

# 目 次

## 序

## 病 院

内科心臓血管部門 (不整脈、肺血管疾患、慢性心不全)	1
(虚血、血管グループ、心臓リハビリテーション)	18
内科脳血管部門 (脳血管内科A・脳卒中リハビリテーション部)	25
(脳血管内科B・S C U)	31
内科腎臓・高血圧・代謝部門 (腎臓・高血圧)	37
(動脈硬化・代謝・栄養)	44
外科心臓血管部門	48
外科脳血管部門	59
麻 酔 科	65
小 児 科	68
周 産 期 科	72
放射線診療部	75
集団検診部	85
検 査 部 門	89
病 理 部 門	95
薬 剤 部	102
看 護 部	104

## 研究所

病 因 部	108
生 化 学 部	117
心臓生理部	125
脈管生理部	130
循環分子生理部	134
疫 学 部	136
循環動態機能部	139
人工臓器部	149
再生医療部	153
生体工学部	157
放射線医学部	164
薬 理 部	169
循環器形態部	175
バイオサイエンス部	178
共通実験室	183
実験動物管理室	185
研究機器管理室	186
-----	
業績年報掲載基準	188

## 序

国立循環器病センター研究業績集第23号をお届けいたします。この業績集は、2002年1月から12月までの1年間の研究成果を部門ごとに取り纏めたものです。

当センターは、循環器病の高度専門医療施設として、病院と研究所が一体となって、循環器病の制圧に向けた診療・研究に精力的に取り組んでいます。

病院部門においては、心臓病及び脳卒中をはじめとする循環器病の新しい診断・治療法の研究開発を行っています。この面での最近の方向性は超急性期医療の展開（脳・心筋梗塞）治療の低侵襲化、臨床研究等の推進です。本年には手術用ロボットも装備され、安全性を重視しながら先進医療を進めたいと思っています。臨床研究ではJ-WIND、JaSWAT-1、JOCRI、HOSPなど多くのわが国発の randomized clinical trial が進行しており、さらに本年度からは大規模治験ネットワークも活動を開始します。研究所においては、遺伝子解析研究、タンパク質科学研究、人工臓器・材料の開発、再生医療、バイオニック医学研究などを実施し、さらに基礎研究から臨床応用へと連携した研究（トランスレーショナル・リサーチ）に力を入れたいと考えています。研究所では本年度に「先進医工学センター」の設置が正式に承認される予定で、産官学連携を強化し、厚生労働省の推進する医療機器産業ビジョンを実行するナショナルセンターとして発展したいと考えています。

こうした当センターの幅広い取り組みが皆様にご理解いただけるよう、病院・研究所の各部門の研究活動の概要に加えて、2002年における特筆すべき研究成果を挙げております。折しも、「ミレニアム・ゲノム・プロジェクト（ヒトゲノム・再生医療等）」も最終の段階に入り、DDSやナノデバイスなど「ナノメディシンプロジェクト」も成果が見えはじめています。厚生労働科学研究費の内に「循環器疾患等総合研究事業」も新たに組み込まれました。センターの位置する千里の北部に「彩都」建設が進み、本年度には厚生労働省関連の医薬品基盤研究所が開設します。当センターとしても、資料の提供や蛋白、ペプチド研究者との連携が求められています。このように、国立循環器病センターの基礎、臨床研究基盤も益々整備されて来ました。さらなる躍進を期したいと思います。

関係各位におかれましては、引き続きご指導・ご鞭撻を賜りますよう、お願い申し上げます。

平成16年 1月

国立循環器病センター総長

北村惣一郎

## 内科心臓血管部門

(不整脈、肺血管疾患、慢性心不全)

### (研究活動の概要)

私どもは、心血管疾患のうち非虚血性心疾患の主たる病態である不整脈疾患、肺血管疾患、慢性心不全を主な診療の対象として、基礎的・臨床的観点から、個別的・包括的に研究活動を行っている。

まず、不整脈疾患については、これまで頻脈性・致死性不整脈の病態及び機序の解明、並びに治療法の開発を臨床研究のテーマとし、W P W症候群、心室頻拍、Q T延長症候群等において先駆的な研究の報告を行ってきた。近年では不整脈治療の主力が薬物療法から非薬物療法に移りつつあり、先端施設における不整脈の基礎・臨床研究の対象は徐脈性不整脈や上室性不整脈から器質性心室頻拍、Q T延長症候群、Brugada 症候群等の致死性不整脈や心房細動に移行している。特にQ T延長症候群、Brugada 症候群は心筋イオンチャネルの遺伝子病として益々注目を集めており、病態や遺伝子情報に関する新しい知見が最先端の施設から競って発表されている。私どもはその中でもさらに中心的施設としてこの方面の研究に対して指導的役割を果たしている。

ついで、肺血管疾患については、私どもは原発性肺高血圧症(PPH)や慢性肺血栓塞栓症/肺高血圧型(CTEPH), Eisenmenger症候群などの難治性肺高血圧症と睡眠障害・心不全に対して、その病態評価と治療法の確立を目指し活動を行ってきた。とくに原発性肺高血圧症を中心とする肺動脈性肺高血圧症(PAH)に対するフローラン治療に関しては、日本国内の2分の1の患者さんが当センターで治療を受けており、その症例数、治療成績は世界的レベルに達しているといっても過言でない。またCTEPHに関しても、本院心臓血管外科と協力して積極的に肺動脈血栓内膜摘除術を施行し、症例数はPAHと同様に日本全国総数の過半数以上を占め、手術成績も世界トップレベルである。この豊富な症例数をバックグラウンドにして、今後は遺伝子治療法を含めた新しい治療法の開発、遺伝子診断、心肺移植などをターゲットにおいて研究活動う予定としている。またすでに遺伝子診断では家族性PPHにおけるBNPR2遺伝子変異の同定などの成果が示されつつある。

さらに、慢性心不全については、私どもは従来から心筋症、弁膜症や慢性期冠動脈疾患に伴う難治性心不全に対して重点的に取り組んできた。心臓移植との関連においては、現在、補助人工心臓装着中の症例が12名、うち1年以上経過した症例が6名、カテコラミン使用中の症例が4名入院中であり、12名(国内8名、海外4名)の移植後患者は、定期的に検査治療のため入院している。これら難治性心不全患者、特に補助人工心臓装着患者に対して、装着後全例に対して離脱を前提とした 遮断剤・h A N Pを用いた先進的な治療を行っておりこれまで3例の補助人工心臓離脱に成功している。現在、従来の 遮断剤に加えて、IGF 治療などの特殊治療を高度先端医療の一環として実施し、良好な結果を得ており、補助人工心臓離脱に資する

のではないかと考えている。また、補助人工心臓と IGF 治療の組み合わせにより、補助人工心臓から離脱できた症例も経験しており、今後これらを組み合わせた治療も治療戦略のひとつとなる可能性がある。さらに、心筋症・心不全における DNA チップ・SNP を用いた分子生物学的・遺伝子学的研究も開始しており、多くの国内外の学会で発表を介してかかる分野において世界的な立場を築きつつある。また、心臓超音波法による、心肥大・心不全の診断の分野においても世界的なレベルに達しており、国内外において指導的立場にある。また、血管内エコーを用いた研究も心臓移植症例の冠動脈硬化に焦点を絞り成果を挙げつつある。また、2002年1月より、心不全で入退院された患者さんの臨床データを集積し、そのデータからデータマイニング法にて治療の最適化、新しい治療法の確立を目指したい。

今後は、各分野とも、ゲノム医学、新治療法開発、臨床大規模試験をキーワードに21世紀循環器病の臨床と研究に邁進したいと考えている。

## (2002年の主な研究成果)

不整脈疾患の原著論文(英文)はQT延長症候群関連3題、Brugada 症候群関連2題、心室頻拍関連2題、心房細動関連が1題であった。このうちQT延長症候群の論文(JACC;37:911-919)では、交感神経刺激法(エピネフリン静注)を用いて体表面電位図QT時間の貫壁性 dispersion(QTc<sub>p-e</sub>)を計測することによりLQT1とLQT2を鑑別する手法を報告した。Brugada 症候群の論文(Eur Heart J;22:1022-41)では、器質的な異常を伴わないとされている Brugada 症候群例において、高速CT上右室流出路の収縮異常が認められ、かつ心室細動を引き起こす原因となる心室性期外収縮が同部から発生することを初めて報告し、注目を集めた。また心室頻拍の論文(JCE;12:511-517)では、流出路起源特発性心室頻拍のカテーテルアブレーションにおいてバスケットカテーテルを用いると高い成功率が得られることを初めて報告した。今後も引き続き難治性・致死性不整脈の病態、機序、治療に関する臨床研究を進展させ、論文の投稿を増やす予定である。

肺血管疾患に関する論文については以下のとおりである。原発性肺高血圧症(PPH)に対しては今年度は一酸化窒素(NO)に注目し、より軽症例の PPH に対し NO を生体内で増加させることが可能とされる L-arginine の経口投与法の検討を行い、運動耐容能と肺血行動態の改善が示された。また新たな生理活性物質である ghrelin の検討が進んでいる。さらにCTEPH に対しては手術適応が拡大され、術後には病態が著明に改善することが示された。睡眠障害・心不全に対しては、従来の内科的治療法に加え在宅酸素療法が有効であることが示されつつあり、活動の分野が広がっている。

慢性心不全についても英文論文の発表を行っている。まず、検査法の主体である心エコーの分野では、組織ドプラ法を用いた研究等を行いその成果を国内外の学会で発表し、うち幾つかは英文誌に掲載または掲載予定である。また本年は経胸壁心エコー法を用いた冠動脈予備能検査がルーチン化され冠動脈バイパス術後の評価や intervention の適否等について有用な情報を提供している。さらに、慢

性心不全の治療に関しては、ANPや遮断剤の心保護メカニズムに関する新発見や、心移植の対象となる拡張型心筋症の脂肪酸代謝の変化を見いだした研究、心筋内血流の評価、血管内エコー法を用いた冠血管リモデリングの検討など、幅広い分野においてその成果を発表できた。また、基礎研究として、超音波の治療目的利用として超音波遺伝子導入法を試みている。また、動物実験についても心肥大・心不全の分子メカニズムに関する研究や、心保護のメカニズムに関する研究について他施設との共同研究にて多くの成果を挙げCirculationなどの英文誌に発表している。また、日本全国レベルの共同研究として、まずミレニウム・プロジェクトにおいて、薬剤反応性遺伝子多型と有効性・副作用との関連を検討し、データを蓄積中であるし、メディカル・フロンティア・プロジェクトにおいて、心不全に対する増殖因子の遺伝子導入の有用性に関する基礎検討を行うとともに、全国64施設と共同で急性心筋梗塞症の薬物療法に関して大規模臨床試験を開始し、エントリーが軌道に乗りつつある。今後はこれらの成果を臨床の一流紙に投稿していきたいと考えている。このプロトコールについては現在英文誌に投稿中である。結果が出るのは来年以降になるが、我が国で初めての世界に発信できる循環器からの大規模臨床試験として注目されている。

今後とも、日本のみならず世界に対して新しい循環器病の診断と治療に関する情報を発信できるよう、スタッフ一同がんばっていききたいと考えている。

## 研究業績(欧文)

### 【原著】

- 1) Aiba T, Kurita T, Taguchi A, Shimizu W, Suyama K, Aihara N, Kamakura S: Long-term efficacy of empirical chronic amiodarone therapy in patients with sustained ventricular tachyarrhythmia and structural heart disease. *Circ J*, 66: 367-371, 2002.
- 2) Antzelevitch C, Shimizu W: Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol*, 17: 43-51, 2002.
- 3) Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R, Shimizu W, Gussak I, Perez Riera AR: Brugada syndrome. A decade of progress. *Circ Res*, 91: 1114-1118, 2002.
- 4) Asakura M, Kitakaze M, Sakata Y, Asanuma H, Sanada S, Kim J, Ogida H, Liao Y, Node K, Takashima S, Hori M : Adenosine-induced cardiac gene expression of ischemic murine hearts revealed by cDNA array hybridization *Jpn. Circ. J.* 66;93-96,2002.
- 5) Bando K, Kobayashi J, Kosakai Y, Hirata M, Sasako K, Nakatani S, Yagihara T, Kitamura S. Impact of Cox-maze procedure on outcome in patients with atrial fibrillation and mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:575-583..
- 6) Belhomme D, Peynet J, Louzy M, Launary JM, Kitakaze M, Menasche P : Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass. *Annul Thoracic Surgery*, 73(3);843-848, 2002.
- 7) Fukuchi K, Hayashida K, Nakanishi N, Inubushi M, Kyotani S, Nagaya N, Ishida Y: Quantitative Analysis of Lung Perfusion in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. *J Nucl Med*, 43(6): 757-61, 2002.
- 8) Hirooka K, Yasumura Y, Tsujita Y, Hanatani A, Nakatani S, Hori M, Miyatake K, Yamagishi M. : Enhanced method for predicting left ventricular reverse remodeling after surgical repair of aortic regurgitation: application of ultrasonic tissue characterization. *Journal of American Society of Echocardiography* 2002, 15(7):695-701, 2002.
- 9) Hirooka K, Hanatani A, Nakatani S, Yasumura Y, Bando K, Miyatake K, Yamagishi M. : Huge saccular aneurysm in coronary-pulmonary fistula fed by right and left coronary arteries. *Circulation Journal (ex Japanese Circulation Journal)*, 66:525-527, 2002.

- 10) Ito K, Higashikata T, Hanatani A, Yasumura Y, Nayaya N, Yasuda Y, Otsuka Y, Nakatani S, Yamagishi M. : Effect of disease eccentricity on compensatory remodeling of coronary arteries: evidence from intravascular ultrasound before interventions. *International Journal of Cardiology* 2002, 86: 99-105, 2002
- 11) Kanda M, Shimizu W, Matsuo K, Nagaya N, Taguchi A, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Electrophysiologic characteristics and implications of induced ventricular fibrillation in symptomatic patients with Brugada syndrome. *JACC*, 39: 1799-1805, 2002.
- 12) Kandori A, Shimizu W, Yokokawa M, Maruo T, Kanzaki H, Nakatani S, Kamakura S, Miyatake K, Murakami M, Miyashita T, Ogata K, Tsukada K: Detection of spatial repolarization abnormalities in patients with LQT1 and LQT2 forms of congenital long-QT syndrome. *Physiol Meas*, 23: 603-614, 2002.
- 13) Kanzaki H, Nakatani S, Kawada T, Yamagishi M, Sunagawa K, Miyatake K. regurgitation velocity is a useful index of right ventricular contractility. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:136-142.
- 14) Kanzaki H, Nakatani S, Kawada T, Yamagishi M, Sunagawa K, Miyatake K. : Right ventricular dp/dt/p max, not dp/dt max, noninvasively derived from tricuspid regurgitation velocity is a useful index of right ventricular contractility. *Journal of American Society of Echocardiography*, 2002;15(2):136-142, 2002.
- 19) Kitakaze M, Takashima S, Liao Y, Ishikura F, Yoshinaka T, Ohmoto H, Node K, Yoshino K, Ishiguro H, Asanuma H, Sanada S, Matsumura Y, Takeda H, Beppu S, Tada M, Hori M, Higashiyama S : Cardiac Hypertrophy is Inhibited by Antagonism of ADAM12 Processing of HB-EGF: Metalloproteinase inhibitors as a potential new therapy for cardiac hypertrophy. *Nature Medicine*, 8;35-40, 2002.
- 20) Kitakaze M, Asanuma H, Funaya H, Node K, Takashima S, Sanada S, Asakura M, Ogita H, Kim J, Hori M, : ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers synergistically increase coronary blood flow in canine ischemic myocardium: Role of bradykinin. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 40(1);162-166, 2002.
- 21) Kotani J, Nanto S, Kitakaze M, Ohara T, Morozumi T, Watanabe T, Fujita M, Hori M, Nagata S : No-reflow following dilation of a coronary lesion with large lipid core. *Circ J*, 66;702-704, 2002.

- 22) Kurita T, Shimizu W, Inagaki M, Suyama K, Taguchi T, Satomi K, Aihara N, Kamakura M, Kobayashi J, Kosakai Y: The Electrophysiologic Mechanism of ST-Segment Elevation in Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 40: 330-334, 2002.
- 23) Liao Y, Ishikura F, Beppu S, Asakura M, Takashima S, Node K, Asanuma H, Sanada S, Kim J, Ogida H, Kuzuya T, Kitakaze M, Hori M : Echocardiographic assessment of LV hypertrophy and function in aortic-banded mice: necropsy validation. *Am J Physiol* , 282;H1703-H1708, 2002.
- 24) Maruyoshi H, Nakatani S, Yasumura Y, Hanatani A, Yamaguchi T, Yutani C, Ishibashi-Ueda H, Miyatake K, Yamagishi M. Löffler's endocarditis associated with unusual ECG change mimicking posterior myocardial infarction. *Heart and Vessels* 2002;18:43-46.
- 25) Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, Kitabatake A, Hisida H, Nomura M, Fujii T, Sakuma I, Fukami K, Honda T, Ogawa H, Yamagishi M. : Intravascular ltrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia. The low density lipoprotein-apheresis coronary morphology and reserve trial (LACMART). *Journal of the American College of Cardiology* 2002, 40(2):220-227, 2002.
- 26) Miyamoto S, Fujita M, Ueda K, Tamaki S, Hasegawa K, Nagaya N, Sasayama S: Shunt Between the Ventricular Chamber and Coronary Arteries Preserves Left Ventricular Function in Acute Myocardial Infarction. *Circ J*, 66(7): 633-638, 2002.
- 27) Nagaya N, Shimizu Y, Satoh T, Oya H, Uematsu M, Kyotani S, Sakamaki F, Sato N, Nakanishi N, Miyatake K: Oral beraprost sodium improves exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary or thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*, 87(4): 340-5, 2002.
- 28) Nagaya N, Goto Y, Satoh T, Sumida H, Kojima S, Miyatake K, Kangawa K: Intravenous Adrenomedullin in Myocardial Function and Energy Metabolism in Patients After Myocardial Infarction. *J Cardiovasc Pharmacol*, 39(5): 754-60, 2002.
- 29) Nagaya N, Ando M, Oya H, Ohkita Y, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N: Plasma Brain Natriuretic Peptide as a Noninvasive Marker for Efficacy of Pulmonary Thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg*, 74(1): 180-4, 2002.
- 30) Nakatani S, Katsuki K, Miyatake K. Unroofed coronary sinus. *Heart* 2002;87:278.

- 31) Noda T, Takaki H, Kurita T, Suyama K, Nagaya N, Taguchi A, Aihara N, Kamakura S, Sunagawa K, Nakamura K, Ohe T, Horie M, Napolitano C, Towbin J A, Priori S G, Shimizu W: Gene-specific response of dynamic ventricular repolarization to sympathetic stimulation in LQT1, LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Eur Heart J*, 23: 975-983, 2002.
- 32) Noda T, Shimizu W, Taguchi A, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: ST segment elevation and ventricular fibrillation without coronary spasm by intra coronary injection of acetylcholine and/or ergonovine maleate in patients with Brugada syndrome. *JACC*, 40: 1841-1847, 2002.
- 33) Ogita H, Node K, Asanuma H, Sanada S, Kim J, Takashima S, Asakura M, Hori M, Kitakaze M : Amelioration of ischemia- and reperfusion-induced myocardial injury by the selective estrogen receptor modulator, raloxifene, in the canine heart. *J. Am. Coll. Cardiol*, 40(5):998-1005,2002.
- 34) Ohtsuka Y, Nakatani S, Fukuchi K, Yasumura Y, Komamura K, Yamagishi M, Shimotsu Y, Miyatake K, Ishida Y. Clinical significance of iodine-123-BMIPP myocardial scintigraphy in patients with aortic valve diseased. *Circ J*, 66:41-46, 2002.
- 35) Okumura H, Nagaya N, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N, Fukuhara S, Yutani C: Effects of continuous IV Prostacyclin in a Patient With Pulmonary Veno-occlusive Disease. *Chest*, 122(3): 1096-8, 2002.
- 36) Okumura H, Nagaya N, Enomoto M, Nakagawa E, Oya H, Kangawa K: Vasodilatory Effect of Ghrelin, an Endogenous Peptide From the Stomach. *J Cardiovasc Pharm*, 39(6): 779-83, 2002.
- 37) Oya H, Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, Sakamaki F, Kyotani S, Sato N, Nakanishi N, Miyatake K: Poor prognosis and related factors in adults with Eisenmeneger syndrome. *Am Heart J*, 143(4): 739-44, 2002.
- 38) Sakakibara Y, Tambara K, Lu F, Nishina T, Nagaya N, Nishimura K, Komeda M: Cardiomyocyte Transplantation Does Not Reverse Cardiac Remodeling in Rats With Chronic Myocardial Infarction. *Ann Thorac Surg*, 74(1): 25-30, 2002.
- 39) Sakamaki F, Oya H, Nagaya N, Kyotani S, Satoh T, Nakanishi N: Higher prevalence of obstructive airway disease in patients with thoracic or abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*, 36(1): 35-40, 2002.

- 40) Sanada S, Node K, Asanuma H, Ogita H, Takashima S, Minamino T, Asakura M, Liao Y, Ogai A, Kim J, Hori M, Kitakaze M : Opening of ATP-sensitive potassium channel attenuates cardiac remodeling induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis –Role of 70kDa S6 Kinase and Extracellular Signal-regulated Kinase - . J. Am. Coll. Cardiol, 40(5):991-997,2002.
- 41) Satomi K, Shimizu W, Suyama K, Echigo S, Kamakura S: Macroreentrant atreal flutter around a common atrioventricular canal in an infant with complicated congenital heart anomaly. PACE, 25 : 1530-1531, 2002.
- 42) Shimizu W, Tanabe Y, Aiba T, Inagaki M, Kurita T, Suyama K, Nagaya N, Kamakura S: Differential effects of beta-blockade on dispersion of repolarization in the absence and presence of sympathetic stimulation between the LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome. JACC, 39: 1984-1991, 2002.
- 43) Shimizu W, Satomi K, Kamakura S: Visualization of activation and repolarization in congenital long QT syndrome. Heart, 88: 190, 2002.
- 44) Shimizu Y, Nagaya N, Satoh T, Uematsu M, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N, Miyatake K: Serum Uric Acid Level Increases in Proportion to the Severity of Pulmonary Thromboembolism. Cir J, 66(6): 571-5, 2002.
- 45) Takagi M, Suyama K, Taguchi A, Shimizu Q, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Change in morphology of reentrant atrial arrhythmias without termination following radiofrequency catheter ablation. PACE, 25: 109-111, 2002.
- 46) Takashima S, Kitakaze M, Asakura M, Asanuma H, Sanada S, Tashiro F, Niwa H, Miyazaki J, Hirota S, Kitamura Y, Kitsukawa T, Fujisawa H, Klagsbrun M, Hori M : Targeting of both mouse neuropilin-1 and neuropilin-2 genes severely impairs developmental yolk sac and embryonic angiogenesis. Proceeding National Academy Science (U.S.A), 99(6);3657-3662, 2002.
- 47) Takemura K, Yasumura Y, Hirooka K, Hanatani A, Nakatani S, Komamura K, Yamagishi M, Miyatake K : Low-Dose Amiodarone for Patients With Advanced Heart Failure Who Are Intolerant of Beta-Blockers. Circ J ; 66 : 441-444, 2002.
- 48) Terashima M, Awano K, Honda Y, Yoshino N, Mori T, Fujita H, Ohashi Y, Seguchi O, Kobayashi K, Yamagishi M, Fitzgerald PJ, Yock P, Maeda K. : Arteries within the artery after Kawasaki Disease. A lotus root appearance by intravascular ultrasound. Circulation 2002, 106:887, 2002.

- 49) Tsujita-Kuroda Y, Nakatani S, Hirooka K, Andoh M, Nakasone I, Yasuda H, Kanzaki H, Kawamura A, Hanatani A, Yasumura Y, Yamagishi M, Miyatake K. Bicuspid aortic valve stenosis complicated by descending aortic dissection mimicking coarctation of the aorta. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:994-996.
- 50) Vatta M, Dumaine R, Varghese G, Richard T.A., Shimizu W, Aihara N, Nademanee K, Brugada R, Brugada J, Veerakul G, Li H, Bowles NE, Brugada P, Antzelevitch C, Towbin JA: Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. *Human Molecular Genetics*, 11: 337-345, 2002.
- 51) Yamagishi M, Hosokawa H, Saito S, Kanemitsu S, Chino M, Koyanagi S, Urasawa K, Ito K, Yo S, Honye J, Nakamura M, Kitabatake A, Takekoshi N, Yamaguchi T. Coronary disease morphology and distribution determined by quantitative angiography and intravascular ultrasound : re-evaluation with cooperative multicenter intravascular ultrasound study (COMIUS). *Circulation Journal* 2002, 66(8):735-740, 2002.
- 52) Yang P., Kanki H, Drelet B, Yang T, Wei J, Viswanathan PC, Hohnloser SH, Shimizu W, Schwartz PJ, Stanton M, Norris K, George AL Jr, Roden DM: Allelic Variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation*, 105: 1943-1948, 2002.
- 53) Yuda S, Nakatani S, Yutani C, Yamagishi M, Kitamura S, Miyatake K. :Trends in clinical and morphological characteristics of cardiac myxoma: a 20-year experience in a single large tertiary referral center in Japan. *Circulation Journal (formerly Japanese Circulation Journal)* 2002, 66 (11):1008-1013, 2002.

**【著書】(監修・編集含む)**

- 1) Ohe T, Kusano K F, Morita H, Emori T, Suyama K, Shimizu W, Aihara N, Kurita T, Kamakura S: Catheter ablation of idiopathic ventricular tachycardia and bundle branch reentrant ventricular tachycardia. Catheter ablation of arrhythmias. Second edition. (Ed by Zipes D P, Haissaguerre M) Futura Publishing Company, Inc., NY: 345-374, 2002.

**研究業績(和文)**

**【原著】**

- 1) 相庭武司, 栗田隆志, 須山和弘, 里見和浩, 田口敦史, 清水渉, 相原直彦, 鎌倉史郎: 心房内の興奮伝播方向により副伝導路の選択的伝導ブロックを生じた顕性 WPW 症候群の 1 例. *臨床心臓電気生理*, 25 : 155-163, 2002 .

- 2) 相庭武司, 須山和弘, 里見和浩, 中川英一郎, 田口敦史, 清水渉, 栗田隆志, 相原直彦, 鎌倉史郎: Electro-anatomical mapping により figure of eight 型リエントリーを同定しえた左房起源心房頻拍の 1 例. 不整脈, 18: 516-520, 2002.
- 3) 北村惣一郎、中谷武嗣、花谷彰久、坂東 興、小林順二郎、八木原俊克: 末期的心不全に対する心臓移植. 循環器科 51:442-449, 2002.
- 4) 北村惣一郎、中谷武嗣、小林順二郎、花谷彰久、庭屋和夫、坂東 興、田鎖 治、八木原俊克、由谷親夫、宮武邦夫、妙中義之、高野久輝。わが国における心臓移植と問題点. 移植 37:147-153, 2002.
- 5) 栗田隆志, 里見和浩, 須山和弘, 清水渉, 中川英一郎, 相庭武司, 田口敦史, 相原直彦, 鎌倉史郎: 心臓手術後頻脈の発生機序 - 予防的術式へ向けての提言. 心臓, 34: 17-25, 2002.
- 6) 栗田隆志, 里見和浩, 須山和弘, 清水渉, 中川英一郎, 相庭武司, 田口敦史, 相原直彦, 鎌倉史郎: 心臓手術後頻脈の発生機序 - 予防的術式へ向けての提言. 心臓 (Suppl.), 34: 17-25, 2002.
- 7) 坂巻文雄: アミオダロンによる肺合併症への対応. 心電図, 22(2): 91-96, 2002.
- 8) 坂巻文雄, 中西宣文, 京谷晋吾, 永谷憲歳, 大谷秀雄, 萩野均, 安藤太三, 高本眞一: 肺動脈血栓内膜摘除術後症例の肺血行動態および運動耐容能の長期経過. Therapeutic Research, 23(4): 628-631, 2002.
- 9) 里見和浩, 栗田隆志, 田口敦史, 清水渉, 須山和弘, 相原直彦, 鎌倉史郎: Brugada 症候群患者における心室細動と再分極相の関係 - 器質的心疾患患者と比較して. 心電図, 22: 135-143, 2002.
- 10) 清水渉: 先天性 QT 延長症候群の遺伝子型別の交感神経刺激及び治療に対する反応の差異. 心臓, 34: 136-143, 2002.
- 11) 武村克也, 栗田隆志, 田口敦史, 角地祐幸, 中谷敏, 鎌倉史郎, 庭屋和夫, 宮武邦夫: 右室ペーシング依存の重症慢性心不全に対し、両心室ペーシングが有効であった 1 症例. 心臓, 34: 883-887, 2002.
- 12) 辻田有子, 廣岡慶治, 神崎秀明, 花谷彰久, 中谷 敏, 安村良男, 小林順二郎, 山岸正和, 宮武邦夫: 興味ある心房交通を合併した三心房心症例. 呼吸と循環, 2002;50:627-630

- 13) 中川英一郎, 田口敦史, 里見和浩, 相庭武司, 清水渉, 須山和弘, 栗田隆志, 相原直彦, 鎌倉史郎, 田鎖治, 庭屋和夫, 板東興, 小林順二郎: シングルリード VDD ペースメーカーの有用性と長期成績 - DDD ペースメーカーとの比較 - . 不整脈, 18: 578-582, 2002 .
- 14) 中谷武嗣, 笹子佳門, 花谷彰久, 小林順二郎, 坂東 興, 小野安生, 庭屋和夫, 田鎖 治, 駒村和雄, 公文啓二, 八木原俊克, 宮武邦夫, 北村惣一郎: 末期的心不全に対する外科的治療法としての左心補助人工心臓と心臓移植 . 心臓 34: 54-57, 2002 .
- 15) 永谷憲歳: 経口 PGI 2 の予後改善効果と Long Acting Beraprost への期待 . Therapeutic Research, 23(11): 2196-2198, 2002 .
- 16) 永谷憲歳, 大谷秀雄, 坂巻文雄, 京谷晋吾, 中西宣文: アドレノメデュリンによる肺高血圧治療 . Therapeutic Research, 23(11): 2148-2150, 2002 .
- 18) 長谷川拓也, 安村良男, 山本博之, 中谷 敏, 花谷彰久, 金 智隆, 北風政史, 宮武邦夫, 山岸正和: 感染性心内膜炎などの反復する菌血症にアトピー性皮膚炎が関与したと考えられた 1 例 . 呼吸と循環, 2002; 50: 1265-1269 .
- 19) 丸吉秀朋, 中谷 敏, 安村良男, 中嶋博之, 庭野和夫, 笹子佳門, 安藤太三, 宮武邦夫, 山岸正和: Williams 症候群に合併する大動脈弁上狭窄と関連した重症感染性心内膜炎の 1 例 . J Cardiol, 2002; 40: 25-30
- 20) 宮坂陽子, 中谷 敏, 須山和弘, 鎌倉史郎, 拝殿未央, 岩坂壽二, 宮武邦夫: W P W 症候群の副伝導路部位の推定 - ハイフレームレート組織ドプラ法を用いて . The Circulation Frontier, 2002; 6: 60-63 .

#### 【総説】

- 1) 相原直彦: 心電図でどこまで読めるか CASE24 動悸を主訴に来院し、心電図上 wide QRS tachycardia を認めた 64 歳男性 . Heart View, 6: 1795-1800, 2002 .
- 2) 相原直彦: Brugada 症候群と鑑別すべき病態 . 臨床医, 28: 774-777, 2002 .
- 3) 相庭武司, 清水渉: 洞調律時の標準 12 誘導心電図からわかること . medicina, 39: 1094-1098, 2002 .
- 4) 相庭武司, 栗田隆志: 致死性不整脈に対する薬物療法と植え込み型除細動機の選択 - 海外と我が国での使用成績の比較 - . 医学のあゆみ, 200: 756-761, 2002 .

- 5) 相庭武司, 清水渉, 駒村和雄: 不整脈源性右室心筋症 . 心不全治療、不整脈治療 . 循環器科, 52: 69-76, 2002 .
- 6) 朝倉正紀, 北風政史: AT1, AT2 受容体機能.HB-EGF(heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor)への関与 . 日本臨床 , 60(10):1916-1921, 2002 .
- 7) 浅沼博司, 北風政史: 糖尿病性冠微小循環障害とその発生メカニズム . Complication , 7(2):19-24, 2002 .
- 8) 浅沼博司, 北風政史: 冠微小循環とその障害 . 現代医療 34(増刊 IV) , 11-18, 2002 .
- 9) 大谷秀雄, 中西宣文: 肺塞栓症 . ナースのための人口呼吸ケア . ナース専科 BOOKS , 142-145, 2002 .
- 10) 鎌倉史郎: リエントリー性不整脈 . 日本臨床 , 60 : 1415-1421 , 2002 .
- 11) 鎌倉史郎: regular wide QRS 頻拍の鑑別診断 . Medicina , 39 : 1104-1106 , 2002 .
- 12) 鎌倉史郎: 不整脈の診断と治療 . QT 延長症候群を中心に . 呼吸と循環 , 50 : 1051-1055 , 2002 .
- 13) 鎌倉史郎: Cardiac Emergency と集中治療・不整脈 . Heart View , 6 : 1624-1629 , 2002 .
- 14) 北風政史: 血管を守る守護神 NO は高血圧治療の切り札になるか, 血管を守る高血圧治療の話 ( 4 ) . 日本医事新報 : 4054:C1-C8, 2002 .
- 15) 北風政史, 扇田久和: 心不全の大規模臨床研究 . 臨床医 , 28(4) : 453-455, 2002 .
- 16) 北風政史: アデノシン . 医学のあゆみ , 200(13) : 1084-1085, 2002 .
- 17) 北風政史: プレコンディショニングによる虚血心筋保護の分子メカニズム - アデノシン・NOの関与 - . 医学と薬学 , 48(3) : 364-393, 2002 .
- 18) 北風政史: ACE 阻害薬と A R B の心保護作用は異なるのか . Progress in Medicine , 22(9) : 161, 2002 .
- 19) 北風政史: 慢性心不全の新しい治療戦略 . Progress in Medicine , 22(11) : 296-298, 2002 .

- 20) 北風政史：イベントに対する大規模臨床試験の紹介と今回の SCOPE 試験の結果の考察 . Pharma Medica , 20(12):107-108, 2002.
- 21) 北風政史：虚血性心疾患治療の新展開 . Recent Advances in Cardiovascular Disease , 23(1):27-40, 2002.
- 22) 北村惣一郎、中谷武嗣、花谷彰久：心臓移植の現状と将来の発展 . Cardiovascular Med-surg 4:483-489, 2002.
- 23) 京谷晋吾：経口 PGI 2 製剤の位置づけ . Therapeutic Research 23(11):2194-2195, 2002 .
- 24) 京谷晋吾：肺高血圧症に対するプロスタサイクリン療法 . リウマチ科 , 27(3) : 261-265 , 2002 .
- 25) 京谷晋吾：成人例を中心とした治療 . 難病と在宅ケア , 8(1) : 7-10 , 2002 .
- 26) 京谷晋吾：心電図所見はどこまで有用か . 総合臨床 , 51(2) : 267-272 , 2002 .
- 27) 京谷晋吾：原発性肺高血圧症の内科的治療の現状 . 移植 , 37(2) : 60 , 2002 .
- 28) 京谷晋吾：肺高血圧症の在宅管理 . Jap.J.Parenteral Enteral Nutrition , 24(8) : 467-469 , 2002 .
- 29) 京谷晋吾：原発性肺高血圧症に対するプロスタサイクリン持続静注療法 . 循環器病研究の進歩 , 42(1) : 49-55 , 2002 . 47) 仲宗根 出 , 中谷 敏：ビデオテープから動画ファイルを作成し P C プレゼンする方法 . 心エコー : 3:932-936, 2002.
- 30) 金智隆 , 北風政史：ACE 阻害薬 . Medical Practice :19(5):793-798, 2002.
- 31) 栗田隆志 , 安村良男 , 田口敦史 , 清水渉 , 須山和弘 , 相原直彦 , 鎌倉史郎：「総説」アミオダロン療法の新しい展開 適応不整脈以外の新しい使用法の可能性を求めて . 心電図 , 22 : 84-90 , 2002 .
- 32) 栗田隆志：植え込み型除細動器 (ICD) . 日本臨床 , 60 : 1353-1360 , 2002 .
- 33) 栗田隆志：ICD の適応と評価 . Medical Practice , 19 : 2093-2098 , 2002 .
- 34) 坂巻文雄 , 中西宣文：肺水腫 . 循環器疾患最新の治療 , 2002-2003 : 277-280 , 2002 .

- 35) 坂巻文雄：循環器疾患と睡眠呼吸障害．エレクトロニクス臨床，72：33-39，2002．
- 36) 坂巻文雄，山口佳寿博：特集 EBM のためのデータファイル - 治療方針決定のために - ．肺血栓塞栓症 内科，89：1064-67，2002．
- 37) 坂巻文雄，中西宣文：セロトニンと肺高血圧．呼吸と循環，50(6)：569-575，2002．
- 38) 里見和浩，鎌倉史郎：左心機能低下例に合併する心室性不整脈．臨床医，28：734-737，2002．
- 39) 真田昌爾，北風政史：スタチンの心筋梗塞サイズ縮小効果とその分子メカニズム．血管医学，3(3):79-87，2002．
- 40) 清水渉：M cell と Transmural dispersion，Heart View，6：99-103，2002．
- 41) 清水渉：QT 延長症候群の genotype, phenotype にもとづいた治療．分子心血管病，3：57-64，2002．
- 42) 清水渉：QT 延長症候群．今月の治療，10：751-756，2002．
- 43) 須山和弘，鎌倉史郎：Electro-anatomical mapping system (CARTO system) によるリエントリー回路の同定．CARTO system の有用性と限界．医学のあゆみ，200：689-693，2002．
- 44) 高島成二，北風政史：血管再生の分子生物学．呼吸と循環，50(4)335-339，2002．
- 45) 中川英一郎，鎌倉史郎：不整脈源性失神と I C D の適応．Heart View，6:1203-1209，2002．
- 46) 仲宗根出，中谷 敏：ビデオテープから動画ファイルを作成し P C プレゼンする方法．心エコー：3:932-936，2002．
- 47) 中谷武嗣、花谷彰久：体外式補助人工心臓。救急・集中治療 14:1049-1056，2002．
- 48) 中谷武嗣、花谷彰久、庭屋和夫：補助人工心臓のメンテナンス。ナースのための補助循環マニュアル．HEART nursing 2002 年秋季増刊 (199):228-233，2002．
- 49) 中谷 敏：右室二腔症．心エコー，3:812-817，2002．

- 50) 中谷 敏, 宮武邦夫: 弁膜症 . 臨床と研究 , 大道学館出版部 : 79:1310-1314 , 2002 .
- 51) 中谷 敏, 宮武邦夫: 拡張不全を識る . Heart View : 6:86-90, 2002.
- 52) 中谷 敏: 心エコー図で一見異常がみられない疾患 断層法で, カラー Doppler 法で . 心エコー : 3:962-974, 2002.
- 53) 中西宣文: 急性肺血栓塞栓症の診断と治療のすすめかた . 心臓 , 34(11) : 835-840 , 2002 .
- 54) 中西宣文: 深部静脈血栓症と肺血栓塞栓症に対する治療法 . 「骨・関節・靭帯」 , 15(6) : 639-645 , 2002 .
- 55) 中西宣文: 肺高血圧症 . 総合臨床 , 51 : 191-195 , 2002 .
- 56) 中西宣文: 慢性肺血栓塞栓症治療のエビデンス . 治療学 , 36(11) : 1189-1192 , 2002 .
- 57) 中西宣文: 肺高血圧症 . 循環器領域におけるセロトニン研究の新たな展開 , 153-160 , 2002 .
- 58) 永谷憲歳 , 寒川賢治: アドレノメデュリンと肺高血圧症 . THE LUNG PERSPECTIVES , 10(1) : 60-64 , 2002 .
- 59) 永谷憲歳 , 寒川賢治: グレリン . 循環器病フロンティア - ベーシック&クリニカルサイエンス , 170-175 , 2002 .
- 60) 永谷憲歳 , 白井幹康: 肺微少循環 . 医学のあゆみ , 201(10) : 757-762 , 2002 .
- 61) 永谷憲歳 , 木村弘: 「序説: 肺血栓塞栓症の概念と病態生理」 . 治療学 , 36(11) : 1115-1118 , 2002 .
- 62) 永谷憲歳: 分子呼吸器病 ARCHIVES 2002 基礎編「肺高血圧症と血管作動物質」 . 分子呼吸器病 , 11(6) : 490-494 , 2002 .
- 63) 永谷憲歳: B、生化学検査 . 重症心不全 診断・治療・病理の最前線 , 99-106 , 2002 .

- 64) 永谷憲歳：エンドセリン受容体拮抗薬．重症心不全 診断・治療・病理の最前線，169-173，2002．
- 65) 花谷彰久、中谷武嗣：わが国における臓器移植患者の予後 心臓 ．ICU と CCU 26(11)：903-911，2002．
- 66) 平川祐子、堀 由美子、奥田理恵子、花谷彰久、中谷武嗣：補助人工心臓装着中の患者看護．ナースのための補助循環マニュアル HEART nursing 2002 年秋季増刊(199)：101-118，2002．
- 67) 丸尾 健，中谷 敏：僧帽弁逆流の重症度はどう読めばいいのか．HeartView：6：60-67，2002．
- 68) 三田村秀雄、岡田和夫、笠貫宏、本田喬、三宅良彦、長尾建、杉薫、堀進悟、栗田隆志：自動体外式除細動器(AED)検討委員会報告書 日本における非医師への AED 導入実施に向けた検討報告．Circulation J (suppl)，66：1419-1436，2002．
- 69) 安村良男，北風政史：心不全治療における・遮断薬療法の今後の位置づけ．呼吸と循環，50(10)：989-997，2002．

【著書】(監修・編集含む)

- 1) 上田恭敬，北風政史，井村裕夫："わかりやすい内科学"．低血圧・失神，大井元晴，笹田正孝，中井義勝，福田善弘，福山秀直，藤田正俊，武曾恵理 編集，文光堂：239-243，2002．
- 2) 鎌倉史郎：心室頻拍．循環器疾患最新の治療，篠山重威、矢崎義雄編集，南江堂，325-331，2002．
- 3) 鎌倉史郎：ペースメーカー・ICD．重症心不全，北村惣一郎，宮武邦夫，由谷親夫編集，医学書院，194-199，2002．
- 4) 北風政史，浅沼博司："循環器疾患最新の治療 2002-2003"．再灌流障害，篠山重威，矢崎義雄 編集，南江堂：99-104，2002．
- 5) 北風政史："知っておきたい200words 医学の歩み"．アデノシン，堤 寛 編集：医歯薬出版株式会社，200(13)；1084-1085，2002．
- 6) 北風政史：小室一成 編集：アデノシン，"循環器病フロンティアベーシック&クリニカルサイエンス"．Medical View 社，183-189，2002．

- 7) 北風政史, 朝倉正紀, 堀正二: ischemic preconditioning の臨床上の意義, "再灌流の臨床". 上松瀬勝男, 望月正武 編集: 南江堂, 71-78, 2002.
- 8) 栗田隆志: 突然死ハイリスク患者への治療ガイドライン. 循環器 New Trends シリーズ 難治性不整脈の治療戦略, 小川聡編集, メディカルビュー, 132-143, 2002.
- 9) 栗田隆志: 副伝導路症候群. EPS 臨床心臓電気生理検査, 井上博, 奥村謙編集, 医学書院, 186-238, 2002.
- 10) 真田昌爾, 北風政史: "循環器領域におけるセロトニン研究の新たな展開", 心筋梗塞. メディカルレビュー社, 119-128, 2002.
- 11) 清水渉: QT 延長症候群, Brugada 症候群. EPS 臨床心臓電気生理検査, 井上博, 奥村謙編集, 医学書院, 305-323, 2002.
- 12) 須山和弘: 重症心不全と不整脈. 重症心不全, 北村惣一郎, 宮武邦夫, 由谷親夫編集, 医学書院, 237-243, 2002.
- 13) 中谷武嗣, 花谷彰久: 心移植患者の術前管理. 「臓器移植の麻酔」, 克誠堂出版, 東京 [平川方久 編]: pp45-pp52, 2002.
- 14) 中谷 敏, 宮武邦夫: 僧帽弁逸脱症候群 循環器疾患. 最新の治療, 南江堂: p.157-160, 2002-2003.
- 15) 中谷 敏, 宮武邦夫他分担執筆: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2000-2001 年度合同研究班報告). 弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン, Circ J 2002: 66(Suppl IV), 1261-1350, 2002.
- 16) 花谷彰久, 笹子佳門, 中谷武嗣: 補助循環 経皮的心肺補助装置(PCPS), 体外限外濾過(ECUM) . 「実地診療に即した心不全診断・治療マニュアル」. 医薬ジャーナル社 [高野照夫・清野精彦 編], p271-p275, 2002.
- 17) 花谷彰久: 補助循環 IABP, PCPS, LVAS. 「ショックの臨床」. 医薬ジャーナル社 [矢崎義雄・磯部光章 編], p306-p319, 2002.

