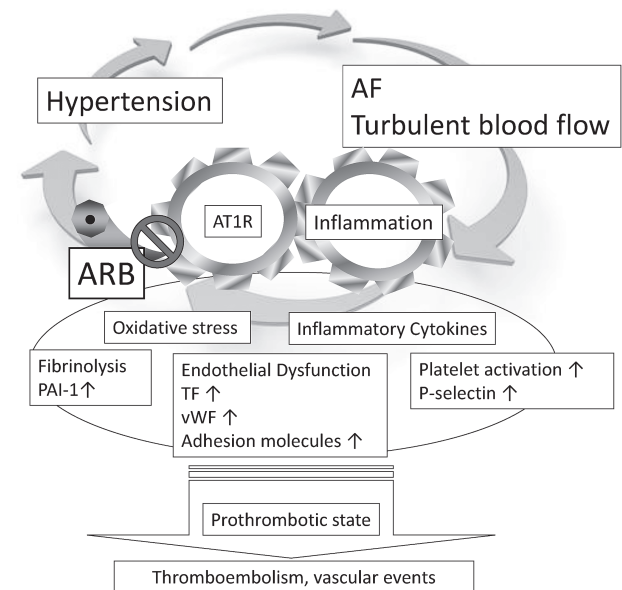


図 2B 心房細動における血栓傾向増悪の機序

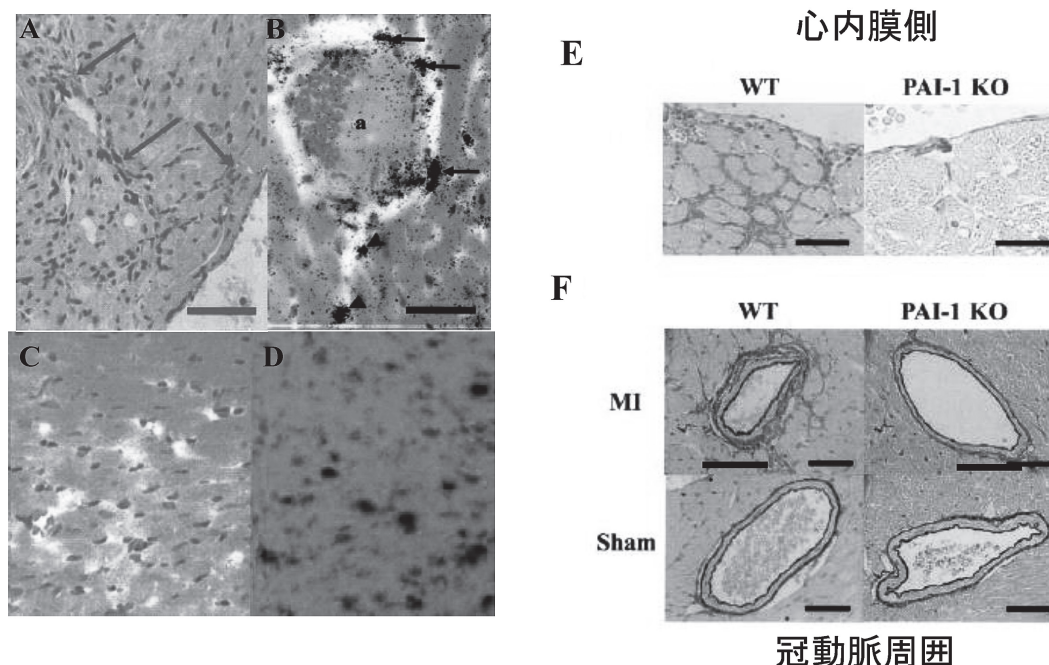


図3 マウス梗塞後不全心モデルにおける PAI-1 の発現(9)より改変

A. マウス梗塞後不全心における PAI-1 の発現(免疫組織染色). 非梗塞部位の間質の線維化部(矢印)に強い発現を認める(Bar は 600 μm). B. マウス梗塞後不全心の冠動脈周囲における PAI-1 mRNA の発現(*in situ* hybridization). 血管平滑筋(矢印), 血管周囲に集簇した肥満細胞(矢頭)に PAI-1 mRNA (黒い斑点)の強い発現を認める(Bar は 100 μm). C. 正常心筋(sham 手術後), D. 心筋梗塞後不全心筋における PAI-1 mRNA の発現(*in situ* hybridization). 正常心筋では PAI-1 mRNA (黒い斑点)の発現を検出できないが, 不全心筋では強く認められた(Bar は 150 μm).