## 内科心臓血管部門

(虚血・血管グループ、心臓リハビリテーション、緊急部)

### (研究活動の概要)

心臓血管内科としてCCU、D 1 (虚血)、D 2 (血管)、緊急病棟、心臓リハビリテーションからなり、研究内容として虚血性心疾患、循環器救急医療、大血管・末梢血管を対象とした臨床研究あるいは臨床応用を目指した基礎研究を実施している。

具体的には、以下のテーマで研究を行っている。

- 1)再狭窄予防：独自のカテーテルデバイスやコーティングステントの開発と独創性の高い方法の開発
- 2)虚血性心疾患に関連する遺伝子多型の解析：ミレニアムプロジェクト
- 3)虚血性心疾患や心不全における生理活性物質の意義
- 4)血管新生療法の開発、難治性末梢血管病変例に対する骨髄細胞移植の適用
- 5)虚血性心疾患データベース構築による病態解析、治療指針の確立
- 6)心臓リハビリテーション：心不全に対する運動療法の確立
- 7)院外心停止例への対策：心肺蘇生法(1次、2次救命処置)の標準化とその普及、救急医療におけるモバイルテレメディシンの活用

### (2002年の主な研究成果)

研究所と共同開発した新しいカテーテル(PTCAバルーンとしての拡張機能、末梢灌流機能、薬物局所送達機能を有する)により再狭窄の予防方法を確立するため、家兎による再狭窄モデルを作成し、臨床応用可能な薬物を局所注入し再狭窄予防効果を検討した。本年度は、肝細胞増殖因子(HGF)に加え、抗ガン剤(タキソール)、C型利尿ペプチド(CNP)の局所注入は抑制効果が認められた。

心筋梗塞症・狭心症の遺伝子多型解析のため約1,000症例を抽出し、研究所と共同研究で遺伝子多型を進めている。ABCA1遺伝子多型とHDLコレステロール値との関連、aldehyde dehydrogenase 2とGlycoproteinVI遺伝子多型と心筋梗塞発症の危険因子としての関連が明らかとなった。

開院以来の虚血性心疾患症例(冠動脈造影実施例、急性心筋梗塞症、PTCA実施例)のデータベースを利用し、予後調査と併せて病態の解析や治療成績を明らかにしている。本年度は、非糖尿病例における左前下行枝1枝病変例において、PTCA実施が薬物治療に比べて長期予後が良好であることを明らかにした。

閉塞性動脈硬化症に対する血管新生療法(遺伝子治療を含む)の開発を研究所と共同で実験を行い、臨床応用を目指している。本年度は、Buerger病に対する骨髄細胞移植の適用を検討した。

心臓リハビリテーションの効果について、冠動脈ステント植え込み後の安全性、心筋梗塞例における左室リモデリング発生との関連、で有用性を報告した。

臨床における貴重な症例を積極的に英語論文として報告した。

## 研究業績(欧文)

### 【原著】

- 1) Goto Y, Sumida H, Ueshima K, Adachi H, Nohara R, Itoh H: Safety and implementation of exercise testing and training after coronary stenting in patients with acute myocardial infarction. *Circulation J*, 66: 930-936, 2002.
- 2) Harano Y, Suzuki M, Koyama Y, Kanda M, Yasuda S, Suzuki K, Takamizawa I: Multifactorial insulin resistance and clinical impact in hypertension and cardiovascular diseases. *Journal of Diabetes and its Complications*, 16(1): 19-23, 2002.
- 3) Kaji S, Akasaka T, Horibata Y, Nishigami K, Shono H, Katayama M, Yamamura A, Morioka S, Morita I, Tanemoto K, Honda T, Yoshida K: Long-term prognosis of patients with type A aortic intramural hematoma. *Circ*, 106(suppl): I248-252, 2002.
- 4) Kannna M, Kakuchi H, Nonogi H: Images in Cardiology. *Heart*, 446: , 2002.
- 5) Maruo T, Yasuda S, Miyazaki S: Delayed Appearance of Coronary Artery Perforation Following Cutting Balloon Angioplasty. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 57: 529-531, 2002.
- 6) Nagaya N, Goto Y, Satoh T, Sumida H, Kojima S, Miyatake K, Kangawa K: Intravenous adrenomedullin in myocardial function and energy metabolism in patients after myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* , 39: 754-760, 2002.
- 7) Okuda T, Fujioka Y, Kamide K, Kawano Y, Goto Y, Yoshimasa Y, Tomoike H, Iwai N, Hanai S, Miyata T: Verification of 525 coding SNPs in 179 hypertension candidate genes in the Japanese population: identification of 159 SNPs in 93 genes. *J Hum Genet*, 47: 387-394, 2002.
- 8) Otsuka Y, Nakatani S, Fukuchi K, Yasumura Y, Komamura K, Yamagishi M, Shimotsu Y, Miyatake K, Ishida Y: Clinical significance of iodine-123-15-(p-iodophenyl)-3-r,s-methylpentadecanoic acid myocardial scintigraphy in patients with aortic valve disease. *Circ*, 66(1): 41-46, 2002.
- 9) Otsuka Y, Takaki H, Okano Y, Satoh T, Aihara N, Matsumoto T, Yasumura Y, Morii I, Goto Y: Exercise training without ventricular remodeling in patients with moderate to severe left ventricular dysfunction early after acute myocardial infarction. *Internat J Cardiol*, in press: in press, 2002.

- 10) Takagi S, Iwai N, Miyazaki S, Nonogi H, Goto Y: Relationship between ABCA1 genetic variation and HDL cholesterol level in subjects with ischemic heart diseases in Japanese. *Thromb Haemost*, 88: 369-370, 2002.
- 11) Takagi S, Yamauchi Y, Kojima S, Yasuno S, Baba T, Terashima M, Tsutsumi Y, Suzuki S, Morii I, Hanai S, Ono K, Baba S, Tomoike H, Kawamura A, Miyazaki S, Nonogi H, Goto Y, Aldehyde dehydrogenase 2 gene is a risk factor for myocardial infarction in Japanese men. *Hypertens Res*, 25: 677-681, 2002.
- 12) Takagi S, Goto Y, Nonogi H, Baba S, Iwai N: A GP VI polymorphism is a risk factor for myocardial infarction in Japanese. *Atherosclerosis*, : , 2002.
- 13) Takeno M, Takagi S, Sakuragi S, Suzuki S, Tsutsumi Y, Nonogi H, Goto Y: Continuous milrinone infusion during preoperative anti-inflammatory therapy in inframmary aortic aneurysm complicating severe congestive heart failure. *Heart Vessels*, 17: 42-44, 2002.
- 14) Tomita T, Miyazaki S, Morii I, Sutani S, Yasuda S, Nonogi H: Balloon coronary angioplasty and long-term survival of non-diabetic patients with isolated severe left anterior descending coronary artery disease. *Circ Jour*, 66(6): 589-594, 2002.
- 15) Uchida I, Takaki H, Kobayashi Y, Okano Y, Satoh T, Matsubara T, Goto Y: O<sub>2</sub> extraction during exercise determines training effect after cardiac rehabilitation in myocardial infarction. *Circulation J*, 66: 891-896, 2002.
- 16) Yasuda S, Kanna M, Sakuragi S, Kojima S, Nakayama Y, Miyazaki S, Matsuda T, Kangawa K, Nonogi H: Local delivery of single dose of c-type natriuretic peptide, an endogenous vascular modulator, inhibits neointimal hyperplasia in a balloon-injured rabbit iliac artery model. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 39: 784-788, 2002.
- 17) Yasuda S, Noguchi T, Gohda M, Arai T, Tsutsui N, Nakayama Y, Matsuda T, Nonogi H: Local delivery of low-dose docetaxel, a novel microtubule polymerizing agent, reduces neointimal hyperplasia in a balloon-injured rabbit iliac artery model. *Cardiovascular Research*, 53(2): 481-486, 2002.
- 18) Yin X, Yutani C, Ikeda Y, Enjoji K, Ishibashi-Ueda H, Yasuda S, Tsukamoto Y, Nonogi H, Kaneda Y, Kato H: Tissue factor pathway inhibitor gene delivery using HVJ-AVE liposomes markedly reduces restenosis in atherosclerotic arteries. *Cardiovascular Research*, 56: 454-463, 2002.

### 【総説】

- 1) Nonogi H: Complications of acute myocardial infarction -diagnosis and treatment-. JMAJ, 45(4): 149-154, 2002.

### 研究業績(和文)

#### 【原著】

- 1) 碓山るり, 小西治美, 後藤葉一: 心臓リハビリテーション参加患者の不安・抑うつ・QOL に対する家族の励ましの効果. 日本心臓リハビリテーション学会誌, 7: 155-159, 2002.
- 2) 後藤葉一: 新しい時代の心臓リハビリテーションとは. 日本心臓リハビリテーション学会誌, 7: 41-44, 2002.
- 3) 後藤葉一, 安村良男, 琴岡憲彦, 高木修一, 鈴木祥司, 坂巻文雄, 櫻木悟, 相原直彦, 高木洋: 心不全の運動療法のモニタリング. 心臓, 34(Suppl 2): 43-45, 2002.
- 4) 西上和宏, 林貴雄, 野々木宏, 宮武邦夫: 左水腎症を認めた78歳男性. J Cardiol, 39: 121-123, 2002.
- 5) 林富貴雄: 簡歇性跛行に対する運動療法の長期成績. 脈管学, 42(2): 103-109, 2002.
- 6) 堀端洋子, 西上和宏, 本田喬: 短期および中長期予後からみた偽腔閉塞型急性大動脈解離に対する治療方針の検討. 脈管学, 42: 343-347, 2002.
- 7) 宮里純子, 安田聡, 森井功, 大塚頼隆, 川村淳, 由谷親夫, 宮崎俊一: 部検により梗塞部位に好酸球浸潤が認められた急性心筋梗塞後自由壁破裂の1例. J Cardiol, 40(2): 65-70, 2002.

#### 【総説】

- 1) 大塚頼隆, 野々木宏: 補助循環が必要な急性心不全を診る. Heart View, 6(7): 32-39, 2002.
- 2) 大塚頼隆, 宮崎俊一: 冠動脈形成術施行例の長期予後規定因子についての検討: 耐糖能異常自体が悪いのか、それとも小血管が悪いのか. 循環器専門医, 10(2): 315-321, 2002.
- 3) 大塚頼隆, 宮崎俊一, 原納優: AMI 急性期における血糖を中心とした代謝管理の重要性. 別冊プラティス 糖尿病と動脈硬化症, : 83-88, 2002.

- 4)角地祐幸：救急外来における携帯型超音波装置の有用性．Heart View, 6(11): 38-42, 2002.
- 5)角地祐幸, 後藤葉一：心膜炎に伴う心タンポナーデ．Heart View, 6: 564-572, 2002.
- 6)角地祐幸, 野々木宏：ER における循環器疾患の管理、急性心不全．救急医学, (26)1374-1379, 2002.
- 7)後藤葉一, 安村良男, 琴岡憲彦, 高木修一, 鈴木祥司, 坂巻文雄, 櫻木悟, 相原直彦, 高木洋：心不全の運動療法のモタリグ．心臓, 34(2): 43-45, 2002.
- 8)後藤葉一：生活習慣病のリスクコントロール：心筋梗塞後の自己管理(上)．循環 plus, 2(5): 10-11, 2002.
- 9)後藤葉一：生活習慣病のリスクコントロール：心筋梗塞後の自己管理(下)．循環 plus, 2(6): 10-11, 2002.
- 10)後藤葉一：収縮能正常、拡張能低下の心不全(diastolic dysfunction)．心エコー, 3: 156-165, 2002.
- 11) 後藤葉一：ピモベンダンの作用機序：エネルギー効率の改善．医薬ジャーナル, 38: 1541-1546, 2002.
- 12)後藤葉一：慢性心不全における運動療法：機序と効用．進歩する心臓研究, 39: 13-24, 2002.
- 13)後藤葉一：心移植後患者の心臓リハビリテーション．Therapeutic Research, 23: 1392-1401, 2002.
- 14)鈴木祥司, 後藤葉一：心臓リハビリテーション．臨床医, 28: 424-427, 2002.
- 15)寺島正浩, 後藤葉一：糖尿病に起因する合併症：糖尿病性心筋症．日本臨床, 60(増刊号 10): 347-353, 2002.
- 16)西上和宏, 徳永宣之, 神田宗武, 白井幹康, 笠原啓史, 田中越郎, 盛英三：血管再生療法の未来と画像評価法．BME, 16: 45-50, 2002.
- 17)西上和宏：大動脈疾患．心エコー図を撮る、診る, : 147-158, 2002.
- 18)西上和宏：C T で見た急性肺塞栓症．総合臨床, 51: 306-312, 2002.



## 内科脳血管部門

(脳血管内科 A , 脳卒中リハビリテーション部)

### (研究活動の概要)

脳血管内科 A では、急性期病棟である SCU(脳血管内科 B との共用)、回復期病棟である 10 階西病棟での脳血管障害診療を通じて、原因の追求及び病態解析、新しい診断技術、治療法の開発とその応用に関する臨床研究を行っている。

1998 年に開始した脳卒中ホットライン体制(現場の救急救命士からの搬入要請を脳血管内科日直・当直医が直接受ける体制)、2001 年からの祝祭日当直医 2 名体制とレジデントを中心とした自発的な超急性期診療オンコール体制の構築を通じて、国内はもちろん世界的にも有数の超急性期型施設へと脱皮した。これにより、1998 年以前は年間 300 名台であった SCU 緊急入院患者数が 2002 年には 850 例と、2.5 倍近くまで増加し、3 時間以内入院率も 19%から 42%と欧米水準以上を達成した。こうした状況を反映し、臨床研究の重点も超急性期診断・治療に移行している。

また、研究所病因部脳血管障害研究室や外部の研究機関と協力し、臨床応用を目指した診断、治療に関する実験的研究も実施した。脳卒中リハビリテーション部では、脳血管内科 A、B、脳血管外科との密接な協力体制のもと、脳卒中急性期リハビリテーション技術の開発研究を行った。ちなみに、SCU クリニカルパス実施率が 5 割を越し、急性期リハ体制も徐々に充実しつつある。

厚生労働科学研究費、循環器病研究委託費などの研究班において、主任研究者、中央事務局、分担研究者として、全国的調査や大規模臨床研究に参画した。

2002 年の主な研究テーマは以下の通りであった。

- 1) 循環器病研究委託費 12 指・2 の主任研究者(峰松)として、「若年世代の脳卒中の診断、治療、予防戦略に関する多施設共同研究」を実施した。
- 2) 循環器病研究委託費 12 公・10 の主任研究者(長谷川)として、「脳卒中急性期におけるリハビリテーションの実態、適応、及び評価に関する研究」を実施した。
- 3) 厚生労働科学研究費補助金による「超急性期脳塞栓症に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究」に分担研究者(峰松)として参画した。
- 4) 新たに始まった厚生労働科学研究費補助金による「脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬の HMGCoA 阻害剤の予防効果に関する研究」に分担研究者(峰松)として参画した。
- 5) 厚生労働科学研究費補助金による「頸部頸動脈狭窄症治療ガイドライン作成のための治療実態に関する研究」に分担研究者(峰松)として参画した。
- 6) 循環器病研究委託費 14 公・1 「急性期画像診断」班に、分担研究者(木村)として参画した。
- 7) 局所脳虚血における Spreading Depression (SD) や、これと関連する Cyclooxygenase-2 (COX-2) の役割を解明する実験的研究を行った。

## (2002年の主な研究成果)

循環器病研究委託費 12 指・2(主任研究者：峰松)では、「若年世代の脳卒中の診断、治療、予防戦略に関する多施設共同研究」を実施し、その成果を公開シンポジウムや研究実績報告書の形で公にした。

循環器病研究委託費 12 公・10(主任研究者：長谷川)では、「脳卒中急性期におけるリハビリテーションの実態、適応、及び評価」を全国多施設前向き登録調査の形で追求し、多くの新知見を得た。

厚生労働科学研究費補助金「超急性期脳塞栓症に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究」班(分担研究者：峰松)で開始されたランダム化比較試験に積極的にかかわった。

厚生労働科学研究費補助金「脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬のHMGC<sub>o</sub>A阻害剤の予防効果に関する研究」班(分担研究者：峰松)では、大規模臨床試験の Protokol 作成委員として中核的な役割を果たした。

厚生労働科学研究費補助金「頸部頸動脈狭窄症治療ガイドライン作成のための治療実態に関する研究」班(分担研究者：峰松)では、調査表の作成、及び全国の協力施設への共同調査を行った。

循環器病研究委託費 14 公・1「急性期画像診断」班(分担研究者：木村)においては、経頭蓋ドプラ法を用いて超急性期入院連続例における微小塞栓現象の検討を行った。

霊長類におけるSDの発生を世界で初めて確認した。サルやラットの局所脳虚血モデルを用い、虚血中、再灌流後のCOX-2の発現とその役割を明らかにした。これらの成果は、英文専門誌等に発表した。

その他、急性期脳血管障害の成因や病態、診断、治療法に関する数多くの臨床研究を遂行し、またその成果を英文、和文専門学会誌に発表した。

## 研究業績(欧文)

### 【原著】

- 1) Fujimoto S, Hasegawa Y, Yokota C, Tagaya M, Hayashida K, Yamaguchi T, Minematsu K: Acetazolamide challenge test using semiquantitative 123I-IMP SPECT for detection of cerebral misery perfusion. *J Neurol Sci*, 205: 21-27, 2002.
- 2) Koga M, Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T: Relationship between findings of conventional and contrast-enhanced transcranial color-coded real-time sonography and angiography in patients with basilar artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol*, 23: 568-571, 2002.
- 3) Koga M, Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T: Ultrasonographic prediction of patients' outcome in hyperacute ischemic stroke. *Eur J Ultrasound*, 15: 1-8, 2002.
- 4) Koga M, Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T: Hyperintense MCA branch sign on FLAIR-MRI. *J Clin Neurosci*, 9: 187-189, 2002.
- 5) Wada K, Kimura K, Minematsu K, Uchino M, Yamaguchi T: Combined carotid and transcranial color-coded sonography in acute ischemic stroke. *Eur J Ultrasound*, 15: 101-108, 2002.
- 6) Wakita M, Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T: Effects of anticoagulation on infarct size and clinical outcome in acute cardioembolic stroke. *Angiology*, 53: 551-556, 2002.
- 7) Yonemura K, Kimura K, Minematsu K, Uchino M, Yamaguchi T: Small centrum ovale infarcts on diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke*, 33: 1541-1544, 2002.

## 研究業績(和文)

### 【原著】

- 1) 緒方利安, 矢坂正弘, 長束一行, 峰松一夫, 山口武典: 総頸動脈径と大動脈瘤との関連性に関する検討. *日本老年医学会雑誌*, 39: 533-536, 2002.
- 2) 数井誠司, 木村和美, 峰松一夫, 山口武典, 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究グループ(J-MUSIC): 急性期脳梗塞の臨床像およびその医療の地域差に関する多施設共同研究. *臨床神経学*, 42: 736-744, 2002.
- 3) 木村和美, 古賀政利, 松本省二, 井上剛, 峰松一夫: 肺動静脈瘤による奇異性脳塞栓症の臨床的検討. 注目すべき右左シャント疾患. *臨床神経学*, 42: 849-854, 2002.

## 【総説】

- 1) 大槻俊輔, 峰松一夫: 脳血管障害の救急医療体制. *Emergency Nursing*, 15 : 520-524, 2002 .
- 2) 大坪亮一, 矢坂正弘: 高齢者の心房細動の抗凝固療法をどこまでするか教えてください. 高齢者・在宅の患者、介護の場面. . 治療, 84 : 946-948, 2002 .
- 3) 大坪亮一, 山口武典: 急性期脳梗塞における薬物療法. *Geriatric Medicine*, 40 : 1685-1691, 2002 .
- 4) 岡田俊一, 矢坂正弘, 長谷川泰弘: MRI・超音波診断を中心とした画像診断の進歩. *分子心血管病*, 3 : 405-411, 2002 .
- 5) 岡田俊一, 矢坂正弘, 峰松一夫: 虚血性脳血管障害急性期における標準ヘパリンと低分子ヘパリンの優劣. *Clinical Neuroscience* 20 : 153-155, 2002 .
- 6) 緒方利安, 峰松一夫: MR 機能画像(Diffusion MRI と Perfusion MRI) . 脳と神経, 54 : 859-864, 2002 .
- 7) 尾谷寛隆, 碓山泰匡, 田中則子: 脳血管障害に対する理学療法のキーポイント. 理学療法, 19 : 821-827, 2002 .
- 8) 木村和美, 峰松一夫: ブレインアタックキャンペーンと脳卒中センター. *Progress in Medicine*, 22 : 1211-1216, 2002 .
- 9) 白石淳, 湧川佳幸, 峰松一夫: 脳虚血と新しい脳機能イメージング. 拡散テンソル画像と functional MRI について. . 血管医学, 3 : 237-246, 2002 .
- 10) 中島誠, 長谷川泰弘, 峰松一夫: 脳卒中急性期の画像診断の進歩. *Geriatric Medicine*, 40 : 1707-1712, 2002 .
- 11) 長谷川泰弘: DWI・PWI による急性期脳梗塞の機能予後. *Journal of Clinical Rehabilitation*, 11 : 650-654, 2002 .
- 12) 長谷川泰弘: 脳梗塞慢性期の血圧管理. 脳と循環, 7 : 227-231, 2002 .
- 13) 長谷川泰弘: 脳卒中後の血圧管理. *Pharma Medica*, 20 : 75-80, 2002 .
- 14) 松本省二, 峰松一夫: 脳卒中超急性期治療の進歩と血圧コントロール. 血圧, 9 : 897-900, 2002 .

- 15) 松本省二, 峰松一夫: 脳卒中急性期に必要な降圧療法とは. Medico, 33: 17-19, 2002.
- 16) 松本典子, 峰松一夫: diffusion MRI と perfusion MRI. Mebio, 19: 17-22, 2002.
- 17) 峰松一夫: 脳血管疾患の救急診療. 日内会誌, 91: 84-87, 2002.
- 18) 峰松一夫: 神経脱落機能の立場からの評価システム. Clinical Neuroscience, 20: 897-900, 2002.
- 19) 峰松一夫: 脳梗塞超急性期の治療. 日本医師会雑誌, 128: NC66-NC69, 2002.
- 20) 峰松一夫: 抗凝固療法はどのような場合に有用か. 内科, 89: 662-666, 2002.
- 21) 峰松一夫, 木村和美, 山口武典: わが国の急性期脳卒中診療の実態と脳卒中データベース. 脳卒中, 24: 248-252, 2002.
- 22) 峰松一夫: 脳卒中急性期診療における EBM. 臨床神経学, 42: 1167-1169, 2002.
- 23) 矢坂正弘: Warfarin の使い方と出血性合併症への対応. 心房細動の管理と治療. 内科, 89: 83-87, 2002.
- 24) 矢坂正弘, 山口武典: 虚血性脳卒中急性期の抗凝固薬治療. Clinical Neuroscience, 20: 148-151, 2002.
- 25) 矢坂正弘, 山口武典: 非弁膜性心房細動患者の経口抗凝固薬による脳卒中予防. Clinical Neuroscience, 20: 186-189, 2002.
- 26) 矢坂正弘, 峰松一夫: 各種抗凝血薬の分子作用メカニズムと治療への展望. 現代医療, 34: 2412-2417, 2002.
- 27) 矢坂正弘, 峰松一夫: 虚血性脳卒中の抗凝固療法. 分子脳血管病, 1: 403-409, 2002.
- 28) 湧川佳幸, 矢坂正弘, 峰松一夫: 抗凝固薬による脳卒中二次予防. Clinical Neuroscience, 20: 192-193, 2002.

#### 【著書】

- 1) 井上剛, 峰松一夫: 意識障害. 看護のための最新医学講座. 第 32 巻 医療面接から診断へ. 福井次矢編著, 日野原重明, 井村裕夫監著. 中山書店: 107-119, 2002.

- 2) 大坪亮一：出血性梗塞．脳卒中ナビゲーター，小林祥泰監著．メディカルレビュー社：146-147，2002．
- 3) 大坪亮一：NIH Stroke Scale．脳卒中ナビゲーター，小林祥泰監著．メディカルレビュー社：290-291，2002．
- 4) 高田達郎，峰松一夫：脳梗塞の血栓溶解療法．先端医療シリーズ 17 脳神経外科 脳血管障害の最新医療，菊地晴彦監著，永田泉，北川一夫，兵頭明夫，伊達勲，坂井信幸編著，先端医療技術研究所：150-155，2002．
- 5) 峰松一夫：脳血管障害の救急処置．今日の循環器疾患治療指針第 2 版，細田瑛一，鰐淵康彦，齊藤宗靖，竹下彰，井上博編著，医学書院：62-64，2002．
- 6) 峰松一夫：心原性脳塞栓症．脳卒中ナビゲーター，小林祥泰，田中耕太郎，中川原譲二，橋本洋一郎編著，メディカルレビュー社：124-125，2002．
- 7) 峰松一夫：NINDS III 脳血管疾患分類．脳卒中ナビゲーター，小林祥泰，田中耕太郎，中川原譲二，橋本洋一郎編著，メディカルレビュー社：50-51，2002．
- 8) 峰松一夫：片麻痺の否認．神経心理学の源流．失行編・失認編．，秋本波留夫，大橋博司，杉下守弘，鳥居方策，小山善子編著，創造出版：743-752，2002．
- 9) 峰松一夫：脳梗塞超急性期治療．循環器 New Trends シリーズ 6．脳血管障害・急性期治療から予防まで．，小林祥泰編著，メディカルレビュー社：53-60，2002．
- 10) 矢坂正弘：Copenhagen AFASAK2 Study．脳卒中ナビゲーター，小林祥泰監著，田中耕太郎，中川原譲二，橋本洋一郎編著．メディカルレビュー社：176-179，2002．
- 11) 矢坂正弘：SPAF- ．脳卒中ナビゲーター，小林祥泰監著，田中耕太郎，中川原譲二，橋本洋一郎編著，メディカルレビュー社：180-181，2002．
- 12) 矢坂正弘：NVAF による心原性脳塞栓症の二次予防．脳卒中ナビゲーター，小林祥泰監著，田中耕太郎，中川原譲二，橋本洋一郎編著．メディカルレビュー社：212-213，2002．

## 内科脳血管部門

(脳血管内科 B、SCU)

### (研究活動の概要)

内科脳血管部門では、SCUに入院する脳卒中急性期患者、および10階東西病棟に入院する慢性期脳血管障害患者、認知機能障害患者、慢性めまい感・フラツキ患者等を対象に臨床研究を行っている。また研究所の脳循環研究室と密接な連携を保ちながら、脳虚血の基礎・臨床統合的研究を行っている。主たる研究手段は、CT、MRI、SPECT、PET等の脳画像診断法、超音波による血管画像診断法、高次脳機能検査法、脳磁図やfunctional MRIによる脳機能診断法、血中の血管内皮前駆細胞測定によるヒトの脳血管再生機能評価法、マウス、ラットを用いた脳虚血実験等である。主たる研究テーマは以下の通りである。

- 1) 脳梗塞急性期治療法進歩のための研究
- 2) 脳画像診断法、脳血管診断法進歩のための研究
- 3) 高齢者の脳機能異常、特にめまい感、フラツキ、に関する研究
- 4) 痴呆の早期診断、予防に関する研究
- 5) 神経症候学、特に高次脳機能異常、に関する研究
- 6) 脳梗塞例、血管性痴呆症例の血管再生機能に関する研究
- 7) 実験的脳虚血における脳血管再生・神経再生に関する研究

### (2002年の主な研究成果)

慢性的なめまい感を訴える高齢者は極めて多いが、めまい感の出現機序には不明な部分が多く、有効な治療法も知られていない。聴覚誘発脳磁界測定法を用いた研究により、慢性めまい感を訴える高齢者の約半数に側頭・頭頂葉の異常電気活動が認められること、異常電気活動が側頭葉てんかん症例のそれに類似していることを明らかにした。異常電気活動のみられる症例では、抗てんかん薬治療によりめまい感が劇的に改善し、異常電気活動も消失することから、慢性めまい感の出現機序に側頭葉神経の異常興奮が関与することを明らかにした。また、この研究により、側頭葉聴覚野が聴覚機能のみならず平衡機能にも関与していることが明らかにされた。

一側耳から入力された音刺激が左右両側の聴覚野に達することは知られているが、聴覚野に至るまでの伝達経路の詳細は不明である。前頭葉梗塞または側頭葉梗塞症例の聴覚誘発脳磁界を測定することにより、一側耳から入力された音刺激は、先ず対側の聴覚野に達し、その後大脳半球間連絡路を介して同側聴覚野に至る可能性が大であることを明らかにした。この仮説が正しければ、一側耳からの音刺激が対側聴覚野に至るまでの時間と同側聴覚野に至るまでの時間の差を測定することにより、左右大脳半球間の音刺激伝達時間を測定するこ

とが可能である。同測定は、大脳皮質連絡機能障害、特に認知機能障害を把握するうえで有用であり、痴呆の早期発見に役立つと考えられる。

従来、側頭葉てんかんは比較的特有な臨床症状と脳波所見をもとに診断されていたが、非発作時の脳波では必ずしもてんかん所見を捉えられないという難点があった。我々は、側頭葉てんかん非発作時の自発脳磁測定を行うことにより、極めて特異的な側頭葉神経の異常電気活動を電流マッピング上に描出することに成功した。同方法を用いると側頭葉てんかんの診断が 100%可能である。

重症脳梗塞、特に内頸動脈の塞栓性梗塞に対する有効な治療法は知られていないが、発症後 6 時間以内に低体温治療を行うと極めて良好な転帰を得られる可能性があること、ただし、良好な転帰は年齢 60 歳以下の比較的若齢者にほぼ限られ、年齢 60 歳以上の高齢者では成績は不良であることを明らかにした。

言語機能は正常であるにもかかわらずタイプがうまく打てなくなる現象があることを見だし *mistypia* と名付けて報告した。*Mistypia* は、タイプを打つという行為に際し、言語中枢とは異なる部位の脳機能が必要であることを示している。

## 研究業績(欧文)

### 【原著】

- 1) Hiroki M, Miyashita K, Oda M: Tortuosity of the white matter medullary arterioles is related to the severity of hypertension. *Cerebrovas Dis*, 13: 242-250, 2002.
- 2) Kandori A, Oe H, Miyashita K, Date H, Yamada N, Naritomi H, Chiba Y, Murakami M, Miyashita T, Tsukada K: Visualization method of spatial interictal discharges in temporal epilepsy patients by using magnetoencephalogram. *Med Biol Eng Comput*, 40: 327-331, 2002.
- 3) Kandori A, Oe H, Miyashita K, Date H, Yamada N, Naritomi H, Chiba Y, Miyashita T, Tsukada K: Abnormal auditory neural networks in patients with right hemispheric infarction, chronic dizziness, and moyamoya disease: a magnetoencephalogram study. *Neuroscience Research*, 44: 273-283, 2002.
- 4) Oe H, Kandori A, Yamada N, Miyashita T, Tsukada K, Naritomi H: Interhemispheric connection of auditory neural pathways assessed by auditory evoked magnetic fields in patients with fronto-temporal lobe infarction. *Neuroscience Research*, 44: 483-488, 2002.
- 5) Oe H, Kandori A, Murakami M, Miyashita K, Tsukada K, Naritomi H: Cortical functional abnormality assessed by auditory-evoked magnetic fields and therapeutic approach in patients with chronic dizziness. *Brain Research*, 957: 373-381, 2002.
- 6) Oomura M, Yamawaki T, Miyashita K, Yamagami H, Naritomi H: Disappearance of Migraine Attacks During Long-Lasting Postdural Puncture Headache: A Case Report. *Headache*, 42: 356-358, 2002.
- 7) Otsuki M, Soma Y, Arihiro S, Watanabe Y, Moriwaki H, Naritomi H: Dystypia: Isolated Typing Impairment without Aphasia, Apraxia or Visuospatial Impairment. *Eur Neurol*, 47: 136-140, 2002.
- 8) Suzuki Y, Miyashita K, Watanabe Y, Naritomi H: Isolated Facial Paresis due to a Centrum Ovale Infarction. *Cerebrovasc Dis*, 13: 144-145, 2002.

### 【著書】

- 1) Hayashida K, Takahashi J, Moriwaki H, Hasegawa Y, Fukuchi K, Fukushima K, Iida H: Determination of EC/IC bypass candidate by quantitative CBF measurement with by 0-15 brain PET and I-123 IMP brain SPECT. *The Scintillating Future of Nuclear Medicine* (Ed. by Nishimura T, Strauss W, Fukuchi M) *Excerpta Medica International Congress Series 1228 Radiology*: 63-70, 2002.

- 2) Kandori A, Oe H, Miyashita K, Date H, Yamada N, Naritomi H, Chiba Y, Murakami M, Miyashita T, Tsukada K: Propagation analysis of epileptic discharge in temporal epilepsy patients using magnetoencephalogram. Proceedings of the 13<sup>th</sup> International Conference on Biomagnetism (Ed. by Nowak H, Haueisen J, Giebler F, Huonker R) VERLAG: 252-253, 2002.
- 3) Naritomi H, Nagatsuka K, Miyashita K, Oe H, Moriwaki H, He Z, Yamawaki T: The importance of thermal changes in the pathophysiology of stroke: post-stroke fever and hypothermia therapy. Strategic Medical Science Against Brain Attack (Ed. by Kikuchi H) Springer-Verlag Tokyo: 171-185, 2002.
- 4) Oe H, Kandori A, Ohira S, Miyashita K, Date H, Murakami M, Miyashita T, Tsukada K, Naritomi H: Specific evaluating method and therapeutic approach for chronic dizzy sensation. Proceedings of the 13<sup>th</sup> International Conference on Biomagnetism (Ed. by Nowak H, Haueisen J, Giebler F, Huonker R) VERLAG: 92-93, 2002.

#### 研究業績(和文)

##### 【原著】

- 1) 大江洋史，神鳥明彦，宮下光太郎，伊達裕，山田直明，千葉善英，成富博章，村上正浩，宮下豪，塚田啓二：脳磁計を用いた側頭葉てんかん例の間欠期発作波についての検討．日本生体磁気学会誌，15：103-104, 2002．
- 2) 神鳥明彦，大江洋史，宮下光太郎，伊達裕，山田直明，千葉善英，成富博章，村上正浩，宮下豪，塚田啓二：聴性誘発脳磁図の最大カレントアローを用いた聴覚経路の異常性の解析．日本生体磁気学会誌，15：103-104, 2002．
- 3) 金藤公人，山脇健盛，長束一行，成富博章：Neurally Mediated Syncope 患者における Head-up tilt 試験中の経頭蓋超音波ドプラ法による血行動態の検討．Neurosonology，15：5-9，2002.
- 4) 吉村菜穂子，大槻美佳：地理的障害を呈しながら後頭葉に病巣の認められなかった1例．脳と神経 54：601-604, 2002．

##### 【総説】

- 1) 長束一行：ストロークユニットの有用性 .Clinical Neuroscience ,20: 179-180, 2002
- 2) 長束一行：脳梗塞の病態把握・治療選択に対する経頭蓋超音波ドプラ検査による High Intensity Transient Signals(HITS)の有用性 .血栓止血誌 ,13:193-197, 2002 .
- 3) 長束一行：脳内科からみた肺動脈血栓塞栓症．総合臨床, 51：257-258，2002．

- 4) 長束一行，成富博章：抗血小板は手術前いつやめ，手術後いつ開始する？成人病と生活習慣病, 32：838-840，2002．
- 5) 長束一行：携帯型超音波装置の有用性と問題点．3)頸動脈領域 Medical Technology, 30: 1053-1058, 2002．
- 6) 長束一行：パワードプラー．脳と循環, 7：307-310，2002．
- 7) 成富博章：脳卒中急性期の低体温療法．Clinical Neuroscience ,20: 159-160, 2002．
- 8) 成富博章，渡邊吉将：救急医療におけるめまい．Practical Otolaryngology: 18-23，2002．
- 9) 成富博章：低体温療法．分子脳血管病，1：141-145，2002．
- 10) 成富博章：超急性期の治療．内科，89：624-631，2002．
- 11) 成富博章：循環器疾患からみためまい・ふらつき．JOHNS, 18:1209-1214，2002．
- 12) 成富博章：脳虚血性病変に対する内科的アプローチ．救急医学，26：1065-1071，2002．
- 13) 成富博章：脳梗塞急性期のクリティカルパス．循環器病研究の進歩，42：2-9，2003
- 14) 成富博章：脳梗塞急性期の平温療法と低温療法．医薬の門，42：751-753，2002．
- 15) 宮下光太郎，成富博章：脳低体温療法の分子作用メカニズムと治療への展望．現代医療 34：2428-2433，2002．
- 16) 森脇博，成富博章：脳保護効果が期待される降圧薬とは。 - 降圧薬のクラス効果，脳循環代謝への影響など - 血圧, 9：884-887，2002．

#### 【著書】

- 1) 宇野久一，成富博章：脳塞栓症．看護のための最新医学講座，日野原重明，井村裕夫監修，中山書店：146-153，2002．
- 2) 宇野久一，成富博章：脳出血．看護のための最新医学講座，日野原重明，井村裕夫監修，中山書店：153-160，2002．

- 3) 長束一行：第4章脳血管障害の新しい画像診断法 第5節超音波．先端医療シリーズ17・脳神経外科 脳血管障害の最新医療，菊池晴彦監修，先端医療技術研究所：125-132，2002．
- 4) 成富博章：症候性てんかん．今日の治療指針，多賀須幸男，尾形悦郎総編集，医学書院，44：155-160，2002．
- 5) 成富博章：低体温療法と平温療法．脳卒中ナビゲーター，小林祥泰監修，メディカルレビュー社：236-237，2002．
- 6) 森脇博，林田孝平：脳血流 SPECT による脳血管障害の診断．改訂版 最新脳 SPECT/PET の臨床 脳機能の検査法，西村恒彦編集，MEDICAL VIEW 社：72-85，2002．

## 内科腎臓・高血圧部門

### (研究活動の概要)

- 1) 高血圧の原因遺伝子に関する研究  
ミレニアム・ゲノム・プロジェクトとして高血圧関連遺伝子についての研究を推進している。多数の高血圧患者について遺伝子検査を行い、詳細な臨床情報を収集し、高血圧の病態や降圧薬の効果と遺伝子の関係について検討した。
- 2) 高血圧の臨床試験に関する研究  
厚生労働科学研究費による「家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療に関する大規模臨床研究(HOSP study)」を開始した。また、本研究のパイロット・スタディを継続し、当部門での臓器障害に関するサブスタディを推進した。
- 3) 高血圧の治療や予後に関する研究  
治療中の高血圧患者の外来および家庭血圧値と臓器障害について、追跡調査を行い縦断的に検討した。非薬物療法に関しては、アルコールと家庭血圧、肥満やインスリン抵抗性と尿酸代謝について発表した。
- 4) 高血圧と心血管に関する研究  
左室の形態や機能を、血圧や糖・脂質代謝、インスリン抵抗性、血管作動物質などとの関連について研究した。また、高血圧患者における腎動脈や頸動脈の形態や血流、冠血流予備能について検討した。
- 5) 血管作動物質に関する研究  
アドレノメデュリンやグレリン、ナトリウム利尿ペプチド、アンジオテンシン等と血圧や心血管系について、基礎的および臨床的研究を行った。
- 6) 腎と高血圧に関する研究  
高血圧患者における血圧や脈圧と尿アルブミン排泄量を検討した。また、腎保護のための最適な降圧治療を無作為臨床試験により研究した。
- 7) 腎障害と心血管疾患に関する研究  
大動脈瘤や閉塞性動脈硬化症患者における腎機能や腎病理を調べ、手術や予後との関連を検討した。また、腎不全患者におけるシャントの心機能への影響を調べた。

### (2002年の主な研究成果)

高血圧関連遺伝子について多くの変異を発見し、また臓器障害や特定の降圧薬の効果に関係するいくつかの遺伝子を明らかにした。

高血圧の治療において、家庭血圧を低くコントロールすることが腎や心の臓器障害の防止に重要であることを明らかにした。

高血圧患者において、血糖値やインスリン抵抗性、脂質異常、アルドステロンが左室拡張能に関与することを明らかにした。

アドレノメデュリンが腎保護や心筋細胞のアポトーシス抑制にはたらくこと、酸化ストレスがアドレノメデュリン分泌に関与することを明らかにした。

腎不全患者におけるシャント作成が心機能に影響すること、閉塞性動脈硬化症を伴う透析患者の予後が不良であることを示した。

## (2002年の知的財産申請・取得状況)

### 1) 発明の名称：エンドセリン1遺伝子中の多型を利用した高血圧症の遺伝子診断およびこれに用いるための核酸分子

発明者：神出 計、万波 俊文、宮田敏行、河野雄平、荻原俊男、友池 仁暢

出願日：平成14年9月9日

出願人：国立循環器病センター総長、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、株式会社ジェノックス創薬研究所

発明の内容の概略：エンドセリン1遺伝子の第2イントロンG/T多型を用いて高血圧を予知し、検出する方法。

### 2) 発明の名称：SOD3 遺伝子プロモーター中の変異を検出することによる高血圧症の遺伝子診断およびこれに用いるための核酸分子

発明者：神出 計、万波 俊文、宮田敏行、河野雄平、荻原俊男、友池 仁暢

出願日：平成14年9月9日

出願人：国立循環器病センター総長、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、株式会社ジェノックス創薬研究所

発明の内容の概略：SOD3 遺伝子のプロモーター領域C/T多型を用いて高血圧を予知し、検出する方法。

## 研究業績(欧文)

### 【原著】

- 1) Hata Y, Muratani H, Kimura Y, Fukiyama K, Kawano Y, Ashida T, Yokouchi M, Imai Y, Ozawa T, Fujii J, Omae T: Office blood pressure variability as a predictor of acute myocardial infarction in elderly patients receiving antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens*, 16: 141-146, 2002.
- 2) Horita Y, Tadokoro M, Taura K, Mishima Y, Miyazaki M, Kohno S, Kawano Y: Relationship between carotid artery intima-media thickness and atherosclerotic renal artery stenosis in type 2 diabetes with hyper-tension. *Kidney Blood Press R*, 25: 255-259, 2002.
- 3) Iwashima Y, Horio T, Kuroda S, Takishita S, Kawano Y: Influence of plasma aldosterone on left ventricular geometry and diastolic function in treated essential hypertension. *Hypertens Res*, 25: 49-56, 2002.
- 4) Iwashima Y, Horio T, Takami Y, Inenaga T, Nishikimi T, Takishita S, Kawano Y: Effects of the creation of arteriovenous fistula for hemodialysis on cardiac function and natriuretic peptide levels in CRF. *Am J Kidney Dis*, 40: 974-982, 2002.
- 5) Kamide K, Rakugi H, Higaki J, Okamura A, Nagai M, Moriguchi K, Ohishi M, Satoh N, Tuck ML, Ogihara T. The renin-angiotensin and adrenergic nervous system in cardiac hypertrophy in fructose fed rats. *Am J Hypertens*, 15: 66-71, 2002.
- 6) Kawano Y, Pontes CS, Abe H, Takishita S, Omae T: Effects of Alcohol consumption and restriction on home blood pressure in Hypertensive patients: serial changes in morning and evening records. *Clin Exp Hypertens*, 24: 33-39, 2002.
- 7) Kokame K, Matsumoto M, Soejima K, Yagi H, Ishizaki H, Funato M, Tamai H, Konno M, Kamide K, Kawano Y, Miyata T, Fujimoto Y: Mutations and common polymorphisms in ADAMTS13 gene responsible for von Willebrand factor-cleaving protease activity. *P Natl Acad Sci USA*, 99: 11902-11907, 2002.
- 8) Miyagi T, Muratani H, Kimura Y, Fukiyama K, Kawano Y, Fujii J, Abe K, Kuwajima I, Ishii M, Shiomi T, Mikami H, Ibayashi S, Omae T: Increase in pulse pressure relates to diabetes mellitus and low HDL cholesterol, but not to hyperlipidemia in hypertensive patients aged 50 years or older. *Hypertens Res*, 25: 335-341, 2002.
- 9) Miyazato J, Horio T, Takishita S, Kawano Y: Fasting plasma glucose is an independent determinant of left ventricular diastolic dysfunction in nondiabetic patients with treated essential hypertension. *Hypertens Res*, 25: 403-409, 2002.

- 10) Nakamura S, Sasaki O, Nakahama H, Inenaga T, Kawano Y: Clinical characteristics and survival in endstage renal disease patients with arteriosclerosis obliterans. *Am J Nephrol*, 22: 422- 428, 2002.
- 11) Nishikimi T, Mori Y, Kobayashi N, Tadokoro K, Wang X, Akimoto K, Yoshihara F, Kangawa K, Matsuoka H: Renoprotective effect of chronic adrenomedullin infusion in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension*, 39: 1077-1082, 2002.
- 12) Nishikimi T, Tadokoro K, Wang X, Mori Y, Asakawa H, Akimoto K, Yoshihara F, Horio T, Minamino N, Matsuoka H: Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, inhibits cardiac myocyte hypertrophy induced by endothelin. *Eur J Pharmacol*, 453:175-181, 2002.
- 13) Okuda T, Fujioka Y, Kamide K, Kawano Y, Goto Y, Yoshimasa Y, Tomoike H, Iwai N, Hanai S, Miyata T: Verification of 525 coding SNPs in 179 candidate genes in the Japanese population: verification of 159 SNPs in 93 genes. *J Hum Genet*, 47: 387-394, 2002.
- 14) Sano H, Miyata A, Horio T, Nishikimi T, Matsuo H, Kangawa K: The effect of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide on cultured rat cardiocytes as a cardioprotective factor. *Regul Pept*, 109: 107-113, 2002.
- 15) Takiuchi S, Rakugi H, Masuyama T, Ikegami H, Nishikage T, Shintani M, Komai N, Nagai M, Kamide K, Higaki J, Ogihara T. Hypertensin attenuates the efficacy of hypoglycemic therapy for preserving coronary flow reserve in patients with type 2 diabetes. *Hypertens Res*, 25:893-900, 2002.
- 16) Tokudaome T, Horio T, Yoshihara F, Suga S, Kawano Y, Kohno M, Kangawa K: Adrenomedullin inhibits doxorubicin-induced cultured rat myocyte apoptosis via a cAMP-dependent mechanism. *Endocrinology*, 143: 3515- 3521, 2002.
- 17) Tsunoda S, Kamide K, Minami J, Kawano Y: Decreases in serum uric acid by amelioration of insulin resistance in overweight hypertensive patients: effect of a low-energy diet and an insulin- sensitizing agent. *Am J Hypertens*, 15: 697-701, 2002.
- 18) Tsunoda S, Kawano Y, Horio T, Okuda N, Takishita S: Relationship between home blood pressure and longitudinal changes in target organ damage in treated hypertensive patients. *Hypertens Res*, 25: 167-173, 2002.

- 19) Yoshihara F, Horio T, Nishikimi T, Matsuo H, Kangawa K: Possible involvement of oxidative stress in hypoxia-induced adrenomedullin secretion in cultured rat cardiomyocytes. *Eur J Pharmacol*, 436: 1-6, 2002.
- 20) Yoshihara F, Nishikimi T, Sasako Y, Hino J, Kobayashi J, Minatoya K, Bando K, Kosakai Y, Horio T, Suga S, Kawano Y, Yutani C, Matsuo H, Kitamura S, Ohe T, Kangawa K: Plasma atrial natriuretic peptide concentration inversely correlates with left atrial collagen volume fraction in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 39: 288-294, 2002.

**【総説】**

- 1) Kawano Y : Role of blood pressure monitoring in non-pharmacological management of hypertension. *Blood Press Monit*, 7: 51-54, 2002.
- 2) Rakugi H, Kamide K, Ogihara T. Vascular signaling pathways in the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*, 4: 105 - 111, 2002.
- 3) Yoshihara F, Kojima M, Hosoda H, Nakazato M, Kangawa K: Ghrelin: a novel peptide for growth hormone release and feeding regulation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 5: 391-395, 2002.

**研究業績(和文)**

**【原著】**

- 1)河野雄平，中村敏子，堀尾武史，神出計，滝内伸，中濱肇，佐々木修，稲永隆：本態性高血圧患者における家庭血圧コントロールと尿アルブミン排泄量：HOSP Sub-study. *Ther Res* , 23 : 790-793 , 2002 .

**【総説】**

- 1)稲永隆，河野雄平：生活習慣の改善効果はあるか？血圧の面から．*循環器科* , 52 : 473-479 , 2002 .
- 2)緒方千波、稲永隆：血栓と循環の検査法：腎ドブラ．*血栓と循環* , 10 : 489-493 , 2002 .
- 3)緒方千波，河野雄平：高血圧治療の実際：難治性，高度高血圧に遭遇した場合．*内科* , 90 : 253-256 , 2002 .
- 4)河野雄平：家庭血圧測定を診療にどう生かすか .*Medical Practice* ,19:1518-1519 , 2002 .

- 5) 河野雄平：夕方は正常，しかし朝高い降圧治療中の患者：モーニング・サージへの対応．Modern Physician，22：1538-1539，2002．
- 6) 河野雄平：病院では正常，しかし家庭では高い血圧：白衣正常血圧(逆白衣高血圧)への対応．Modern Physician，22：1534-1535，2002．
- 7) 鷹見洋一，河野雄平：米国心臓協会(AHA)の食生活ガイドライン—AHA 栄養委員会から医療従事者への勧告(2000年改訂版)．血栓と循環，10：195-198，2002．
- 8) 滝内伸，河野雄平：ライフスタイル修正．医学のあゆみ(第5土曜特集：高血圧のすべて)，209：659-663，2002．
- 9) 中村敏子，河野雄平：禁煙(分煙)対策と受動性喫煙の予防—「健康日本21」計画の妥当性．血圧，9：507-511，2002．
- 10) 堀尾武史，河野雄平：家庭血圧をどう利用するか．Heart view，6：184-190，2002．
- 11) 吉井正義，河野雄平：アルコールと高血圧．動脈硬化予防，1：34-39，2002．

#### 【著書】

- 1) 神出 計，河野雄平：マルチプルリスクファクター症候群(MRFS)．高血圧診療ガイドンス，片山茂裕，島田和幸編集，メジカルビュー社，146-148，2002．
- 2) 神出 計，河野雄平：各病態と MRFS-高血圧の観点から 高血圧診療ガイドンス片山茂裕，島田和幸編集，メジカルビュー社，149-151，2002．
- 3) 神出計，河野雄平：各病態と MRFS：糖尿病の観点から．高血圧診療ガイドンス，片山茂裕，島田和幸編集，メジカルビュー社，152-153，2002．
- 4) 河野雄平：飲酒と喫煙はだめですか．高血圧診療ガイドンス，片山茂裕，島田和幸編集，メジカルビュー社，217，2002．
- 5) 河野雄平：ストレス・過労についての注意点は．高血圧診療ガイドンス，片山茂裕，島田和幸編集，メジカルビュー社，218，2002．
- 6) 河野雄平：高血圧の治療．Selected Articles 2003(主要病態・主要疾患の論文集第7版)，メディック・メディア，463-470，2002．
- 7) 河野雄平：マグネシウムの降圧作用．食塩と高血圧．藤田敏郎編集，日本医学出版，123-126，2002．

- 8) 鈴木良彦，神出計，河野雄平：各病態と MRFS：肥満の観点から．高血圧診療ガイドランス，片山茂裕，島田和幸編集，メジカルビュー社，157-158，2002．
- 9) 鈴木良彦，神出計，河野雄平：各病態と MRFS：血栓の観点から．高血圧診療ガイドランス，片山茂裕，島田和幸編集，メジカルビュー社，159-161，2002．
- 10) 滝内 伸，神出 計，河野雄平：各病態と MRFS：高脂血症の観点から．高血診療ガイドランス，片山茂裕，島田和幸編集，メジカルビュー社，154-156，2002．
- 11) 滝内 伸，神出 計，河野雄平：高インスリン血症と高血圧．高血圧診療ガイドランス，片山茂裕，島田和幸編集，メジカルビュー社，162-164，2002．
- 12) 滝内 伸，神出 計，河野雄平：高尿酸血症と高血圧．高血圧診療ガイドランス，片山茂裕，島田和幸編集，メジカルビュー社，165-167，2002．
- 13) 角田 聖，河野雄平：高血圧緊急症．臨床高血圧，矢崎義雄総編集，島田和幸 編集，朝倉書店，257-263，2002．
- 14) 中濱 肇，河野雄平：併用療法：アスピリン．ファーマナビゲーター＜ACE 阻害薬＞ 編，浦信行，金勝慶，森下竜一編集，メディカルレビュー社，192-197，2002．

## 内科動脈硬化・代謝部門

### (研究活動の概要)

動脈硬化・代謝内科は、糖尿病、高脂血症、肥満症を中心にした代謝疾患を動脈硬化症に進展させる危険因子として位置づけ、その予防、診断、治療を行うとともに、その成因、病態に関する研究を行っている。糖尿病は患者数の増加とともに、大規模臨床試験により他の危険因子よりも動脈硬化症進展への寄与度の大きいことが明らかにされていること、また、糖尿病には高脂血症、高血圧症、内臓脂肪型肥満が合併する頻度が高く、それらの疾患に共通する病態としてインスリン抵抗性の存在が科学的に証明され、インスリン抵抗性症候群(代謝症候群、シンドロームX)の疾患概念が定着し、糖尿病の医学的重要性は増加している。当科においては、臨床的にインスリン抵抗性と糖尿病、高血圧症、動脈硬化症との関連を検討し、その重要性を指摘するとともに、糖尿病、代謝症候群、高脂血症、肥満症の成因、病態形成に関する分子生物学的研究を進めている。また、高脂血症の病型、病態の把握、それに基づいた診断、治療も当科の診療、研究活動の重要な位置を占めている。従って、当センターにおける虚血性心疾患、脳卒中などの動脈硬化性疾患の重要性を考慮すると、それらの予防、再発防止のために、代謝内科の果たす役割は大きい。

ヒトゲノムの解読は、糖尿病を含めた common disease の予防、発症予知、診断の方法に大きなインパクトを与えることが考えられる。すなわち、ヒトゲノムの解読とともに進行している全ゲノムにおけるSNPの同定は、全ゲノムの範囲で疾患感受性を決定する遺伝子多型の検討が可能となり、臨床パラメーターとの相関研究を通じて、糖尿病、動脈硬化症の疾患感受性に関するゲノム情報の解明を期待できる。従って、上記の臨床研究の成果及び、これらのゲノム情報をもとに、糖尿病、高脂血症、肥満などの生活習慣病、および、これらの疾患の臨床的エンドポイントである動脈硬化症の発症予知、予防に関して新しいコンセプトを出すことを代謝内科の目標としている。

### (2002年の主な研究成果)

- 1) 疾患感受性遺伝子の相関研究には多くの臨床パラメーターの集約が不可欠であるが、代謝内科においては従来より糖尿病、高脂血症、インスリン抵抗性に関する多くの臨床データを蓄積しており、集約してデータベース化を進めるとともに、患者サンプルを収集した。さらに、相関研究に適切なSNPの同定を行うとともにハプロタイプ解析の基礎を確立し、症例対照研究を開始した。  
(研究所バイオサイエンス部 森崎隆幸部長との共同研究)
- 2) 糖尿病、高血圧症、高脂血症、肥満に共通に存在する病態であるインスリン抵抗性の重要性を踏まえ、SSPG法を用いてインスリン抵抗性と糖脂質代謝、動脈硬化症との関連を検討し、その成因、病態における関与を解明した。また、超音波法による血管内皮機能検査および冠予備機能検査をルーチン化し、内皮

機能障害と糖尿病、インスリン抵抗性、動脈硬化症の関連を検討した。

- 3) 糖尿病モデルマウスでは非糖尿病モデルマウスの心筋梗塞に比較してその梗塞巣が大きいことと心機能の低下が著しいというこれまでの報告を確認するとともに、DNAマイクロアレイを用いてその分子機序を検討した。  
血管内皮細胞培養系でHMG CoA 阻害剤が内皮細胞のアポトーシスを抑制することを見だし、その機序をDNAマイクロアレイなどを用いて検討した。
- 4) 糖尿病性腎症の分子機構を糖尿病肥満モデル動物を対象に、DNAマイクロアレイを用いて検討した。
- 5) 多施設共同の大規模臨床研究として、糖尿病におけるリスクファクター(高血圧、高脂血症、肥満など)の介入と動脈硬化性疾患のイベント発生との関連に関する研究のプロトコルを完成した。

## 研究業績(欧文)

### 【原著】

- 1) Harada-Shiba M , Yamauchi K , Harada A , Takamisawa I , Shimokado K , Kataoka K: Polyion complex micelles as vectors in gene therapy. Pharmacokinetics and in vivo gene transfer-. Gene Therapy 9: 407-414 , 2002.
- 2) Makino H , Tanaka I , Mukoyama M , Sugawara A , Mori K , Muro S , Suganami T , Yahata K , Ishibashi R , Ohuchida S , Maruyama T , Narumiya S , Nakao K. : Prevention of diabetic nephropathy in rats by prostaglandin E receptor EP1-selective antagonist. J Am Soc Nephrol. 13:1757-1765. 2002.
- 3) Miyawaki T , Masuzaki H , Ogawa Y , Hosoda K , Nishimura H , Azuma N , Sugawara A , Masuda I , Murata M , Matsuo T , Hayashi T , Inoue G , Yoshimasa Y and Nakao K. : Clinical implications of leptin and its potential humoral regulators in long-term low-calorie diet therapy for obese humans. Eur J of Clin Nut. 56:593-600. 2002.
- 4) Ogawa E , Saito Y , Kuwahara K , Harada M , Miyamoto Y , Hamanaka I , Kajiyama N , Takahashi N , Izumi T , Kawakami R , Kishimoto I , Naruse Y , Mori N , Nakao K. : Fibronectin signaling stimulates BNP gene transcription by inhibiting neuron-restrictive silencer element-dependent repression. Cardiovasc Res. 53:451-459. 2002.
- 5) Ohno N , Itoh H , Ikeda T , Ueyama K , Yamahara K , Doi K , Yamashita J , Inoue M , Masatsugu K , Sawada N , Fukunaga Y , Sakaguchi S , Sone M , Yurugi T , Kook H , Komeda M , Nakao K. : Accelerated reendothelialization with suppressed thrombogenic property and neointimal hyperplasia of rabbit jugular vein grafts by adenovirus-mediated gene transfer of C-type natriuretic peptide. Circulation. 105:1623-1626. 2002.
- 6) Okuda T , Fujioka Y , Kamide K , Kawano Y , Goto Y , Yoshimasa Y , Tomoike H , Iwai N , Hanai S , Miyata T. : Verification of 525 coding SNPs in 179 hypertension candidate genes in the Japanese population : identification of 159 SNPs in 93 genes. J Hum Genet.47:387-394. 2002.
- 7) Taniguchi A , Fukushima M , Nagasaka S , Matsumoto K , Tokuyama K , Doi K , Nagata I , Okumura T , Sakai M , Nakai Y. : Insulin sensitivity indexes from a single sample in nonobese Japanese type 2 diabetic patients: comparison with minimal model analysis. Diabetes Care. 25:626-640. 2002.

- 8) Taniguchi A , Nakai Y , Sakai M , Yoshii S , Hamanaka D , Hatae Y , Kawata M , Yamanouchi K , Okumura T , Doi K , Tokuyama K , Nagasaka S , Fukushima M. : Relationship of regional adiposity to insulin resistance and serum triglyceride levels in nonobese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism*. 51:544-548. 2002.

#### 研究業績(和文)

##### 【総説】

- 1)宮本恵宏、斉藤能彦、中尾一和：NOS 関連遺伝子と高血圧．*血圧*,9:399-402. 2002.
- 2)宮本恵宏、吉政康直：2 型糖尿病患者に運動療法はいつでも適応、成人病と生活習慣病,32：923-924. 2002.
- 3)宮本恵宏、吉政康直、鈴木正昭、洪 秀樹：糖尿病の心血管病予防を目標としたクリティカル・パスの構築. *Diabetes Frontier* ,13:468-471. 2002.
- 4)吉政康直、宮本恵宏、中尾一和：インスリン抵抗性と2 型糖尿病、肥満および代謝症候群、分子血管病, 3：173-179. 2002.

##### 【著書】

- 1) 黒瀬 健、吉政康直：インスリン受容体の構造と機能．*糖尿病ナビゲーター* 2002;42-43.
- 2) 鈴木正昭、吉政康直：糖尿病患者の末梢循環障害の予防の実際．*糖尿病診療ガイドンス* 2002;194-195.
- 3) 鈴木正昭、吉政康直：抗血小板薬の使用．*糖尿病診療ガイドンス* 2002;196-197.
- 4) 高見澤 格、鈴木正昭、吉政康直：糖尿病患者の脳血管障害の予防の実際 . *糖尿病診療ガイドンス* 2002;190-191.
- 5) 高見澤 格、鈴木正昭、吉政康直：糖尿病患者の脳血管障害の予防の実際 . *糖尿病診療ガイドンス* 2002;192-193.

## 外科心臓血管部門

### (研究活動の概要)

心臓血管外科には心臓外科 A、心臓外科 B、血管外科、ICU の 4 部門がある。臨床としてはそれぞれ、虚血性心疾患、弁膜疾患、不整脈外科などの成人期後天性心疾患、先天性心疾患、小児期の各種心大血管疾患、大血管、末梢血管、肺血栓塞栓、心大血管術後を中心として急性期の集中治療、などを担当している。また、慢性重症心不全患者の外科的治療については心臓血管外科と臓器移植部とが連携して担当している。研究としては、それぞれの部門における外科治療成績の解析や新しい術式開発に関連した臨床研究を積極的に行っているほか、臓器移植部、研究所の各部門などと連携した再生医療、細胞移植、組織移植、心筋保護などに関連した種々の実験的外科研究を行い、将来の外科的医療に即応できる体制をとっている。それぞれの部門における具体的なテーマとしては以下のものがある。

#### 心臓外科 A

- 1) 人工心肺を使用しない心拍動下冠状動脈バイパス術(OPCAB)関連
  - OPCAB と通常の CABG との無作為比較試験(JOCRI-study)
  - 一側内胸動脈を blood source とした OPCAB の成績
  - コンポジットグラフとの評価と問題点の検討
- 2) 糖尿病患者の CABG 後遠隔成績の検討
- 3) 虚血性僧帽弁閉鎖不全症に対する手術適応と成績の検討
- 4) 虚血性心筋症に対する左室縮小手術の検討
- 5) 術後早期の心房細動の予防と治療
- 6) 心房細動を合併した弁膜症に対する MAZE 手術成績
  - 内科での CMC との遠隔成績比較
  - 脳梗塞発生防止の遠隔成績
  - Maze 手術の低侵襲化に関する研究
- 7) 機械弁置換術後の脳血栓塞栓症の Randomized Controlled Trial
  - Warfarin 単独と抗血小板剤併用の無作為比較試験(JASWAT-study)
- 8) 弁形成術および弁置換術後の遠隔成績の検討
- 9) 狭小大動脈弁輪患者の弁置換術成績
  - ステントレス生体弁、ステント生体弁、機械弁の比較
- 10) 弁膜症再手術の手術成績
- 11) 感染性心内膜炎に対する手術成績

#### 心臓外科 B

- 1) 重症先天性心疾患に対する修復手術後長期遠隔成績に関する研究
- 2) Ross 手術後遠隔期における自己肺動脈弁の成長に関する研究
- 3) 房室錯位に対する外科治療に関する研究
- 4) 小児期における弁膜疾患の外科治療に関する研究
- 5) Fontan 手術後遠隔成績に関する研究
- 6) 人工心肺を用いない Fontan 手術に関する研究

- 7) 新生児期開心術の成績向上に関する研究
- 8) 小児開心術の補助手段における安全性確立に関する研究
- 9) 低充填量人工心肺回路を用いた乳児期無輸血開心術に関する研究
- 10) 各種修復手術後遠隔期における身体発育に関する研究
- 11) 複雑先天性心疾患に対する外科治療に関連した形態学的研究
- 12) 臓器錯位症候群に対する外科治療に関する研究
- 13) 新生児開心術における補助手段の開発に関する研究

#### 血管外科

- 1) 弁温存大動脈基部置換の急性および遠隔成績：Remodeling 法と比較した Reimplantation 法の優位性
- 2) 急性A型大動脈解離の緊急手術における上行大動脈置換と比較した全弓部置換の優位性
- 3) 真性弓部大動脈置換における脳合併症の防止対策：右腋窩送血と Stepwise 吻合法の有用性
- 4) 胸部下行、胸腹部大動脈置換における対麻痺の防止対策：術前 MRA、CT による Adamkiewicz 動脈の同定と術中 MEP による脊髄虚血のモニタリングの有用性

#### ICU

- 1) 部分的再呼吸法を用いた非侵襲的心拍出量測定法の臨床有用性の検討：誤差の原因追求・自発呼吸下での精度検討
- 2) 動脈圧波形分析・胸郭インピーダンス法を用いた非侵襲的心拍出量測定法の臨床有用性の検討
- 3) 心原性振動の呼吸モニタ機能に及ぼす影響に関する研究
- 4) 左心補助装置装着術後における呼吸離脱法の検討：血管外肺水分量の推移
- 5) 開心術後呼吸不全に対するリクルートメント手技の有用性の検討

#### 臓器移植部との合同研究

- 1) 重症心不全に対する外科治療法(心臓移植、補助人工心臓、左室部分切除術など)に関する研究
- 2) 心臓血管外科領域におけるティッシュエンジニアリング技術の開発
- 3) ホモグラフトの臨床応用に関する研究
- 4) 虚血肢に対する細胞移植療法に関する研究

(2002年の主な研究成果)

#### 心臓外科A

人工心肺を使用しない心拍動下冠状動脈バイパス術(OPCAB)、特に大動脈ノータッチ法で行う全動脈グラフト完全血行再建術は、脳合併症の発生頻度を低下させ、急性期の成績は予後、開存率、完全血行再建率、合併症いずれも良好であることが明らかになった。OPCABの優位性を確認するため、通常のカバグとの無作為比較試験(JOCRI-study)を開始している。

人工弁置換を行った患者においてもメイズ手術により洞調律を回復した患者では脳梗塞の発生率の減少と予後の改善が証明され、メイズ手術の優位性を証明した。

## 心臓外科 B

人工心肺非使用 Fontan 手術を開発し、より低侵襲な新しい術式を報告した。

房室錯位に対する解剖学的修復手術であるダブルスイッチ手術と機能的修復手術の遠隔成績からダブルスイッチ手術の利点と適応を明らかにした。

手術時期の若年化を図っていた Fontan 手術について、若年者の予後が血行動態、身体発育ともに問題がなく、人工心肺を用いない方法の利点を明らかにした。

1+1/2 修復手術の遠隔成績から、Fontan 手術類似の問題点が存在することを明らかにした。

Ross 手術および完全大血管転位に対するスイッチ手術の遠隔期における新大動脈弁形態の変化を明らかにした。

## 血管外科

大動脈解離、特に急性大動脈解離の弓部全置換における Elephant trunk の応用は当施設からの発信であり、優れた成績が得られたことを報告した。

同様な疾患に高齢，低左心機能，低肺機能が合併する場合には弓部全置換 + elephant trunk を先行させた二期的手術の有用性、低侵襲性が証明できた。

大動脈炎症候群に対する大動脈外科手術は大動脈壁の脆弱性から吻合部にストレスのかかりにくい再建法が成績の向上につながりうることを報告した。

慢性肺塞栓に対する外科治療における術前検査および管理、手術手技、術後管理について報告した。

## ICU

急性呼吸不全に対するヒト心房性 Na 利尿ポリペプチドの二重盲検試験に参加し臨床応用への道を開いた。

リクルートメント手技が開心術後の呼吸不全治療として有用であることを報告した。

部分的再呼吸法を用いた心拍出量測定法の誤差の原因を追求し、換気量一定の呼吸条件では非侵襲的な測定手段として有用なことを報告した。

工呼吸関連肺傷害の発生機序における PEEP の設定方法・治療効果について報告した。

## 研究業績(欧文)

### 【原著】

- 1) Bando K, Kobayashi J, Kosakai Y, Hirata M, Sasako Y, Nakatani S, Yagihara T, Kitamura S: Impact of Cox-Maze Procedure on outcome in Patients with Atrial Fibrillation and Mitral Valve Disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 124: 575-583, 2002.
- 2) Fukuhara S, Tomita S, Nakatani T, Morisaki T, Kishida A, Yutani C, Kitamura S: Comparison of cell labeling methods for cell transplantation to treat heart failure: Quantitative analysis in the long term. *Transplantation Proceeding* 34:2720-2723, 2002
- 3) Hanafusa Y, Ogino H, Sasaki Y, Minatoya K, Ando M, Okita Y, Kitamura S: Total Arch Replacement With Elephant Trunk Procedure for Retrograde Dissection. *Ann Thorac Surg*, 74: 1836-1839, 2002.
- 4) Hirata M, Bando K, Kobayashi J, Sasako Y, Tagusari O, Niwaya K, Kitamura S: Effect of Maze Procedure in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Valve Replacement. *J Heart Valve Dis*, 11: 719-725, 2002.
- 5) Hoshina M, Tomita H, Kimura K, Ono Y, Yagihara T, Echigo S: Factors Determining Peripheral Pulmonary Artery Stenosis Remodeling in Children After Percutaneous Transluminal Balloon Angioplasty. *Circulation Journal*, 66: 345-348, 2002.
- 6) Ishida M, Kobayashi J, Tagusari O, Bando K, Niwaya K, Nakajima H, Kitamura S: Perioperative Advantages of Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *Circulation Journal*, 66: 795-799, 2002.
- 7) Kitamura, S: The role of coronary bypass operation on children with Kawasaki Disease. *Coronary Artery Disease*, 13: 437-447, 2002.
- 8) Kobayashi J, Sasako Y, Bando K, Niwaya K, Tagusari O, Nakajima H, Ishida M, Kitamura S: Eight-Year Experience of Combined Valve Repair for Mitral Regurgitation and Maze Procedure. *The Journal of Heart Valve Disease*. 11: 165-172, 2002.
- 9) Kobayashi J, Sasako Y, Bando K, Niwaya K, Tagusari O, Nakajima H, Nakamura Y, Ishida M, Kitamura S: Multiple Off-Pump Coronary Revascularization with "Aorta No-Touch" Technique Using Composite and Sequential Methods. *The Heart Surgery Forum*, 5: 114-118, 2002.
- 10) Nakajima H, Kobayashi J, Kurita K, Kitamura S: Maze Procedure and Cor Triatriatum Repair. *Ann Thorac Surg*, 74: 251-253, 2002.

- 11) Nakajima H, Kobayashi J, Bando K, Niwaya K, Tagusari O, Sasako Y, Nakatani T, Kitamura S: The effect of cryo-maze procedure on early and intermediate term outcome in mitral valve disease: Case matched study. *Circulation*, 106: I46-I50, 2002.
- 12) Nakajima H, Bando K, Kitamura S, Niwaya K, Tagusari O: Maze procedure in Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*,
- 13) Tachibana K, Imanaka H, Miyano H, Takeuchi M, Kumon K, Nishimura M: Effect of ventilatory settings on accuracy of cardiac output measurement using partial CO<sub>2</sub> rebreathing. *Anesthesiology*, 96: 96-102, 2002.
- 14) Takeuchi M, Goddon S, Dolhnikoff M, Shimaoka M, Hess D, Amato MBP, Kacmarek RM: Set positive end-expiratory pressure during protective ventilation affects lung injury. *Anesthesiology*, 97: 682-692, 2002.
- 15) Takeuchi M, William P, Hess D, Kacmarek RM: Continuous positive airway pressure in new-generation mechanical ventilators: A lung model study. *Anesthesiology*, 96: 162-172, 2002.
- 16) Tomita S, Nakatani T, Fukuhara S, Morisaki T, Yutani C and Kitamura S.: Bone marrow stromal cells contract synchronously with cardiomyocytes in a coculture system. *The Japanese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 50: 321-324, 2002.
- 17) Uchida T, Uemura H, Yagihara T, Tsukano S, and Kitamura S: Pulmonary venous obstruction after total cavopulmonary connection in heterotaxy. *Ann Thorac Surg*, 73: 273-4, 2002.
- 18) Yasuda K, Tomita H, Kimura K, Yagihara T, Echigo S: Stenting pulmonary artery stenosis in an infant with tricuspid atresis: Approach via the foramen ovale and ventricular septal defect using a long flexible sheath. *Pediatrics International* 44: 690-692, 2002.
- 19) Yoshikawa Y, Ishibashi-Ueda H, Uemura H, Kawahira Y, Yagihara T: Pathologic Findings in Atrial Musculature Seven Years After the Intraatrial Tunnel Fontan. *Ann Thorac Surg*, 73: 663-664, 2002.
- 20) Yoshikawa Y, Uemura H, Yagihara T, Kawahira Y, Ohuchi H, and Kitamura S: Functional status in adolescents and adults with Fontan circulation. *Jpn J Thoracic Cardiovasc Surg*, 50: 141-145, 2002.

- 21) Yoshihara F, Nishikimi T, Sasako Y, Hino J, Kobayashi J, Minatoya K, Bando K, Kosakai Y, Horio T, Suga S, Kawano Y, Matsuoka H, Yutani C, Matsuo H, Kitamura S, Ohe T, Kanagawa K: Plasma Atrial Natriuretic Peptide Concentration Inversely Correlates With Left Atrial Collagen Volume Fraction in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 39: 288-294, 2002.
- 22) Yuda S, Nakatani S, Yutani C, Yamagishi M, Kitamura S, and Miyatake K: Trends in the clinical and morphological characteristics of cardiac myxoma - 20-year experience of a single large tertiary referral center in Japan -. *Circ J*, 66] 1008-1013, 2002.

**【総説】**

- 1) Imanaka H: Neutropenia recovery: good news or siren signal? *Crit Care Med*, 30: 938-940, 2002.

**【著書】**

- 1) Webber SA, Uemura H, Robert H. Anderson: Isomerism of the atrial appendages. *Paediatric Cardiology* second edition: 813-850, 2002.

**研究業績(和文)**

**【原著】**

- 1) 今中秀光 : Ventilator-induced lung injury (VILI)の機序 特集「急性肺損傷 (ALI)の state of the art」 . *呼吸* , 21 : 1107-1111 , 2002 .
- 2) 上村秀樹 : ヨーロッパ連合化の潮流 : European Association for Cardio-thoracic Surgery (EACTS) . *Cardiovascular Med-Surg* , 4: 337-343 , 2002 .
- 3) 上村秀樹:先天性心疾患における冠静脈洞とその先天性閉鎖 *心臓* 34:979-982 , 2002 .
- 4) 内田徹郎 , 荻野均 , 安藤太三 , 大北裕 , 八木原俊克 , 北村惣一郎 : 周産期に大動脈解離を発症した Marfan 症候群の検討 . *胸部外科* , 55 : 693-696 , 2002 .
- 5) 大内秀雄 , 上村秀樹 , 八木原俊克:Fontan 術後の体育 *Cardiovascular Med-Surg* , 4 : 29-38 , 2002 .
- 6) 大草知子 , 原田雅彦 , 廣高史 , 村田高茂 , 美甘章仁 , 濱野公一 , 江里健輔 , 山田倫生 , 小川宏 , 中谷武嗣 , 笹子佳門 , 由谷親夫 , 北村惣一郎 , 松崎益徳 : 心臓移植術を施行しえた劇症型急性心筋炎後拡張型心筋症の 1 例 . *J Cardiol* , 39 : 39-46 , 2002 .

- 7) 荻野均，佐々木啓明，花房雄治，平田光博，沼田智，安藤太三，八木原俊克，北村惣一郎：Marfan 症候群に対する自己弁温存大動脈基部再建術．胸部外科，55：639-643，2002．
- 8) 片桐麻由美，吉林宗夫，新垣義夫，山田修，神谷哲朗，八木原俊克，越後茂之：Fontan 型手術後症例における血中 BNP 濃度の検討．日本小児循環器学会，18：565-570，2002．
- 9) 鎌田振吉，澤井利夫，上村秀樹，八木原俊克：心臓手術術後に hemobilia をきたした 1 例．小児外科 34：1010-1013，2002．
- 10) 北村惣一郎：上行大動脈石灰化症例における大動脈弁置換術．胸部外科，55：942，2002．
- 11) 北村惣一郎：21 世紀の胸部外科が直面する諸問題(第 54 回日本胸部外科学会総会・シンポジウムより)．胸部外科 55：709，2002．
- 12) 北村惣一郎：心臓移植の現状と将来の発展(重症心不全の治療体系 7)．Cardiovascular Med-Surg，4：483-9，2002．
- 13) [委員長]北村惣一郎，[委員]島崎修次，糸満盛憲，太田宗夫，塩野 茂，篠崎尚史，田中秀治，寺岡 慧，中谷武嗣，庭屋和夫：ヒト組織を利用する医療行為の安全性確保・保存・使用に関するガイドライン．移植 37：1-12，2002．
- 14) 北村惣一郎，中谷武嗣，花谷彰久，坂東興，小林順二郎，八木原俊克：末期的心不全に対する心臓移植．循環器科，51：442-449，2002．
- 15) [委員長]北村惣一郎，[委員]島崎修次，糸満盛憲，太田宗夫，塩野 茂，篠崎尚史，田中秀治，寺岡 慧，中谷武嗣，庭屋和夫：ヒト組織を利用する医療行為の倫理的問題に関するガイドライン．移植，37：13-18，2002．
- 16) 小林順二郎：人工心肺を使用しない冠状動脈バイパス手術．循環器病研究の進歩，42：41-48，2002．
- 17) 武村克也，栗田隆志，田口敦史，角地祐幸，中谷 敏，鎌倉史郎，庭屋和夫，宮武邦夫：右室ペーシング依存の重症慢性心不全に対し，両心室ペーシングが有効であった 1 症例．心臓，34：883-887，2002．
- 18) 橋一也，今中秀光，宮野博史，香河清和，竹内宗之，公文啓二：先天性心疾患での補助循環の治療成績・31 例の遡及的検討．．麻酔，51：144-149，2002．

- 19) 田中敏克，富田英，小野安生，八木原俊克，木村晃二，越後茂之：大動脈狭窄に対する経皮的バルーン血管形成術の成績－特に血圧の変化について－．日本小児循環器学会雑誌，18：374-379，2002．
- 20) 中谷武嗣，笹子佳門，花谷彰久，小林順二郎，坂東興，小野安生，庭屋和夫，田鎖治，駒村和雄，公文啓二，八木原俊克，宮武邦夫，北村惣一郎：末期的心不全に対する外科的治療法としての左心補助人工心臓と心臓移植．心臓，34：54-57，2002．
- 21) 中谷武嗣，富田伸司：心筋再生療法．呼吸と循環，50：1015-1020，2002．
- 22) 中谷武嗣，花谷彰久：体外式補助人工心臓．救急・集中治療，14：1049-1056，2002．
- 23) 中村喜次，今中秀光，公文啓二，宮野博史，橘 一也，安藤太三：病的肥満患者に発症した術後呼吸不全の1症例．ICUとCCU，26：123-127，2002．
- 24) 沼田智，荻野均，佐々木啓明，，花房雄治，安藤太三，北村惣一郎：心大血管術後に発症した急性肺血栓塞栓症の3例．Therapeutic Research，23：62-63，2002．
- 25) 坂東興，八木原俊克，北村惣一郎：ASCVS の現況とその将来．Cardiovascular Med-Surg，4：350-352，2002．
- 26) 坂東興，東将浩：胸部単純X線写真の異常．Journal of Integrated Medicine，12：925-929，2002．
- 27) 坂東興：国際学会印象記 第82回米国胸部外科学会．Cardiovascular Med-Surg，4：529-532，2002．
- 28) 福嶋五月，小林順二郎，坂東興，庭屋和夫，田鎖治，中嶋博之，北村惣一郎：虚血性心筋症に対して，冠動脈バイパス，僧帽弁置換術に加えて両室ペーシングを施行し，有効であった1例．心臓，34：3-4，2002．
- 29) 丸吉秀朋，中谷敏，安村良男，中嶋博之，庭屋和夫，笹子佳門，安藤太三，宮武邦夫，山岸正和：Williams 症候群に合併する大動脈弁上狭窄と関連した重症感染性心内膜炎の1例．J Cardiol，40：25-30，2002．
- 30) 八木原俊克：先天性心疾患の手術．HEART Nursing，15：103-111，2002．

31) 吉川義朗，八木原俊克，上村秀樹，川平洋一，吉田昌弘，北村惣一郎：18歳以上の年長者に対する Fontan 手術．循環器，51：373-374，2002．

#### 【総説】

- 1) 今中秀光：手術後の呼吸不全 ナース専科 BOOKS「人工呼吸ケア」．デジタルブレン：150-153，2002．
- 2) 北村惣一郎，中谷武嗣，花谷彰久，坂東興，小林順二郎，八木原俊克：末期的心不全に対する心臓移植．循環器科，51：442-449，2002．
- 3) 北村惣一郎，中谷武嗣，小林順二郎，花谷彰久，庭屋和夫，坂東興，田鎖治，八木原俊克，由谷親夫，宮武邦夫，妙中義之，高野久輝：わが国における心臓移植と問題点．移植，37：147-153，2002．
- 4) 北村惣一郎：[巻頭言]“橋渡(Bridge)治療”．循環制御，23：97，2002．
- 5) 高内裕司：心臓手術の麻酔．臨床麻酔，26：399-412，2002．
- 6) 富田伸司，中谷武嗣：細胞移植による心筋再生と臨床応用．最新医学，57：63-68，2002．
- 7) 中谷武嗣，花谷彰久，庭屋和夫：補助人工心臓のメンテナンス．ナースのための補助循環マニュアル．HEART nursing 2002 年秋季増刊，199：228-233，2002．
- 8) 中谷武嗣：不全心に対するメカニカルサポート．総合臨床，51：702-704，2002．
- 9) 中谷武嗣：本邦および米国における植え込み型人工心臓の開発—疫学的背景—．医薬の門，41(4)：423-427，2002．
- 10) 中谷武嗣：難治性心不全に対する補助循環と心臓移植—新世紀の展望—．進歩する心臓研究—Tokyo Heart Journal — 39：32-37，2002．
- 11) 中谷武嗣：LVAS の適応とその進め方．Heart View，6(7)：1066-1069，2002．
- 12) 中谷武嗣：慢性重症心不全に対する補助循環，人工心臓．循環器科 52:216-222，2002．
- 13) 中谷武嗣：補助人工心臓のはたらきとしくみ．ナースのための補助循環マニュアル HEART nursing 2002 年秋季増刊，199：84-91，2002．

- 14) 坂東 興，中谷武嗣，池田善彦，中村喜次，笹子佳門，駒村和雄，由谷親夫，峰松一夫：脳出血を来した両心 VAS 症例 循環器病の進歩 XXIII:84-100 2002 .
- 15) 平川祐子，堀由美子，奥田理恵子，花谷彰久，中谷武嗣：補助人工心臓装着中の患者看護．ナースのための補助循環マニュアル HEART nursing 2002 年秋季増刊(199)：101-118，2002 .

#### 【著書】

- 1) 今中秀光：新しい人工呼吸．専門医のための麻酔科学レビュー2002・最新主要文献集．，天羽敬祐監修天羽敬祐監修，総合医学社：228-234，2002 .
- 2) 上村秀樹 稲盛修二：体外循環と補助手段のセットアップ 小児 手術手技編．心臓血管外科手術書，先端医療技術研究所：10-15，2002 .
- 3) 上村秀樹：体外循環と補助手段のセットアップ 小児 解説編．心臓血管外科手術書，先端医療技術研究所：251-253，2002 .
- 4) 荻野均：大動脈疾患 腹部大動脈瘤手術 手術手技編．心臓血管外科手術書，先端医療技術研究所：196-200，2002 .
- 5) 荻野均：大動脈疾患 腹部大動脈瘤手術 解説編．心臓血管外科手術書，先端医療技術研究所：284-286，2002 .
- 6) 北村惣一郎：心臓移植．心臓血管外科手術書，先端医療技術研究所：221-226，2002 .
- 7) 北村惣一郎：小児移植を認め，提供を増やさなければ患者は“死亡待機”を強いられる．日本の論点 2 0 0 3 (文藝春秋編)，文藝春秋：524-527，2002 .
- 8) 北村惣一郎：心臓移植．重症心不全；218-229，2002 .
- 9) 北村惣一郎：Batista 手術．重症心不全；208-214，2002 .
- 10) 小林順二郎：弁膜症手術における内視鏡手術モニターの使い方．低侵襲心臓外科手術，診断と治療社：56-162，2002 .
- 11) 高内裕司，畔政和：心臓移植患者の麻酔管理．臓器移植の麻酔，克誠堂出版：53-62，2002 .
- 12) 高内裕司：脳卒中の既往．麻酔管理ハンドブッカー合併症患者の術前・術中・術後のポイント，メディカ出版：141-152，2002 .