E, F. 対照マウスと PAI-1 欠損マウスの梗塞後不全心モデルにおける線維性病変(9)より改変

E. 心内膜側, F. 冠動脈周囲の非梗塞域の線維性病変. PAI-1 欠損マウス(PAI-1 KO)では, 対照マウス(WT)に比べ線維性病変が少ない(Bar は 40 μm). MI: 心筋梗塞モデル. Sham: シャム手術後

滞は, 血小板と単球を活性化し, 一過性の相互作用を引き起こす. この状態が長時間続いた結果, 単球と血小板は強く結合し組織因子の発現を誘導する(図 2A). 高血圧, 加齢などが原因で起こる心房細動による乱流は, 炎症, レニン-アンギオテンシン系を活性化し, その結果, 活性酸素や炎症性サイトカインを誘導する. 内皮障害, 血小板の活性化, 線溶抑制は重要な PAI-1, 外因系の活性化の端緒となる組織因子の誘導が起こる(図 2B)⁸.

加齢, 高血圧, 虚血などで傷害された心臓においてみられる心筋の線維化は, 心筋梗塞直後では破裂とリモデリング(心臓が心室内腔圧に反応して心拡大をしめすこと)の抑制のために重要な反応である. しかし, 高血圧心, 慢性心不全など, 慢性期に行過ぎると心臓のコンプライアンスは低下し, 拘束性の心筋傷害をきたす. 従って不全心の線維化を抑制することは慢性期の心不全治療の重要なターゲットで

ある. マウス心筋梗塞モデルを作製し, リモデリングが進み心不全状態となった術後 4 週間に, 心臓を中心に全身臓器の PAI-1 の発現を検討した⁹. 心筋梗塞後不全心における PAI-1 の発現を詳細に検討すると, 線維性病変(図 4A)のみならず, 血管平滑筋(図 3B 矢印), 血管周囲の肥満細胞(図 3B 矢頭), 通常は発現の少ない心筋細胞(図 3C 正常心筋, D 不全心筋)でも発現の増加が認められた. この不全心では TGF-β の産生も増加しており, PAI-1 の発現を誘導していると考えられた. このモデルにおいて, 心臓以外の臓器で PAI-1 の発現増加が認められなかったため, 上昇した血中 PAI-1 は心臓由来と考えられた. 対照マウスの心筋梗塞後慢性期不全心において, 心筋の線維化は心筋梗塞巣のみならず, 非梗塞部位の心内膜側の間質, 血管周囲に広く認められたが, PAI-1 欠損マウスではこれらの線維化がほとんど認められなかった(図 3E, F). このように PAI-1 は他