- 13) 高内裕司：心不全．麻醉管理ハンドブックー合併症患者の術前・術中・術後のポイント，メディカ出版：161-176，2002．
- 14) 高内裕司：虚血性心疾患の既往．麻醉管理ハンドブックー合併症患者の術前・術中・術後のポイント，メディカ出版：177-189，2002．
- 15) 高内裕司：心臓手術の既往．麻醉管理ハンドブックー合併症患者の術前・術中・術後のポイント，メディカ出版：190-201，2002．
- 16) 中谷武嗣：非薬物療法 3 補助循環・補助心臓 入退院を繰り返す慢性心不全の臨床．非薬物療法：111-115，2002．
- 17) 中谷武嗣：補助人工心臓使用．劇症型心筋炎の臨床：100-105，2002．
- 18) 中谷武嗣，花谷彰久：心移植患者の術前管理．臓器移植の麻酔：45-52，2002．
- 19) 庭屋和夫，北村惣一郎：後天性弁膜症 大動脈弁輪部膿瘍に対する大動脈弁置換術．心臓血管外科手術書，先端医療技術研究所：135-145，2002．
- 20) 庭屋和夫，北村惣一郎：心臓弁膜症の外科治療．循環器疾患最新の治療 2002-2003：165-169，2002．
- 21) 坂東 興：後天性弁膜症 成人 ROSS 手術．心臓血管外科手術書，先端医療技術研究所：146-150，2002．
- 22) 坂東 興，小林順二郎：弁膜症．心臓血管低侵襲手術，メディカルレビュー社：100-105，2002．
- 23) 坂東 興：新人ナースの循環器 basic .監修，新人ナースの循環器 basic ,2002．
- 24) 藤里俊哉，北村惣一郎：第 部 再生組織 第 5 章 胸・腹部 4．心臓弁．再生医療工学の最先端：147-152，2002．
- 25) 八木原俊克：先天性心疾患 Double Switch 手術．心臓血管外科手術書，先端医療技術研究所：62-69，2002．

## 外科脳血管部門

### (研究活動の概要)

脳血管外科では、国内有数の豊富な症例をもとに、治療困難な脳血管障害に対する直達手術、血管内手術の最良の治療選択を確立することをテーマとした臨床活動、臨床研究に精力を注ぐとともに、bedside から発生したテーマを解決しうる治療法の開発に向けて、活発な基礎研究を行っています。基礎研究の主要なテーマとしては、虚血性神経細胞死の分子メカニズムとシグナル伝達機構および神経細胞保護について、in vivo, in vitro の両手法を用いて研究を行っています。また、くも膜下出血後の脳血管攣縮のメカニズムと治療に関する研究も継続して行っています。また脳虚血後の神経細胞の再生メカニズムに関する研究も行っています。これらの研究を通して、現在なお治療困難な脳血管障害症例に対して、画期的な治療法を開発することが当脳血管外科に課せられた責務であると考えております。

臨床では、脳動脈瘤では、治療困難な症例、具体的には、傍鞍部脳動脈瘤の治療成績をもとに、直達手術と血管内手術との治療選択の基準を提唱し、また巨大内頸動脈瘤に対する、therapeutic occlusion におけるバイパス術の選択基準を確立し、また解離性椎骨動脈瘤の新しい治療戦略を確立しました。また近年増加しつつある、内頸動脈狭窄症例に対する内膜剥離術とステント留置術との選択は現在最もホットな話題ですが、国内有数の症例をもとに選択基準を明らかにすべく臨床研究を施行しています。また放射線診療部の協力を得て、MRI を用いた、頸動脈プラークの性状評価を行っており、症例を蓄積しつつあります。

くも膜下出血は、他の脳血管障害が減少するなかでも、罹患率が以前横ばいであり、かつ死亡率が50%と高い重要な疾患です。年間50-60例を治療しています。重症例については、現在も治療成績が不良で医療経済的にも、その治療戦略が問題となっています。脳血管攣縮の発生は術後管理の進歩にともない、その発生頻度は減少する傾向にありますが、なお後遺症を残す大きな要因となっています。当科では、重症例の選別、脳血管攣縮の発生や治療後の脳血流を評価するとともに、脳内科と協力して、TCCFI を用いた、脳血管攣縮の発生の把握に努めています。

### (2002年の主な研究成果)

解離性椎骨動脈瘤は、脳卒中の原因として、近年報告例が増加してきており、その重要性が認識されてきています。報告例が本邦から多いこと、近年発展を遂げている血管内治療の良い適応となる場合が多いこと、また外科治療と脳血管内治療を脳外科医が行う本邦の特徴から、日本の脳神経外科医がその治療についてスタンダードとなる指針を示すことが期待されていると思われまます。

血管内治療と外科治療を如何に組み合わせると最良の結果を示すことができるかに

ついて、個々の症例を詳細に検討し、特に現在まで明確な治療指針がなかったと思われる、最も治療困難な後下小脳動脈( posterior inferior cerebellar artery; PICA) 起始部を巻き込んだ解離性動脈瘤(PICA-involved type vertebral artery dissecting aneurysms)について、治療戦略のアルゴリズムを提唱しました。

また開頭手術後の代用硬膜の使用は、クロイツフェルトヤコブ病の合併症発生から問題となっており、理想的な代用硬膜の開発が望まれていました。再生医学的手法を応用して、新しい代用硬膜を開発しました。

また、脳静脈奇形における脳循環代謝を豊富な症例をもとに解析し、high flow AVM, large AVM の perilesional area における、hemodynamic impairment を実証しました。

基礎研究では、グリア細胞にある、グルタメートトランスポーターを抑制することによって、局所脳虚血後に脳浮腫が増強することを証明し、脳浮腫の治療の可能性に検討を加えました。またケモカイン受容体をブロックすることによって、局所脳虚血後の脳保護が得られることを明らかにしました。また脳保護の手段としての低体温療法の基礎研究ならびに spreading depression 後の脳梗塞耐性という、新しい概念についても研究を続行しています。

今後もセンターに紹介される治療困難な症例から得られた問題点を、基礎、臨床の両面から研究し、新しい治療法を開発すべく研鑽を積んでいくのが当科に課せられた使命であります。

## 研究業績(欧文)

### 【原著】

- 1) Iihara K , Sakai N , Murao K , Sakai H , Higashi T , Kogure S , Takahashi JC , Nagata I: Dissecting aneurysms of the vertebral artery : a management strategy. J Neurosurg , 97: 259-267 , 2002.
- 2) Ishibashi T ,Akiyama M ,Onoue H ,Abe T ,Furuhata H: Can transcranial ultrasonication increase recanalization flow with tissue plasminogen activator? Stroke ,30: 1399-1404 , 2002.
- 3) Iwama T ,Hayashida K ,Takahashi JC ,Nagata I ,Hashimoto N: Cerebral hemodynamics and metabolism in patients with cerebral arteriovenous malformations : an evaluation using positron emission tomography scanning. J Neurosurg , 97: 1314-1321 , 2002.
- 4) Namura S ,Maeno H ,Takami S ,Jiang XF ,Kamichi S ,Wada K ,Nagata I: Inhibition of glial glutamate transporter GLT-1 augments brain edema after transient focal cerebral ischemia in mice. Neuroscience Letters , 354: 117-120 , 2002.
- 5) Takahashi JC , Sakai N , Iihara K , Sakai H , Higashi T , Kogure S , Taniguchi A , Ueda HI , Nagata I: Subarachnoid hemorrhage from a ruptured anterior cerebral artery aneurysm caused by polyarteritis nodosa. J Neurosurg , 96: 132-134 , 2002.
- 6) Takahashi JC ,Sakai N ,Manaka H ,Iihara K ,Sakai H ,Sakaida H ,Higashi T ,Ishibashi T , Nagata I: Multiple supra-aortic stenting for takayasu arteritis : extensive revascularization and two-year follow-up. AJNR , 23: 790-793 , 2002.
- 7) Takami S , Minami M , Katayama T , Nagata I , Namura S , Satoh M: TAK-779 , a nonpeptide CC chemokine receptor antagonist , protects the brain against focal cerebral ischemia in mice. J Cereb Blood Flow Metab , 22: 780-784 , 2002.
- 8) Yamada K , Miyamoto S , Takayama M , Nagata I , Hashimoto N , Ikeda Y , Kikuchi H: Clinical application of a new bioabsorbable artificial dura mater. J Neurosurg , 96: 731-735 , 2002.

### 【著書】

- 1) Nagata I, Zhang Z, Sawada M, Hashimoto N, Kikuchi H, Yanamoto H: Systemically administered thrombin inhibitors can prevent neointimal formation and cerebral vasospasm : The possible role of thrombin and PDGF-BB in vascular pathogenesis. Strategic Medical Science Against Brain Attack (Ed. by Kikuchi H) Springer-Verlag: 234-253, 2002.

- 2) Yanamoto H, Xue JH, Nagata I, Hashimoto N, Sakata M, Mizuta I, Tohnai N, Kikuchi H: Infarct tolerance induced by repetitive cortical spreading depression is reproduced by prolonged intracerebral infusion of recombinant brain-derived neurotrophic factor. Strategic Medical Science Against Brain Attack (Ed. by Kikuchi H) Springer-Verlag: 145-167, 2002.
- 3) Yanamoto H, Nagata I, Sakai H, Niitsu Y, Z Zhiwen, Xue JH, Kikuchi H: Neuroprotection by mild hypothermia for temporary or permanent focal ischemia. Strategic Medical Science Against Brain Attack (Ed. by Kikuchi H) Springer-Verlag: 202-220, 2002.

#### 研究業績(和文)

##### 【原著】

- 1) 木暮修治, 永田泉: 頸動脈血行再建術の周術期虚血性合併症. 脈管学, 42:815-819, 2002.
- 2) 木暮修治, 坂井信幸, 村尾健一, 飯原弘二, 酒井秀樹, 東登志夫, 高橋淳, 林克彦, 由谷親夫, 植田初江, 永田泉: CEA 後の再狭窄: 発生要因と治療. 脳外, 30: 1303-1312, 2002.
- 3) 酒井秀樹, 坂井信幸, 東登志夫, 飯原弘二, 高橋淳, 木暮修治, 安栄良悟, 山田直明, 今北哲, 永田泉: 血管内治療に合併する虚血性病変の MR 拡散強調画像による評価とその病態. 脳外, 30: 43-49, 2002.
- 4) 酒井秀樹, 坂井信幸, 東登志夫, 飯原弘二, 木暮修治, 高橋淳, 長嶺知明, 大田元, 安栄良悟, 副田明男, 谷口歩, 永田泉: Carotid stenting の安全性を確立するための適応決定と手技のポイント. 脳卒中の外科, 30: 339-345, 2002.
- 5) 副田明男, 酒井秀樹, 飯原弘二, 東登志夫, 木暮修治, 高橋淳, 長嶺知明, 安栄良悟, 谷口歩, 坂井信幸, 永田泉: 重症クモ膜下出血に対する至適体温管理. 脳外誌, 11: 14-20, 2002.
- 6) 副田明男, 村尾健一, 飯原弘二, 東登志夫, 木暮修治, 高橋淳, 林克彦, 大田元, 長嶺知明, 石橋敏寛, 安栄良悟, 谷口歩, 福田仁, 福井直樹, 永田泉: 脳血管攣縮に対する PTA と fasudil hydrochloride 選択的動注療法の有用性. 脳外誌, 11: 672-679, 2002.
- 7) 安栄良悟, 飯原弘二, 柳本広二, 張志文, 東登志夫, 村尾健一, 木暮修治, 高橋淳, 林克彦, 長嶺知明, 石橋敏寛, 副田明男, 谷口歩, 福田仁, 福井直樹, 永田泉: 脳血管攣縮に対する治療. 塩酸ファスジルと FUT-175・アルガトロバン併用の経験から. 脳血管攣縮, 18: 88-91, 2002.

#### 【総説】

- 1) 木暮修治，坂井信幸，永田泉：解離性椎骨脳底動脈瘤の手術．臨床神経科学，20：114-115，2002．
- 2) 高橋淳，永田泉：手術用顕微鏡．脳神経外科手術マニュアル OPE NURSING，春季増刊：175-179，2002．
- 3) 永田泉：雑感．脳外，30：457-458，2002．
- 4) 永田泉：前交通動脈瘤の手術手技．pterial approach における穿通枝保存．脳外誌，11：714-718，2002．
- 5) 村尾健一，永田泉：頸動脈のインターベンション．CARDIAC PRACTICE，13：97-99，2002．
- 6) JET Study Group：Japanese EC-IC Bypass Trial（JET Study）．脳卒中の外科，30：97-100，2002．

#### 【著書】

- 1) 飯原弘二，永田泉：破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血．脳神経外科臨床指針，橋本信夫編，中外医学社：398-411，2002．
- 2) 飯原弘二：エビデンスに基づく外科的治療．脳血管障害の最新医療，菊池晴彦監，永田泉・北川一夫・兵頭明夫・伊達勲・坂井信幸編，先端医療技術研究所：63-68，2002．
- 3) 木暮修治，吉田活子，鈴木理恵，北川純子，中島ゆかり，筒井境子：脳血管障害，BRAIN NURSING 2002 年夏季増刊，佐々木富男監，メディカ出版：50-96，2002．
- 4) 坂井信幸：頸部頸動脈狭窄症に対する血行再建、新しい知見．脳血管障害の最新医療，菊池晴彦監，永田泉・北川一夫・兵頭明夫・伊達勲・坂井信幸編，先端医療技術研究所：30-36，2002．
- 5) 高橋淳，永田泉：未破裂脳動脈瘤，脳卒中ナビゲーター，小林祥泰監，田中耕太郎，中川原譲二，橋本洋一郎編，メディカルレビュー社：264-265，2002．
- 6) 高橋淳：脳血管障害診療における最新の医療機器．脳血管障害の最新医療，菊池晴彦監，永田泉・北川一夫・兵頭明夫・伊達勲・坂井信幸編，先端医療技術研究所：319-326，2002．

- 7) 高橋淳，永田泉：もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)．EBM に基づく脳神経疾患の基本治療指針，田村晃，松谷雅生，清水輝夫編，メディカルレビュー社：30-32，2002．
- 8) 高橋淳，永田泉：慢性期治療／脳梗塞再発予防・脳血管狭窄・閉塞に対する血管内外科・外科治療．脳血管障害・急性期治療から予防まで．，小林祥泰編，メジカルビュー社：80-89，2002．
- 9) 東登志夫，竹中勝信，永田泉：脳血管障害の遺伝子解析．脳血管障害の最新医療，菊池晴彦監，永田泉・北川一夫・兵頭明夫・伊達勲・坂井信幸編，先端医療技術研究所：19-25，2002．
- 10) 東登志夫，坂井信幸，永田泉：脳動静脈奇形の手術．脳神経外科 Advanced Practice 6 脳動静脈奇形，高倉公朋・斎藤勇・河瀬斌・寺本明編，メジカルビュー社：76-85，2002．

## 麻 酔 科

### (研究活動の概要)

臨床研究は昨年に引き続き、経食道心エコー、心臓血管外科手術における血小板機能、脳循環モニターを主として行っているが、今年度は論文業績とはなっていない。経食道心エコーは術中における心機能評価とともに、手術適応の再確認と術後の手術評価を行っている。血小板機能について、生体内と同じく流動状態で検討する平行板型フローチャンバーを用い、ずり応力下で血小板血栓形成過程を観察する血小板機能評価法で研究を行っている。現在は症例数を重ねているところである。脳循環モニターとして、近赤外分光法の新しい機種による時間分解分光計測法によって光路長を計測し絶対値を評価する試みを行っているが、症例がまだ少なく評価するまでに至っていない。基礎研究は、研究所脈管生理部において fluorescence videomicroscopy を用いた脳微小循環に関する研究を行い、小動物における人工心肺モデルにて人工心肺中の脳血管応答について検討した。

### (2002年の主な研究成果)

rat における人工心肺実験モデルによって、fluorescence videomicroscopy を用いた脳微小循環に関する研究では、人工心肺中の脳血管の自動調節能について検討した。その結果、送血を pulsatile にすることにより自動調節能は保たれることが判明した。人工心肺中の送血を pulsatile にする意義はいくつか言われているが、脳血流量の増加などはさほど増えないと考えられる。しかし、脳自動調節能が保存されることは、脳微小循環に好影響を与えている事を示した。さらに、大阪大学との共同研究では dexamedetomidine の呼吸応答について検討した。

臨床研究について今年度は見るべきものはない。しかし、著書の分担執筆の依頼が例年になく多く、14 編となった。中でも、臨床医のための近赤外分光法は、この機器がある程度の臨床評価を受けてきたのに合わせて、麻酔科、救急医学、脳神経外科の分野で、現時点における臨床への有用性について概説しているが、このようなテキストはあまりなく、有用性の高い著書と考えている。

## 研究業績(欧文)

### 【原著】

- 1) Nishida T, Nishimura M, Kagawa K, Hayashi Y, Mashimo T: The effects of dexamedetomidine on the ventilatory response to hypercapnia in rabbits. *Intensive Care Medicine*, 28:969-975, 2002.
- 2) Onishi Y, Qing-Hua Hu, Yamaguchi S, Kuro M, Niimi H: Cerebral microcirculatory changes in rat with a cardiopulmonary bypass using fluorescence videomicroscopy. *Clinical Hemorheology*, 26:15-26, 2002.

## 研究業績(和文)

### 【原著】

- 1) 内田 整：小児心臓手術の麻酔管理：TOF根治術と新生児TGAに対する Jatene 手術．*J Japanese Society of Cardiovascular Anesthesiologists* , 6 : 73-76 , 2002 .
- 2) 尾前 毅、内田 整、畔 政和、千葉喜英：無心体双胎における内視鏡下臍帯結紮術の麻酔経験．*麻酔* , 51:49-52 , 2002 .
- 3) 畔 政和、中馬理一郎：超短時間作用型 1 遮断剤；塩酸エスモロール注(MR5H3)の冠動脈バイパス手術における麻酔中頻脈に対する臨床評価．*麻酔と蘇生* , 38(3)145-155 , 2002 .
- 4) 橘 一也、今中秀光、宮野博史、香河清和、竹内宗之、公文啓二：先天性心疾患での補助循環の治療成績．*麻酔* , 51(2):144 - 149 , 2002 .

### 【総説】

- 1) 亀井政孝、香河清和、内田 整、堀之口典子、大西佳彦、稲森紀子、能見俊浩、澤井俊幸、今林 徹、越後憲之、朝井裕一、諸岡 威、三條篤史、中村燈喜、川人道夫、藤井美江、藤本 淳、畔 政和：心臓手術周術期の Critical Hemoglobin Level はどこか？ *臨床麻酔* , 26(6):959-966 , 2002 .
- 2) 高内裕司：心臓手術の麻酔．*臨床麻酔* , 26(増):399-412 , 2002 .

### 【著書】

- 1) 朝井裕一、内田 整：心・大血管手術の麻酔、臨床麻酔学全書(下巻)．花岡一雄、真下 節、福田和彦編．真興交易医書出版部 , 56-68 , 2002 .
- 2) 内田 整、橋本 悟、讃岐美智義：デジタルプレゼンテーション - PowerPoint と関連ソフト/ハードの完全理解．秀潤社 , 2002 .

- 3) 内田 整：ドクター、ナースのための Palm 活用ガイド．内田 整編著．南江堂，2002．
- 4) 大西佳彦：心臓移植の麻酔．標準麻酔科学第4版．医学書院，404-406，2002．
- 5) 大西佳彦：心臓移植の麻酔．臓器移植麻酔マニュアル．真興交易医書出版部，34-42，2002．
- 6) 大西佳彦：大血管手術の麻酔に必要な解剖．麻酔科診療プラクティス5．文光堂，72-75，2002．
- 7) 畔 政和：心臓外科分野総論．臨床医のための近赤外分光法．日本脳代謝モニタリング研究会編集．新興医学出版社，11-14，2002．
- 8) 畔 政和、大西佳彦：心臓外科分野各論．臨床医のための近赤外分光法．日本脳代謝モニタリング研究会編集．新興医学出版社，15-25，2002．
- 9) 呉原弘吉、畔 政和：もやもや病：麻酔．脳神経外科手術と麻酔．基礎と臨床．坂部武史編著．真興交易医書出版部，330-338，2002．
- 10) 高内裕司、畔 政和：心移植患者の麻酔管理．「臓器移植の麻酔」．克誠堂出版，53-62，2002．
- 11) 高内裕司：脳卒中の既往．「麻酔管理ハンドブック - 合併症患者の術前・術中・術後のポイント」．メディカ出版，141-152，2002．
- 12) 高内裕司：心不全．「麻酔管理ハンドブック - 合併症患者の術前・術中・術後のポイント」．メディカ出版，161-176，2002．
- 13) 高内裕司：虚血性心疾患の既往．「麻酔管理ハンドブック - 合併症患者の術前・術中・術後のポイント」．メディカ出版，177-189，2002．
- 14) 高内裕司：心臓手術の既往．「麻酔管理ハンドブック - 合併症患者の術前・術中・術後のポイント」．メディカ出版，190-201，2002．

## 小 児 科

### (研究活動の概要)

小児期の先天性心疾患、心筋疾患、不整脈、川崎病のほか、成人先天性心疾患が研究対象である。先天性心疾患の治療は、カテーテルインターベンションや外科手術を中心に行うが、最も有用な治療法を求めて治療後の心機能や長期予後の検討を行っている。肺動脈狭窄や大動脈縮窄など大動脈狭窄は、先天性心疾患のなかに占める比率が高いが、これらに対するカテーテルインターベンションの短・長期予後を検討するため、無作為割付介入研究ならびに前方視的観察研究を実施する多施設共同研究ネットワークを形成した。いっぽう、小児拡張型心筋症をはじめ心室機能が低下している最終手術後の先天性心疾患に対する 遮断薬の効果検討のため、多施設 randomized controlled study を昨年引き続き行っている。

主要な臨床研究のテーマは以下の項目である。

- 1) 大血管の狭窄に対するカテーテルインターベンションの短・長期予後
- 2) 小児拡張型心筋症、先天性心疾患の2室型心内修復術後およびフォンタン術後の心室機能低下例に対する 遮断薬の効果についての多施設 randomized controlled study
- 3) 術後症例の心機能ならびに予後の分析、特に運動負荷時の心肺応答による検討
- 4) 冠動脈障害を伴った川崎病の超長期予後
- 5) 流出路中隔欠損における大動脈閉鎖不全の合併と長期予後

### (2002年の主な研究成果)

術後症例の心機能ならびに予後の分析では、右室流出路形成術後例において、手術による心臓の自律神経異常と心パフォーマンスの障害が、運動負荷後の血行動態の回復遅延に大きな影響を与えることが明らかになった。

肺動脈狭窄に対するカテーテルインターベンションにおいて、狭窄部内径はバルーン直後に比してフォローアップカテーテル時にさらに拡大することが確認された。また、肺動脈狭窄ならびに大動脈縮窄に対するステント留置術では、短期予後は良好であるが、中期予後は内膜肥厚によるステント内狭窄が著明な症例が少なからず認められた。

川崎病の超長期予後に関して、左冠動脈主幹部から分岐部を越える冠動脈瘤は将来狭窄を生じる可能性が高く、急性期に4mm以上に拡大した冠動脈では内膜肥厚が発生し易いことを確認した。

## 研究業績(欧文)

### 【原著】

- 1) Hiraumi Y , Watanabe K , Tomita H , Kurosaki K , Saito A , Tanizawa T , Echigo S: Doppler echocardiographic differentiation of functional from anatomical pulmonary atresia-Analysis using quantitative parameters-. *Cir J* , 66:665-667 , 2002.
- 2) Hoshina M , Tomita H , Kimura K , Ono Y , Yagihara T , Echigo S: Factors determining peripheral pulmonary artery stenosis remodeling in children after percutaneous transluminal balloon angioplasty. *Cir J* , 66:345-346 , 2002.
- 3) Ohuchi H , Ohashi H , Park J , Hayashi J , Miyazaki A , Echigo S. Abnormal postexercise cardiovascular recovery and its determinants in patients after right ventricular outflow tract reconstruction. *Circulation* , 106:2819-2826 , 2002.
- 4) Satomi K , Shimizu W , Suyama K , Echigo S , Kamakura S.: Macroreentrant Atrial Flutter Around a Common Atrioventricular Canal in an Infant with Complicated Congenital Heart Anomaly. *Pace* , 25:1530-1531 , 2002.
- 5) Tomita H , Hayashi G , Echigo S.: "Bail-out" stenting for acute obstruction of a modified Blalock-Taussig shunt following selective angiography. *Cardiol Young* , 12:496-498 , 2002.
- 6) Tomita H , Yazaki S , Kimura K , Ono Y , Yamada O , Ohuchi H , Yagihara T , Echigo S: Potential goals for the dimensions of the pulmonary arteries and aorta with stenting after the Fontan operation. *Cathet Cardiovasc Interven* , 56:246-253 , 2002.
- 7) Tomita H , Yazaki S , Kimura K , Ono Y , Yamada O , Yagihara T , Echigo S: Late neointimal proliferation following implantation of stents for relief of pulmonary arterial stenosis. *Cardiol Young* , 12:125-129 , 2002.
- 8) Tsuda E , Kamiya T , Kimura K , Ono Y , Echigo S: Coronary artery dilatation exceeding 4.0mm during acute Kawasaki disease predicts a high probability of subsequent late intima-medial thickening. *Pediatric Cardiology* , 23:9-14 , 2002.
- 9) Yasuda K , Tomita H , Kimura K , Yagihara T , Echigo S: Stenting pulmonary artery stenosis in an infant with tricuspid atresia: Approach via the foramen ovale and ventricular septal defect using a long flexible sheath. *Pediatric International* , 44:690-692 , 2002.

## 研究業績(和文)

### 【原著】

- 1) 金 成海、青山愛子、大崎真樹、満下紀恵、田中靖彦、斉藤彰博、富田 英：  
三尖弁位の生体弁を經由した、肺動脈分岐部狭窄に対する Y-ステント法の経験。  
日小循誌, 18:647-653, .
- 2) 田中敏克、富田 英、小野安生、八木原俊克、木村晃二、越後茂之:大動脈縮窄  
に対する経皮的バルーン血管形成術の成績-特に血圧の変化について日小循  
誌, 18:374-381, 2002.
- 3) 津田悦子：川崎病による冠動脈炎は予後に影響するのか？－冠動脈瘤のない患  
者の 20 年の経過観察から－Prog.Med, 22:1666-1670, 2002.

### 【総説】

- 1) 越後茂之:循環器疾患の治療と管理.内科的治療,小児科学(第2版),医学書院:  
888-893, 2002.
- 2) 越後茂之:先天性心疾患合併妊娠とカテーテル治療.心臓, 34:488-489, 2002.
- 3) 越後茂之:小児疾患診療のための病態生理.完全大血管転位,小児内  
科, 30:241-245, 2002.
- 4) 大内秀雄, 上村秀樹, 八木原俊克:Fontan 術後の体育.Cardiovascular  
Med-Surg, 4:29-38, 2002.
- 5) 塚野真也、越後茂之：成人先天性心疾患の予後－動脈管開存、Marfan 症候群、  
その他－、循環器科, 51:60-66, 2002
- 6) 富田 英:循環器 6；先天性心疾患：中隔の欠損．小児科診療増刊号 小児の治  
療指針．別所文雄，三浦 大，関根孝司 編．263-265，2002.
- 7) 富田 英:動脈管開存；III 循環器疾患 8．小児内科 小児疾患診療のための病  
態生理 I．「小児内科」「小児外科」編集委員会 共編 34 巻増刊号 195-198，2002．
- 8) 山田 修：圧容積関係の直線性について．日本小児循環器学会雑誌, 18：  
554-555, 2002.
- 9) 渡辺 健，越後茂之：心調律異常．周産期医学, 32:325-329, 2002.
- 10) 渡辺 健，富田 英，越後茂之：動脈管依存性のチアノーゼ型先天性心疾患に  
対する診断と治療のすすめかた．心臓, 34:693-697, 2002.

【著書】

- 1) 越後茂之：無酸素発作．小児の治療指針，小児科診療,65:Suppl.252-254,2002.
- 2) 越後茂之：先天性心疾患の低酸素発作．今日の治療指針 2002 医学書院:850-851,2002.
- 3) 越後茂之：肺動脈狭窄症．循環器疾患最新の治療,南江堂:223-226,2002.
- 4) 越後茂之：小児心不全治療の問題点．今日の循環器疾患治療指針(第2版),医学書院 :296-297,2002.
- 5) 富田 英．V.心臓血管外科と遠隔成績 2.大動脈弁閉鎖不全を伴う心室中隔欠損の手術後遠隔期成績．Annual Review 2002 循環器．杉下靖郎、門間和夫、矢崎義雄、高本眞一 編．東京,中外医学社:220-224, 2002 .
- 6) 山田修：エプスタイン奇形．Nursing Selection 3,循環器疾患,友池仁暢、国立循環器病センター看護部監修 学習研究社:115-119,2002

## 周産期科

### (研究活動の概要)

周産期科における研究は、母体・胎児・新生児管理を一貫して行う体制のメリットを証明する事にある。母体循環器疾患については、これまで妊娠の継続が難しいとされた、肺高血圧合併妊娠や、弁置換術後の妊婦管理を多数経験し、適宜発表してきた。周産期科が最も勢力を注いでいるのは胎児医療であり、わが国では胎児治療症例数は最も多い。当科が主導した胎児治療としては、胎児尿路障害の胎児手術、胎児胸水症の胎児手術、胎児頻拍型不整脈の胎児薬物療法、無心体双胎の胎児手術、頸部リンパ嚢胞の硬化療法などがある。胎児治療は社会的認知を受けなければならない時期にあり、当科の主導で日本産科婦人科学会胎児治療登録、さらに全国主要施設における全分娩の周産期登録も当科の主導で行われた。胎児診断の持つ意義は治療にいたる適応の検討など、従来の胎児診断の意義をはるかに越えて来ており、治療・管理方法決定のための診断技術が求められる。胎児不整脈の確定診断のための胎児心磁図・胎児直接誘導心電図、また胎児循環疾患の確定診断のためのワイドバンドドプラ技術(ダイナミックフロー)の胎児領域への応用研究を行っている。

### (2002年の主な研究成果)

2002年は、心磁図と胎児直接誘導を用いた、胎児不整脈の確定診断で多くの原著論文の発表があった。これまで、胎児の頻拍型不整脈の胎内治療について、ジギタリスを用いた治療が第一選択であるとされていた。ジギタリスをWPW症候群に用いると危険な事があることは知られているが、「胎児のWPW症候群は診断されないのだから包括的にはジギタリスが良い」、との意見が多くを占めていた。

当科における研究は、胎児期にWPW症候群をはじめ頻拍型不整脈の鑑別診断する事は容易であることを示し、科学的根拠に基づく胎児治療の薬剤選択を提唱した。

頸部リンパ嚢胞胎児に対してのOK432の胎児局所注入療法で、世界ではじめての治療成功例を得た(本件はFetal Diagnosis. Therapy 2003掲載予定)。

その他、胎児水腫の臨床統計、胎児PLI(Pre-Load Index)正常発育曲線、家族性遺伝性疾患の解析のためのデータベース等の発表がある。

## 研究業績(欧文)

### 【原著】

- 1) Hosono T , Chiba Y , Kanai H , Kanagawa T: Initial experiences of tissue harmonic imaging in the diagnosis of fetal cardiac tumor. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* , 19: 400-402 , 2002.
- 2) Hosono T , Kanagawa T , Chiba Y , Kandori A , Tsukada K: The Coincidence of Fetal Magnetocardiography and Direct Electrocardiography in a Case of Fetal Atrial Flutter due to Intracardiac Tumor. *Fetal Diagnosis and Therapy* , 17:331-333 , 2002.
- 3) Hosono T , Kanagawa T , Chiba Y , Neki R , Kandori A , Tsukada K: Fetal Atrial Flutter Recorded Prenatally by Magnetocardiography. *Fetal Diagnosis and Therapy* ,17: 75-77 , 2002.
- 4) Hosono T , Kawamata K , Chiba Y , Kandori A , Tsukada K: Prenatal diagnosis of long QT syndrome using magnetocardiography:A case report and review of the literature. *Prenatal Diagnosis* , 22: 198-200 , 2002.
- 5) Hosono T , Shinto M , Chiba Y , Kandori A , Tsukada K: Prenatal Diagnosis of Fetal Complete Atrioventricular Block with QT Prolongation and Alternating Ventricular Pacemakers Using Multi-Channel Magnetocardiography and Current-Arrow Maps.*Fetal Diagnosis and Therapy* , 17: 173-176 , 2002.
- 6) Hsu CY , Fukui O , Sasaki Y , Miyashita S , Chiba Y: Prenatal Diagnosis and Antenatal History of Persistent Truncus Arteriosus:A case Report. *Journal of Medical Ultrasoics* , 29:113-117 , 2002.
- 7) Kanagawa T , Kanzaki T , Chiba Y: Chronologic Change in the PLI Value at the Fetal Inferior Vena Cava in the Japanese Fetus. *Journal of Medical Ultrasound* , 10: 94-98 , 2002.
- 8) Kandori A , Hosono T , Kanagawa T , Miyashita S , Chiba Y , Murakami M , Miyashita T , Tsukada K: Detection of atrial-flutter and atrial-fibrillation waveforms by fetal magnetocardiograms. *Medical & Biological Engineering & Computing* , 40: 213-217 , 2002.
- 9) Kandori A , Oe H , Miyashita K , Date H , Yamada N , Naritomi H , Chiba Y , Murakami M , Miyashita T , Tsukada K: Visualisation method of spatial interictal discharges in temporal epilepsy patients using magneto-encephalogram. *Medical & Biological Engineering & Computing* , 40: 327-331 , 2002.

- 10) Miyashita S , Chiba Y: Doppler Studies Can Predict Long-Term Outcome of Growth-Restricted Fetuses. Journal of Medical Ultrasound , 10: 86-93 , 2002.
- 11) Watanabe N , Hosono T , Chiba Y , Kanagawa T: Outcomes of infants with nonimmune hydrops fetalis born afeter 22 weeks' gestation - our experience between 1982 and 2000. Journal of Medical Ultrasound , 10: 80-85 , 2002.

#### 研究業績(和文)

##### 【原書】

- 1) 堀尾裕幸，種村光代，川俣和弥，千葉喜英，名取道也，鈴森薫：家族性遺伝性疾患 解析のためのデータベース 患者情報から検体保存および DNA 解析結果まで．医療情報学， 21：383-395，2002．

##### 【総説】

- 1) 千葉喜英：胎児医療の現状と将来．産婦人科治療，84：1-9，2002．
- 2) 千葉喜英：急性肺動脈塞栓症．総合臨床，51：360-363，2002．
- 3) 福井温，佐々木禎仁，川俣和弥，宮下進，倉垣千恵，根木玲子，千葉喜英：当科で管理した不整脈合併妊娠と薬物療法．産婦の進歩，54：315-318，2002．
- 4) 福井温，宮下進，千葉喜英：母体心疾患合併妊婦の管理．産婦人科治療，84：324-329，2002．
- 5) 宮下進：双胎間輸血症候群の診断と管理 4 胎児循環－静脈系からの評価．臨床婦人科産科， 56：749-756，2002．

##### 【著書】

- 1) 千葉喜英：胎児治療．新しい産科学 生殖医療から周産期医療まで，鈴森薫編著，吉村泰典編著，堤治編著，名古屋大学出版会：168-175，2002．
- 2) 千葉喜英：妊娠中期・後期の Doppler 法の意義．産婦人科超音波講座，竹内久彌編著，中野仁雄編著，東京医学社：109-113，2002．
- 3) 川俣和弥：分娩前胎児評価法と管理の実際 胎児病．胎児胎盤機能評価新女性医学大系 30，武谷雄二編著，中山書店：170-177，2002．

# 放 射 線 診 療 部

## (研究活動の概要)

放射線診療部では、X線 CT や MRI を含む一般撮影部門、カテーテル検査室部門、核医学部門、の3部門で臨床研究を行っています。研究は各部門内のものの他に、部門間の協力によるもの、病院の心臓内科・外科、血管内科・外科、脳内科・外科、小児科や研究所の放射線医学部などとの連携によるものがあります。内容は各種の画像診断法やカテーテル治療法についての臨床研究で、循環器疾患に対する応用の最適化を図る研究、高度先端的な臨床応用法を開発する研究、および画像情報の解析により循環器疾患の病態解明をめざす研究に大別されます。以下に具体的な研究テーマを示します。

### 1)CT 関係：

- ・ CT アンジオグラフィ(CTA)における障害陰影除去の研究
- ・ CTA における造影剤使用量の低減の研究
- ・ 四肢末梢血管の CTA の研究
- ・ 冠動脈 CTA の基礎研究
- ・ CTA による Adamkiewicz 動脈描出法の検討
- ・ 造影 CT 法による心筋梗塞症例の心筋バイアビリティ評価

### 2)MRI 関係：

- ・ 動脈壁 / プラークイメージングの研究
- ・ 造影 MR 法による虚血性心疾患症例の心筋性状評価
- ・ True FISP シーケンスの心臓への応用；心機能評価，冠動脈 MRA
- ・ 脳動脈瘤コイル塞栓術後の経過観察における MRA の有用性の検討
- ・ 造影 MR 法による脳灌流の定量評価法開発(研究所との共同研究)
- ・ 位相コントラスト(PC)法による大動脈血流解析(大阪大学等との共同研究)

### 3)カテーテル検査関係・その他：

- ・ 動脈閉塞症のカテーテル治療法に関する研究
- ・ 肺血栓塞栓症予防のための静脈内フィルタ挿入法の研究
- ・ 大動脈ステントグラフト内挿術の研究
- ・ カテーテル検査被曝に関する研究(放射線技師による)
- ・ カテーテル検査時の患者負担軽減に関する研究(カテ室看護師による)
- ・ デジタル色加算画像表示法の開発研究(大阪大学との共同研究)

### 4) SPECT 関係

- ・ 定量的心電図同期心筋血流 SPECT(Quantitative Gated SPECT)の臨床応用：急性心筋梗塞フォローアップならびに拡張型心筋症への受容体遮断薬治療への応用
- ・ 冠動脈造影像と心電図同期心筋血流 SPECT 像の三次元的融合画像表示法の開発：冠動脈造影像の三次元構築と QGS 3D surface image との融合画像表示
- ・ 心臓交感神経機能イメージングによる心不全診断のガイドラインの確立(循環器病振興財団研究助成による)：心不全の予後評価における有用性の評価

- ・心臓 I-123 MIBG クリアランス解析による交感神経活動亢進の評価
- ・SPECT 装置へのトランスミッション スキャンの導入による吸収補正への取り組み
- ・心筋 Tc-99m sestamibi のクリアランス解析による心筋代謝不全の評価への取り組み
- ・高感度・高分解能 SPECT 装置による脳血流量の定量解析への取り組み：ARG 法あるいは Patlak 法の利用
- ・脳 SPECT 装置による脳出血症例の脳血流量の定量解析
- ・バイパス症例のランダムイズスタディによる定量値の追跡調査と脳 SPECT 画像、血管造影、CT 画像のデータファイル作成
- ・脳 SPECT 画像の所見ファイルの電子化

#### 5)PET 関係

- ・N-13 Ammonia PET による冠血流予備能評価の高脂血症患者への適用：アトルバスタチンによる冠血管拡張能の改善効果の検討
- ・F-18 FDG PET による心不全患者の心筋代謝異常の評価に関する研究(循環器病委託研究助成による)：受容体遮断薬治療の効果に関する検討
- ・F-18 FDG PET の炎症・サルコイドーシス・悪性腫瘍の診断への応用
- ・脳血流量計測の簡便化のための技術開発：研究所放射線医学部との共同研究

#### (2002年の主な研究成果)

##### CT 関係：

- ・CTA の臨床研究として、高濃度の障害陰影の除去における軌道同期時間差分法や narrow-band volume rendering 表示法の有用性、dual-head 型自動注入器による CTA 時の造影剤使用量の大幅な減量の可能性を明らかにした。これらの成果を北米放射線学会等で発表した。
- ・CTA の臨床応用では、下肢動脈造影における有用性を確立し、冠動脈や Adamkiewicz 動脈の描出法としての feasibility の検討を開始した。

##### MRI 関係：

- ・頸動脈壁の不安定プラーク診断における MP-RAGE 法の有用性を証明した。
- ・造影 MRI での early defect と delayed enhancement に基づく心筋組織性状評価法の意義を検討し、梗塞心筋バイアビリティ評価における有用性を確認した。
- ・MRA の臨床応用では、True FISP 冠動脈 MRA や、「GDC」コイルを用いた脳動脈瘤塞栓術後の経過観察における脳血管 MRA の有用性を示した。
- ・大阪大学等との共同研究により、大動脈解離例の予後予測における PC 血流解析の意義を明らかにし、成果を北米放射線学会で発表した。また PC 法の画像からの大動脈内の流線表示プログラム作成を開始した。

##### カテーテル検査関係・その他：

- ・カテーテル治療法の臨床研究では、形状記憶合金ステントや Cutting balloon カテーテルの有効性の検討を行った。

- ・カテーテル検査と検査室の安全で円滑な運用に関わる研究では、放射線技師により、カテ室の装置の線量測定に基づく被曝量・透視時間と皮膚障害等の関係の検討が行われた。看護師により、長時間カテーテル検査時の患者の腰痛軽減や、頭部の覆布内の環境調整についての研究と発表が行われた。
- ・大阪大学と共同で医用画像のデジタル色加算表示法を開発し、臨床的有用性を検討した。その成果は北米放射線学会で発表した。

#### SPECT 関係

- ・Quantitative Gated SPECT による心筋血流・心機能評価法を臨床に定着させるため、同法の有用性と限界を、実験的・臨床的研究から明らかにした。また、急性心筋梗塞の左室 Remodeling ならびに拡張型心筋症の 受容体遮断薬治療による左室 Reverse Remodeling の評価における臨床的価値を明確にし、これらの成績を米国核医学会で報告した。
- ・冠動脈造影と心筋血流分布の三次元的融合画像表示法を完成させ、米国核医学会で報告した。
- ・I-123 MIBG の心不全予後評価における臨床的価値を大規模症例(約 200 例)で明らかにした。同成績は米国核医学会、日本心臓病学会で報告した。
- ・I-123 MIBG 静注直後からのダイナミックイメージングによるクリアランス解析を導入し、心臓交感神経活動の定量化を試みた。同成績を米国核医学会で報告した。
- ・バイパス症例のランダムイズスタディによる定量値の追跡調査を世界核医学会で発表した。

#### PET 関係

- ・HMG-CoA reductase inhibitors の一つであるアトルバスタチンの冠血流予備能改善効果を、安静時・ジビリダモール負荷時 N-13 ammonia PET を用いて、高脂血症患者で明らかにした。同成績を米国核医学会で報告した。
- ・心不全重症化に伴う心筋代謝シフト(脂肪酸利用から糖利用へのスイッチ)をヘパリン負荷 F-18 FDG PET 検査を用いて観察し、同異常の 受容体遮断薬治療による改善が心機能改善に並行することを明らかにした。同成績を米国心臓病学会で報告した。
- ・心サルコイドーシスにおける病変検出、ステロイド治療の効果判定、同治療中の再燃の診断における F-18 FDG PET の有用性を明らかにした。
- ・脳血流量計測の簡便化に向けて開発した新プロトコルの有用性を、脳血管障害症例を対象とした臨床的検討から明らかにした。

## 研究業績(欧文)

### 【原著】

- 1) Fujimoto S, Hasegawa Y, Yokota C, Tagaya M, Hayashida K, Yamaguchi T, Minemastu K: Acetazolamide challenge test using semiquantitative  $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT for detection of cerebral misery perfusion. *J Neuro Sciences*, 205: 21-27, 2002.
- 2) Fukuchi K, Ono Y, Ishikawa Y, Okada Y, Hayashida K, Ishida Y: Harness-Shaped Distribution in Pediatric Tc-99m Tetrofosmin Scintigraphy. *Clin Nucl Med*, 4: 303, 2002.
- 3) Fukuchi K, Hayashida K, Nakanishi N, Inubushi M, Kyotani S, Nagaya N, Ishida Y: Quantitative Analysis of Lung Perfusion in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. *J Nucl Med*, 43: 757-761, 2002.
- 4) Hasegawa S, Kusuoka H, Fukuchi K, Yutani K, Maruyama K, Hori M, Nishimura T:  $^{14}\text{C}$ -deoxyglucose Imaging Overestimates Myocardial Viability in Subacute Infarction of Rats. *Nucl Med Commun*, 23: 209-217, 2002.
- 5) Haraguchi R, Sugimoto N, Eiho S, Ishida Y: Registration and Superimposed Display of Coronary Arterial Tree on Bull's Eye Map of SPECT. *IEICE TRANS.INF. & SYST*, 85: 69-76, 2002.
- 6) Hirai N, Imakita S, Higashi M, Tanaka R, Naito H: Utility of Multidetector-row CT Angiography for the Diagnosis of Arterial Occlusive Disease of Lower Extremities. *Radiology*, 225(Supplement): 154, 2002.
- 7) Hirai N, Imakita S, nishino T, Tanaka R, Higashi M: Multidetector-row CT Angiography Using Dual-head Power Injector: Application to the Dose Reduction of Contrast Material in the Diagnosis of Aortic Diseases. *Radiology*, 225(Supplement): 154, 2002.
- 8) Iino M, Kuribayashi S, Imakita S, Takamiya M, Matsuo H, Ookita Y, Ando M, Ueda H: Sensitivity and Specificity of CT in the Diagnosis of Inflammatory Abdominal Aortic Aneurysms. *J Comput Assist Tomogr*, 26 : 1006-1012, 2002.
- 9) Inai Y, Naito H, Ogata Y, Ueguchi N, Yamamoto S, Johkoh T et al.: Aortic Dissection: Quantitative Blood Flow Analysis for the Evaluation of Expanding Tendency of the False Channel Using Cine Phase-contrast MR Imaging. *Radiology*, 225(Supplement): 154, 2002.

- 10) Iwama T, Hayashida K, Takahashi J, Nagata I, Hashimoto N: Cerebral hemodynamics and metabolism in patients with cerebral arteriovenous malformations: an evaluation using positron emission tomography scanning. *J Neurosurg*, 97: 1314-1321, 2002.
- 11) Kandori A, Oe H, Miyashita K, Date H, Yamada N, Naritomi H, Chiba Y, Miyashita T, Tsukada K: Abnormal auditory neural networks in patients with right hemispheric infarction, chronic dizziness, and moyamoya disease: a magnetoencephalogram study. *Neuroscience Research*, 44: 273-283, 2002.
- 12) Kandori A, Oe H, Miyashita K, Date H, Yamada N, Naritomi H, Chiba Y, Murakami M, Miyashita T, Tsukada K: Visualisation method of spatial interictal discharges in temporal epilepsy patients using magneto-encephalogram. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 40: 327-331, 2002.
- 13) Kudo T, Fukuchi K, Annala AJ, Chatziioannou AF, Allada V, Dahlbom M, Tai YC, Inubushi M, Huang SC, Cherry SR, Phelps ME, Schelbert HR: Noninvasive Measurement of Myocardial Activity Concentrations and Perfusion Defect Sizes in Rats With a New Small-Animal Positron Emission Tomograph. *Circulation*, 106: 118-123, 2002.
- 14) Moriyama M, Sato Y, Naito H, Hanayama M, Ueguchi T, Harada T, Yoshimoto F, Tamura S: Reconstruction of Time-Varying 3-D Left-Ventricular Shape From Multiview X-Ray Cineangiograms. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 21(7): 773-785, 2002
- 15) Oe H, Kandori A, Yamada N, Miyashita T, Tsukada K, Naritomi H: Interhemispheric connection of auditory neural pathways assessed by auditory evoked magnetic fields in patients with fronto-temporal lobe infarction. *Neuroscience Research*, 44: 483-488, 2002.
- 16) Ogata Y, Naito H, Azuma H, Toyota H, Johkoh T, Tamura S: Color Digital Summation Radiography: A Sophisticated Technique for Image Display in Temporally Sequwntial Digital Images. *Radiology*, 225(Supplement): 154, 2002.
- 17) Otsuka Y, Nakatani S, Fukuchi K, Yasumura Y, Komamura K, Yamagishi M, Shimotsu Y, Miyatake K, Ishida Y: Clinical Significance of Iodine-123-15-(p-Iodophenyl)-3-R, S-Methylpentadecanoic Acid Myocardial Scintigraphy in Patients With Aortic Valve Disease. *Circ J*, 66: 41-46, 2002.