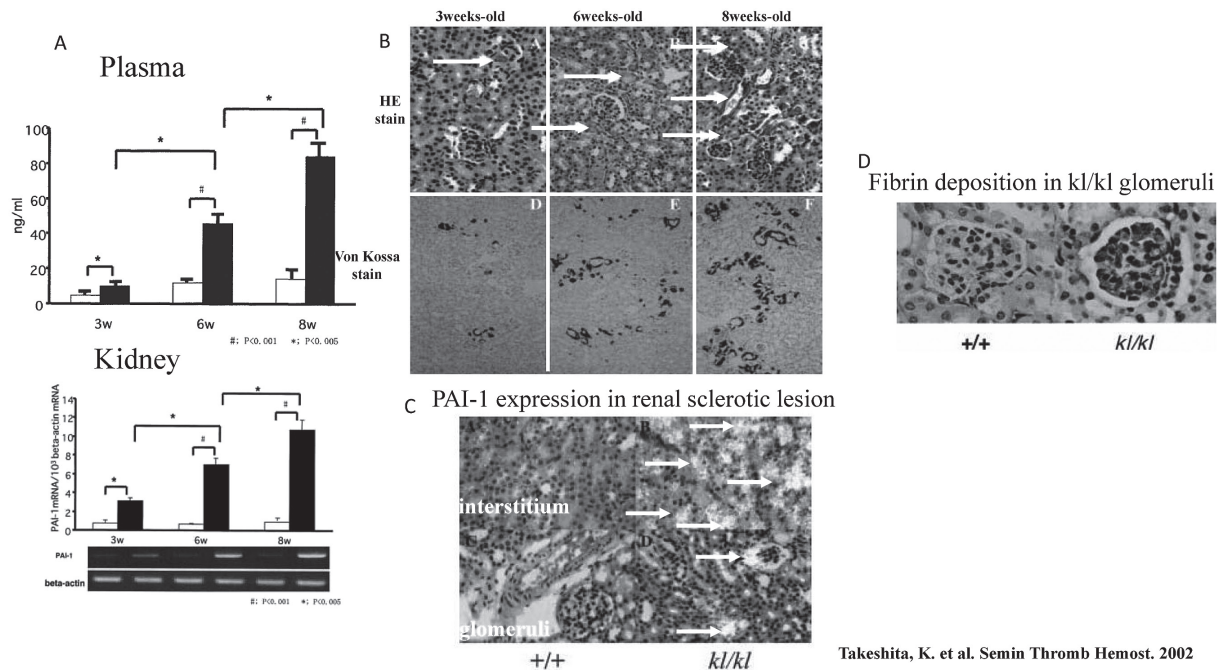


図4 ヒト老化モデルマウス *klotho* マウスにおける PAI-1 の発現と腎硬化病変

- A. PAI-1 血中濃度(上段)と腎臓 PAI-1 mRNA 量. 週齢毎に増加している。
 B. 週齢毎の腎硬化病変. 上段: HE 染色, 下段: von Kossa 染色(矢印は腎硬化病変)
 C. 腎臓における PAI-1 mRNA 発現. 上段: 間質 下段: 糸球体(矢印は mRNA 発現部位)
 D. 糸球体のフィブリン染色

の線維性病変モデルと同様に, 心筋梗塞後慢性期の不全心においても線維化を促進していた. 以上の検討から, PAI-1 は, 心筋梗塞後慢性期には, 不全心の線維化を亢進させて, 心筋コンプライアンスを低下させ, 一方血栓傾向を促進する可能性があると考えられた.

4. 加齢と血栓傾向

加齢は血栓症の重要な危険因子の一つである. 加齢は多くの臓器に影響を及ぼすが, 免疫系も例外でない. 加齢により, 細胞性免疫機能が低下する一方, 炎症性サイトカイン, C-reactive protein や種々の補体分子といった炎症性タンパクが慢性的に増加し, 慢性炎症が遷延する.

われわれはヒト加齢動物モデルとして, *klotho* マウスの血栓傾向を解析した. *klotho* マウスは, *klotho* 遺伝子の機能が欠失しており, 結果, 腎臓, 動脈の硬化病変, 骨粗しょう症, 肺気腫など, ヒトの高齢者に近い表現型を示す¹⁰⁾. 現在 *klotho* 蛋白は FGF23

の受容体である FGFR1ε と共役してビタミン D によるカルシウム-リン酸代謝に重要な役割を果たす事が知られている¹¹⁾が, われわれの検討した当初はこれらの機序が全く不明であった. われわれは心臓, 血管, 腎臓などの硬化病変において PAI-1 発現の増加と糸球体における微小血栓を認め, 易血栓状態を確認した(図4)¹²⁾. 週齢を追うごとに, PAI-1 の血中濃度と腎臓における PAI-1 mRNA の発現は増加した(図4A). 腎硬化病変は週齢毎に増悪し(図4B 矢印), これに一致して PAI-1 mRNA の発現は増加しており(図4C 矢印), 結果糸球体にフィブリン沈着を認めた(図4D). 興味深いことに, *klotho* 遺伝子欠損マウスと PAI-1 欠損マウスを交配させたダブルノックアウトマウスと, PAI-1 阻害薬を投与した *klotho* 遺伝子欠損マウスでは, 上記の表現型は抑制され, 加齢と PAI-1 の密接な関係が示唆されている¹³⁾.