- 18) Shidahara M, Watabe H, Kim KM, Oka H, Sago M, Hayashi T, Miyake Y, Ishida Y, Hayashida K, Nakamura T, Iida H: Evaluation of a Commercial PET Tomograph-based System for the Quantitative Assessment of rCBF, rOEF and rCMRO<sub>2</sub> by Using Sequential Administration of <sup>15</sup>O-labeled Compounds. *Ann Nucl Med*, 16: 317-327, 2002.
- 19) Tanaka R, Imakita S, Hirai N, Higashi M, Naito H: Three-dimensional Multidetector-row CT Angiography Using New Volume Rendering Method and Subtraction Technique: Application to the Diagnosis of Arteriosclerosis Obliterans. *Radiology*, 225(Supplement): 154, 2002.
- 20) Uzu T, Takeji M, Yamada N, Fujii T, Yamaguchi A, Takishita S, Kimura G: Prevalence and Outcome of Renal Artery Stenosis in Atherosclerotic Patients with Renal Dysfunction. *Hypertens Res*, 25(4): 537-542, 2002.
- 21) Yamada N, Motooka M, Kojima S, Tanaka R, Higashi M, Naito H: MR Diagnosis of Postoperative Constrictive Pericarditis. *Radiology*, 225(Supplement): 154, 2002.

#### 【著書】

- 1) Ishida Y, Yasumura Y, Sasaki T, Fukuchi K, Kakuchi H, Miyatake K: Clinical utilities of single-photon biochemical tracers in estimating pathophysiologic processes in heart failure: <sup>123</sup>I-BMIPP and <sup>123</sup>I-MIBG. *The Scintillating Future of Nuclear Medicine* (Edited Nishimura T, Strauss HW, Fukuchi M) Elsevier: 93-104, 2002.
- 2) Hayashida K, Takahashi J, Moriwaki H, Hasegawa Y, Fukuchi K, Fukushima K, Iida H: Determination of EC/IC bypass candidate by quantitative CBF measurement with by O-15 brain PET and I-123 IMP brain SPECT. *The Scintillating Future of Nuclear Medicine* (Edited Nishimura T, Strauss HW, Fukuchi M) Elsevier: 63-70, 2002.

#### 研究業績(和文)

##### 【原著】

- 1) 酒井秀樹、坂井信幸、東登志夫、飯原弘二、高橋 淳、木暮修治、安栄良悟、山田直明、今北 哲、永田 泉：脳血管内治療に合併する虚血性病変のMR拡散強調画像による評価とその病態．*脳神経外科*，30(1)：43-49，2002．
- 2) 佐久間利治、山田直明、本岡真琴、榎本直之、前島 偉、松田一秀、浦山慎一、池尾三樹：心機能低下症例における True FISP cine MRI の有用性．*日本磁気共鳴医学会雑誌*，22(1)：11-18，2002．

- 3) 鈴木 亨、稲垣正司、東 将浩、山田直明、浦山慎一、芦原貴司、八尾武憲、難波経豊、岩永浩明、鈴木良次、梶谷文彦、花井荘太郎、杉町 勝、中沢一雄：MRI 画像からの心臓形状の 4D 抽出．信学技報，54：5-8，2002．
- 4) 田中 裕，峰松一夫，原 斉，林田孝平，山口武典：二点同時刺激に対する感覚消去現象 急性期脳卒中連続例の検討．臨床神経学，41：569-573，2002．
- 5) 西村圭弘，片渕哲朗，平瀬義則，佐合正義，岡 尚嗣，森 秀顕，村瀬研也：肥大型心筋症における心筋輪郭抽出ソフトウェア MEDcal による左室容積および心筋重量の算出．日本放射線技術学会誌，58：1586-1591，2002．
- 6) 東 将浩、山田直明、堀 祐郎、平井伸彦、田中良一、岡本 淳：3D true FISP 法を用いた冠動脈 MR アンギオ .日本医学放射線学会雑誌 62(9):490-491 2002 ．
- 7) 堀 祐郎，石田良雄，福地一樹，林田孝平，高宮 誠：慢性右室圧負荷患者における 123I-BMIPP 心筋脂肪酸代謝画像の特徴：心室中隔部の集積低下所見の臨床的意義．NIPPON ACTA RADIOLOGICA，62：430-435，2002．

#### 【総説】

- 1) 栗井一夫，齋藤岩男，富樫厚彦，水谷 宏：コメディカルのための IVR における放射線被曝の現状と対策．日本心血管カテーテル治療，2：13-20，2002
- 2) 栗井一夫：IVR 施行時の術者防護対策・技術的な立場から．臨床放射線，47：975-982，2002
- 3) 石田良雄，福地一樹，岡 尚嗣，佐合正義，三宅義徳：PET による心筋血流と代謝の評価 診断的価値と普及への課題．映像情報，34：50-58，2002．
- 4) 石田良雄：Gated SPECT は臨床に役立つか <sup>99m</sup>Tc 標識血流製剤による心筋血流・心機能の同時評価．核医学，39：1-6，2002．
- 5) 石田良雄，福地一樹，安村良男，宮武邦夫：核医学検査による心不全診断 新手法の効果的な活用．総合臨床，51：736-746，2002．
- 6) 石田良雄：診断，重症度評価 核医学検査．臨床医，28：405-406，2002．
- 7) 石田良雄：臨床現場における QGS の効果的な活用．核医学技術，22：236-239，2002
- 8) 石田良雄：重症冠動脈疾患に対する血管新生遺伝子治療と心臓核医学の貢献．新医療，29：104-107，2002．

- 9) 石田良雄：Dynamic 肺血流 SPECT により薬物負荷時の肺血流動態を評価しえた原発性肺高血圧症の1例 林 論文に関するコメント．心臓，34：865-867，2002．
- 10) 石田良雄，福地一樹，犬伏正幸，片渕哲朗，西村圭弘，佐合正義，岡 尚嗣：Quantitative Gated SPECT による心筋血流・心機能評価と効果的な臨床応用．映像情報，34：758-763，2002．
- 11) 石田良雄：血管新生遺伝子治療への心臓核医学の貢献．医学のあゆみ，202：399-401，2002．
- 12) 岡 尚嗣：ポジトロン・エミッション・トモグラフィ (PET) 検査技術の現状と展望．IRYO，56：435-439，2002．
- 13) 片渕哲朗：核医学イメージング．INNERVISION，17：74-82，2002．
- 14) 木村晃二：カテーテルインターベンションの動向・主として小児科領域．全国循環器撮影研究会誌，15：23-27，2002．
- 15) 田中良一、横山博典、与小田一郎、鍵谷昭典、中野正晴、住本 誉、山本 登：心血管撮影デジタル動画像ネットワークシステムの構築と運用．DIGITAL MEDICINE，3・4：44-46，2002．
- 16) 田中良一、横山博典、与小田一郎、山田雅亘、藤原文彦、池尾三樹、鍵谷昭典、中野正晴、住本 誉、山本 登：動画像ネットワークシステムの構築．臨床放射線，47(1)：240-245，2002．
- 17) 田中良一：大血管疾患における MD-CT と MRI の使い分け．Radiology Frontier，5(3)：205-208，2002．
- 18) 田中良一：心臓血管領域におけるマルチスライス CT の臨床的応用．映像情報 Medical(臨時増刊号)，34(7)：110-116，2002．
- 19) 田中良一：胸部大動脈：胸部大動脈疾患における CT と MRI の使い分け．臨床画像，18(9)：976-984，2002．
- 20) 田中良一：IVR の最新動向： 主な IVR デバイスの近未来予測 5.閉塞性動脈硬化症(ASO)．INNERVISION，17(10)：70-72，2002．
- 21) 田中良一、高宮 誠、平井伸彦、堀 祐郎：Easy Wallstent の初期治療成績および手技における問題点．Metallic Stent の現況と進歩，：98-99，2002．

- 22) 内藤博昭：造影 CT/MRI における心筋 Late Enhancement について．循環器病研究の進歩，23(11)：18-26，2002．
- 23) 西村圭弘：心臓における機能検査の現状と問題点．核医学技術，22：280-285，2002．
- 24) 福地一樹：心筋灌流のイメージング 心電図同期 SPECT の応用．CARDIAC PRACTICE，13：61-65，2002．
- 25) 福地一樹：Gated SPECT の現状と課題．新医療，29：80-83，2002．
- 26) 堀 祐郎、山田直明、東 将浩、平井伸彦：リアルタイムシネによる心機能評価．INNERVISION，17(9)：19-21，2002．

#### 【著書】

- 1) 石田良雄：第 2 章 心臓交感神経と MIBG MIBG の活用指針：MIBG 動態・検査法．「心不全と心臓交感神経機能 病態生理から予後評価までの画像診断」，(編集 西村恒彦，石田良雄，中田智明，福山尚哉，山崎純一)，メジカルビュー：43-48，2002．
- 2) 岡 尚嗣：6・10 ポジトロン核医学．「放射線技術学シリーズ 核医学検査技術学」，(監修 日本放射線技術学会，編集 大西英雄，松本政典，増田一孝)，オーム社：283-290，2002．
- 3) 片渕哲朗，佐合正義：第 2 章 核医学検査技術 2.臓器形態機能検査(シンチグラフィ) 3)循環器系の機能．「図解 診療放射線技術実践ガイド 第一線で必ず役立つ知識・実践のすべて」，(編集 高橋正治)，文光堂：730-752，2002．
- 4) 栗林幸夫、田中良一：IVR の基本手技と術前準備・6.薬物と投与方法．IVR マニュアル(監修：打田日出夫 山田龍作 編集：栗林幸夫 中村健治 廣田省三 吉岡哲也)，医学書院：23-30，2002．
- 5) 田中良一：Vascular Intervention- 9.アテレクトミー．IVR マニュアル(監修：打田日出夫 山田龍作 編集：栗林幸夫 中村健治 廣田省三 吉岡哲也)，医学書院：43-46，2002．
- 6) 田中良一：Emergency Radiology- 救急の画像診断と IVR：胸部・G.大動脈瘤・大動脈解離・胸部大動脈瘤破裂．Emergency Radiology(編集：救急放射線研究会 ER セミナー運営委員会)，南江堂：94-95，2002．

- 7) 田中良一：Emergency Radiology・救急の画像診断と IVR：胸部・G.大動脈瘤・大動脈解離・大動脈解離．Emergency Radiology(編集：救急放射線研究会 ER セミナー運営委員会)，南江堂：96-98，2002．
- 8) 西村圭弘：6・4 循環器系．「放射線技術学シリーズ 核医学検査技術学」，(監修 日本放射線技術学会，編集 大西英雄，松本政典，増田一孝)，オーム社：221-238，2002．
- 9) 濱田星紀、中村仁信、内藤博昭：III．技術的進歩，D．心電図同期による画像再構成．Multidetector Helical CT のすべて(編集：高橋睦正 荒川昭彦)，金原出版：86-94，2002．
- 10) 林田孝平：脳核医学検査の臨床：脳 SPECT 検査 脳血流 SPECT による脳血管障害の診断．「最新 脳 SPECT/PET の臨床 脳機能の検査法」，(編集 西村恒彦)，メジカルビュー：72-85，2002．
- 11) 林田孝平：脳核医学検査の臨床：脳 PET 検査 PET による脳循環代謝測定．「最新 脳 SPECT/PET の臨床 脳機能の検査法」，(編集 西村恒彦)，メジカルビュー：118-129，2002．
- 12) 林田孝平：脳核医学検査の新しい展開 EBM ツールとしての脳 SPECT の役割．「最新 脳 SPECT/PET の臨床 脳機能の検査法」，(編集 西村恒彦)，メジカルビュー：157-162，2002．
- 13) 福地一樹：脳核医学検査の基礎 SPECT 装置．「最新 脳 SPECT/PET の臨床 脳機能の検査法」，(編集 西村恒彦)，メジカルビュー：12-17，2002．
- 14) 福地一樹：基礎編 第2章 心筋血流 SPECT で用いられるトレーサ．「EBM に基づいた 誰でもわかる心臓核医学」，(編集 西村恒彦，西村重敬)，メジカルセンス：10-16，2002．
- 15) 三宅義徳：脳核医学検査の基礎 PET 測定用装置．「最新 脳 SPECT/PET の臨床 脳機能の検査法」，(編集 西村恒彦)，メジカルビュー：18-23，2002．
- 16) 山田直明、内藤博昭：II．心エコー図法 MRI 2．心機能解析法．心血管イメージング・新世代の診断法．(編集 玉木長良)，MEDICAL VIEW 社：109-119，2002．

## 集団検診部

### (研究活動の概要)

基本的には、健診とそれに関わる予防活動、循環器疾患及び生活習慣のモニタリングを主な業務にしており、その一環として研究活動を行っている。年間約 2000 名の健診とその結果説明を実施。また年間 5 回の健康講演会を地域に出向いて実施した。

主な研究としては、以下のような研究を行っています。

#### 1) 頸部超音波検査の標準化作業

脳神経超音波学会との共同で、頸部超音波検査のガイドラインの案を作成。

さらなる標準化作業にむけて検討中。

#### 2) ミレニウムゲノムプロジェクトとして遺伝子多型と環境因子、循環器病疾患との関係について(ミレニウム研究、MIL2、MIL4)

#### 3) 栄養及び運動と環境因子、循環器病疾患との関係について

10 月から新しい栄養ソフトを用いた栄養調査を開始。

今後、このソフトを用いたデータの validation を検討し、環境因子や循環器病疾患との関連について検討していく。

運動問診に関しては OCR を導入し、データの集積に関しての簡素化を図った。

### (2002年の主な研究成果)

脳神経超音波学会との共同で、頸部超音波検査のガイドラインの案を作成し、機関誌(Neurosonology 誌)に掲載。

C タイプ利尿ホルモン(CNP)遺伝子多型(G2628A)が、65 歳未満の対象者において、高血圧との間に有意な関連性を認めた。

グリコプロテイン(GP)VI 遺伝子多型(A713G)が、日本人において心筋梗塞の危険因子になりうることを認めた。

細胞外 superoxide dismutase(SOD3)遺伝子のプロモーター領域の遺伝子多型(C/T)の T アレルを有することが、高血圧に関与することを認めた。

インターロイキン 6(IL6)遺伝子のプロモーター領域の遺伝子多型(C/G)が、日本人の、特に女性の頸動脈硬化を予知するための有用なマーカーになりうることを認めた。具体的には、年齢、喫煙、飲酒、高血圧の有無、高コレステロール血症の有無、糖尿病の有無で補正した後、IMT(Intimal-Medial Thickness)、プラーク数(Plaque Number, PN)、プラークスコア(Plaque Score, PS)の値を GG 群と(CG+CC)群とで比較した結果、女性において、{  $0.91 \pm 0.03(\text{mm})$  vs  $0.88 \pm 0.02(\text{mm})$ ,  $p=0.003$ ;  $2.8 \pm 0.5$  vs  $2.5 \pm 0.5$ ,  $p=0.092$ ;  $4.0 \pm 0.8(\text{mm})$  vs  $3.5 \pm 0.7(\text{mm})$ ,  $p=0.051$  } となり、特に IMT では有意に高値を示した( $p<0.005$ )。

Hepatocyte Growth Factor (HGF)遺伝子の intron9 の遺伝子多型(C/T)は、頸動脈の

IMT との間に有意な関連性を認めた。エンドセリン 1 遺伝子の第 2 イントロンの G/T 多型および lys198Asn と連鎖不平衡を示す C/T 多型は、日本人の高血圧に關与することを認めた。

(2002 年の知的財産申請・取得状況)

- 1) 小久保喜弘, 万波俊文, 宮田敏行, 友池仁暢: 2002 年 7 月 24 日特許出願(株)ジェノックス創薬研究所 申請日): 血圧に変動を与えるマトリクスメタロプロテアーゼの遺伝子多型を検査するための方法

## 研究業績(欧文)

### 【原著】

- 1) Htay Lwin, Tetsuji Yokoyama, Chigusa Date, Nobuo Yoshiike, Yoshihiro Kokubo and Heizo Tanaka: Are the Associations between Life-style Related Factors and Plasma Total Homocysteine Concentration Different According to Polymorphism of 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene (C677T MTHFR)?-A Cross-sectional Study in a Japanese Rural Population-. *Journal of Epidemiology*, 12: 126-135, 2002.
- 2) Iwai N, Katsuya T, Mannami T, Higaki J, Ogihara T, Kokame K, Ogata J, Baba S: Association between SAH, an acyl-CoA synthetase gene, and hypertriglyceridemia, obesity, and hypertension. *Circulation*, 105(1): 41-47, 2002.
- 3) Iwai N, Baba S, Mannami T, Ogihara T, Ogata J: Association of a sodium channel alpha subunit promoter variant with blood pressure. *J Am Soc Nephrol*, 13(1): 80-85, 2002.
- 4) Katsuya T, Baba S, Ishikawa K, Mannami T, Fu Y, Inamoto N, Asai T, Fukuda M, Higaki J, Ogata J, Ogihara T: Epsilon 4 allele of apolipoprotein E gene associates with lower blood pressure in young Japanese subjects: The Suita Study. *J Hypertens*, 20(10): 2017-2021, 2002.
- 5) Ono K, Mannami T, Baba S, Tomoike H, Suga S, Iwai N: A single-nucleotide polymorphism in C-type natriuretic peptide gene may be associated with hypertension. *Hypertens Res*, 25(5): 727-730, 2002.
- 6) Takagi S, Iwai N, Baba S, Mannami T, Ono K, Tanaka C, Miyata T, Miyazaki S, Nonogi H, Goto Y: A GPVI polymorphism is a risk factor for myocardial infarction in Japanese. *Atherosclerosis*, 165(2): 397-398, 2002.

## 研究業績(和文)

### 【総説】

- 1) 小久保喜弘, 勝呂玲子, 高橋博子, 田中平三: 脳卒中の予防対策. 老年病予防, 1: 48-61, 2002.
- 2) 藤島正敏, 佐藤敬, 棚橋紀夫, 小久保喜弘: 脳血管障害の遺伝的危険因子. 脳と循環, 7: 11-22, 2002.
- 3) 万波俊文, 馬場俊六: 患者対照研究/コホート研究. KEY WORD 分子高血圧, 1: 244-245, 2002.

**【著書】**

- 1) 小久保喜弘，友池仁暢：虚血性心疾患の疫学．新しい診断と治療の ABC 4，高野照夫，最新医学社：19-40，2002．

## 検査部門

### (研究活動の概要)

検査技術等に関する研究は、臨床検査部、輸血管理室、生理機能検査部および感染症対策室において行っている。

臨床検査部では、化学反応、酵素反応、免疫反応などの分析技術を利用した新しい検査法の開発、測定法の改良・工夫およびそれらの検査法による病態解明に関する研究を行っている。

輸血管理室では、EBM に基づく輸血療法が安全かつ効率的に行われるための研究を行っている。特に濃厚血小板の適用基準を、従来の血小板数のみに依存する方法から機能を重視する方法に変更するための検査方法を開発した。

生理機能検査部では、各種日常検査に関する検査技術、検査内容の水準向上を心がけるとともに技術、知識の普及活動を行っている。中でも、心エコー検査の精度検討、新しい検査法の開発、検査法の病態へのアプローチ法などの研究を行っている。

感染症対策室では、MRSA をはじめとする耐性菌の保菌状況を監視し、院内感染防止に有用な情報に疫学マーカーを活用するため、PFGE の応用等について研究している。

### (2002年の主な研究成果)

#### 【臨床検査部】

TC、HDL-C、LDL-C について CDC(疾病管理予防センター)によるトレーサビリティの認証を受けた。

CDC を中心とする Cholesterol Reference Method Laboratory Network(CRMLN)は、世界8カ国から成る計11カ所の脂質基準分析室で構成される国際ネットワークとして活動しており、大阪府立健康科学センターがその一員として正式に登録されている。この大阪府立健康科学センターとの互換性により CDC とのトレーサビリティの認証を受けた。

高感度 CRP 測定法を臨床検査に導入した。

高感度 CRP 法では 0.02mg/dL までの測定が可能になり、糖尿病、健常人の日内変動、加齢、各脂質項目との関係等とともに低濃度領域における CRP の臨床的有用性について検討した。

汎用機による GA(糖化アルブミン)測定法を開発し、臨床的に応用できることを評価した。

糖尿病患者の血糖コントロールの指標である HbA1c やグリコアルブミン(GA)は蛋白の半減期から過去の血糖コントロールを反映する。HbA1c は長期血糖コントロールの有用な指標として広く用いられているが、赤血球寿命の変化、エリス

ロポエチンの投与、透析などでは HbA1c 測定値に影響を及ぼすことも報告されている。GA は約 2 週間前の血糖コントロールの指標として糖尿病妊婦や腎不全患者においてもその有用性が報告されている。また糖尿病症例の経過観察においては、GA は短期の血糖コントロール状態を追従でき、治療による GA 値改善の変化率が HbA1c よりも大きいことから糖尿病教育を受ける患者の意識レベルの向上や血糖コントロールの努力をリアルタイムに反映する点においても有用である。

我々は、GA の糖尿病の教育入院時や心筋梗塞症例などの血糖コントロールマ - カ - との関係について経日的にその変化を観察し、その有用性について検討した。

梅毒検査(TP、RPR)の自動化と Western Immunoblot Assay による確認試験の評価を行った。

フローサイトメトリを用いてリンパ球活性化抗原を測定し、移植後患者の免疫状態のモニターとウイルス感染予測に取り組んでいる。

#### 【輸血管理室】

輸血自動検査装置を導入して自動化を推進したことで、当直時間帯を含めて人為的ミスの発生する要因を排除した。

輸血用血液製剤は、自己血を含めてすべてバーコード管理にし、製剤の取り扱い時の誤認を回避できるシステムを構築した。

病棟等製剤の使用場所での輸血施行状況がリアルタイムで把握できるシステムが構築され、血液製剤の有効利用が図られている。

#### 【生理機能検査部】

在宅、日常生活中における検査の必要性、重要性に議論が高まる中、臨床検査技師の教育の一つとして、生理機能検査のなかでも今後さらなる発展、広がりを見せられると思われる、12 誘導の Holter 心電図検査、発作時心電図検査、および睡眠時無呼吸症候群の検査法について解説した。

高齢化や食生活の欧米化に伴い動脈硬化疾患が増加する中、重要な検査である頸部末梢血管エコー検査について、検査方法、観察ポイント、データの読み方について解説した。また、静脈の検査法についても解説した。

心臓外科手術後早期に心嚢液や心嚢血腫が貯留する例の中には将来、重度の心臓拡張障害をきたす例があり、その診断に心エコー検査が有用であることを報告した。

心エコーの各種基本断面で抽出される心内構造物は長年の経験や各種報告によりその抽出構造物が解剖学的に何の構造物に対応するかを推察してきた。そこで、「心エコーのための解剖学」と題して心エコーの基本断面に相当する病理組織標本断面を作成し、昨年に引き続き医学専門誌に 3 回にわたり解説した。

IT(Information technology)技術を利用した、当生理機能検査部の超音波検査データ、心電図検査データ、カテーテル検査データのファイリングシステムを紹介した。

**【感染症対策室】**

院内感染防止対策に積極的に取り組み、ICT(感染対策チーム)の病棟ラウンドに有用な感染情報を発信した。

## 研究業績(欧文)

### 【原著】

- 1) Masami Miyazaki, Kimi Moriwaki, Isami Kakutani, Seiichi Fujita, Yoshiaki Katayama, Toshifumi Mannami, Jun Ogata and Shunroku Baba : Evaluation of reference intervals in aging : Proceeding of the 9<sup>th</sup> International Symposium on Quality Control and Management Osaka, November 3-4, 2001.

## 研究業績(和文)

### 【原著】

- 1) 阪田敏幸, 岡本 章, 片山善章: 日本人のアンチトロンビン活性の分布とテストチーム S AT 試薬による測定パラメーターの検討. 医療と検査機器・試薬, 25 : 137-140, 2002 .
- 2) 阪田敏幸, 岡本 章, 片山善章: 血漿 FDP 測定試薬ナノピア P-FDP の全自動血液凝固分析装置 STA-R への適用. 医療と検査機器・試薬, 25 : 537-541, 2002 .
- 3) 藤田誠一, 片山善章: 高脂血症のための検査. Medical Technology, 30:1595-1599, 2002 .
- 4) 藤田誠一, 森脇貴美, 角谷勇実, 宮崎真美, 片山善章: PAG 電気泳動法による small dense LDL 測定の臨床的有用性. 生物物理化学, 46 : 101-106, 2002 .
- 5) 森脇貴美, 角谷勇実, 宮崎真美, 藤田誠一, 片山善章: FDA 認証高感度 CRP 測定法(BN )と微量 CRP 測定法(LP IA-H 法)の対比. 生物試料分析, 25 : 399-405, 2002 .

### 【総説】

- 1) 天野幾司, 久保田義則, 松尾 汎: サーモグラフィ検査の実際. Medical Technology, 30 : 943-951, 2002 .
- 2) 幸山佳津美, 増田喜一: Eisenmenger 症候群. 心エコー, 3:824-831, 2002 .
- 3) 阪田敏幸, 宮田敏行: 先天性血栓性素因. 臨床医, 28 : 2253-2255, 2002 .
- 4) 佐藤 洋, 増田喜一: 最新の血管エコー(頸動脈, 末梢血管)検査. 臨床病理レビュー, 117 : 72-80, 2002 .
- 5) 佐藤 洋: 頸動脈エコー法の撮り方と読み方. Heart View, 6 : 178-189, 2002 .
- 6) 高木洋介, 山路國弘, 由谷親夫, 増田喜一, 宮武邦夫: 右房右室を視る. 心エコー, 3 : 135-137, 2002 .

- 7) 高木洋介, 山路國弘, 由谷親夫, 増田喜一, 宮武邦夫: 右房右室を視る . 心エコー, 3: 403-405, 2002 .
- 8) 高木洋介, 山路國弘, 由谷親夫, 増田喜一, 宮武邦夫: 右房右室を視る . 心エコー, 3: 685-689, 2002 .
- 9) 辻 哲, 片山善章: BNP と心不全 . 臨床検査, 46: 1035-1040, 2002 .
- 10) 仲宗根出: . アーチファクト . 心エコー, 3: 223-234, 2002 .
- 11) 仲宗根出: ビデオテープから動画ファイルを作成し PC プレゼンする方法 . 心エコー, 3: 932-936, 2002 .
- 12) 仲宗根出: インターネット技術の活用 . 検査と技術, 30: 223-234, 2002 .
- 13) 仲宗根出: IT と臨床検査 データ保存の実際 . Medical Technology, 30: 66-70, 2002 .
- 14) 橋本修治, 増田喜一: 開心術後 3 年目に重度拡張障害をきたした一例 . 心エコー, 3: 1018-1021, 2002 .
- 15) 藤野正裕, 米田孝司, 片山善章: プロカルシトニンの測定法 . 検査と技術, 30: 569-570, 2002 .
- 16) 増田喜一, 片山善章: 生理機能検査の広がり . 臨床検査, 46: 1675-1680, 2002 .
- 17) 米田孝司: AST(GOT), ALT(GPT) . 最新 酵素・アイソザイム検査-測定法とその臨床的意義- . 臨床病理レビュー 特集 第 116 号, 臨床病理刊行会: 72-80, 2001 .
- 18) 米田孝司, 片山善章: 測定法の限界と検査の進め方 . HBV 検査-半定量法と定量法の扱い方 . 臨床検査, 46: 251-257, 2002 .
- 19) 米田孝司, 片山善章: 診察前検査システム実例 基幹病院(高度専門医療病院)の立場から . 臨床検査, 46: 1109-1116, 2002 .

#### 【著書】

- 1) 岡本 章, 阪田敏幸, 宮田敏行: プラスミノージェン欠乏症 . 関西血栓フォーラム 血小板血栓形成の分子機構, 藤村吉博編著, 株式会社アイプリコム: 348-352, 2002 .

- 2) 寺島 茂，宇治橋善雄，佐藤 洋，宇沼のり子，永江 学：四肢静脈の超音波検査，血管・血流アトラス 頸部・四肢・腹部・脳，ベクトル・コア：77-104，2002．
- 3) 宮武邦夫，田中教雄：心エコー図を撮る，診る，羽田勝征，鄭 忠和，吉田 清編著，メディカルビュー社：108，2002．

## 病 理 部 門

### (研究活動の概要)

病院における病理部門の役割は、剖検 外科病理診断 細胞診断 電顕 CPC や死因検討会などの業務が日常行われている。

これらの日常業務に加えて、次のような各種研究班に参加し、研究を遂行している。

#### 1)厚生労働省委託研究

- ・ 12 公 - 8 血行再建後の再狭窄予防に対する治療法の開発に関する研究(班長：由谷親夫)
- ・ 13 指 - 2 大動脈ステントグラフトによる治療体系の確立に関する研究(班員：由谷親夫)
- ・ 13 公 - 1 再生医療技術を用いた循環器病疾患に対する組織移植及び血管新生に関する研究(班員：植田初江)
- ・ 13 指 - 1 特発性心室細動(Brugada 症候群)の病態とその治療法に関する研究(班員：池田善彦)
- ・ 14 公-4 急性冠症候群(ACS)の病態解明及び予防・治療に関する研究(班員：池田善彦)
- ・ 14 公-5 肺高血圧症の成因に関する罹患同胞対研究(班員：塚本吉胤)

#### 2)厚生労働省特定疾患

- ・ 難治性血管炎に関する調査研究(班員：由谷親夫)
- ・ 特発性心筋症に関する調査研究(班員：由谷親夫)

#### 3)メディカル・フロンティア関係

- ・ タンパク質科学研究による循環器疾患対策・創薬等推進事業(班員：由谷親夫)

### (2002年の主な研究成果)

#### 低酸素・再酸素化状態における細胞応答に関する研究

低酸素・再酸素化でのストレス応答を細胞レベルで解析し、その過程で小胞体蛋白 ORP150 および RA301/Tra2 を見つけた。それぞれの分子の血管病変における役割を検討してきた。最近の成果として腫瘍における検討から ORP150 は、VEGF の小胞体からの細胞内輸送を介して血管新生に関与することが判明した。また、RA301/Tra2 は、低酸素負荷後再酸素化にて誘導される分子であるが、平滑筋細胞の増殖に関与し、MAP kinase cascade の下流で動いていることが判明した。

#### 骨髄細胞の labeling efficiency の定量化

細胞移植療法の1つの課題として、in vivo で移植細胞を長期間追跡し得る labeling method は確立していない。in vitro で既存の方法(BrdU, DAPI, PKH26)では、短期間の細胞を評価すること可能であるが、長期間では難しい。しかし GFP

transgenic mouse の骨髄細胞を用いたところ、定性的・定量的にも細胞を評価することが可能であった(8週間まで追跡可能)。現在、GFP mouse の骨髄細胞を用いて、骨髄細胞の分化について検討している。

家兔の腸骨動脈に、ヒト動脈硬化に類似な病変を作製し、血管形成術を施行し、TFPI 遺伝子導入を行った。その結果、対照群と比較して導入群で血管造影上のMLDは拡大し、組織学的にも内膜肥厚は抑制されており、再狭窄を予防し得たことから、ヒトへの応用段階を迎えた。

#### 心筋症遺伝子改変マウスの作成

心筋症の動物モデルとして、心筋細胞の介在板に関わる細胞骨格蛋白の一つである plakoglobin 遺伝子の部分欠失マウスを作成することを目的としている。ヒトで報告された目的の部分欠失は、マウスでは exon10 の 3 側 splice junction から 7 塩基対の場所にあることが判明し、現在、同部位の targetting のため exon2 から exon13 までを含むマウス plakoglobin ゲノムの抽出を行っている。

#### 血管内インターシャョン後再狭窄の病理組織の検討

ステントが留置された剖検例の血管、冠動脈をはじめとして、頸動脈、静脈グラフトなどの標本を樹脂で作成し、組織計測を行っている。また、動脈瘤を作成した動物実験モデルにおいてステントを留置し、動脈瘤の血栓化を観察している。

#### TFPI 遺伝子導入による血管形成術後再狭窄予防

Tissue Factor を負に制御する Tissue Factor Pathway Inhibitor(TFPI)遺伝子を、HVJ-liposome をベクターとして、ウサギ粥状硬化モデルへの血管形成術後に導入することにより新生内膜の抑制効果が得られ、再狭窄を予防し得た。近い将来、人への応用を検討していきたい。

共培養状態で直接的接着により骨髄細胞の MHC-slow, Troponin-I, ANP, connexin43 の発現を認めた。骨髄細胞が多くの growth factor を含んでいることに注目して、広範囲の心筋梗塞巣に骨髄細胞を注入した biomaterial cloth を移植した結果、capillary density が最も多く観察された。骨髄細胞には多くの progenitor cell もしくは stem cell が含まれている。Chimera mouse を作成し、G-CSF を用いて circulating blood にそれらの細胞を mobilize させた結果、心筋梗塞巣に骨髄由来の細胞が多く集まり、心機能を改善させた。

#### 突然死の病理学的研究

病理部におけるこれまでの剖検 2,500 例中、WHO の基準による突然死例が 167 例に達した。発症から 6 時間以内では、急性心筋梗塞、大動脈瘤破裂が多く、次第に脳血管障害による死亡例が増える傾向が見られ、原因不明の不整脈による突然死は約 4.8%であった。突然死の原因として、遺伝子異常が大きく関与しているとの仮説の元に今後解析を進めていきたい。

#### ○ 血管内留置ステントの病理組織学的検索

剖検例のステントを留置した血管、おもに冠動脈について従来のパラフィンと異なるアクリル樹脂包埋を行い、ステントの金属と組織を同時に切る方法確立した。それらの標本について組織学的に検討している。

#### ○ 心筋虚血再灌流障害に対する adrenomedullin の効果について

rat 心筋虚血再灌流モデルを用いて、adrenomedullin の経静脈投与による、虚血再灌流後の血行動態、心筋梗塞サイズ、apoptosis に与える影響について検討し、その保護作用の有無について検討する。rat 心筋梗塞モデルを用い、梗塞後

adrenomedullin の慢性投与を行い、長期的な予後、左室リモデリング、血管新生、心筋梗塞サイズ、心筋再生について検討し、adrenomedullin の抗壊死作用の有無について検討する。

## 研究業績(欧文)

### 【原著】

- 1) Fujii H , Tomita S , Hanatani A , Ohtsu Y , Ishida M , Fukuhara S , Yutani C , Kitamura S , Nakatani T : Bone marrow cell transplantation improved regional perfusion after infarction: Measurement of myocardial perfusion by myocardial contrast echocardiography and histological study . *Circulation* , 106[suppl I] : A1867 , 2002 .
- 2) Fukuhara S , Tomita S , Fujisato T , Yamashiro S , Ohtsu Y , Ishida M , Yutani C , Kitamura S , Nakatani T : Bone marrow cell-seeded biodegradable polymeric scaffold enhanced angiogenesis and improved cardiac function of infarcted rat heart . *Circulation* , 106[suppl II] : A1868 , 2002 .
- 3) Fukuhara S , Tomita S , Nakatani T , Kishida A , Morisaki T , Yutani C , Kitamura S : Comparison of cell labeling procedures for bone marrow cell transplantation to treat heart failure : Long-term quantitative analysis . *Transplantation Proceedings* , 34 : 2718-2721 , 2002 .
- 4) Fukuhara S , Tomita S , Ohtsu Y , Ishida M , Yutani C , Kitamura S , Nakatani T : G-CSF promoted bone marrow cells to migrate into infarcted heart and differentiate into cardiomyocytes . *Circulation* , 106[suppl II] : A1870 , 2002 .
- 5) Iino M , Kuribayashi S , Imakita S , Tamamiya M , Matsuo H , Ookita Y , Ando M , Ueda H : Sensitivity and specificity of CT in the diagnosis of inflammatory abdominal aortic aneurysms . *J Comput Assist Tomogr* , 26 : 1006-1012 , 2002 .
- 6) Mitchell RS , Ishimaru S , Ehrlich MP , Iwase T , Lauterjung L , Shimono T , Fattori R , Yutani C : First international summit on thoracic aortic endografting : Roundtable on thoracic aortic dissection as an indication for endografting . *J Endovasc Ther* , 9 : II-98-II-105 , 2002 .
- 7) Nakamura K , Nakamura K , Ohta K , Matsubara H , Yutani C , Hamuro T , Kato H , Ohe T : Anti-inflammatory effects of long-lasting locally-delivered human recombinant tissue factor pathway inhibitor after balloon angioplasty . *Bac Res Cardiol* , 97 : 198-205 , 2002 .
- 8) Okumura H , Nagaya N , Kyotani S , Sakamaki F , Nakanishi N , Fukuhara S , Yutani C : Effects of continuous IV prostacyclin in a patient with pulmonary veno-occlusive disease . *Chest* , 122 : 1096-1098 , 2002 .

- 9) Tomita S , Nakatani T , Fukuhara S , Morisaki T , Yutani C , Kitamura S : Bone marrow stromal cells contract synchronously with cardiomyocytes in a coculture system . Jpn J Thorac Cardiovasc Surg , 50 : 321-324 , 2002 .
- 10) Yamaji K , Fujimoto S , Yutani C , Hashimoto T , Nakamura S : Is the site of thrombus formation in the left atrial appendage associated with the risk of cerebral embolism? Cardiology , 97 : 104-110 , 2002 .
- 11) Yin X , Yutani C , Ikeda Y , Enjyoji K , Ishibashi-Ueda H , Yasuda S , Tsukamoto Y , Nonogi H , Keneda Y , Kato H : Tissue factor pathway inhibitor gene delivery using HVJ-AVE liposomes markedly reduces restenosis in atherosclerotic arteries . Cardiovasc Res , 56 : 454-463 , 2002 .
- 12) Yoshihara F , Nishikimi T , Sasaki Y , Hino J , Kobatashi J , Minatoya K , Bando K , Kosakai Y , Horio T , Suga S , Kawano Y , Matsuoka H , Yutani C , Matsuo H , Kitamura S , Ohe T , Kangawa K : Plasma atrial natriuretic peptide concentration inversely correlates with left atrial collagen volume fraction in patients with atrial fibrillation . J Am Coll Cardiol , 39 : 288-294 , 2002 .
- 13) Yuda S , Nakatani S , Yutani C , Yamagishi M , Kitamura S , Miyatake K : Trends in the clinical and morphological characteristics of cardiac myxoma –20-year experience of a single large tertiary referral center in Japan- . Circ J , 66 : 1008-1013 , 2002 .

#### 研究業績(和文)

##### 【原著】

- 1) 大草知子 , 原田雅彦 , 廣 高史 , 村田高茂 , 美甘章仁 , 濱野公一 , 江里健輔 , 山田倫生 , 小川 宏 , 中谷武嗣 , 笹子佳門 , 由谷親夫 , 北村惣一郎 , 松崎益徳 : 心臓移植術を施行しえた劇症型急性心筋炎後拡張型心筋症の1例 . JOURNAL of CARDIOLOGY , 39 : 39-46 , 2002 .
- 2) 高木洋介 , 山路國弘 , 由谷親夫 , 増田喜一 , 宮武邦夫 : 右房・右室を視る . 心エコー , 3 : 135-137 , 2002 .
- 3) 高木洋介 , 山路國弘 , 由谷親夫 , 増田喜一 , 宮武邦夫 : 右房・右室を視る . 心エコー , 3 : 403-405 , 2002 .
- 4) 宮里純子 , 安田 聡 , 森井 功 , 大塚頼隆 , 川村 淳 , 由谷親夫 , 宮崎俊一 : 剖検により梗塞部位に好酸球浸潤が認められた急性心筋梗塞後自由壁破裂の1例 . J Cardiol , 40(2) : 65-70 , 2002 .

- 5) 山路國弘, 高木洋介, 由谷親夫, 増田喜一, 宮武邦夫: 右房・右室を視る V. 心エコー, 3:685-689, 2002.
- 6) 由谷親夫: 僧帽弁逸脱症に合併した虚血性腱索断裂と思われる一例. CARDIAC PRACTICE, 13: 11-14, 2002.
- 7) 由谷親夫: 低侵襲冠動脈バイパス術(OPCAB)後脳梗塞を合併した一例. Cardiac Practice, 13: 13-16, 2002.
- 8) 由谷親夫: 左室心筋の緻密化障害を伴った拡張型心筋症の小児例. Cardiac Practice, 13-16, 2002.
- 9) 由谷親夫: 糖尿病に合併した下肢閉塞性動脈硬化症(ASO)の1例. COMPLICATION-糖尿病と血管-, 7(2): 5-8, 2002.
- 10) 由谷親夫: Noonan 症候群に合併した肥大型心筋症の1例, Cardiac Practice, 11:11~14, 2002.

#### 【総説】

- 1) 池田善彦, 由谷親夫: 弁膜症の変遷 病理と疫学. CARDIAC PRACTICE, 13: 21-24, 2002.
- 2) 緒方 絢, 由谷親夫: 脳 amyloid angiopathy に関連した葉性出血- Boston 診断基準について-. 脳と循環, 7:175-178, 2002.
- 3) 緒方 絢, 山西博道, 由谷親夫: Subcortical vascular dementia の診断基準. 脳と循環, 7:5-8, 2002.
- 4) 北村惣一郎, 中谷武嗣, 小林順二郎, 花谷彰久, 庭屋和夫, 坂東 興, 田鎖 治, 八木原俊克, 由谷親夫, 宮武邦夫, 妙中義之, 高野久輝: わが国における心臓移植と問題点. 移植, 37: 147-153, 2002.
- 5) 高木洋介, 由谷親夫, 齋藤宗靖: 好酸球増多症候群と心不全. 臨床医, 28(4): 467-470, 2002.
- 6) 高木洋介, 由谷親夫: 血管疾患の基礎知識. 粥状動脈硬化症の進展と退縮. Medicina, 39(9): 1458-1460, 2002.
- 7) 由谷親夫: 病理から学ぶ血栓症 2. 血管 冠状動脈血栓症. Thrombosis and Circulation, 10:4-8, 2002.

- 8) 由谷親夫：急性冠症候群の病理．治療学，36:17-20，2002.
- 9) 由谷親夫：(ASOのステント治療の)病理学的にみた功罪．Heart View 6:104-108，2002.
- 10) 由谷親夫：特定疾患対策研究班「アミロイドーシス」、「特発性心筋症」、「難治性血管炎」の現状と今後の方向．医療，56:302-307，2002.
- 11) 由谷親夫：肺高血圧と動脈リモデリング．血管医学，3：102-108，2002.
- 12) 由谷親夫：2．血管 動脈瘤．血栓と循環，10：4-7，2002.
- 13) 由谷親夫，高木洋介：糖尿病の動脈硬化病変の病理．COMPLICATION-糖尿病と血管-，6(2)：27-35，2002.
- 14) 由谷親夫：2.血管 脳血栓症と脳塞栓症．血栓と循環，10(4)：4-8，2002.

**【著書】**

- 1) 由谷親夫：塞栓源としての心疾患．心原性脳塞栓症，峰松一夫，由谷親夫編著，医学書院：43-57，2002.
- 2) 由谷親夫：病理からみて．重症心不全，北村惣一郎，宮武邦夫，由谷親夫編著，医学書院：7-10，2002.
- 3) 由谷親夫：心臓血管病理アトラス，文光堂 2002.