ストレスによる PAI-1 誘導と血栓傾向

われわれは心理的ストレスの動物モデルとして,

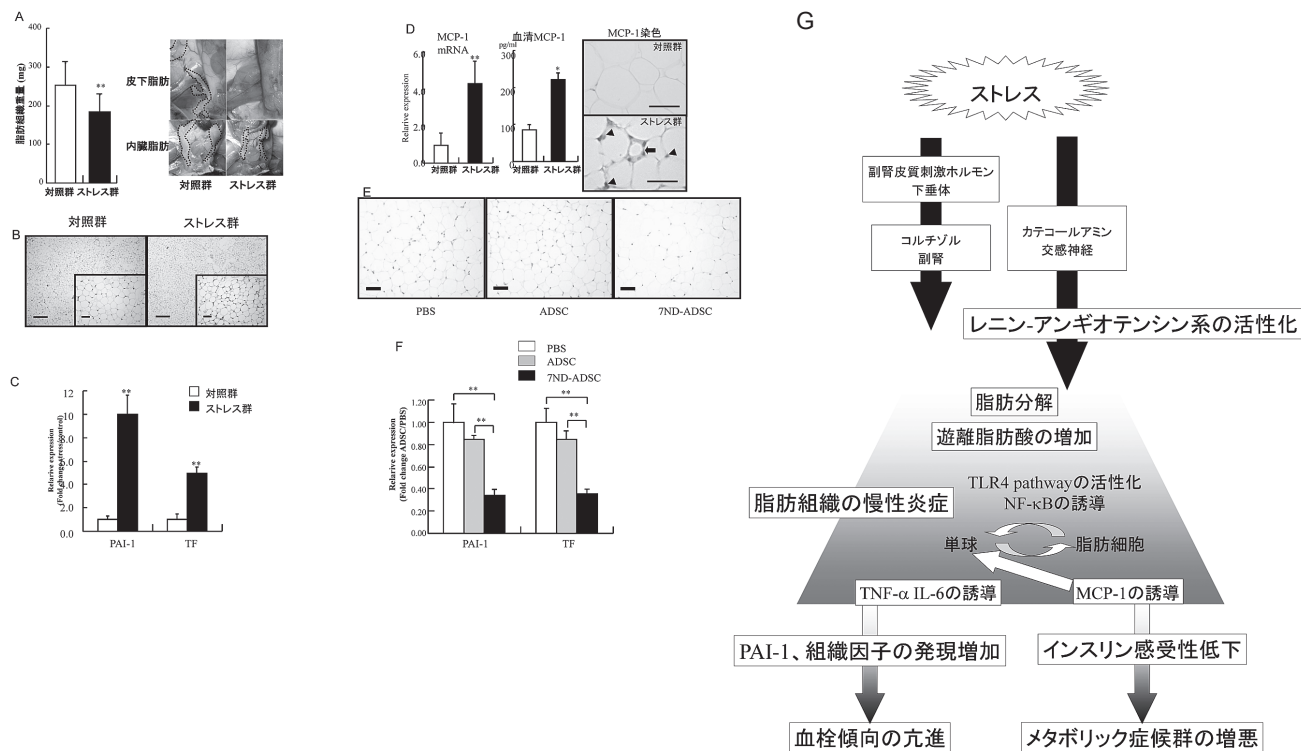


図5 ストレスが脂肪組織に及ぼす影響(16)より転載，一部改変

- A. 対照群およびストレス群のそけい部白色脂肪重量(左)と皮下脂肪，内臓脂肪の沈着(右)
 B. 対照群およびストレス群の内臓脂肪における単球の集簇(HE染色，倍率200倍，bar=50 μm)
 C. 対照群およびストレス群の内臓脂肪におけるPAI-1とTFのmRNA発現量(**P<0.01)
 D. 対照群およびストレス群の内臓脂肪MCP-1 mRNA(E)，血清MCP-1(F)，(*P<0.05，**P<0.01)，MCP-1染色(矢印：脂肪細胞 矢頭：単球 線は250 μm)
 E~F. ストレスによる脂肪炎症，易血栓傾向に対する抗MCP-1治療
 E. 拘束ストレスモデルにおける，PBS(リン酸緩衝食塩水)，ADSC(脂肪幹細胞)，7ND-ADSC(7ND過剰発現脂肪幹細胞)投与後の内臓脂肪における単球の集簇(CD11b染色；倍率200倍，bar=50 μm)
 F. 同治療後の内臓脂肪におけるPAI-1とTFのmRNA発現量(*P<0.05，**P<0.01)
 G. ストレスが脂肪組織に血栓惹起傾向をひきおこす機序

マウス拘束ストレスモデルを確立¹⁴⁾，ストレスは，肝臓，内臓脂肪など全身臓器に，PAI-1を誘導し，とくに高齢マウスにおいてはその傾向が著しく，微小血栓を形成させていることを明らかにした¹⁵⁾。この結果を踏まえ，とくにストレスの内臓脂肪への影響について注目した¹⁶⁾。拘束ストレスによる交感神経の活性化と増加したストレスホルモン(コルチゾル)の作用で(図5G)，脂肪組織は脂肪融解による萎縮を認めた(図5A)。そして，血中へ遊離脂肪酸が放出され，Toll like receptor4を活性化した結果(図5G)，メタボリック症候群の病態と同様に内臓脂肪組織の慢性炎症をきたしていた(図5B)。この結果，メタボリック症候群と同様，PAI-1，組織因子(TF)