## 薬 剤 部

### (研究活動の概要)

近年の医療において薬物療法の果たす役割は大きく、特に医薬品の適正使用は治療に影響を与える重要な要因となっている。このような中で、薬剤部では、従来より、医薬品の適正使用の推進を目的とし、調剤、製剤、医薬品管理等の基本的薬剤業務に加え、薬剤管理指導、医薬品情報管理、薬物血中濃度モニタリング等の業務を行ってきた。このような状況を踏まえ、薬剤部では、医薬品の適正使用の実態を薬剤疫学的手法を用い科学的に検証することを目的とした研究を行っている。

具体的には以下のテーマの研究を行っている。

- 1) 副作用や相互作用の発現に関する薬剤疫学的研究
- 2) 薬物血中濃度モニタリング(TDM)の臨床的有用性に関する研究
- 3) 循環器用薬の使用実態に関する調査研究。
- 4) 副作用症例集積研究
- 5) 医薬品情報と医師の処方動向の変化に関する調査研究

### (2002年の主な研究成果)

グリベンクラミドとグリクラジドの空腹時低血糖のリスクを比較した結果、グリベンクラミドのリスクがグリクラジドより大きいことが、HbA1cを指標とした血糖コントロールには両者に差がないことを示した。

高脂血症治療におけるスタチン系薬剤とフィブラート系薬剤の併用禁忌情報の提供により、両薬剤の併用率が近年大きく低下している実態を把握し、オーダーリングシステムによる医薬品情報の提供が医薬品適正使用に有用であることを実証した。

塩酸チクロピジンの緊急安全性情報が医師の処方動向や副作用関連検査の実施率に及ぼす影響を調査し、オーダーリングシステムによる医薬品情報の提供が医薬品適正使用に有用であることを実証した。

## 研究業績(欧文)

### 【原著】

- 1) Ueno K, Tamamura A, Matsumoto K, Komamura K, Kamakura S, Miyatake K, Shibakawa M.:Evaluation of mexiletine clearance in a Japanese population. Ann Pharmacother 2002, 36: 241-5.

## 研究業績(和文)

### 【原著】

- 1) 岡田博, 老田章, 上野和行, 高田充隆, 柴川雅彦:日本人におけるアロプリノール適正投与量の検討. 医療薬学, 2002, 28: 565-571.
- 2) 和田恭一, 小島悦子, 高田充隆, 柴川雅彦:ワルファリンとリファンピシン併用患者のカルテ調査による相互作用の検討. 医療薬学, 2002, 28: 85-90.
- 3) 和田恭一, 保田智恵子, 花房小百合, 高田充隆, 柴川雅彦:ワルファリンとフルボキサミン併用患者のカルテ調査による相互作用の検討. 医療薬学, 2002, 28: 468-472.

### 【総説】

- 1) 高田充隆, 柴川雅彦:薬剤師からみた一般名処方と後発医薬品. 医療, 2002, 56: 465-468.
- 2) 橋本博史, 柴川雅彦:虚血性心疾患(狭心症・心筋梗塞)治療薬と患者への説明. 薬局, 2002, 53: 587-607.
- 3) 橋本博史, 柴川雅彦:抗不整脈薬の副作用と対策. 医薬ジャーナル, 2002, 38: 1968-1983.
- 4) 和田恭一:狭心症治療薬とクエン酸シンデナフィル(バイアグラ)の相互作用. 治療学, 2002, 36: 429-431.

### 【著書】

- 1) 高田充隆, 上野和行, 岡田博, 橋本博史, 老田章, 和田恭一, 小竹武:服薬指導Q & Aシリーズ 心臓病編改訂版. 柴川雅彦監修, 医薬ジャーナル社:2002.

## 看護部

### (研究活動の概要)

2002年、看護部の研究活動は大変有意義な足跡を残すことができました。政策医療を実践している臨床の現場での看護の専門性を追求したもの、看護技術の開発工夫、患者の意志決定や看護師と患者の相互関係に関するものや、どのような看護を提供すれば患者の満足度は上げられるのかなど、研究のテーマが幅広くなって参りました。その理由としては、研究のための研究ではなく本当に看護職が直面するさまざまな問題が反映されてきたからだと考えます。今後はさらに政策医療を推進するための研究的取り組みと臨床のみをターゲットにした研究だけではなく、医療を取り巻く様々な社会の状況を反映した看護ケアの質の向上に役立つ研究の取り組みが重要であると考えています。さらにその成果を臨床実践に活用させていくことが課題であります。

2002年行った看護研究の主要課題は以下のとおりです。

#### 1)研究助成による研究

国立病院療養所共同基盤研究、循環器病共同研究、循環器疾患看護研究振興財団研究等

#### 2)看護の専門性を発揮した研究

日本小児循環器学会、日本心臓病学会、日本看護学会(母性看護)、日本リハビリテーション学会、日本手術医学学会、集中治療学会等の発表

#### 3)医療事故防止の方法に関する研究

#### 4)感染防止に関する研究

#### 5)看護教育に関する研究

#### 6)高度先駆的治療に関する研究

移植医療の課題、カテーテル治療を受ける患者の看護、CCUにおけるモニター監視業務の有効性等

### (2002年の主な研究成果)

看護ケアの改善・工夫としては、特にPCPS装着患者の厳重な看護ケアのあり方やカテーテル検査中の患者の苦痛軽減に焦点をあてた体位の工夫や用具の開発、さらにCCUの早期ベッドサイドカモード排便の安全性の検討、手術室における褥創予防等、高度医療現場の具体的な看護技術の開発に努めることができた。

看護の専門性の発揮においては、治験コーディネータの現任教育、医療用具についての体制づくり等を行い、治験コーディネータの役割や機能について評価することができた。又、感染管理認定看護師による手術部位感染サーベイランスの取り組みが行われたことにより、エビデンスに基づいた手術室における感染予防体制に示唆を与えた。さらに、CCUのモニター監視業務の成果を分析

することによって、循環器の集中治療室に勤務する看護師の専門性の高さを明らかにできた。

医療事故防止に関しては、特に脳血管障害患者の内服自己管理アセスメント指標を作成し、誤薬防止の一助となっている。

患者のニーズや家族の心理を分析することによって、特に小児や緊急病棟においては家族の心理変化や不安を理解することにつながり、その支援体制の検討ができた。又、心臓移植待機患者の心理・社会的問題においてチーム医療体制のさらなる重要性が浮き彫りになった。

継続看護については、病院で行った看護ケアの継続を目指した研究であり、PGI<sub>2</sub>(フローラン)持続点滴患児、ICD患者、フォンタン手術を受けた患児らの退院指導の内容を検討することによって、単に患者指導の中味のみでなく継続看護のシステムの評価につながった。

## 研究業績(和文)

### 【原著】

- 1) 赤瀬あゆみ, 相馬知子, 近藤佐和代, 佃郁子, 林田美香: 心疾患患者の急変応対, 心原性ショック. ハ - トナ - シング, 2002.5
- 2) 網中眞由美: 人工呼吸器装着患者の感染防止ケアに関する取り組み. 看護, 2002.11
- 3) 宇都宮明美, 清水かおり, 久木田宏美, 佃郁子, 林田美香: ICU・CCUにおける患者観察のポイント. ハ - トナ - シング, 2002.4
- 4) 大川代志子, 松元由美: 循環器領域における患者指導パンフレットの活用. 総合循環器病ケアサポートブック, 2002.2.4.6.8.10.12月号.
- 5) 小田切菜穂子, 小濱薫, 河合初恵, 片山末野: 人工呼吸中の精神的ケア～急性肺動脈塞栓症で長期に人工呼吸器装着が必要になった患者への精神的関わり～. ハ - トナ - シング, 2002.9
- 6) 豊田百合子: エキスパートナース認定システム～専門性を培い、維持していくための管理者とは. 看護部マネジメント, 2002.10.
- 7) 西端美穂, 浮田優子, 濱咲聡子, 石田絹代: 心不全のある患者の看護. 透析ケア, 2002.11 冬季増刊.
- 8) 内藤領子, 松元由美: 脳神経外科患者におけるシンドローム. 総合脳神経ケア, VOL.1 NO.1 2002.
- 9) 内藤領子, 松元由美: 抑制の判断基準の検討. 総合脳神経ケア, VOL.1 NO.3 2002.
- 10) 内藤領子, 松元由美: 薬の作用をアセスメントして抑制を最小限にできた事例. 総合脳神経ケア, VOL.1 NO.5 2002.
- 11) 平川祐子, 堀由美子, 奥田理恵子, 花谷彰久, 中谷武嗣: 補助人工心臓装着中の患者の看護. ハ - トナ - シング秋季増刊, 2002.
- 12) 藤井誠, 松元由美: 不穏状態にある患者に対する看護. 総合脳神経ケア, VOL.1 NO.2 2002.
- 13) 藤井誠, 松元由美: 現場に多い不必要な抑制とそれに代わるケア. 総合脳神経ケア, VOL.1 NO.4 2002.

- 14) 藤井誠, 松元由美: せん妄のある患者の看護. 総合脳神経ケア, VOL.1 NO.6 2002.
- 15) 堀由美子, 高田幸千子: 心臓移植待機患者のケアにおいて看護師が感じる困難感. 看護学雑誌, 2002.11.
- 16) 矢野路子, 竹末のり子: 脳梗塞急性期における脳低温療法患者の体温管理と合併症管理. 看護. 2002.
- 17) 吉田活子, 鈴木理恵, 北川純子, 中島ゆかり, 筒井境子: ポイントと事例でわかる - 高齢者脳神経疾患の看護技術 - . ブレインナ - シング夏季増刊, 2002.

**【著書】**

- 1) 豊田百合子: 竹尾恵子著, 理論にもとづく看護実践 - 心理学・社会学の理論の応用, 看護学雑誌: 2002.

## 病 因 部

### ( 研究活動の概要 )

循環器疾患の多くは血栓症や動脈硬化を主たる成因としており、その危険因子として、脂質代謝異常、高血圧、糖代謝異常、肥満、ストレス、タバコなどが知られている。また食事やアルコールも大きな影響を与える。一方、これら疾患の発症には、各個人の様々な遺伝子の構造の微細な変異が関与していることも明らかになってきた。

病因部では、このような生活習慣病の病態を生化学、分子生物学、臨床化学、臨床病理学などの立場から解析し、治療に結びつけることを目的としている。これまでに、血栓性疾患の分子生物学的解析、血栓症の危険因子である高ホモシステイン血症の研究、リポ蛋白質の代謝に關与するアポ蛋白、家族性高トリグリセリド血症の病因遺伝子であるリポ蛋白リパーゼの解析、細胞表面のLDLレセプターの解析、家族性高コレステロール血症の病態との関連、高血圧や心疾患・腎疾患に關する液性因子の研究、脳血管障害の臨床および病理学的研究を行い、循環器疾患の予防と治療に貢献している。

### ( 2002年の主な研究成果 )

#### ( A ) 血栓グループ

血栓性血小板減少性紫斑病は微小血管での血小板血栓により、血小板減少、溶血性貧血、腎障害、動揺性精神神経症状・発熱を示す。本症状を示す2家系の遺伝子解析を行い、責任変異を同定するとともに、日本人に高頻度(10人に1人)にみられる活性の低下を伴うP475S変異を同定した。

高ホモシステイン血症は血栓症・動脈硬化症の危険因子である。我々はホモシステインで誘導される新規遺伝子Herpを同定したが、Herpはアルツハイマー病のアミロイド蛋白質の産生を高めることを明らかにした。

ヘパリン存在下・非存在下で血液凝固外因系インヒビター(TFPI)の第3Kunitzドメインの立体構造を解明し、ヘパリンの結合モードを明らかにするとともに、創薬のシーズとした。

遺伝子発現を網羅的に解析するオリゴヌクレオチドチップは、循環器疾患の研究に有効な手法である。今回、本法を用いてPTCA後の再狭窄を軽減するTFPIによりある種の転写因子が発現誘導すること、および末梢の生物時計にはグルコースが関与することを明らかにした。また、自然高血圧発症ラットの遺伝子発現を網羅的に解析した。

#### ( B ) 動脈硬化グループ

THP-1マクロファージはLp(a)とのインキューベーションで、アセチルLDLの結

合・細胞内取り込み・分解量の明かな増加が認められ、さらに、細胞内コレステリルエステル蓄積量は Lp(a) の濃度依存的に増加を認めた。また、Lp(a) を加えることによってスカベンジャー受容体 mRNA 発現の増加が認められた。Lp(a) 添加によるアセチル LDL の結合・分解量ならびにスカベンジャー受容体 mRNA の増加は Lp(a) の代わりに抗 TGF- $\beta$ 1 抗体の添加によっても同様に観察された。以上のことから、Lp(a) は TGF- $\beta$ 1 活性化抑制を介し、マクロファージのスカベンジャー受容体の発現を亢進させ、コレステリルエステルの細胞内蓄積を増加させた。これは Lp(a) の新たな動脈硬化促進機構と思われた。

高トリグリセリド血症の成因となる遺伝因子と本症の発症に關与する環境因子について研究をおこなっている。1 家系内の動脈硬化惹起性高トリグリセリド血症 (IV 型) の発症機構を解析した結果、リポ蛋白リパーゼ (LPL) 遺伝子ヘテロ接合体の遺伝背景に環境因子としてアルコール多飲以外に高インスリン血症が関わっていることを明らかにした。高トリグリセリド血症による反復性膵炎は、重症の場合、死に至るので、その発症機構の解明は重要である。今回の症例は、習慣性アルコール過量摂取によって膵炎が発症していることが明らかとなった。高トリグリセリド血症の早期病因診断法の開発は、個々人にみあった高トリグリセリド血症予防法の確立において極めて重要である。成因となる LPL 遺伝子の新しい診断技術開発および診断キット開発に必須な新たな LPL 遺伝子変異の集積に成功した。

LDL レセプター遺伝子変異は家族性高コレステロール血症の原因となっているが、この遺伝子変異には様々なものが存在する。当研究室においては日本人に多いタイプの変異の特徴について調べているが、同じ LDL レセプター遺伝子変異でも、変異によって血中コレステロール値、心疾患の合併度などの症状に差のあることがわかった。日本人において比較的高頻度に見られる、ある変異においては、LDL レセプター蛋白質が細胞内で生合成されており、レセプター蛋白質は正常に成熟し、細胞表面において LDL をある程度結合することができた。このような変異においては、LDL レセプター生合成が全く見られない重症型の変異に比べて mild な症状を呈することがわかった。

#### ATHEROMA study の解析

高コレステロール血症治療による冠動脈病変進展退縮評価に關する多施設共同無作為化試験「ATHEROMA Study」の解析を行い、薬物療法群と食事療法群における冠動脈病變の形態的变化が有意であり、薬物療法群で退縮を示していることを示した。

#### 高コレステロール血症弁膜症の追加報告

国立循環器病センターで大動脈弁置換術を施行されたリウマチ性弁膜症、年齢依存性大動脈弁石灰化、および高コレステロール血症弁膜症患者の臨床的実態とその分布を、病理学および臨床診断学的に調査した。

#### Metabolic Syndrome の予後調査

冠動脈疾患発症者における Metabolic Syndrome の病態解析とともに Metabolic Syndrome を示す患者群の平均 10 年におよぶ予後調査を行い、本邦における Metabolic Syndrome の診断方法と患者の予後について報告した。

### (C) 高血圧グループ

慢性カリウム欠乏により腎においてレニン・アンジオテンシン系が活性化され NO 産生が減少すること、さらにカリウム欠乏に伴う腎障害がアンジオテンシン II 1 型受容体阻害により改善するが、NO donor である L-アルギニンの投与では改善しないことを明らかにした。カリウム欠乏性腎症の病変形成に腎内レニン・アンジオテンシン系の活性化が関与する可能性を示した。

心毒性を有する抗腫瘍剤ドキソルビシンが培養心筋細胞におけるアドレノメジュリン産生を刺激すること、またアドレノメジュリンが cAMP を介して心筋細胞のアポトーシスを抑制することを発見した。心筋由来のアドレノメジュリンが autocrine factor として心筋保護に作用する可能性を明らかにした。

maze 手術を受けた心房細動患者において術前の血漿 ANP 濃度が左房の線維化と逆相関すること、さらに血漿 ANP 濃度が高値な患者で術後洞調律に戻る割合が高いことを発見した。血漿 ANP 濃度が maze 手術の予後判定に有用な生化学的マーカーになりうる可能性を示した。

### (D) 脳血管（内科系）グループ

小動物実験モデルを用いた研究によって、虚血性脳損傷の発生機序に深く関ることが示されていた spreading depression (SD) 発生時の脳循環代謝病態を、animal PET を用いて検討した。SD の発生は、ヒトを含む霊長類では確認されていなかったため、カニクイザルを用いて、SD の誘発と PET による SD に伴う脳血流変化の解析を行った。更に、SD 誘発動物脳組織における、SD に関連する分子生物学的病態の検討を行った。

ヒト脳卒中病態に類似した塞栓性脳虚血モデルサル（カニクイザル）を開発した。同モデルサルの急性期脳循環代謝変化を PET により解析し、虚血脳組織の分子生物学的検討を行った。

### (E) 脳血管（外科系）グループ

脳への脱分極刺激である Spreading depression 後に誘導される脳梗塞耐性の分子機構の解明に関する研究において、Spreading depression 刺激後に脳内にてその発現が増強する既知の遺伝子群を解析した。その結果、Vimentin 他、ストレス応答に関わる計 6 種の mRNA が増加することが明らかとなった。さらに脳神経の幼若化を示唆する脳内胎生期出現蛋白の一過性発現も観察された。これらの観察結果は、脳神経細胞の構成蛋白のストレス応答に伴う変化と脳の生存脳増強とが深く関わることを示唆した。一方、脳梗塞耐性の獲得機構に関わる遺伝子群の解析を今後、遺伝子改変マウスを用いた実験系にて行うために、安定した脳梗塞病巣を示し、かつ、長期生存可能な新たなマウス脳梗塞モデルを開発した。

クモ膜下出血後に合併する脳血管攣縮の病態解明に関する研究において、血管壁周囲での凝固系活性に伴うスロンピン活性化の下流に存在すると考えられる PDGF-BB の選択的阻害剤が、攣縮血管拡張作用を示すことが明らかとなった。また、この PDGF-BB の発現は、ヒト動脈硬化病巣（摘出標本）においても組織化学的に確認された。

( 2 0 0 2 年の知的財産申請・取得状況 )

- 1) 神出 計、万波 俊文、河野雄平、宮田敏行、荻原俊男、友池 仁暢：2002年9月9日特許出願：エンドセリン 1 遺伝子中の多型を利用した高血圧症の遺伝子診断およびこれに用いるための核酸分子
- 2) 神出 計、万波 俊文、河野雄平、宮田敏行、荻原俊男、友池 仁暢：2002年9月9日特許出願：SOD3 遺伝子プロモーター中の変異を検出することによる高血圧症の遺伝子診断およびこれに用いるための核酸分子
- 3) 宮田敏行、小亀浩市、松本雅則、藤村吉博、河野雄平：2002年4月12日特許出願：血栓形成傾向素因の検査方法
- 4) 宮田敏行、小亀浩市：2002年10月18日特許出願：フォンビルブランド因子切断酵素 VWF-CP の特異的基質および活性測定法

## 研究業績 ( 欧文 )

### 【原書】

- 1) Fujimoto S ,Hasegawa Y ,Yokota C ,Tagaya M ,Hayashida K ,Yamaguchi T ,Minematsu K : Acetazolamide challenge test using semiquantitative <sup>123</sup>I-IMP SPECT for detection of cerebral misery perfusion . J Neurol Sci , 205 : 21-27 , 2002 .
- 2) Goto M , Mukoyama M , Sugawara A , Suganami T , Kasahara M , Yahata K , Makino H , Suga S , Tanaka I , Nakao K : Expression and role of angiotensin II type 2 receptor in the kidney and mesangial cells of spontaneously hypertensive rats . Hypertens Res , 25 : 125-133 , 2002 .
- 3) Hirota T , Okano T , Kokame K , Shirotani-Ikejima H , Miyata T , Fukuda Y : Glucose down-regulates Per1 and Per2 mRNA levels and induces circadian gene expression in cultured Rat-1 fibroblasts . J Biol Chem , 277 : 44244-44251 , 2002 .
- 4) Ikeda Y , Takagi A , Nakata Y , Sera Y , Hyoudou S , Hamamoto K , Nishi Y , Yamamoto A : A family-based study of hyperinsulinemia and hypertriglyceridemia in heterozygous lipoprotein lipase deficiency . Clin Chim Acta , 316 : 179-185 , 2002 .
- 5) Inoue H , Tada Y , Miwa Y , Yokota C , Miyagi M , Sasaguri T : Transcriptional and posttranscriptional regulation of cyclooxygenase-2 expression by fluid shear stress in vascular endothelial cells . Arterioscler Thromb Vasc Biol , 22 : 1415-1420 , 2002 .
- 6) Kang C , Dominguez M , Loyau S , Miyata T , Durlach V , Angles-Cano E : Lp(a) particles hold fibrin-binding properties of Apo(a) in size-dependent manner . A study with different-length recombinant apo(a) , native Lp(a) , and monoclonal antibody . Arterioscler Thromb Vasc Biol , 22 : 1232-1238 , 2002 .
- 7) Kawaguchi A , Mitsudou K , Nobuyoshi M , Minamino R , Hayasaki K , Nakashima M , Yamamoto A for the ATHEROMA study group : Angiographic intervention trial using HMG CoA reductase inhibitor to evaluate retardation of obstructive multiple atheroma in West-Japan (ATHEROMA Study) : Rationale , design and baseline . J Cardiovasc Risk , 9 : 7-16 , 2002 .
- 8) Kokame K , Matsumoto M , Soejima K , Yagi H , Ishizashi H , Funato M , Tamai H , Konno M , Kamide K , Kawano Y , Miyata T , Fujimura Y : Mutations and common polymorphisms in ADAMTS13 gene responsible for von Willebrand factor-cleaving protease activity . Proc Natl Acad Sci USA , 99 : 11902-11907 , 2002 .
- 9) Mine S , Yamazaki T , Miyata T , Hara S , Kato H : Structural mechanism for heparin-binding of the third Kunitz domain of human tissue factor pathway inhibitor . Biochemistry , 41 : 78-85 , 2002 .

- 10) Mizutani K , Sugimoto K , Okuda T , Katsuya T , Miyata T , Tanabe T , Higaki J , Ogihara T , Yamori Y , Tsujita Y , Tago N , Iwai N : Kynureninase is a novel candidate gene for hypertension in spontaneously hypertensive rats . *Hypertens Res* , 25 : 135-140 , 2002 .
- 11) Okuda T , Fujioka Y , Kamide K , Kawano Y , Goto Y , Yoshimasa Y , Tomoike H , Iwai N , Hanai S , Miyata T : Verification of 525 coding SNPs in 179 hypertension candidate genes in the Japanese population : identification of 159 SNPs in 93 genes . *J Hum Genet* , 47 : 387-394 , 2002 .
- 12) Okuda T , Sumiya T , Iwai N , Miyata T : Difference of gene expression profiles in spontaneous hypertensive rats and Wister-Kyoto rats from two sources . *Biochem Biophys Res Commun* , 296 : 537-543 , 2002 .
- 13) Okuda T , Sumiya T , Mizutani K , Tago N , Miyata T , Tanabe T , Kato H , Katsuya T , Higaki J , Ogihara T , Tsujita Y , Iwai N : Analyses of differential gene expression in genetic hypertensive rats by microarray . *Hypertens Res* , 25 : 249-255 , 2002 .
- 14) Ono K , Mannami T , Baba S , Tomoike H , Suga S , Iwai N : A single nucleotide polymorphism in C-type natriuretic peptide may be associated with hypertension . *Hypertens Res* , 25 : 727-730 , 2002
- 15) Sai X , Kawamura Y , Kokame K , Yamaguchi H , Shiraishi H , Suzuki R , Suzuki T , Kawaichi M , Miyata T , Kitamura T , Strooper BD , Yanagisawa K , Komano H : Endoplasmic reticulum stress-inducible protein , Herp , enhances presenilin-mediated generation of amyloid  $\beta$ -protein . *J Biol Chem* , 277 : 12915-12920 , 2002 .
- 16) Shirotani-Ikejima H , Kokame K , Hamuro T , Bu G , Kato H , Miyata T : Tissue factor pathway inhibitor induces expression of JUNB and GADD45B mRNAs . *Biochem Biophys Res Commun* , 299 : 847-852 , 2002 .
- 17) Suga S , Mazzali M , Ray PE , Kang DH , Johnson RJ : Angiotensin II type 1 receptor blockade ameliorates tubulointerstitial injury induced by chronic potassium-deficiency . *Kidney Int* , 61 : 951-958 , 2002 .
- 18) Takagi S , Iwai N , Baba S , Mannami T , Ono K , Tanaka C , Miyata T , Miyazaki S , Nonogi H , Goto Y : A GPVI polymorphism is a risk factor for myocardial infarction in Japanese . *Atherosclerosis* , 165 : 397-398 , 2002 .
- 19) Tokudome K , Horio T , Yoshiwara F , Suga S , Kawano Y , Kohno M , Kangawa K : Adrenomedullin inhibits doxorubicin-induced cultured rat cardiac myocyte apoptosis via a cAMP-dependent mechanism . *Endocrinology* , 143 : 3515-3521 , 2002 .

- 20) Xue JH , Yanamoto H , Nagata I , Sakata N , Kikuchi H : Implication of upregulated nNOS and COX-2 in the neocortex for the development of cerebral infarct tolerance . Soc Neurosci , 28 : 98 . 10 . 2002 .
- 21) Yamashita K , Takagi A , Takagi M , Kondo H , Ikeda Y , Takenaka S : Ferrocenylnaphthalene diimide-based electrochemical hybridization assay for a heterozygous deficiency of the lipoprotein lipase gene .Bioconjug Chem ,13:1193-1199 , 2002 .
- 22) Yokota C , Kuge Y , Hasegawa Y , Tagaya M , Abumiya T , Ejima N , Tamaki N , Yamaguchi T ,Minematsu K :Unique profile of spreading depression in a primate model . J Cereb Blood Flow Metab , 22 : 835-842 , 2002 .
- 23) Yoshihara F , Nishikimi T , Sasako Y , Hino J , Kobayashi J , Minatoya K , Bando K , Kosakai Y ,Horio T ,Suga S ,Kawano Y ,Matsuoka H ,Yutani C ,Matsuo H ,Kitamura S , Ohe T , Kangawa K : Plasma atrial natriuretic peptide concentration inversely correlates with left atrial collagen volume fraction in patients with atrial fibrillation . Plasma ANP as a possible biochemical marker to predict the outcome of the maze procedure . J Am Col Cardiol , 39 : 288-294 , 2002 .

#### 研究業績（和文）

##### 【原書】

- 1) 熊谷秀規，中村 正，豊島明義，遠藤秀彦，高木敦子，池田康行：習慣性アルコール過量摂取による高トリグリセリド血症を伴った反復性膵炎1例の病態と成因．胆と膵，23：783-787，2002．
- 2) 安栄良悟，飯原弘二，柳本広二，張志文，東登志夫，村尾健一，木暮修治，高橋淳，林克彦，長嶺知明，石橋敏寛，副田明男，谷口歩，福田仁，福井直樹，永田泉：脳血管攣縮に対する治療 塩酸ファスジルとFUT-175・アルガトロバン併用の経験から．脳血管攣縮 Vol.18 脳卒中の外科（増刊号），30(Suppl)：88-91，2002．

##### 【総説】

- 1) 池田康行，高木敦子：「検査値異常から読む病態と診断計画」LPL，HTGL．臨床医，28：1027-1031，2002．
- 2) 池田康行，高木敦子：高トリグリセリド血症に対するテーラーメイド医療．医学のあゆみ，201：713-720，2002．
- 3) 池田康行，高木敦子：「高脂血症と動脈硬化」LPL と HTGL．医学のあゆみ，別冊：37-45，2002．

- 4) 荻尾七臣,宮田敏行:ホモシステインと動脈硬化・血栓症 .循環器科 ,51:176-181 , 2002 .
- 5) 河口明人 : 循環器疾患の治療と予防、日本人のエビデンスはどれだけあるか . 循環器科 , 52 : 137-143 , 2002 .
- 6) 阪田敏幸 , 宮田敏行 : 血栓症を理解するための基礎知識 6 . 先天性血栓性素因 . 臨床医 , 28 : 2253-2255 , 2002 .
- 7) 高木敦子 , 池田康行 : 高カイロミクロン血症患者からの新しいリポ蛋白リパーゼ (LPL) 遺伝子異常 複合型ヘテロ接合体の検出 . The Lipid , 13 : 102-109 , 2002 .
- 8) 宮田敏行 : ベールを脱いだ血小板減少性紫斑症の原因プロテアーゼ . 蛋白質核酸酵素 , 47 : 67-68 , 2002 .
- 9) 宮田敏行 : 血栓症の遺伝子多型 でもご安心、日本人にはありません . 蛋白質核酸酵素 , 47 : 264-265 , 2002 .
- 10) 宮田敏行 : 脳神経外科における的確な遺伝子診断と治療 2 . 遺伝子診断の手法 . 脳神経外科ジャーナル , 12 : 156-160 , 2002 .
- 11) 宮田敏行 : 血液凝固反応と炎症反応のつながり 抗血液凝固プロテアーゼによる抗炎症作用のメカニズム . 蛋白質核酸酵素 , 47 : 1441-1442 , 2002 .
- 12) 山村 卓 : 糖尿病患者におけるレムナントリポ蛋白コレステロール . プラクティス , 19 : 278-284 , 2002 .
- 13) 山村 卓 : 脂質代謝異常の解析 - 動物種による塩基配列の相違 : アポ E . The Lipid , 13 : 288-296 , 2002 .

#### 【著書】

- 1) 岡本 章 , 阪田敏幸 , 宮田敏行 : プラスミノーゲン欠乏症 . 関西血栓フォーラム 2002 血小板血栓形成の分子機構 , 藤村吉博 , 有吉秀男 , 倉田義之 , 小宮山 豊 , 左近賢人 , 末廣 謙 , 杉本充彦 , 高橋幸博 , 辻 肇 , 富山佳昭 , 西川政勝 , 野村昌作 , 松井太衛 , 松尾 理 , 宮田敏行編 , 348-352 , 2002 .
- 2) 城谷裕子 , 小亀浩市 , 宮田敏行 : DNA チップによる遺伝子発現の解析 . 関西血栓フォーラム 2002 血小板血栓形成の分子機構 , 藤村吉博 , 有吉秀男 , 倉田義之 , 小宮山 豊 , 左近賢人 , 末廣 謙 , 杉本充彦 , 高橋幸博 , 辻 肇 , 富山佳昭 , 西川政勝 , 野村昌作 , 松井太衛 , 松尾 理 , 宮田敏行編 , 387-392 , 2002 .

- 3) 宮田敏行:VI. 凝固・線溶系 凝固因子過剰と血栓症 静脈血栓症の危険因子としての血中凝固因子量. Annual Review 血液 2002, 高久史磨, 溝口秀昭, 小宮山 淳, 坂田洋一, 金倉 讓編, 中外医学社:229-233, 2002.

## 生 化 学 部

### ( 研究活動の概要 )

生化学部には、○免疫化学研究室 ○酵素化学研究室 ○体液性調節研究室の3つの研究室があります。生化学部では細胞間情報伝達に関わり、循環器系をはじめとする生体のホメオスタシスの維持に重要な役割を果たしている、新しい生理活性ペプチドの探索を行っています。また、これらの新しいペプチドの生理作用や新しい情報伝達および制御機構、病態生理的意義などについての分子レベルでの解明を進めています。循環器系は、多くの神経性および体液性因子などにより複雑な調節を受けており、生理活性ペプチドなどの新規因子の発見は新たな循環調節機構の解明、さらには新しい治療薬や診断薬の開発に繋がるものと考えています。現在、生化学部で発見されたアドレノメデュリンやグレリンなどの生体内ペプチドを用いての治療応用をめざしたトランスレーショナル・リサーチも、病院と連携して推進しています。

具体的には以下のテーマの研究を行っています。

- 1) 新規成長ホルモン分泌促進ペプチド; グレリン ( Ghrelin ) の基礎および治療応用に関する研究
- 2) アドレノメデュリン ( Adrenomedullin : AM ) と PAMP による新しい循環調節機構の解明と治療応用に関する研究
- 3) ナトリウム利尿ペプチド・ファミリー ( ANP , BNP , CNP ) による循環調節機構の解明
- 4) 循環器調節因子としての PACAP の病態生理的意義解明に関する研究
- 5) グアニリン・ファミリーの機能解析・病態生理学的意義の解明
- 6) 骨形成に係わる新しい因子, BMP-3b ( Bone Morphogenetic Protein-3b ) に関する研究
- 7) 新しい探索法の開発と新規生理活性ペプチドの探索・構造解明に関する研究

### ( 2 0 0 2 年度の主な研究成果 )

1999年に発見したグレリンは、主に胃の内分泌細胞である X/A like cell から分泌され、成長ホルモン ( GH ) 分泌促進以外にも食欲促進やエネルギー代謝調節、循環調節など多様な機能により生体のホメオスタシスの維持に働くホルモンである。グレリンは、膵臓の細胞 ( グルカゴン産生細胞 ) でも産生・分泌され、パラクリンの細胞からのインスリン分泌の調節にも関わる可能性を示した。

グレリンの作用機序についての検討により、胃から分泌されたグレリンは、迷走神経求心系を介した経路により中枢に働き、食欲および GH 分泌調節に機能することを明らかにした。

グレリンの病態生理的意義の検討により、血中グレリン濃度は正常体重者に比

べ肥満で低下、痩せでは増加するなど BMI と逆の相関を示すこと、経口および静注による糖負荷により低下することを示した。また、肥満モデル動物では絶食によるグレリン濃度の増加が抑制されるなど異常な反応を示し、摂食調節および生体のエネルギーバランスにおける病態生理的意義の解明において大きく前進した。

グレリンは循環器系においても機能することを明らかにしていたが、妊娠における血中グレリン濃度の検討により、グレリンは妊娠後期における心血管系の調節に関わり、また妊娠高血圧症の病態においても機能する可能性を示した。

グレリンの構造と機能の解析の一環として、これまでに非哺乳類である両生類（カエル）グレリンの単離・構造決定を行っているが、今回、鳥類（ニワトリ）および魚類（キンギョ）のグレリンの構造解析により、構造と生理活性に関しての新たな知見を得た。

ナトリウム利尿ペプチド・ファミリーのうち、CNP は傷害血管の内膜肥厚抑制作用を有することから、その臨床応用が期待されている。今回、病院の心臓血管内科との共同により、ウサギ血管内膜傷害モデルにおいて、傷害部位局所への CNP 単回投与が顕著な内膜肥厚抑制効果を発揮することを示した。

アドレノメデュリン（AM）については、AM 遺伝子欠損(KO)および過剰発現マウスや病態モデルラットの解析により、酸化ストレスや虚血再灌流による心血管傷害などに対して AM が保護的に機能していることを明らかにした。

一方、培養心筋細胞を用いた検討では、酸化ストレスや細胞傷害により AM 分泌は増加し、分泌された AM はオートクリン的に作用し、cAMP を介したアポトーシス抑制などの機序を介して心筋保護に働くことを示し、AM の病態生理的意義をさらに明らかにすることが出来た。

AM の臨床応用として、疾患モデル動物を用いた検討により、AM の長期投与は腎性高血圧による腎障害に対して保護的に働くこと、および、悪性高血圧症における生存率を改善させることを明らかにした。

ニューロメディン U (NMU) の生理的機能は長年不明であったが、最近、摂食抑制やストレス反応に働き、その機序として CRH-ACTH- コルチゾール系を介することを明らかにしている。今回、覚醒ラットへの NMU の脳室内(i.c.v.)投与を行った結果、NMU は強力な昇圧作用と心拍数増加作用を有することが明らかになり、NMU は中枢において交感神経活動の調節により心血管系の制御に機能していると考えられた。

## ( 2 0 0 2 年度の知的財産申請・取得状況 )

1 ) 寒川賢治 : 2000 年 7 月 24 日特許出願 : 新規ペプチド

## 研究業績 ( 欧文 )

### 【原著】

- 1) Ariyasu H , Takaya K , Hosoda H , Iwakura H , Ebihara K , Mori K , Ogawa Y , Hosoda K , Akamizu T , Kojima M , Kangawa K , Nakao K : Delayed short-term secretory regulation of ghrelin in obese animals : evidenced by a specific RIA for the active form of ghrelin . *Endocrinology* , 143 : 3341-3350 , 2002 .
- 2) Chu C , Jin Q , Kunitake T , Kato K , Nabekura T , Nakazato M , Kangawa K , Kannan H : Cardiovascular actions of central neuromedin U in conscious rats . *Regul Pept* , 105 : 29-34 , 2002 .
- 3) Dall R , Kanaley J , Hansen T K , Moller N , Christiansen J S , Hosoda H , Kangawa K , Jorgensen J O : Plasma ghrelin levels during exercise in healthy subjects and in growth hormone-deficient patients . *Eur J Endocrinol* , 147 : 65-70 , 2002 .
- 4) Date Y , Murakami N , Toshinai K , Matsukura S , Nijijima A , Matsuo H , Kangawa K , Nakazato M : The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats . *Gastroenterology* , 123 : 1120-1128 , 2002 .
- 5) Date Y , Nakazato M , Hashiguchi S , Dezaki K , Mondal M S , Hosoda H , Kojima M , Kangawa K , Arima T , Matsuo H , Yada T , Matsukura S : Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion . *Diabetes* , 51 : 124-129 , 2002 .
- 6) Djurhuus C B , Hansen T K , Gravholt C , Orskov L , Hosoda H , Kangawa K , Jorgensen J O , Holst J J , Schmitz O : Circulating levels of ghrelin and GLP-1 are inversely related during glucose ingestion . *Horm Metab Res* , 34 : 411-413 , 2002 .
- 7) Galas L , Chartrel N , Kojima M , Kangawa K , Vaudry H : Immunohistochemical localization and biochemical characterization of ghrelin in the brain and stomach of the frog *Rana esculenta* . *J Comp Neurol* , 450 : 34-44 , 2002 .
- 8) Hansen T K , Dall R , Hosoda H , Kojima M , Kangawa K , Christiansen J S , Jorgensen J O : Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity . *Clin Endocrinol (Oxf)* , 56 : 203-206 , 2002 .
- 9) Hayashida T , Nakahara K , Mondal M S , Date Y , Nakazato M , Kojima M , Kangawa K , Murakami N : Ghrelin in neonatal rats : distribution in stomach and its possible role . *J Endocrinol* , 173 : 239-245 , 2002 .

- 10) Ikezaki A , Hosoda H , Ito K , Iwama S , Miura N , Matsuoka H , Kondo C , Kojima M ,Kangawa K ,Sugihara S:Fasting plasma ghrelin levels are negatively correlated with insulin resistance and PAI-1 , but not with leptin , in obese children and adolescents .  
Diabetes , 51 : 3408-3411 , 2002 .
- 11) Imai Y , Shindo T , Maemura K , Sata M , Saito Y , Kurihara Y , Akishita M , Osuga J ,Ishibashi S ,Tobe K ,Morita H ,Oh-hashii Y ,Suzuki T ,Maekawa H ,Kangawa K , Minamino N ,Yazaki Y ,Nagai R ,Kurihara H:Resistance to neointimal hyperplasia and fatty streak formation in mice with adrenomedullin overexpression .Arterioscler Thromb Vasc Biol , 22 : 1310-1315 , 2002 .
- 12) Iwakura H , Hosoda K , Doi R , Komoto I , Nishimura H , Son C , Fujikura J , Tomita T , Takaya K , Ogawa Y , Hayashi T , Inoue G , Akamizu T , Hosoda H , Kojima M , Kangawa K ,Imamura M ,Nakao K :Ghrelin expression in islet cell tumors : augmented expression of ghrelin in a case of glucagonoma with multiple endocrine neoplasm type I .  
J Clin Endocrinol Metab , 87 : 4885-4888 , 2002 .
- 13) Kaiya H , Van Der Geyten S , Kojima M , Hosoda H , Kitajima Y , Matsumoto M , Geelissen S ,Darras V M ,Kangawa K :Chicken ghrelin : purification ,cDNA cloning , and biological activity . Endocrinology , 143 : 3454-3463 , 2002 .
- 14) Kato J , Kitamura K , Uemura T , Kuwasako K , Kita T , Kangawa K , Eto T : Plasma levels of adrenomedullin and atrial and brain natriuretic peptides in the general population : their relations to age and pulse pressure . Hypertens Res , 25 : 887-892 , 2002 .
- 15) Kis B , Kaiya H , Nishi R , Deli M A , Abraham C S , Yanagita T , Isse T , Gotoh S , Kobayashi H , Wada A , Niwa M , Kangawa K , Greenwood J , Yamashita H , Ueta Y : Cerebral endothelial cells are a major source of adrenomedullin . J Neuroendocrinol , 14 : 283-293 , 2002 .
- 16) Kubo S , Fujita Y , Yoshida Y , Kangawa K , Tokunaga I , Gotohda T : Personal identification from skeletal remain by D1S80 , HLA DQA1 , TH01 and polymarker analysis . J Med Invest , 49 : 83-86 , 2002 .
- 17) Lu S , Guan J L , Wang Q P , Uehara K , Yamada S , Goto N , Date Y , Nakazato M , Kojima M , Kangawa K , Shioda S : Immunocytochemical observation of ghrelin-containing neurons in the rat arcuate nucleus . Neurosci Lett , 321 : 157-160 , 2002 .

- 18) Makino Y ,Hosoda H ,Shibata K ,Makino I ,Kojima M ,Kangawa K ,Kawarabayashi T : Alteration of plasma ghrelin levels associated with the blood pressure in pregnancy . Hypertension , 39 : 781-784 , 2002 .
- 19) Minami J ,Nishikimi T ,Todoroki M ,Kashiwakura C ,Yagi H ,Ono H ,Horinaka S ,Ishimitsu T , Kangawa K , Matsuoka H : Source of plasma adrenomedullin in patients with pheochromocytoma . Am J Hypertens , 15 : 994-997 , 2002 .
- 20) Mori Y , Nishikimi T , Kobayashi N , Ono H , Kangawa K , Matsuoka H : Long-term adrenomedullin infusion improves survival in malignant hypertensive rats .Hypertension , 40 : 107-113 , 2002 .
- 21) Murakami N , Hayashida T , Kuroiwa T , Nakahara K , Ida T , Mondal M S , Nakazato M ,Kojima M ,Kangawa K : Role for central ghrelin in food intake and secretion profile of stomach ghrelin in rats . J Endocrinol , 174 : 283-288 , 2002 .
- 22) Murata M ,Okimura Y ,Iida K ,Matsumoto M ,Sowa H ,Kaji H ,Kojima M ,Kangawa K , Chihara K : Ghrelin modulates the downstream molecules of insulin signaling in hepatoma cells . J Biol Chem , 277 : 5667-5674 , 2002 .
- 23) Nagaya N , Goto Y , Satoh T , Sumida H , Kojima S , Miyatake K , Kangawa K : Intravenous adrenomedullin in myocardial function and energy metabolism in patients after myocardial infarction . J Cardiovasc Pharmacol , 39 : 754-760 , 2002 .
- 24) Nakagawa E , Nagaya N , Okumura H , Enomoto M , Oya H , Ono F , Hosoda H , Kojima M , Kangawa K : Hyperglycaemia suppresses the secretion of ghrelin , a novel growth-hormone-releasing peptide : responses to the intravenous and oral administration of glucose . Clin Sci (Lond) , 103 : 325-328 , 2002 .
- 25) Nakamura R ,Kato J ,Kitamura K ,Onitsuka H ,Imamura T ,Marutsuka K ,Asada Y , Kangawa K , Eto T : Beneficial effects of adrenomedullin on left ventricular remodeling after myocardial infarction in rats . Cardiovasc Res , 56 : 373-380 , 2002 .
- 26) Nishikimi T , Mori Y , Kobayashi N , Tadokoro K , Wang X , Akimoto K , Yoshihara F ,Kangawa K ,Matsuoka H : Renoprotective effect of chronic adrenomedullin infusion in Dahl salt-sensitive rats . Hypertension , 39 : 1077-1082 , 2002 .
- 27) Nishikimi T ,Shibasaki I ,Iida H ,Asakawa H ,Matsushita Y ,Mori H ,Mochizuki Y , Okamura Y , Horinaka S , Kangawa K , Shimada K , Matsuoka H : Molecular forms of adrenomedullin in pericardial fluid and plasma in patients with ischaemic heart disease . Clin Sci (Lond) , 102 : 669-677 , 2002 .

- 28) Nishimatsu H ,Hirata Y ,Shindo T ,Kurihara H ,Kakoki M ,Nagata D ,Hayakawa H , Satonaka H , Sata M , Tojo A , Suzuki E , Kangawa K , Matsuo H , Kitamura T , Nagai R : Role of endogenous adrenomedullin in the regulation of vascular tone and ischemic renal injury : studies on transgenic/knockout mice of adrenomedullin gene . *Circ Res* , 90 : 657-663 , 2002 .
- 29) Norrelund H ,Hansen T K ,Orskov H ,Hosoda H ,Kojima M ,Kangawa K ,Weeke J , Moller N ,Christiansen J S ,Jorgensen J O : Ghrelin immunoreactivity in human plasma is suppressed by somatostatin . *Clin Endocrinol (Oxf)* , 57 : 539-546 , 2002 .
- 30) Okumura H ,Nagaya N ,Enomoto M ,Nakagawa E ,Oya H ,Kangawa K : Vasodilatory effect of ghrelin , an endogenous peptide from the stomach . *J Cardiovasc Pharmacol* , 39 : 779-783 , 2002 .
- 31) Saito E , Kaiya H , Takagi T , Yamasaki I , Denbow D M , Kangawa K , Furuse M : Chicken ghrelin and growth hormone-releasing peptide-2 inhibit food intake of neonatal chicks . *Eur J Pharmacol* , 453 : 75 , 2002 .
- 32) Sakata I , Nakamura K , Yamazaki M , Matsubara M , Hayashi Y , Kangawa K , Sakai T : Ghrelin-producing cells exist as two types of cells , closed- and opened-type cells , in the rat gastrointestinal tract . *Peptides* , 23 : 531-536 , 2002 .
- 33) Sakata I , Tanaka T , Matsubara M , Yamazaki M , Tani S , Hayashi Y , Kangawa K , Sakai T : Postnatal changes in ghrelin mRNA expression and in ghrelin-producing cells in the rat stomach . *J Endocrinol* , 174 : 463-471 , 2002 .
- 34) Sano H ,Miyata A ,Horio T ,Nishikimi T ,Matsuo H ,Kangawa K : The effect of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide on cultured rat cardiocytes as a cardioprotective factor . *Regul Pept* , 109 : 107-113 , 2002 .
- 35) Shiiya T ,Nakazato M ,Mizuta M ,Date Y ,Mondal M S ,Tanaka M ,Nozoe S ,Hosoda H , Kangawa K , Matsukura S : Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion . *J Clin Endocrinol Metab* , 87 : 240-244 , 2002 .
- 36) Shimosawa T , Shibagaki Y , Ishibashi K , Kitamura K , Kangawa K , Kato S , Ando K , Fujita T : Adrenomedullin , an endogenous peptide , counteracts cardiovascular damage . *Circulation* , 105 : 106-111 , 2002 .
- 37) Sugino T , Hasegawa Y , Kikkawa Y , Yamaura J , Yamagishi M , Kurose Y , Kojima M , Kangawa K , Terashima Y : A transient ghrelin surge occurs just before feeding in a scheduled meal-fed sheep . *Biochem Biophys Res Commun* , 295 : 255-260 , 2002 .

- 38) Sugino T , Yamaura J , Yamagishi M , Ogura A , Hayashi R , Kurose Y , Kojima M , Kangawa K , Hasegawa Y , Terashima Y : A transient surge of ghrelin secretion before feeding is modified by different feeding regimens in sheep . *Biochem Biophys Res Commun* , 298 : 785-788 , 2002 .
- 39) Tambara K , Fujita M , Nagaya N , Miyamoto S , Iwakura A , Doi K , Sakaguchi G , Nishimura K , Kangawa K , Komeda M : Increased pericardial fluid concentrations of the mature form of adrenomedullin in patients with cardiac remodelling . *Heart* , 87 : 242-246 , 2002 .
- 40) Tanikawa N , Ohmiya Y , Ohkubo H , Hashimoto K , Kangawa K , Kojima M , Ito S , Watanabe K : Identification and characterization of a novel type of membrane-associated prostaglandin E synthase . *Biochem Biophys Res Commun* , 291 : 884-889 , 2002 .
- 41) Tokudome T , Horio T , Yoshihara F , Suga S , Kawano Y , Kohno M , Kangawa K : Adrenomedullin inhibits doxorubicin-induced cultured rat cardiac myocyte apoptosis via a cAMP-dependent mechanism . *Endocrinology* , 143 : 3515-3521 , 2002 .
- 42) Uemura T , Kato J , Kuwasako K , Kitamura K , Kangawa K , Eto T : Aldosterone augments adrenomedullin production without stimulating pro-adrenomedullin N-terminal 20 peptide secretion in vascular smooth muscle cells . *J Hypertens* , 20 : 1209-1214 , 2002 .
- 43) Unniappan S , Lin X , Cervini L , Rivier J , Kaiya H , Kangawa K , Peter R E : Goldfish ghrelin : molecular characterization of the complementary deoxyribonucleic acid , partial gene structure and evidence for its stimulatory role in food intake . *Endocrinology* , 143 : 4143-4146 , 2002 .
- 44) Yamazaki M , Nakamura K , Kobayashi H , Matsubara M , Hayashi Y , Kangawa K , Sakai T : Regulative effect of ghrelin on growth hormone secretion from perfused rat anterior pituitary cells . *J Neuroendocrinol* , 14 : 156-162 , 2002 .
- 45) Yasuda S , Kanna M , Sakuragi S , Kojima S , Nakayama Y , Miyazaki S , Matsuda T , Kangawa K , Nonogi H : Local delivery of single low-dose of C-type natriuretic peptide , an endogenous vascular modulator , inhibits neointimal hyperplasia in a balloon-injured rabbit iliac artery model . *J Cardiovasc Pharmacol* , 39 : 784-788 , 2002 .
- 46) Yoshihara F , Horio T , Nishikimi T , Matsuo H , Kangawa K : Possible involvement of oxidative stress in hypoxia-induced adrenomedullin secretion in cultured rat cardiomyocytes . *Eur J Pharmacol* , 436 : 1-6 , 2002 .

- 47) Yoshihara F , Nishikimi T , Sasako Y , Hino J , Kobayashi J , Minatoya K , Bando K , Kosakai Y , Horio T , Suga S , Kawano Y , Matsuoka H , Yutani C , Matsuo H , Kitamura S , Ohe T , Kangawa K : Plasma atrial natriuretic peptide concentration inversely correlates with left atrial collagen volume fraction in patients with atrial fibrillation : plasma ANP as a possible biochemical marker to predict the outcome of the maze procedure . J Am Coll Cardiol , 39 : 288-294 , 2002 .
- 48) Yoshimoto A , Mori K , Sugawara A , Mukoyama M , Yahata K , Suganami T , Takaya K , Hosoda H , Kojima M , Kangawa K , Nakao K : Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure . J Am Soc Nephrol , 13 : 2748-2752 , 2002 .

#### 【総説】

- 1) Kitamura K , Kangawa K , Eto T : Adrenomedullin and PAMP : discovery , structures , and cardiovascular functions . Microsc Res Tech , 57 : 3-13 , 2002 .
- 2) Kojima M , Kangawa K : Ghrelin , an orexigenic signaling molecule from the gastrointestinal tract . Curr Opin Pharmacol , 2 : 665-668 , 2002 .
- 3) Yoshihara F , Kojima M , Hosoda H , Nakazato M , Kangawa K : Ghrelin : a novel peptide for growth hormone release and feeding regulation . Curr Opin Clin Nutr Metab Care , 5 : 391-395 , 2002 .

#### 研究業績（和文）

##### 【総説】

- 1) 寒川賢治 , 児島将康 , 細田洋司 : 【探索から機能解析へ向かうプロテオミクス時代のタンパク質研究】 タンパク質の分子機能と生物学的機能 生理活性因子とシグナル伝達因子 グレリン (ghrelin) GHS 受容体の内因性リガンドの発見とその生理的機能 . 実験医学 , 20 : 2103-2109 , 2002 .
- 2) 細田洋司 , 寒川賢治 : 【肥満症の分子メカニズム アディポサイエンス最前線】 グレリンの摂食及びエネルギー代謝調節作用 . Mol Med , 39 : 424-431 , 2002 .
- 3) 細田洋司 , 児島将康 , 寒川賢治 : 【成長ホルモンの全て】 GH 分泌調節機構 グレリンとその受容体 (構造と機能 , 情報伝達) . 内分泌・糖尿病科 , 15 : 74-83 , 2002 .
- 4) 細田洋司 , 寒川賢治 : 【知っておきたい 200words 現代医学理解のために】 グレリン . 医学のあゆみ , 200 : 1135-1136 , 2002 .
- 5) 永谷憲歳 , 寒川賢治 : 【肺循環をめぐる臨床】 基礎医学とのダイアローグ アドレノメデュリンと肺高血圧症 . THE LUNG perspectives , 10 : 60-64 , 2002 .

## 心 臓 生 理 部

### ( 研究活動の概要 )

心臓血管系の生理機能、薬理機能、病態生理反応及び治療法について、分子から細胞、組織、臓器、そして個体に至るまで様々なレベルで研究を行っている。

具体的には以下のテーマの研究を行っている。

#### 1 ) 循環器疾患関連タンパク質の構造生理的研究(ナノメディシン) :

本研究グループでは X 線結晶解析を主な手法として循環器疾患関連タンパク質の構造解析を行い、原子分解能での分子の立体構造から生理機能の理解を目指している。特に心筋のカルシウム調節機構の要となるトロポニン・トロポミオシン分子について組替 DNA・タンパク質大量調製から結晶化スクリーニング、大型放射光施設 SPring-8 での回折実験まで構造解析に必要な技術を駆使して立体構造の解明に取り組んでいる。近年、遺伝性心疾患の遺伝子解析が進み、肥大型心筋症あるいは拡張型心筋症においてトロポニン分子の遺伝子異常が見つかっている。これら心疾患における病因の解明と次世代医療、創薬を目指して分子構造と生理機能の相関の解明を進めている。

本研究は厚生労働省萌芽的先端医療技術研究推進事業(ナノメディシン分野)の一環として行なわれ、今後循環器疾患に関わる他のタンパク質についても構造解析の対象を拡大していく予定である。

#### 2 ) 心筋マイクロダイアリシス法を用いた自律神経機能の解析 :

本研究グループはダイアリシス法を心臓に応用し、採取された透析液のノルエピネフリン・アセチルコリン濃度が心臓交感・副交感神経活動を反映しており、新しい心臓自律神経活動の指標となることを明らかにした。本測定法では交感・副交感神経活動を連続的かつ同時にモニターすることが可能で、病態解明や循環作動薬の評価に威力を発揮している。

#### 3 ) 心血管機能の神経体液性調節 :

血管収縮・拡張のメカニズムと循環調節上の意義

独自の X 線テレビシステム(分解能 8 $\mu$ m)を麻酔下動物の肺、骨格筋、脳、腎等に応用し、細動脈、筋性動脈及び弾性動脈の各レベルにおける血管運動機構を連続した臓器血管ネットワークで研究している。また、これらの運動機構と種々の血管作動物質や細胞膜イオンチャネルの血管床での解剖学的分布との対応も解析している。

覚醒、自由行動下マウスでの循環・呼吸・代謝調節のフィジオーム研究

無麻酔マウスで、血圧、心拍、肺機能(一回換気量、呼吸回数等)並びに代謝機能(酸素消費量、二酸化炭素排出量)が同時に、実時間解析できる新システムを開発し、循環・呼吸・代謝の神経、体液性調節機構を統合的に研究している。さらに、これを遺伝子改変マウスに応用し、循環・呼吸器疾患の遺伝子・

分子レベルの病態解明と治療法開発も進めている。

#### 心収縮機能のナノレベル解析

放射光X回折法をラット及びマウス生体内拍動心に応用し、これまでマクロ的に捉えてきた心臓ポンプ機能を収縮の最小単位であるアクチンとミオシンのクロスブリッジ動態のレベルで研究している。特に、遺伝子改変動物への応用により、これら収縮タンパクとその関連遺伝子の機能異常が心臓ポンプ機能障害にどのように結びつくかを直接的に究明しつつある。さらに、心臓病におけるポンプ機能障害の新しいナノレベル診断法の確立を目指している。

#### 4) 微小循環と血管再生の研究：

三大死亡原因の一つである虚血性心疾患は冠血管系を介した心筋への血流供給の障害により生じ、冠動脈造影法により臨床診断が確定し、狭窄部位のバルーンによる拡張（冠動脈形成術：PTCA）や狭窄部位を迂回するバイパスを作成する手術等によって治療される。この疾患では病状の再燃がしばしば認められ、これらの治療法も繰り返して施行されることが少なくない。しかし、繰り返す行うほど効果が少なくなり、また治療に伴う危険が増加する。さらに、これらの治療法は直径1mm以下の微小冠血管には適応が困難である。このような難治性の病態に対して血管成長因子や血管内皮前駆細胞によって血管網を再生する治療法（血管再生療法）が開発されつつある。このような現状を踏まえて、本研究グループは微小血管床を可視化する臨床診断法の開発、微小循環系の生理学の確立、血管再生療法の開発等を通じて難治性の循環障害の克服を目指している。

### （2002年の主な研究成果）

#### 1) 循環器疾患関連タンパク質の構造生理的研究(ナノメディシン)：

理化学研究所播磨研究所（SPRING-8）との共同研究体制の下、センター内にX線結晶構造解析を主たる研究手法とする研究グループを新たに発足し、プロジェクト推進のための研究室の整備を進めている。本プロジェクトでは循環器疾患に関わるタンパク質の立体構造を決定することを第一の目的とする。そのため試料調製に必要な大量培養装置、タンパク質精製装置、試料の適合性を判別するための動的光散乱装置、結晶化用インキュベータ、顕微鏡等を完備し、今後X線回折装置、グラフィックワークステーション等を導入する予定である。これにより発現ベクターの調製から分子モデル構築まで一貫して結晶構造解析に取り組める体制作りを進めている。

#### 2) マイクロダイアリシス法を用いた自律神経機能の解析：

虚血・再灌流による副交感神経機能異常を調べる目的で、60分間冠動脈閉塞にともなう心筋虚血・再灌流領域における副交感神経機能の推移を検討した。虚血領域では中枢からの神経インパルスの伝導の消失、神経終末アセチルコリン(ACh)放出障害がおきる事を見出した。また preconditioning 効果の心臓自律神経系に及ぼす影響を調べ、preconditioning 効果がノルエピネフリン(NE)放出

の抑制よりむしろ ACh 放出の増強と関連があることを見い出した。

27 - 28 °C の低体温は交感神経終末機能を修飾し NE 放出、小胞性 NE 輸送を抑制し、開口 NE 放出が阻害することを見い出した。

心臓交感神経終末におけるケタミンによる NE 放出機序を調べ、ケタミンによる NE 放出には Ca<sup>2+</sup>チャンネルが関与しないことを見い出した。さらに虚血にともなう非開口 NE 放出を増強する作用があることを明らかにした。

副腎髄質におけるカテコールアミン放出を調べ、そのシナプス伝達にアセチルコリンエステラーゼ機能が重要な役割を果たす事を明らかにした。

### 3) 心血管機能の神経体液性調節：

運動時の骨格筋循環調節を明らかにする目的で、麻酔下ネコの視床下部 (defense area) を電気刺激したときの下肢骨格筋動脈 (50-1500 μm 口径) の応答を X 線テレビシステムで調べた。1) コリン作動性交感神経による血管拡張は主に 100 - 500 μm 動脈に起こり、血流分配に役立つこと、2) アドレナリン作動性交感神経による収縮は主に 100 μm 以下の動脈に起こり、血流抵抗として作用することが分かった。

麻酔下ラット拍動心の左心室自由壁に放射光 X 線回折法を応用することで、心筋のアクチン - ミオシンのクロスブリッジ動態を生体レベルで初めて可視化することに成功した。

低酸素性肺血管収縮の K<sup>+</sup>チャンネルを介した発生機構と、この収縮で生じる肺高血圧症の治療にアドレノメデュリン吸入が極めて有効であることを明らかにした。

### 4) 微小循環と血管再生の研究：

虚血組織の血管再生に関する研究では血管成長因子発現遺伝子などを血管内皮前駆細胞に導入して、その細胞内でアドレノメデュリン遺伝子を発現させる方法を開発し、肺高血圧モデルに対する治療効果を明らかにした。再生した微小血管を可視化する微小血管造影法に関しては病院内に設置可能な普及型の微小血管造影法の第一号試作機の開発に成功した。

## 研究業績 ( 欧文 )

### 【原著】

- 1) Akiyama T , Yamazaki T , Mori H : Acetylcholinesterase inhibitor elicits the muscarinic receptor-mediated cholinergic transmission in the rat adrenal medulla . *Adv Behav Biol* , 53 : 65-68 , 2002 .
- 2) Kawada T , Yamazaki T , Akiyama T , Mori H , Inagaki M , Shishido T , Takaki H , Sugimachi M , Sunagawa K : Effects of brief ischaemia on myocardial acetylcholine and noradrenaline levels in anaesthetized cat . *Auton Neurosci* , 95 : 37-42 , 2002 .
- 3) Kawada T , Yamazaki T , Akiyama T , Mori H , Uemura K , Miyamoto T , Sugimachi M , Sunagawa K : Disruption of vagal nerve terminal function in the postischemic myocardium . *Am J Physiol* , 286 : H2687-91 , 2002 .
- 4) Kitagawa H , Akiyama T , Yamazaki T : Effects of moderate hypothermia on in situ cardiac sympathetic nerve endings . *Neurochem Int* , 40 : 233-240 , 2002 .
- 5) Kitagawa H , Yamazaki T , Akiyama T , Yahagi N , Kawada T , Mori H , Sunagawa K : Modulatory effects of ketamine on catecholamine efflux from in vivo cardiac sympathetic nerve endings in cats . *Neurosci Lett* , 324 : 232-6 , 2002 .
- 6) Kuwabara E , Furuyama F , Ito K , Tanaka K , Hattan N , Fujikura H , Kimura K , Goto T , Hayashi T , Taira T , Shinozaki Y , Umetani K , Hyodo K , Tanioka K , Mochizuki R , Kawai T , Koide S , Mori H : Inhomogeneous Vasodilatory Responses of Rat Tail Arteries to Heat Stress : Evaluation by Synchrotron Radiation Microangiography . *Japanese Journal of Physiology* , 52 : 403-408 , 2002 .
- 7) Matsukawa K , Shirai M , Murata J , Tsuchimochi H , Komine H , Ninomiya I , Shimizu H : Sympathetic cholinergic vasodilation of skeletal muscle small arteries . *Jpn J Pharmacol* , 88 : 14-18 , 2002 .
- 8) Pearson JT , Yagi N , Shirai M , Nishiura N , Kanda M , Tokunaga N , Suga H , Mori H : Future investigations of micro-macro level cardiac functions using X-ray diffraction . *BME* , 16 : 29-35 , 2002 .
- 9) Sato E , Hayasi Y , Tanaka E , Mori H , Kawai T , Usuki T , Sato K , Obara H , Ichimaru T , Takayama K , Ido H , Tamakawa Y : Quasi-monochromatic radiography using a high-intensity quasi-x-ray laser generator . *Physics of Medical Imaging* , 4682 : 538-548 , 2002 .

- 10) Sato E , Toriyabe H , Hayasi Y , Tanaka E , Mori H , Kawai T , et al . : Fundamental study on parallel beam radiography using a polycapillary plate . Physics of Medical Imaging , 4682 : 298-310 , 2002 .

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 佐藤英一，林保臣，田中越郎，盛英三，河合敏明，小松真，市丸俊夫，高山和喜：新X線源創生の試みとポリキャラリーを用いた平行ビーム撮影 .日本写真，65：473-479，2002 .
- 2) 土持裕胤，福山直人，白井幹康，田中越郎，笠原啓史，神田宗武，永谷憲歳，徳永宣之，Pearson JT，西浦直亀，田畑泰彦，盛英三：生分解性ゼラチンを用いた遺伝子治療法 . 遺伝子医学：Vol . 6，No . 3：382-385，2002
- 3) 永谷憲歳，白井幹康：肺微小循環 - 肺高血圧症の病態と最新の治療法 . 医学のあゆみ，201：757-762，2002 .
- 4) 西上和宏，徳永宣之，神田宗武，白井幹康，笠原啓史，田中越郎，盛英三：血管再生療法の未来と画像評価法 . BME，16：45-50，2002 .
- 5) 福山直人，笠原啓史，田中越郎，安藤 潔，浅原孝之，田畑泰彦，盛英三：ゼラチン-遺伝子複合体を用いた血管新生療法- . 循環器科，51：259-263，2002 .

## 脈管生理部

### (研究活動の概要)

脈管生理部では、臓器機能の防御と再生の観点から、微小循環系の機能および形態に関する研究を行っている。また、脳梗塞や心筋梗塞などの血栓性疾患の発症原因に関する研究を行っている。

具体的には、以下の研究テーマの研究を行っている。

- 1) 脳組織における血管の新生、ネットワーク形成およびリモデリングに関する生体顕微鏡観察分析
- 2) 微小血管内皮層の血流異常に関する粒子画像速度法(PIV)を用いたナノレオロジー分析
- 3) 高ホモシステイン血症における小胞体ストレス応答に関する研究
- 4) 血小板凝集における血漿因子の役割に関する研究

### (2002年の主な研究成果)

「血管新生ナイロンメッシュ法」により、血管成長因子を用いてマウス脳皮質に新生血管を形成させ、アセチルコリンに対する血管反応性などを調べた。PDGFによって新生した血管は、アセチルコリンに対して拡張反応を示すが、bFGFによって新生した血管は、アセチルコリンに対して拡張反応を示さないことが判明した。新生した血管による組織循環調節を考える際は、成長因子によって血管反応性などが異なることを考慮する必要がある。

空気注入法を用いて脳空気塞栓モデルを作成し、脳虚血と再灌流の動態を生体顕微鏡により直接観察した。空気塞栓によって脳細動脈は著しく拡張し、空気塞栓が離脱したのに続いておこる再灌流時に反応性充血が見られること、血液-空気界面で働く表面張力が重要な働きをしていることを明らかにした。

生体顕微鏡に高速度デジタルカメラを装着し、微小血管系での赤血球の速度分布の動的変化を粒子画像速度法(PIV: Particle Image Velocimetry)を用いて、数100nmの空間分解能で計測する方法を開発した。血管壁(内皮細胞)にはたらくずり速度(応力)を直接計測することが可能となり、ラット腸間膜の細動脈分岐部では従来の推定値よりも数倍大きなずり速度であることが判った。これにより局所的なずり応力分布と内皮細胞機能との関連の解明が期待される。

先天性の血栓性血小板減少性紫斑病を示す2家系の遺伝子解析を行い、ADAMTS13遺伝子に3種類の原因変異を同定した。また、ADAMTS13の活性低下を伴う高頻度多型を発見した。

小胞体ストレスで発現誘導される蛋白質 Herp が、アルツハイマー病の原因となるアミロイド蛋白質の産生を亢進する能力をもつことを明らかにした。

DNA マイクロアレイ技術を利用し、循環器疾患に関連する遺伝子発現変化を解

析した。PTCA 後再狭窄を軽減する蛋白質 TFPI によってある種の転写因子が発現誘導されることや、グルコースによって時計遺伝子の発現が影響を受けることが明らかになった。

( 2 0 0 2 年の知的財産申請・取得状況 )

- 1) 宮田敏行・小亀浩市・松本雅則・藤村吉博・河野雄平：2002 年 4 月 12 日国内特許出願：血栓形成傾向素因の検査方法
- 2) 宮田敏行・小亀浩市：2002 年 10 月 18 日国際特許出願：フォンビルブランド因子切断酵素 VWF-CP の特異的基質および活性測定法

## 研究業績 ( 欧文 )

### 【原著】

- 1) Hirota T , Okano T , Kokame K , Shirohani-Ikejima H , Miyata T , Fukada Y : Glucose down-regulates Per1 and Per2 mRNA levels and induces circadian gene expression in cultured Rat-1 fibroblasts . *J Biol Chem* , 277 : 44244-44251 , 2002 .
- 2) Iwai N , Katsuya T , Mannami T , Higaki J , Ogihara T , Kokame K , Ogata J , Baba S : Association between SAH , an acyl-CoA synthetase gene , and hypertriglyceridemia , obesity , and hypertension . *Circulation* , 105 : 41-47 , 2002 .
- 3) Jariyapongskul A , Patumraj S , Yamaguchi S , Niimi H : The effect on long-term supplementation of vitamin C on leukocyte adhesion to the cerebral endothelium in STZ-induced diabetic rats . *Clin Hemorehol Microcirc* , 27 : 67-76 , 2002 .
- 4) Kokame K , Matsumoto M , Soejima S , Yagi H , Ishizashi H , Funato M , Tamai H , Konno M , Kamide K , Kawano Y , Miyata T , Fujimura Y : Mutations and common polymorphisms in ADAMTS13 gene responsible for von Willebrand factor-cleaving protease activity . *Proc Natl Acad Sci USA* , 99 : 11902-11907 , 2002 .
- 5) Komai Y , Niimi H : Chronic effect of retrograde flow on microvasculature in a rat pelvic limb . *Microcirculation Annual* , 18 : 37-38 , 2002 .
- 6) Minamiyama M , Yamamoto A , Nakano A : Accuracy of red blood cell velocity measurement with fluorescent markers using an intra-vital video microscope – Influence of hemoglobin absorption in microvessels . *Microcirculation Annual* , 18 : 5-6 , 2002 .
- 7) Nageswari K , Yamaguchi S , Yamakawa T , Niimi H : Quantitative assessment of cerebral neocapillary network and its remodeling in mice using intravital fluorescence videomicroscopy . *Angiogenesis* , 5 : 99-105 , 2002 .
- 8) Nakano A , Minamiyama M , Niimi H : Measurement of red cell velocity profile and wall shear-rate at arteriolar bifurcation using high-speed videomicroscopic particle image velocimetry . *Microcirculation Annual* , 18 : 125-126 , 2002 .
- 9) Ohnishi Y , Hu Q-H , Yamaguchi S , Kuro M , Niimi H : Cerebral microcirculatory changes in rat with a cardiopulmonary bypass using fluorescence videomicroscopy . *Clin Hemorehol Microcirc* , 26 : 15-26 , 2002 .

- 10) Sai X , Kawamura Y , Kokame K , Yamaguchi H , Shiraishi H , Suzuki R , Suzuki T , Kawaichi M , Miyata T , Kitamura T , Strooper BD , Yanagisawa K , Komano H : Endoplasmic reticulum stress-inducible protein , Herp , enhances presenilin-mediated generation of amyloid beta-protein . J Biol Chem , 277 : 12915-12920 , 2002 .
- 11) Shirotani-Ikejima H , Kokame K , Hamuro T , Bu G , Kato H , Miyata T : Tissue factor pathway inhibitor induces expression of JUNB and GADD45B mRNAs . Biochem Biophys Res Commun , 299 : 847-852 , 2002 .
- 12) Yamaguchi S , Yamakawa T , Niimi H : Cerebral microcirculatory changes to air embolism-reperfusion in cat cerebral arterioles : a fluorescence videomicroscopic study . Microcirculation Annual , 18 : 81-82 , 2002 .

#### 研究業績（和文）

##### 【総説】

- 1) 池島(城谷)裕子・小亀浩市・宮田敏行：DNAチップによる遺伝子発現の解析．血小板血栓形成の分子機構 関西血栓フォーラム編著 ,アイプリコム:387-392 , 2002 .
- 2) 小亀浩市:高ホモシステイン血症と小胞体ストレス応答 .日本血栓止血学会誌 , 13 : 17-25 , 2002 .

## 循環分子生理部

### (研究活動の概要)

循環分子生理部には、筋制御研究室及び収縮蛋白研究室があり、血液循環を可能にする心臓拍動と血管緊張の維持に主要な役割を担う心筋および血管筋細胞の収縮・弛緩の制御とその病態を研究している。心・血管筋細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{H}^+$  および  $\text{Na}^+$  濃度は、心臓拍動および血管の収縮機能の基本調節因子であり、これらイオンの調節異常が、心臓収縮異常、心肥大・心不全、心筋梗塞、不整脈、高血圧症などの病態を引き起こすことはよく知られている。循環分子生理部では、これらのイオンの主な調節系である細胞膜カチオン交換輸送体分子の構造・機能相関の研究、輸送系と種々の細胞内情報伝達系との相互作用の研究、生体組織レベルの機能におけるこれら輸送系の生理的、病態的役割を明らかにする研究、またこれらの輸送系を標的とする病態治療薬の開発研究などを行っている。さらに難病であるヒト拡張型心筋症の病因・病態の解明と治療法を開発を目指して、細胞骨格蛋白質であるジストロフィン結合蛋白質複合体の機能異常により起こる心筋と骨格筋の細胞変性（形質転換、細胞死）の発症と病態進行の分子機序を明らかにする研究を行っている。

具体的な研究テーマは以下のものである。

- 1) 心・血管細胞イオン代謝の機序および細胞生理、病態における役割の解明と病態治療薬の開発
- 2) 細胞骨格蛋白質異常に基づく心筋症発症の分子機序と病態治療方法の研究

### (2002年の主な研究成果)

心臓に発現する1型  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換輸送体 (NHE1) と calcineurin 様タンパク質 (CHP) の分子レベルでの相互作用を詳しく解析し、この蛋白質が NHE1 のイオン輸送機能の発現に不可欠の因子であることを発見した。さらに、別のアイソフォーム CHP2 は癌細胞特異的に発現し、癌細胞の異常に高い細胞内 pH の原因になることを発見した。一方、細胞膜  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交換輸送系に関しては、心不全心筋細胞において活性化することが知られている calcineurin を、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交換体の細胞内調節因子として単離・同定した。また、ラット新生児より調整した肥大心筋細胞において、calcineurin が  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交換体の活性を阻害することを示し、心不全発症に  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交換体の活性阻害が大きく関わるという実験的証拠を得た。また、NCX1 ノックアウトマウスを用いて、腎臓の虚血後再かん流障害に NCX1 を介する  $\text{Ca}^{2+}$  過剰負荷が関与することが示唆された。

細胞骨格蛋白質サルコグリカンを遺伝的に欠失し心筋症および筋ジストロフィーを自然発症する B1014.6 ハムスター筋細胞では、 $\text{Ca}^{2+}$  透過性を示し且つ伸展刺激により活性化される非特異性カチオンチャネルが活性化状態にあり、細胞外からの  $\text{Ca}^{2+}$  流入速度が有意に増大していることを明らかにし、チャネル候補遺伝子の1つを心筋から同定した。このチャネル異常に起因する  $\text{Ca}^{2+}$  流入がこの動物の心筋症および筋ジストロフィー症を引き起こす可能性が強く示唆された。

## 研究業績（欧文）

### 【原著】

- 1) Matsumura Y , Yamashita J , Kita S , Iwamoto T , Ogata M , Takaoka M , Wakimoto M , Shigekawa M , Komuro I : Pathophysiological roles of  $\text{Ca}^{2+}$  overload via the  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchanger and endothelin-1 overproduction in ischaemia/reperfusion-induced acute renal failure . Clin Sci (Lond) , 103 : Suppl . 48 , 389S-392S , 2002 .
- 2) Pang T , Wakabayashi S , Shigekawa M : Expression of Calcineurin B Homologous Protein 2 Protects Serum Deprivation-Induced Cell Death by Serum-Independent Activation of  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger . J Biol Chem , 277 : 43771-43777 , 2002 .
- 3) Saeki K , Obi I , Ogiku N , Shigekawa M , Imanaga T , Matsumoto T : Cardioprotective effects of 9-hydroxyellipticine on ischemia and reperfusion in isolated rat heart . Jpn J Pharmacol , 89 : 21-28 , 2002 .
- 4) Saeki K , Obi I , Ogiku N , Shigekawa M , Imagawa T , Matsumoto T : Doxorubicin directly binds to the cardiac-type ryanodine receptor . Life Sci , 70 : 2377-2389 , 2002 .
- 5) Watanabe Y , Iwamoto T , Shigekawa M , Kimura J : Inhibitory effect of aprindine on  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchange current in guinea-pig cardiac ventricular myocytes . Br J Pharmacol , 136 : 361-366 , 2002 .

### 【著書】

- 1) Shigekawa M , Iwamoto T , Uehara A , Kita S : Probing Ion Binding Sites in the  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  Exchanger . Cellular and Molecular Physiology of Sodium-Calcium Exchange , (Annals of the New York Academy of Sciences , 976) , New York Academy of Sciences : 19-30 , 2002

## 研究業績（和文）

### 【総説】

- 1) 若林繁夫 , 厩 天翔 , 重川宗一 :  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交換輸送体の構造と機能 活性に必須な因子としての CHP . 心臓 , 34 : 333-340 , 2002 .

## 疫 学 部

### ( 研究活動の概要 )

- 1 ) ゲノム疫学的手法による循環器疾患の素因遺伝子の探求及び、素因遺伝子に基づくオーダーメイド治療の確立
- 2 ) 高血圧・虚血性心疾患を中心とした病態解析
- 3 ) 病因情報システムや、疾患解析のための情報・検体の集積分配ネットワーク・システムの開発・運営
- 4 ) 心臓の電気生理学的現象の数学的手法を用いた解析

### ( 2 0 0 2 年の主な研究成果 )

- C型ナトリウム利尿ペプチド遺伝子、アミロライド感受性ナトリウムチャンネル・アルファ遺伝子、ALDH2 遺伝子と高血圧の関連を調べた。
- GP6 遺伝子、ALDH2 遺伝子、ABCA1 遺伝子と心筋梗塞の関連を調べた。
- 高血圧ラットにおける遺伝子発現レベルを、microarray cDNA chip を用いて解析し、高血圧に関連する遺伝子の同定を試みた。
- 心不全患者心筋での遺伝子発現様式を microarray cDNA chip を用いて検討した。心不全患者で特異的に上昇の見られた約 200 の遺伝子のうちから創薬や診断に有用となる可能性の高い物を選別し、抗体、遺伝子改変マウスの作成等によりその機能解析をすすめている。
- 不整脈源性右室心筋変性症のマウスモデルを発見し、クローン化した。さらにこのマウスの原因遺伝子を約 600 匹のマウス交配によるゲノム解析により同定した。原因遺伝子であった変異蛋白はその発現により心筋変性をきたすことが証明された。
- 日本における家族性遺伝性疾患解析のための情報・検体の集積分配ネットワークを運用中で、現在、169 名の患者と 664 検体がデータベースに登録され、胎児を中心とした遺伝子解析に利用されている。
- 心拍数変動をフラクタル解析の手法を用いて解析し、胎児・新生児ともに心拍変動は健常成人がマルチフラクタルであるのに対してモノフラクタルという結果を示した。このフラクタル性を表すパラメータの変化と児の病態との関連を解析中である。

研究業績 ( 欧文 )

【原著】

- 1) Iwai N , Baba S , Mannami T , Ogihara T , Ogata J : Association of a Sodium Channel  $\alpha$  Subunit Promoter Variant with Blood Pressure . J Am Soc Nephrol , 13 : 80-85 , 2002
- 2) Iwai N , Katsuya T , Mannami T , Higashi J , Ogihara T , Kokame K , Ogata J , Baba S : Association Between SAH ,an Acyl-CoA Synthetase Gene ,and Hypertriglyceridemia , Obesity , and Hypertension . Circulation , 105 : 41-47 , 2002
- 3) Mizutani K , Sugimoto k , Okuda T , Katsuya T , Miyata T , Tanabe T , Higashi J , Ogihara T , Yamori Y , Tsujita Y , Tago N ,Iwai N : Kynureninase Is a Novel Candidate Gene for Hypertension in spontaneously Hypertensive Rats .Hypertens Res ,25:135-140 , 2002
- 4) Okuda T , Sumiya T , Mizutani K , Tago N , Miyata T , Tanabe T , Kato H , Katsuya T , Higashi J , Ogihara T , Tsujita Y , Iwai N : Analyses of Differential Gene Expression in Genetic Hypertensive Rats by Microarray . Hypertens Res , 25 : 249-255 , 2002
- 5) Okuda T , Sumiya T , Iwai N , Miyata T : Difference of gene expression profiles in spontaneous hypertensive rats and Wistar-Kyoto rats from two sources . Biochem Biophys Res Commun , 296 : 537-543 , 2002
- 6) Okuda T , Fujioka Y , Kamide K , kawano Y , Goto Y , Yoshimasa Y , Tomoike H , Iwai N , Hanai S , Miyata T : Verification of 525 coding SNPs in 179 hypertension candidate genes in the Japanese population : identification of 159 SNPs in 93 genes . J Hum Genet , 47 : 387-394 , 2002
- 7) Ono K , Mannami T , Baba S , Tomoike H , Suga S , Iwai N : A Single-Nucleotide Polymorphism in C-Type Natriuretic Peptide Gene May Be Associated with Hypertension . Hypertens Res , 25 : 727-730 , 2002
- 8) Sanada S , Node K , Asanuma H , Ogita H , Takashima S , Minamino T , Asakura M , Liao Y , Ogai A , Kim J , Hori M , Kitakaze M : Opening of the Adenosine Triphosphate-Sensitive Potassium Channel Attenuates Cardiac Remodeling Induced by Long-Term Inhibition of Nitric Oxide Synthesis J Am Coll Cardiol ,40:991-997 ,2002 .
- 9) Takagi S , Iwai N , Miyazaki S , Nonogi H , Goto Y : Relationship between ABCA1 Genetic Variation and HDL Cholesterol Level in Subjects with Ischemic Heart Diseases in Japanese . Thromb Haemost , 88 : 369-370 , 2002

- 10) Takagi S ,Iwai N ,Yamauchi R ,Kojima S ,Yasuno S ,Baba T ,Terashima M ,Tsutsumi Y ,Suzuki S ,Morii I ,Hanai S ,Ono K ,Baba S ,Tomoike H ,Kawamura A ,Miyazaki S ,Nonogi H ,Goto Y : Aldehyde Dehydrogenase 2 Gene Is a Risk Factor for Myocardial Infarction in Japanese Men . Hypertens Res , 25 : 677-681 , 2002
  
- 11) Takagi S ,Iwai N ,Baba S ,Mannami T ,Ono K ,Tanaka C ,Miyata T ,Miyazaki S , Nonogi H , Goto Y : A GPVI polymorphism is a risk factor for myocardial infarction in Japanese . Atherosclerosis , 165 : 397-398 , 2002
  
- 12) Tamaki S , Nakamura Y , Tsujita Y , Nozaki A , Amamoto K , Kadowaki T , Kita Y , Okamura T , Iwai N , Kinoshita M , Ueshima H : Polymorphism of the Angiotensin Converting Enzyme Gene and Blood Pressure in a Japanese General Population (the Shigaraki Study) . Hypertens Res , 25 : 843-848 , 2002

#### 研究業績（和文）

##### 【原著】

- 1) 中村 亨、堀尾裕幸、宮下進、千葉喜英、佐藤俊輔：心拍変動のマルチフラクタル解析 —胎児・新生児心拍変動への適用—、信学技報、102,387:1-4,2002 .
  
- 2) 堀尾裕幸、種村光代、川俣和弥、千葉喜英、名取道也、鈴森 薫：家族性遺伝性疾患解析のためのデータベース —患者情報から検体保存および DNA 解析結果まで—、医療情報学 21,6:383-395,2002 .