の発現は増加し(図5C)，インスリン感受性が低下していた。慢性炎症のメディエーターであるMCP-1の発現増加に着目し(図5D)，MCP-1の働きをブロックする蛋白(7ND)を過剰発現するよう遺伝子導入した，脂肪幹細胞(7ND-overexpressing adipose derived stromal cell; 7ND-ADSC)で治療したところ，PBS，脂肪幹細胞(ADSC)で治療したものに比べて，単球の集簇は減少した(図5E)。脂肪炎症は有意に抑制され，その結果インスリン感受性は改善され，PAI-1，TFの発現は低下した(図3F)。ストレスは，肥満個体におけるメタボリック症候群と同様，脂肪炎症をひきおこし，その結果，糖代謝異常と血栓惹起傾向をひきおこすと考えられた(図5G)。

ストレスは、脂肪組織においてアンギオテンシノーゲンの発現を増加させて、レニン-アンギオテンシン系を活性化させる(図 5G)。その下流に脂肪組織炎症、血栓傾向があると考え、降圧薬であるアンギオテンシン受容体拮抗薬であるイルベサルタンについて検討した¹⁷⁾。イルベサルタンは用量依存性にストレスによる内臓脂肪炎症を抑制し、結果耐糖能を改善、PAI-1, TF の発現を抑制した。

ストレスによる PAI-1 の発現誘導は、コレステロール低下作用のあるスタチン、エゼチミブによっても抑制されたため、従来の生活習慣病治療薬も含めた薬剤で、ストレスによる血栓症の予防可能であると考えられる^{18,19)}。このようにストレスが内臓脂肪へもたらす影響のさらなる解明は、ストレス関連疾患の予防、治療に大きく寄与すると考えられる。

おわりに

慢性疾患の病態生理の基盤には慢性炎症が存在する。慢性炎症は、血管内皮障害、動脈硬化の増悪、凝固因子の発現異常を介して、血栓症を誘発する。本稿では腎臓、心臓疾患、加齢、ストレスにおける慢性炎症と凝固因子の誘導について示した。慢性炎症は血栓症予防の治療標的であり、今後は病態モデルについて薬物による介入を検討して臨床への応用につなげていきたい。

謝辞

稿を終えるにあたり、研究指導いただきました名古屋医療センター名誉院長 齋藤英彦先生、埼玉医科大学総合医療センター輸血部 山本晃士先生、名古屋大学医学部附属病院輸血部 松下 正教授、名古屋大学循環器内科学 室原豊明教授、名古屋大学大学院医学系研究科・医学部保健学科 小嶋哲人教授に深謝します。

著者の利益相反(COI)の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益相反なし

文献

- 1) Takeshita K, Matsushita T, Murohara T. Asymptomatic left atrial thrombus in a dialysis-dependent patient free of thrombogenic abnormalities. *Therapeutic apheresis and dialysis: official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy* **19**: 93–94, 2015.
- 2) Niwa T, Shimizu H. Indoxyl sulfate induces nephrovascular senescence. *Journal of renal nutrition: the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* **22**: 102–106, 2012.
- 3) Yisireyili M, Saito S, Abudureyimu S, Adelibieke Y, Ng HY, Nishijima F, Takeshita K, Murohara T, Niwa T. Indoxyl sulfate-induced activation of (pro)renin receptor promotes cell proliferation and tissue factor expression in vascular smooth muscle cells. *PLoS ONE* **9**: e109268, 2014.
- 4) Sato B, Yoshikawa D, Ishii H, Kikuchi R, Arima T, Takeshita K, Inoue Y, Suzuki S, Tanaka M, Kumagai S, Matsumoto M, Hayashi M, Ando H, Amano T, Matsubara T, Niwa T, Murohara T. Indoxyl sulfate, a uremic toxin, and carotid intima-media thickness in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* **163**: 214–216, 2013.
- 5) Sato B, Yoshikawa D, Ishii H, Suzuki S, Inoue Y, Takeshita K, Tanaka M, Kumagai S, Matsumoto M, Okumura S, Hayashi M, Matsubara T, Niwa T, Murohara T. Relation of plasma indoxyl sulfate levels and estimated glomerular filtration rate to left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Cardiol* **111**: 712–716, 2013.
- 6) Yoshikawa D, Ishii H, Kurebayashi N, Sato B, Hayakawa S, Ando H, Hayashi M, Isobe S, Okumura T, Hirashiki A, Takeshita K, Amano T, Uetani T, Yamada S, Murohara T. Association of cardiorespiratory fitness with characteristics of coronary plaque: assessment using integrated backscatter intravascular ultrasound and optical coherence tomography. *Int J Cardiol* **162**: 123–128, 2013.
- 7) Hayashi M, Takeshita K, Inden Y, Ishii H, Cheng XW, Yamamoto K, Murohara T. Platelet activation and induction of tissue factor in acute and chronic atrial fibrillation: involvement of mononuclear cell-platelet interaction. *Thromb Res* **128**: e113–118, 2011.
- 8) Takeshita K, Murohara T. Does angiotensin receptor blockade ameliorate the prothrombotic tendency in hypertensive patients with atrial fibrillation? Breaking the vicious cycle. *Hypertens Res* **37**: 490–491, 2014.
- 9) Takeshita K, Hayashi M, Iino S, Kondo T, Inden Y, Iwase M, Kojima T, Hirai M, Ito M, Loskutoff DJ, Saito H, Murohara T, Yamamoto K. Increased expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cardiomyocytes contributes to cardiac fibrosis after myocardial infarction. *Am J Pathol* **164**: 449–456, 2004.
- 10) Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, Ohyama Y, Kurabayashi M, Kaname T, Kume E, Iwasaki H, Iida A, Shiraki-Iida T, Nishikawa S, Nagai R, Nabeshima YI. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* **390**: 45–51, 1997.
- 11) Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T. *Klotho* converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23.

- Nature **444**: 770–774, 2006.
- 12) Takeshita K, Yamamoto K, Ito M, Kondo T, Matsushita T, Hirai M, Kojima T, Nishimura M, Nabeshima Y, Loskutoff DJ, Saito H, Murohara T. Increased expression of plasminogen activator inhibitor-1 with fibrin deposition in a murine model of aging, “Klotho” mouse. *Semin Thromb Hemost* **28**: 545–554, 2002.
 - 13) Eren M, Boe AE, Murphy SB, Place AT, Nagpal V, Morales-Nebreda L, Urich D, Quaggin SE, Budinger GR, Mutlu GM, Miyata T, Vaughan DE. PAI-1-regulated extracellular proteolysis governs senescence and survival in Klotho mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* **111**: 7090–7095, 2014.
 - 14) Takeshita K, Fujimori T, Kurotaki Y, Honjo H, Tsujikawa H, Yasui K, Lee JK, Kamiya K, Kitaichi K, Yamamoto K, Ito M, Kondo T, Iino S, Inden Y, Hirai M, Murohara T, Kodama I, Nabeshima Y. Sinoatrial node dysfunction and early unexpected death of mice with a defect of klotho gene expression. *Circulation* **109**: 1776–1782, 2004.
 - 15) Yamamoto K, Takeshita K, Shimokawa T, Yi H, Isobe K, Loskutoff DJ, Saito H. Plasminogen activator inhibitor-1 is a major stress-regulated gene: implications for stress-induced thrombosis in aged individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A* **99**: 890–895, 2002.
 - 16) Uchida Y, Takeshita K, Yamamoto K, Kikuchi R, Nakayama T, Nomura M, Cheng XW, Egashira K, Matsushita T, Nakamura H, Murohara T. Stress augments insulin resistance and prothrombotic state: role of visceral adipose-derived monocyte chemoattractant protein-1. *Diabetes* **61**: 1552–1561, 2012.
 - 17) Hayashi M, Takeshita K, Uchida Y, Yamamoto K, Kikuchi R, Nakayama T, Nomura E, Cheng XW, Matsushita T, Nakamura S, Murohara T. Angiotensin II receptor blocker ameliorates stress-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance. *PLoS ONE* **9**: e116163, 2014.
 - 18) Yamamoto K, Kojima T, Takeshita K, Matsushita T, Takamatsu J. Pitavastatin attenuates the upregulation of tissue factor in restraint-stressed mice. *Thromb Res* **120**: 143–144, 2007.
 - 19) Yamamoto K, Shibayama S, Takeshita K, Kojima T, Takamatsu J. A novel cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, decreases adipose-derived and vascular PAI-1 expression in vivo. *Thromb Res* **124**: 644–645, 2009.