#### 研究業績（和文）

##### 【総説】

- 1) 岩井直温：高血圧の遺伝的素因の解明 .循環器病研究の進歩 XXIII No1:72-78 , 2002

## 循環動態機能部

### (研究活動の概要)

循環動態機能部の研究基本理念は統合的な枠組みによる循環器系の生理的・病態生理的な機能の解明である。生体システムは統合された状態ほど複雑であるために、要素還元的な枠組みでは評価し得ない重要な特性があるものと考えている。要素還元的な枠組みと、統合的な枠組みは生命科学の研究を推進するために相補的な役割を果たすと考えている。

従来、生体のような複雑系の機能を解析する枠組みは生理学にはなかった。そこで私たちは近年急速に進歩したシステム同定工学や制御工学などの複雑系を取り扱う数学的な枠組みを積極的に導入し、生理・病態生理現象の解析に用いている。この枠組みで研究を推進するためには、特殊な実験装置やソフトウェアが必要になる。幸いにも、私たちの研究グループは特殊な電子装置の設計制作、複雑なソフトウェアの設計制作が独自に行える工学的な基盤技術を有しており、特殊な装置は全てグループ内で制作している。これらの理工学的な基盤技術と統合生理学的な考え方、さらにスタッフの多くが循環器内科の専門医であるという臨床的な視点に基づき、必要性・緊急性を考慮しながら研究課題が設定されている。

主要な研究課題は以下のとおりである。

- 1) 心臓・血管系の力学の研究：循環器系を構成する心臓や血管系の統合的な機能の正確な評価により、病態の正確な解明や新しい診断・治療法開発のための研究を行っている。
- 2) 循環系の神経性・体液性の制御：循環器疾患では心臓や血管系自体の異常に加え、これらの恒常性を維持する機構にも破綻をきたしている。このような病態を理解するために、循環制御系がどのような原理で心臓や血管系を制御しているのかを解明する研究を行っている。この結果をもとに循環器疾患の新しい診断・治療法の研究を行っている。
- 3) 循環バイオニック医学：自律神経系と双方向性に情報伝達をすることで、生体の制御をうけ生体と整合性をもって動作する究極の人工臓器や、生体制御系のマイクロプロセッサによる機能置換装置を開発し、生体を越えた新しい治療法として臨床応用するための研究を行っている。
- 4) 宇宙医学：循環器系の無重力、再重力への適応機構を理解し、適応の破綻を克服するための研究を行っている。
- 5) 小動物における循環動態・循環調節機構の評価法の開発：ポストゲノム時代の遺伝子 - 機能関連の研究に不可欠な小動物(マウス)での循環動態・循環調節機構評価法の開発を行っている。
- 6) 臨床に直結した研究：国立循環器病センターは National Center としての特殊性ゆえに多くの重症心不全患者、特殊な不整脈患者を診療している。この特徴を最大限に生かし、循環器疾患の診断、病態、治療に密接に関連した研究を行っている。

- 7) 自動最適治療に向けた研究:要素還元的な研究を計算機上で統合した治療戦略モデルを用い、センサなどで得られた情報をもとに最適治療を自動的に決定し治療装置を制御する、全く新しい治療体系の構築をめざしている。
- 8) 心不全・超音波・遺伝子をキーワードとして、心不全の新規治療法の開発・超音波の心臓病治療への応用・遺伝子多型に基づくオーダーメイド医療の開拓を行っている。具体的には以下のテーマの研究を行っている。心筋症・心不全に対する増殖因子治療の研究(内科心臓血管部門との共同研究) 疾患感受性遺伝子・薬剤反応性遺伝子多型の病態生理学的意義の研究(内科心臓血管部門・国立医薬品食品衛生研究所との共同研究) 超音波の循環器疾患治療への応用の研究
- 9) 脳血管障害患者に対する再生医療的手法を用いた新しい治療法の確立をめざしている。
- 10) 生体ガス成分の高感度分析法により 呼気ガス質量分析診断法の開発と臨床応用 生体微量試料用小型昇温脱離ガス発生装置の開発と応用に関する研究を行った。
- 11) 肺高血圧症動物モデルにおける病態生理の検討のため 長期間歇的低酸素暴露による心拍血圧応答の解析 慢性低酸素・モノクロタリン肺高血圧症における細胞内情報伝達物質の検討を行った。

#### ( 2 0 0 2 年の主な研究成果 )

心機能や後負荷に依存しない前負荷指標、静脈還流平面の概念を確立した。個体間で平面の傾きのばらつきは少なく、前負荷の増減によってこの平面はほぼ平行移動した。また左右の心拍出量曲線は対数関数で表されそのスケーラのみが変化することが明かになった。一点の左房圧、右房圧、心拍出量の測定から静脈還流平面と心拍出量曲線が精度よく決定できることが示された。

ドブタミンやニトロプルシドなど循環器作動薬の効果を上記の枠組みを用いて再評価した。ドブタミンでは強心効果に加えて無負荷血液量を動員するが、血管抵抗はむしろ減少すること、ニトロプルシドは低容量では血管抵抗の低下はみられず作用はニトログリセリン同様負荷血液量の減少であることが明らかとなった。

迷走神経による心拍数調節は交感神経刺激下で増幅されるが、ノルエピネフリン投与下ではむしろ減弱した。減弱効果は主として 作用により起こることを示した。

動脈圧受容器反射の動特性に外因性に投与したアンギオテンシンは影響しなかった。心肺圧受容器への入力を模擬したフェニルビグアニド投与下では中枢弓はゲインが約 1/2 に低下し、末梢弓には有意な変化は見られなかった。

心筋マイクロダイアリシスを用いて虚血プレコンディショニングによって虚血心筋におけるアセチルコリン濃度の上昇が増強することが判明した。また、迷走神経の電気刺激に対するアセチルコリンの放出は、虚血再灌流後 1 時間においても持続的に障害されていることが判明した。

脊髄刺激により血圧の制御が可能であり、圧反射失調ネコでも起立時の血圧の安定化を行うことができることを示した。理論的解析に比しゲインを大きく設定する必要があった。

迷走神経刺激によって心筋梗塞急性期の致死的不整脈および死亡を抑制することができた。この結果は、ラットが心筋梗塞発症が麻酔下であるか覚醒下であるかにかかわらず生じた。

迷走神経刺激による「脳を超える」バイオニック心不全治療で重症心筋梗塞慢性期の心室リモデリング、心機能の低下を抑制することができた。さらに本治療法は慢性心不全ラットの死亡率を激減させた。

再生型神経電極を開発し、再生神経で伝導した誘発電位が電極より記録された。また電極の刺激により心拍数抑制、血圧低下などの生体応答を惹起することができた。また光凝固性の導電性（ゼラチン）および非導電性（ワセリン）の生体適合材料の組み合わせにより電極を開発した。

外部較正不要なコンダクタンス容積測定とブルートゥース（周波数拡散）無線通信を用い、慢性覚醒小動物で心室圧容積ループの長期計測が可能な装置を開発した。また遠隔実験システムも開発し、宇宙空間における無重力および地上帰還後の再重力の循環調節系に与える影響を研究するのに最適な計測環境を提供した。

運動負荷時の周期性呼吸の有無による心不全予後の予測を試みた。平均 28 ヶ月の予後調査の結果、3年後の心事故発生率は陽性例で 58%、境界例で 32%であったのに対し、陰性群では 8%と著明な差異がみられた。

呼吸換気量、血液 CO<sub>2</sub> 濃度の決定機構を化学受容器反射と換気装置としての肺の性質に分けて定量化する枠組みを構築した。

自動最適制御のための、循環器系モデル化、薬物効果のデータベース構築、モデルにおける最適治療目標の設定、ニューラルネットによる適応制御を開発した。心筋梗塞急性期の左心不全による心拍出量低下と左房圧上昇を短時間で安定して是正する制御プログラムを試作した。

心臓形状とイオンチャンネルに基づく大規模 3 次元の心臓電気現象シミュレータに機械現象・流体现象のシミュレータの統合を行った。心筋の機械的性質は時変の 3 次元超弾性体構成則で定義し、また心筋の線維方向を導入した。ねじれのある心筋の収縮および心室内の血流分布が再現できた。

電位感受性色素による心室全体の電位変化を高い時間空間分解能で記録する装置を開発した。特に心臓を収縮したまま観察するためのモーショントラッキング法とレシオメトリーの開発をほぼ完了した。

心室壁内の活動電位持続時間のばらつきをさらに精度良く定量化するために上述の光マッピング法を用い、Burgada 症候群の動物モデル心において致死的不整脈発生の機序を検討した。

交感神経刺激開始直後に一過性に心筋活動電位が延長したのち短縮することを明らかにした。これらの変化は遮断薬や迷走神経刺激で抑制された。またフェノール除神経モデルで活動電位延長および短縮の時相に催不整脈性が増加することを明らかにした。

超小型酸素センサ・Na イオンセンサ・カテコールアミンセンサの開発を行い、これらを統合した超小型複合センサカテーテルを試作した。また周波数拡散通信を用いた高容量高信頼度の無線通信方法を開発した。複数のポンプを一元的に管理し薬物の自動認識を行うポンプシステムの開発も行った。

肝細胞増殖因子遺伝子による心筋症モデル動物治療の研究を行った（第29回日本集中治療医学会医師部門最優秀演題賞）。

インスリン様増殖因子による移植待機中心筋症患者の治療が成果をあげている。

ミレニアムゲノムプロジェクトの一環として薬剤反応性遺伝子多型解析が進展した。本遺伝子多型に関し1件特許出願（国立医薬品食品衛生研究所との共同研究）。

脳虚血動物モデルに CD34 陽性細胞（血管内皮前駆細胞を含む）を投与することにより著明に脳血管の再生が促進され、慢性期において明らかに神経機能改善がもたらされた。脳神経系の再構築に脳血管系の再生が大きな役割を果たしていることが示された。

呼気中の低分子微量化合物の測定による嫌氣的代謝閾値の非侵襲的測定法を開発中。また新たに開発した装置を用い微量体液による低分子化合物の高感度分析を可能とした。

間歇的低酸素暴露に対する心拍血圧応答が予想以上に早く起きることが分かった。慢性低酸素・モノクロタリンによる肺高血圧症ラットの肺血管内皮 Ets-1 発現増加と内膜増殖の密接な相関を明らかにした。

## （2002年の知的財産申請・取得状況）

- 1) 中村敏一、宮武邦夫、駒村和雄：1997年9月1日特許出願：拡張型心筋症治療剤（特願平9-252789）
- 2) Toshikazu Nakamura, Kunio Miyatake, Kazuo Komamura：Oct. 14, 1997 米国特許出願：Method of treating dilated cardiomyopathy (6,036,972)
- 3) 砂川賢二：2000年11月13日特許出願：小動物埋設用心室容積および心室圧同時連続測定テレメトリー装置特許（特願2000-345109）
- 4) 砂川賢二：2001年9月20日特許出願：心室容積連続自動測定装置
- 5) 砂川賢二、杉町勝、佐藤隆幸：2002年8月5日国際特許出願：生体調節機能代替を用いた治療用システム並びに該システムに基づく心臓ペースングシステム、血圧調節システム及び心疾患治療用システム（PCT/JP02/07963）
- 6) 砂川賢二、杉町勝、稲垣正司：2002年8月5日国際特許出願：超小型一体化心臓ペースメーカー及び分散心臓ペースングシステム（PCT/JP02/07972）
- 7) 砂川賢二：2002年9月18日国際特許出願：心室容積連続自動測定装置（PCT/JP/09655）
- 8) 澤田純一、小澤正吾、斎藤嘉朗、宮武邦夫、鎌倉史郎、上野和行、駒村和雄：2002年6月19日特許出願：代謝酵素 CYP2C8 の多型を利用した薬物代謝の検査方

法および検査薬、並びに、薬物代謝を改善する化合物のスクリーニング方法（特願 2002-178660）

9) 下内章人、田澤皓、下村紀世志：2002年10月11日特許出願：高感度ガス分析システムおよびそれを用いたガス分析法（特願 2002-298973）

10) 下内章人、溝上員章、野田恵一：2002年8月30日特許出願：微量試料用昇温脱離ガス発生装置（特願 2002-184937）

## 研究業績 ( 欧文 )

### 【原著】

- 1) Aiba T ,Kurita T ,Taguchi A ,Shimizu W ,Suyama K ,Aihara N ,Kamakura S : Long-term efficacy of empirical chronic amiodarone therapy in patients with sustained ventricular tachyarrhythmia and structural heart disease . *Circ J* , 66 : 367-371 , 2002 .
- 2) Fu Q , Vinogradova OL , Kamiya A , Michikami D , Cui J , Niimi Y , Iwase S , Mano T : Effects of simulated microgravity on leg venous compliance in orthostatic intolerance . *Aviakosm Ekolog Med* , 36 : 46-50 , 2002 .
- 3) Fu Q ,Iwase S ,Niimi Y ,Kamiya A ,Michikami D ,Mano T ,Suzumura A : Age-related influences of leg vein filling and emptying on blood volume redistribution and sympathetic reflex during lower body negative pressure in humans . *Jpn J Physiol* , 52 : 77-84 , 2002 .
- 4) Fu Q ,Iwase S ,Niimi Y ,Kamiya A ,Michikami D ,Mano T ,Suzumura A : Age-related changes in vasomotor reflex control of calf venous capacitance response to lower body negative pressure in humans . *Jpn J Physiol* , 52 : 69-76 , 2002 .
- 5) Itoda M ,Saito Y ,Komamura K ,Ueno K ,Kamakura S ,Ozawa S ,Sawada J : Twelve novel single nucleotide polymorphisms in ABCB1/MDR1 . among Japanese patients with ventricular tachycardia who were administered amiodarone . *Drug Metabol Pharmacokin* , 17 : 566-571 , 2002 .
- 6) Iwase S , Cui J , Wallin BG , Kamiya A , Mano T : Effects of increased ambient temperature on skin sympathetic nerve activity and core temperature in humans . *Neurosci Lett* , 327 : 37-40 , 2002 .
- 7) Iwase S , Mano T , Kamiya A , Niimi Y , Fu Q , Suzumura A : Syncope attack alters the burst properties of muscle sympathetic nerve activity in humans . *Auton Neurosci* , 95 : 141-145 , 2002 .
- 8) Kanzaki H , Nakatani S , Kawada T , Yamagishi M , Sunagawa K , Miyatake K : Right ventricular  $dP/dt/P(\max)$  , not  $dP/dt(\max)$  , noninvasively derived from tricuspid regurgitation velocity is a useful index of right ventricular contractility . *J Am Soc Echocardiogr* , 15 : 136-142 , 2002 .
- 9) Kawada T , Yamazaki T , Akiyama T , Mori H , Uemura K , Miyamoto T , Sugimachi M , Sunagawa K : Disruption of vagal efferent axon and nerve terminal function in the postischemic myocardium . *Am J Physiol Heart Circ Physiol* , 283 : H2687-2691 , 2002 .

- 10) Kawada T , Nakayama Y , Zheng C , Ohya S , Okuda K , Sunagawa K : A novel photocurable insulator material for autonomic nerve activity recording . *Biomaterials* , 23 : 3169-3174 , 2002 .
- 11) Kawada T , Shishido T , Inagaki M , Zheng C , Yanagiya Y , Uemura K , Sugimachi M , Sunagawa K : Estimation of baroreflex gain using a baroreflex equilibrium diagram . *Jpn J physiol* , 52 : 21-29 , 2002 .
- 12) Kawada T , Yamazaki T , Akiyama T , Mori H , Inagaki M , Shishido T , Takaki H , Sugimachi M , Sunagawa K : Effects of brief ischaemia on myocardial acetylcholine and noradrenaline levels in anaesthetized cats . *Auton Neurosci* , 95 : 37-42 , 2002 .
- 13) Kawada T , Zheng C , Yanagiya Y , Uemura K , Miyamoto T , Inagaki M , Shishido T , Sugimachi M , Sunagawa K : High-cut characteristics of the baroreflex neural arc preserve baroreflex gain against pulsatile pressure . *Am J Physiol Heart Circ Physiol* , 282 : H1149-H1156 , 2002 .
- 14) Kitagawa H , Yamazaki T , Akiyama T , Yahagi N , Kawada T , Mori H , Sunagawa K : Modulatory effects of ketamine on catecholamine efflux from in vivo cardiac sympathetic nerve endings in cats . *Neurosci Lett* , 324 : 232-236 , 2002 .
- 15) Komamura K , Miyatake K : Transthoracic Doppler flow images detect cardiac angiosarcoma earlier than other imaging modalities . *Heart* , 87 : 28 , 2002 .
- 16) Koyano S , Kurose K , Ozawa S , Saeki M , Nakajima Y , Hasegawa R , Komamura K , Ueno K , Kamakura S , Nakajima T , Saito H , Kimura H , Goto Y , Saitoh O , Katoh M , Ohnuma T , Kawai M , Sugai K , Ohtsuki T , Suzuki C , Minami N , Saito Y , Sawada J : Eleven novel single nucleotide polymorphisms in the NR1I2 (PXR) gene , four of which induce non-synonymous amino acid alterations . *Drug Metabol Pharmacokin* , 17 : 561-565 , 2002 .
- 17) Michikami D , Kamiya A , Fu Q , Niimi Y , Iwase S , Mano T , Suzumura A : Forearm elevation augments sympathetic activation during handgrip exercise in humans . *Clin Sci* , 103 : 295-301 , 2002 .
- 18) Morita S , Asou T , Kuboyama I , Harasawa Y , Sunagawa K , Yasui H : Inelastic vascular prosthesis for proximal aorta increases pulsatile arterial load and causes left ventricular hypertrophy in dogs . *J Thorac Cardiovasc Surg* , 124 : 768-774 , 2002 .

- 19) Noda T ,Takaki H ,Kurita T ,Suyama K ,Nagaya N ,Taguchi A ,Aihara N ,Kamakura S , Sunagawa K , Nakamura K , Ohe T , Horie M , Napolitano C , Towbin JA , Priori SG , Shimizu W : Gene-specific response of dynamic ventricular repolarization to sympathetic stimulation in LQT1 , LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome . *Eur Heart J* , 23 : 975-983 , 2002 .
- 20) Otsuka Y ,Nakatani S ,Fukuchi K ,Yasumura Y ,Komamura K ,Yamagishi M ,Shimotsu Y ,Miyatake K ,Ishida Y : Clinical significance of iodine-123-15-(p-iodophenyl)-3-R , S-methylpentadecanoic acid myocardial scintigraphy in patients with aortic valve disease . *Circ J* , 66 : 41-6 , 2002 .
- 21) Sasaki T , Kubo T , Miyamoto T , Komamura K , Honda K , Masuyama T , Miyatake K : Left atrial function preserves pulmonary circulatory pressure during pacing-tachycardia and contributes to exercise capacity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in sinus rhythm ,whose exercise is limited by dyspnea .*Circ J* , 66 : 937-42 , 2002 .
- 22) Sasaki T , Watanabe M , Hoshi T , Yamamoto S , Nukata M , Taguchi A , Nagai H , Matsumoto M : Association of plasma homocysteine concentration with atherosclerotic carotid plaques and lacnar infarction . *Stroke* , 33 : 1493-1496 , 2002
- 23) Sato T , Kawada T , Sugimachi M , Sunagawa K : Bionic technology revitalizes native baroreflex function in rats with baroreflex failure . *Circulation* , 106 : 730-734 , 2002 .
- 24) Shimizu W , Tanabe Y , Aiba T , Inagaki M , Kurita T , Suyama K , Nagaya N , Taguchi A , Aihara N , Sunagawa K , Nakamura K , Ohe T , Towbin JA , Priori SG , Kamakura S : Differential effects of beta-blockade on dispersion of repolarization in the absence and presence of sympathetic stimulation between the LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome . *J Am Coll Cardiol* , 39 : 1984-1991 , 2002 .
- 25) Soyama A , Saito Y , Komamura K , Ueno K , Kamakura S , Ozawa S , Sawada J : Five novel single nucleotide polymorphisms in the CYP2C8 gene ,one of which induces a frame-shift . *Drug Metabol Pharmacokin* , 17 : 374-377 , 2002 .
- 26) Soyama A , Saito Y , Komamura K , Ueno K , Kamakura S , Ozawa S , Sawada J : Novel single nucleotide polymorphisms in the CYP2D6 gene associate with CYP2D6\*2 and/or CYP2D6\*10 alleles . *Drug Metabol Pharmacokin* , 17 : 475-478 , 2002 .
- 27) Takemura K , Yasumura Y , Hirooka K , Hanatani A , Nakatani S , Komamura K , Yamagishi M , Miyatake K : Low-dose amiodarone for patients with advanced heart failure who are intolerant of beta-blockers . *Circ J* , 66 : 441-4 , 2003 .

- 28) Todo K , Watanabe M , Fukunaga F , Araki K , Yamamoto S , Rai M , Hoshi T , Nukata M , Taguchi A , Kinoshita N : Imaging of distal internal carotid artery by ultrasonography with a 3.5-MHz convex probe . Stroke , 33 : 1792-1794 , 2002
- 29) Uemura K , Sugimachi M , Shishido T , Kawada T , Inagaki M , Zheng C , Sato T , Sunagawa K : Convenient automated conductance volumetric system . Jpn J Physiol , 52 : 497-503 , 2002
- 30) Ueno K , Tamamura A , Matsumoto K , Komamura K , Kamakura S , Miyatake K , Shibakawa M : Evaluation of mexiletine clearance in a Japanese population . Ann . Pharmacother , 36 : 241-245 , 2002 .
- 31) Uchida I , Takaki H , Kobayashi Y , Okano Y , Satoh T , Matsubara T , Goto Y : O<sub>2</sub> extraction determines training effect after cardiac rehabilitation in myocardial infarction . Circ J , 66 : 891-896 , 2002 .
- 32) Yamamoto Y , Hidaka I , Iso-o N , Komai A , Soma R , Kwak S : Noise-induced compensation for postural hypotension in primary autonomic failure . Brain Res , 945 : 71-78 , 2002 .
- 33) Yamamoto Y , Hidaka I , Nozaki D , Iso-o N , Soma R , Kwak S : Noise-induced sensitization of human brain . Physica A , 314 : 53-60 , 2002 .
- 34) Yonezawa E , Matsumoto K , Ueno K , Tachibana M , Hashimoto H , Komamura K , Kamakura S , Miyatake K , Tanaka K : Lack of interaction between amiodarone and mexiletine in cardiac arrhythmia patients . J Clin Pharmacol , 42 : 342-6 , 2002 .

## 研究業績（和文）

### 【原著】

- 1) 相庭武司, 栗田隆志, 須山和弘, 里見和浩, 田口敦史, 清水渉, 相原直彦, 鎌倉史郎: 心房内の興奮伝播方向により副伝導路の選択的伝導ブロックを生じた顕性WPW症候群の1例. 臨床心臓電気生理, 25 : 155-163, 2002 .
- 2) 相庭武司, 須山和弘, 里見和浩, 中川英一郎, 田口敦史, 清水渉, 栗田隆志, 相原直彦, 鎌倉史郎: Electro-anatomical mappingによりfigure of eight型リエントリーを同定しえた左房起源心房頻拍の1例. 不整脈, 18 : 516-520, 2002 .
- 3) 上村和紀, 杉町勝, 穴戸稔聡, 川田徹, 稲垣正司, 鄭燦, 佐藤隆幸, 砂川賢二: 体内キャリブレーションを要しないコンダクタンス心室容積計測システムの開発. 循環制御, 23 : 269-276, 2002 .

- 4) 加藤隆児, 上野和行, 土下嘉正, 吉村人尋典, 高田充隆, 駒村和雄, 鎌倉史郎, 宮武邦夫, 柴川雅彦: 血清中カルベジロール濃度簡易測定法とその臨床応用. 医療薬学, 28: 9-15, 2002.
- 5) 杉町勝, 砂川賢二, 岡本浩嗣, 外須美夫: 新しいオシロメトリック法アルゴリズムによる心房細動症例での無侵襲自動血圧測定の検討. 麻酔, 51: 1-7, 2002.

**【総説】**

- 1) 相庭武司, 清水渉, 駒村和雄: 不整脈源性右室心筋症-心不全治療、不整脈治療-. 循環器科, 52: 69-76, 2002.
- 2) 相庭武司, 栗田隆志: 致死性不整脈に対する薬物療法と植込み型除細動器の選択-海外とわが国での使用成績の比較-. 医学のあゆみ, 200: 756-761, 2002.
- 3) 相庭武司, 清水渉: 洞調律時の標準 12 誘導心電図からわかること. medicina, 39: 1094-1098, 2002.
- 4) 杉町勝, 砂川賢二: 心疾患自動治療のための血管内超小型統合センサの開発. 医工学治療, 14: 179-182, 2002.
- 5) 砂川賢二: 循環バイオニック医学の展望. 循環制御, 23: 263-268, 2002

## 人工臓器部

### (研究活動の概要)

人工臓器部には 補助循環研究室、人工臓器研究室、医用材料研究室の3つの研究室がある。人工臓器部では循環器系の人工臓器の研究開発と、それらの人工臓器を生体に適用した際の病態生理に関する研究を行っている。主要臓器の機能が低下し、回復の見込みがなくなった患者の予後は極めて不良で、臓器機能を代行する人工臓器の開発が社会的に強く要請されている。自然臓器に匹敵し長期間代行しうる人工臓器を開発するために、さらに斬新な発想と技術が必要とされている。人工臓器部では医学者と工学者が共同で、自然臓器に勝るとも劣らない、あるいは新しい機能を附加した人工臓器の開発と臨床応用を目指して広範囲にわたる活発な研究活動を行っている。

具体的には以下の研究テーマを中心に研究を進めている。

- 1) 電気油圧式全人工心臓の開発
- 2) 空気圧駆動全人工心臓の開発
- 3) 遠心型血液ポンプの開発
- 4) 呼吸循環不全に対する人工臓器による長期心肺補助に関する基礎的臨床的研究
- 5) 人工循環を用いた循環生理、病態生理の解明に関する研究
- 6) 重症心不全患者の救命を目的とした補助人工心臓の開発
- 7) 人工循環装置と再生医療的手法を組み合わせた重症心不全治療法の開発

### (2002年の主な研究成果)

電気油圧式全人工心臓は本来、体内完全埋め込み型を目指したもので、構成部品の性能の向上と手術手技や実験動物の術前術後管理の改良により、慢性動物実験の生存日数の延長に成功した。また、体内完全埋め込みのためのシステム統合を行なった。

長期呼吸循環補助用の心肺補助装置の研究開発のうち、材料表面の抗血栓性処理技術として開発した Toyobo-NCVC CoatingR を施した人工肺 Platinum Cube NCVC の製品化に成功し、体外循環ばかりではなく長期呼吸循環補助装置としても優れた臨床成績を挙げた。

前年に引き続き無拍動流循環が末梢血管に与える変化を形態学的に解析した。従来から研究してきた無拍動流循環生体の機能に関する影響に加えて、構造に与える影響に関する研究を一層前進させた。

## 研究業績(欧文)

### 【原著】

- 1) Mizuno T ,Tsukiya T ,Taenaka Y ,Tatsumi E ,Nishinaka T ,Ohnishi H ,Oshikawa M , Sato K ,Shioya K ,Takewa Y ,Takano H : Ultrastructural Alterations in Red Blood Cell Membranes Exposed to Shear Stress . ASAIO Journal , 48 : 668-670 , 2002 .
- 2) Nishinaka T , Tatsumi E , Taenaka Y , Katagiri N , Ohnishi H , Shioya K , Fukuda T , Oshikawa M , Sato K , Tsukiya T , Homma A , Takewa Y , Takano H , Sato M , Kashiwabara S , Tanaka H , Sakai K , Matsuda T : At Least Thirty-Four Days of Animal Continuous Perfusion by a Newly Developed Extracorporeal Membrane Oxgenation System without Systemic Anticoagulants . Artif Organs , 26 : 548-551 , 2002 .
- 3) Nishinaka T : Change in vasoconstrictive function during prolonged nonpulsatile left heart bypass(letter) . Artif Organs , 26 : 813-815 , 2002 .
- 4) Ohnishi H , Nishinaka T , Tatsumi E , Fukuda T , Oshikawa M , Shioya K , Tsukiya T , Takewa Y , Uesho K , Sato K , Takano H , Itoh T , Taenaka Y : Proliferative changes in the media of the afferent arterioles under prolonged continuous-flow left heart bypass . J Artif Organs , 5 : 204-207 , 2002 .
- 5) Ohnishi H , Itoh T , Nishinaka T , Tatsumi E , Fukuda T , Oshikawa M , Shioya K , Tsukiya T , Takewa Y , Homma A , Uesho K , Sato K , Takano H , Taenaka Y : Morphological Change of the Arterial Systems in the Kidney under Prolonged Continuous Flow Left Heart Bypass . Artif Organs , 26 : 974-979 , 2002 .
- 6) Sato K ,Takewa Y ,Taenaka Y ,Tatsumi E ,Nishinaka T ,Shioya K ,Fukuda T ,Ohnishi H , Oshikawa M , Uesho K , Takano H , Hayashi J : Prostaglandin Synthesis Inhibitor Prevents Hypotension Without Impairing Gut Perfusion During Normothermic Cardiopulmonary Bypass . ASAIO Journal , 48 : 503-507 , 2002 .
- 7) Takewa Y , Taenaka Y , Tatsumi E , Sato K , Ohnishi H , Oshikawa M , Nishinaka T , Takano H : Prostaglandin Synthesis Inhibitor Affects Humoral Conditions and Oxygen Metabolism During Normothermic Cardiopulmonary Bypass . Artificial Organs , 26 : 676-681 , 2002 .
- 8) Tsukiya T , Taenaka Y , Tatsumi E , Takano H : Visualization of flow structure in a centrifugal blood pump impeller . J Artif Organs , 5 : 13-17 , 2002 .
- 9) Tsukiya T , Taenaka Y , Tatsumi E , Takano H : Visualization study of the transient flow in the centrifugal blood pump impeller . ASAIO Journal , 48 : 431-436 , 2002 .

## 研究業績(和文)

### 【原著】

- 1) 片桐伸将, 巽 英介, 西中知博, 妙中義之, 高野久輝, 酒井一成, 松田智昌, 田中秀典, 柏原 進, 佐藤正喜: 血漿漏出を防止する非対称膜構造の中空糸膜を用いた人工肺のガス交換性能の向上と新規開発のヘパリンコーティングが人工肺性能に与える影響の評価. 膜型肺, 25: 47 - 52, 2002 .
- 2) 巽 英介, 片桐伸将, 西中知博, 武輪能明, 妙中義之, 高野久輝, 酒井一成, 松田智昌: 人工肺の充填滅菌保存の可能性に関する検討. 膜型肺, 25: 38 - 44, 2002 .
- 3) 巽 英介, 築谷朋典, 片桐伸将, 武輪能明, 西中知博, 妙中義之, 高野久輝, 酒井一成, 松田智昌, 八名純三, 小西義昭, 佐藤正喜, 田中秀典: 緊急対応性と長期耐久性を有する超小型一体型心肺補助装置の研究開発. 膜型肺, 25: 58 - 64, 2002 .
- 4) 西中知博, 巽 英介, 妙中義之, 片桐伸将, 大西裕幸, 押川満雄, 塩谷恭子, 福田敏秀, 築谷朋典, 本間章彦, 武輪能明, 高野久輝, 佐藤正喜, 柏原 進, 田中秀典, 酒井一成, 松田智昌: 優れた抗血栓性と長期耐久性を有する心肺補助システムの開発. 膜型肺, 25: 53 - 57, 2002 .
- 5) 本間章彦, 巽 英介, 西中知博, 築谷朋典, 武輪能明, 妙中義之, 越地耕二, 福井康裕, 土本勝也, 塚原金二: 国立循環器病センターにおける体内埋め込み型全人工心臓の開発現状. 電気学会研究会資料(リニアドライブ研究会), LD-02: 21-27, 2002 .
- 6) 松田智昌, 酒井一成, 西中知博, 巽 英介, 片桐伸将, 妙中義之, 田中秀典, 柏原 進, 佐藤正喜: 優れた抗血栓性と耐久性を有する Platinum cube NCVC について. 医工学治療, 14: 22 - 24, 2002 .
- 7) 糺屋 睦, 伊藤和之, 小西義昭, 巽 英介, 西中知博, 片桐伸将, 築谷朋典, 武輪能明, 妙中義之, 高野久輝, 酒井一成: CFD 解析を用いた一体型心肺補助装置の溶血改善事例. 膜型肺, 25: 65 - 71, 2002 .
- 8) 李 桓成, 築谷朋典, 本間章彦, 妙中義之, 巽 英介, 高野久輝: 電気油圧式全人工心臓におけるキャピテーション発生に関する研究. 生体医工学, 40: 231-238, 2002 .

### 【総説】

- 1) 巽 英介: 次世代型人工心臓の開発. 化学工業, 12: 42-47, 2002 .

2) 西中知博：人工臓器-最近の進歩- . 人工臓器 , 31 : 71-74 , 2002 .

## 再生医療部（旧実験治療開発部）

### （研究活動の概要）

2002年4月より実験治療開発部は再生医療部に改組され、細胞組織工学研究室 移植外科研究室 移植免疫研究室 及び 機能再生研究室の4つの研究室が設置された。再生医療部は、循環器病領域における臓器移植を含む再生医学を大きな柱とし、基礎実験レベルから臨床に直結した研究を行い、新たな医療技術を開発し、現行の内科的あるいは外科的方法では治療困難な循環器疾患に対する新治療法を開発することを目的としている。再生医学という領域は21世紀の学問といわれ、各分野での活発な研究がなされているところである。高度な機能障害を伴った臓器あるいは組織の機能回復に関して、同種あるいは異種臓器移植、組織移植、新しい外科的治療法、さらには人工材料と生体組織・細胞を用いた治療手段について検討を行っている。また、ヒト免疫応答制御で重要な役割を果たしているHLAに関して種々の解析を行い、免疫応答機構や疾患発症機構、各疾患の発症遺伝子や原因遺伝子について検討を行っている。

具体的には以下のテーマの研究を行っている。

- 1) 同種・異種臓器移植に関する研究
- 2) 組織移植に関する研究
- 3) 新しい外科的治療法に関する研究
- 4) HLA 遺伝子領域の解析に関する研究
- 5) 人工材料と生体組織・細胞を用いた治療手段に関する研究
- 6) 心筋細胞移植療法に関する研究

### （2002年の主な研究成果）

ミニブタを異種移植ドナーとして用いるために、SLA 遺伝子領域の解析直接塩基配列決定法（SBT）によりミニブタの主要組織適合複合体（SLA）遺伝子の塩基配列を決定し、その配列により細胞表面に発現しているSLAクラスII抗原系のアミノ酸配列の決定を行った。

自己の骨髄細胞を含めた各種細胞を用いて心筋分化誘導・血管新生・心機能の解析を、マウス・ラットの梗塞モデル、心筋症モデルにて行った。骨髄細胞と胎児心筋細胞との共培養による心筋分化誘導の研究、さらに、臨床応用を見据え、ブタを用い細胞の採取・処理・細胞移植後の心機能の解析を行った。

胸部臓器移植におけるドナー臓器に関して保存法や、摘出法などの検討を行った。また、心臓移植後における拒絶反応の抑制方法について、動物実験モデルにて検討した。

ミニブタ心臓弁組織からドナー由来細胞を除去した生体スキャフォールドに、レシピエント血管内皮細胞を播種することで、テーラーメイド型組織移植の技術

開発を行った。超高压印加及びマイクロ波照射下での洗浄を組み合わせた新規な脱細胞化手法を開発した。

( 2 0 0 2 年の知的財産申請・取得状況 )

- 1) 辻 隆之、藤里俊哉、西 武郎、温井 満、山田文正、井上俊夫 . 1 9 9 6 年 1 2 月 1 0 日特許出願 . 細胞固定用プレ - ト及び細胞固定用プレ - トへの細胞の固定方法 . 特許公開平 10-165166 .
- 2) 藤里俊哉、辻 隆之、下内章人 . 1998 年 5 月 12 日特許出願 . 一酸化窒素供給装置 . 特許公開平 11-319108 .
- 3) 藤里俊哉、辻 隆之、下内章人 . 1998 年 7 月 15 日特許出願 . 一酸化窒素供給装置 . 特許公開 2000-005316 .
- 4) 藤里俊哉、ローレンス・ローゼンバーグ . 2000 年 3 月特許出願 . A device for cell implantation . PCT/CA 01/00630 . 2000 年カナダ国 .
- 5) 藤里俊哉、岸田晶夫、船本誠一、中谷武嗣、北村惣一郎 . 2002 年 9 月 10 日特許出願 . 超高静水圧印加による移植用生体組織の処理方法 . 特許出願 2002-264470 .
- 6) 藤里俊哉、岸田晶夫、船本誠一、中谷武嗣、北村惣一郎 . 2002 年 12 月 12 日特許出願 . マイクロ波照射による生体組織の処理法 . 特許出願 2002-360094 .

## 研究業績 ( 欧文 )

### 【原著】

- 1) Fukuhara S , Tomita S , Nakatani T , Kishida A , Morisaki T , Yutani C , Kitamura S .  
Comparison of cell labeling procedures for bone marrow cell transplantation to treat  
heart failure : long-term quantitative analysis . *Transplant Proc* .34(7) : 2718-21 , 2002 .
- 2) Liu M , Suga M , Maclean AA , St George JA , Souza DW , Keshavjee S . Soluble  
transforming growth factor-beta type III receptor gene transfection inhibits fibrous  
airway obliteration in a rat model of Bronchiolitis obliterans . *Am J Respir Crit Care  
Med* . 165(3) : 419-23 , 2002 .
- 3) Matsuzaka Y , Makino S , Okamoto K , Oka A , Tsujimura A , Matsumiya K , Takahara  
S , Okuyama A , Sada M , Gotoh R , Nakatani T , Ota M , Katsuyama Y , Tamiya G ,  
Inoko H . Susceptibility locus for non-obstructive azoospermia is localized within the  
HLA-DR/DQ subregion : primary role of DQB1\*0604 . *Tissue Antigens* .60(1) : 53-63 ,  
2002 .
- 4) Nakajima H , Kobayashi J , Bando K , Niwaya K , Tagusari O , Sasako Y , Nakatani T ,  
Kitamura S . The effect of cryo-maze procedure on early and intermediate term outcome  
in mitral valve disease : case matched study . *Circulation* . 106(12 Suppl 1) : I46-I50 ,  
2002 .
- 5) Niwaya K , Numata S , Fujisato T , Funamoto S , Nakatani T , Yagihara T , Kitamura  
S Experimental evaluation of tissue engineering heart valves using decellularized  
cryopreserved allografts . *Heart Surg Forum* . 6(1) : 2 , 2002 .
- 6) Numata S , Niwaya K , Fujisato T , Funamoto S , Nakatani T , Yagihara T , Kitamura  
S . Decellularized allograft valve for tissue engineering : experimental study of heart  
valves using decellularized cryopreserved allografts . *Heart Surg Forum* .6(1) : 1 , 2002 .
- 7) Ono T , Kobayashi J , Sasako Y , Bando K , Tagusari O , Niwaya K , Imanaka H ,  
Nakatani T , Kitamura S . The impact of diabetic retinopathy on long-term outcome  
following coronary artery bypass graft surgery *J Am Coll Cardiol* . 40(3) : 428-36 , 2002 .
- 8) Suga M , Gladly R , Xing Z , Keshavjee SH , Liu M . Transplant immunosuppression  
enhances efficiency of adenoviral-mediated gene retransfection : inhibition of  
interferon-gamma and immunoglobulin G . *Ann Thorac Surg* . 73(4) : 1092-7 , 2002 .
- 9) Tomita S , Nakatani T , Fukuhara S , Morisaki T , Yutani C , Kitamura S . Bone marrow  
stromal cells contract synchronously with cardiomyocytes in a coculture system . *Jpn J  
Thorac Cardiovasc Surg* . 50(8) : 321-4 , 2002 .

- 10) Tsujimura A , Ota M , Katsuyama Y , Sada M , Miura H , Matsumiya K , Gotoh R , Nakatani T , Okuyama A , Takahara S . Susceptibility gene for non-obstructive azoospermia located near HLA-DR and -DQ loci in the HLA class II region .Hum Genet . 110(2) : 192-7 , 2002 .

#### 研究業績（和文）

##### 【原著】

- 1) 北村惣一郎、中谷武嗣、小林順二郎、花谷彰久、庭屋和夫、板東 興、田鎖 治、八木原俊克、由谷親夫、宮武邦夫、妙中義之、高野久輝．わが国における心臓移植と問題点．移植．37(4) : 147 , 2002 .
- 2) 北村惣一郎、中谷武嗣、花谷彰久．心臓移植の現状と将来の発展．Cardiovasc Med-Surg . 4(4) : 483 , 2002 .
- 3) 富田伸司、中谷武嗣．細胞移植による心筋再生と臨床応用．最新医学．57(1) : 63 , 2002 .
- 4) 中谷武嗣、笹子佳門、花谷彰久、小林順二郎、板東 興、小野安生、庭屋和夫、田鎖 治、駒村和雄、公文啓二、八木原俊克、宮武邦夫、北村惣一郎．末期的心不全に対する外科的治療法としての左心補助人工心臓と心臓移植．心臓．34(1) : 54 , 2002 .
- 5) 中谷武嗣．難治性心不全に対する補助循環と心臓移植 - 新世紀の展望 - ．進歩する心臓研究 - Tokyo Heart Journal - ．39 : 32 , 2002 .
- 6) 中谷武嗣、富田伸司．心筋再生療法．呼吸と循環．50 : 1015 , 2002 .
- 7) 森田理一、中村聡美、金子公一、菅 理晴、許 俊鋭．免疫組織科学的検索がなした胸膜の孤立性線維性腫瘍の1手術例．胸部外科．55(2) : 181-3 , 2002 .

##### 【著書】

- 1) 藤里俊哉、北村惣一郎．心臓弁、筏 義人編．再生医療工学の最先端、シーエムシー出版、東京、2002 .

# 生 体 工 学 部

## ( 研究活動の概要 )

生体工学部には、生体情報処理研究室 計測工学研究室 研究機器開発試験室の3つの研究室がある。生体工学部では材料学的手法を用いた循環器疾患治療技術の基礎および開発研究と生体組織のバイオメカニクス的研究を行っている。特に人工循環器の材料表面の修飾技術や細胞を一成分とした人工循環器の開発および循環器系臓器の再生医学に注力している。分子レベルから遺伝子、タンパク質および細胞までの幅広い領域で工学的な知識と技術を結集し、新しい人工循環器および治療器具の開発を行っている。

具体的には以下のテーマの研究を行っている。

- 1) 新しい生体インターフェースの開発
- 2) 表面微細加工技術の開発と応用
- 3) 新しい分子デバイスの開発
- 4) 生体 - 合成高分子ハイブリッド材料の開発と応用
- 5) 機能性ステントの開発
- 6) デュアルレーザ流速計顕微鏡の開発と、その微小循環計測への応用
- 7) 光干渉断層法による脳微小血管及び神経細胞の3次元構築の *in vivo* 解析
- 8) 生体血管や人工血管、内皮細胞のバイオメカニクス的研究

## ( 2002年の主な研究成果 )

新しい生体インターフェースである有機・無機ハイブリッドの開発について、無機ナノ微粒子の新しい製法を数種開発し、さらに化学修飾法を検討し、複合化の手法を確立した。

超高压処理を用いた新しい分子デバイスの開発について、水素結合性分子の集合状態を制御できることを初めて明らかにした。この手法を用いて、新しい医療用素材および薬物送達マトリクスを開発を行った。

人工心臓内面等の複雑な表面への高分子固定化を可能にする可視光による新しい表面修飾法を開発し、その有用性を原子間力顕微鏡を用いて分子レベルで評価した。

動脈硬化による血管の狭窄・閉塞病変治療後の慢性期におこる再狭窄を防止するための高機能ステントの開発を行っている。光加工などを用いて薬物および遺伝子の担体・徐放機能の付与について検討を行った。

ヒアルロン酸およびゼラチンに、感温性高分子であるポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)を結合させ、感温性ヒアルロン酸および感温性ゼラチンを合成した。これらの材料を用いて、再生医療のための基礎検討として細胞接着性および細胞の包含について検討した。

微小血管ネットワーク内の離れた2点における血流速度を分解能よく計測するシステムを開発し、微小血管における脈波伝播特性を解析することによって、微小血管の力学特性及びネットワークのトポロジカルな特徴を明らかにする。特に、単一微小血管の上下流2点における血流計測から、血管壁の変形、血管内圧の拍動振幅の絶対値が推定できることを示した。

干渉長の非常に短い近赤外光を用いて、生体組織を10ミクロン程度の分解能で深さ数mmまでの断層像を捉えることができる光干渉断層法(OCT)を用いて、脳表の断層像を高分解に観察するために、OCTを生体顕微鏡に組み込んだシステムを開発している。

移植後摘出した人工血管は、周りに大量の結合組織が付着していて、内圧・外径関係を計測できない。そこで血管内腔に造影剤を注入して血管内径をX線撮影で求め血管内圧—内径関係を測定し、コンプライアンスを測定する方法を開発した。

感温性ゼラチン(PNIPAAmゼラチン)層上に培養した血管内皮細胞の接着力を計測し、ゼラチンが水溶性になるよりも上の温度(37℃)では、これまでに報告されているずり応力負荷による方法で計測された内皮細胞接着力よりも大きな接着力を示すことを明らかにした。

#### (2002年の知的財産申請・取得状況)

- 1) 田中順三, 古菌 勉: 2002年X月XX日特許出願: ハイドロキシアパタイトナノ粒子およびその製造法
- 2) 田中順三, 松田 篤, 岸田晶夫, 古菌 勉: 2002年5月28日特許出願: 有機物修飾ハイドロキシアパタイト多孔体
- 3) 岸田晶夫, 吉澤秀和, 山元和哉, 古菌 勉: 2002年3月7日特許出願: 高圧により形成される分子複合体
- 4) 岸田晶夫, 古菌 勉, 宮崎幸造, 増澤 徹: 2002年9月4日特許出願: 機械的振動による生物機能の制御方法とその装置
- 5) 古菌 勉, 岸田晶夫, 田中順三, 松田 篤: 2002年5月30日特許出願: ハイドロキシアパタイト複合体およびその製造法、ならびに、それを用いた医療用材料
- 6) 古菌 勉, 岸田晶夫, 是松 新: 2002年8月29日特許出願: フッ素含有単量体およびその製造法、並びに、フッ素含重合体およびその製造法
- 7) 古菌 勉, 岸田晶夫: 2002年8月30日特許出願: 酸化チタン複合体およびその製造法、ならびに、それを用いた医療用材料

- 8) 藤里俊哉, 岸田晶夫, 船本誠一, 中谷武嗣, 北村惣一郎 : 2002 年 9 月 10 日特許出願 : 超高静水圧印加による移植用生体組織の処理方法
- 9) 藤里俊哉, 岸田晶夫, 船本誠一, 中谷武嗣, 北村惣一郎 : 2002 年 12 月 12 日特許出願 : マイクロ波照射による生体組織の処理法
- 10) 中山泰秀, 西 正吾, 山田 進 : 2002 年 7 月 25 日特許出願 : 動脈瘤閉鎖具
- 11) 中山泰秀, 山田 進, 荒木修一 : 2002 年 3 月 27 日特許出願 : 生体管接合材
- 12) 中山泰秀, 山田 進, 荒木修一 : 2002 年 3 月 27 日特許出願 : イオン結合性生体組織接着剤
- 13) 中山泰秀, 山田 進, 荒木修一 : 2002 年 3 月 27 日特許出願 : 血管内拡張用具
- 14) 中山泰秀, 上垣昭彦, 小野静香 : 2002 年 4 月 25 日特許出願 : ヒドロキサム酸化合物
- 15) 中山泰秀, 根本 泰 : 2002 年 3 月 28 日特許出願 : 組織工学用スキャホールド材及び、該材からなる人工血管
- 16) 中山泰秀, 根本 泰 : 2002 年 8 月 23 日特許出願 : ベクター、核酸含有複合体及びその形成方法
- 17) 中山泰秀, 西 正吾, 根本 泰 : 2002 年 8 月 23 日特許出願 : ステント
- 18) 中山泰秀, 根本 泰 : 2002 年 9 月 13 日 : 核酸複合体及びその製造方法
- 19) 中山泰秀, 根本 泰 : 2002 年 10 月 11 日特許出願 : ベクター、核酸含有複合体及びその形成方法
- 20) 中山泰秀, 梅田真理子 : 2002 年 10 月 11 日特許出願 : ベクター、ベクター用高分子、その製造方法、核酸含有複合体及びその製造方法
- 21) 中山泰秀, 根本 泰 : 2002 年 12 月 4 日特許出願 : 動脈瘤閉塞剤及び動脈瘤閉塞方法

- 22) 中山泰秀、根本 泰：2002年12月12日特許出願：動脈瘤閉塞材及び動脈瘤閉塞方法
- 23) 中山泰秀、根本 泰：2002年10月11日特許出願：細胞分化誘導法
- 24) 中山泰秀、根本 泰：2002年9月20日特許出願：細胞分化誘導法

## 研究業績 ( 欧文 )

### 【原著】

- 1) Brodbeck WG, Patel J, Voskerician G, Christenson E, Shive MS, Nakayama Y, Matsuda T, Ziats NP, Anderson JM, Biomaterial adherent macrophage apoptosis is increased by hydrophilic and anionic substrates in vivo, *Pro Natl Aca Sci USA*, 99, 10287-10292, 2002.
- 2) Brodbeck WG, Nakayama Y, Matsuda T, Colton E, Ziats NP, Anderson JM, Biomaterial surface chemistry dictates adherent monocyte/macrophage cytokine expression in vitro, *Cytokine*, 18, 311-319, 2002.
- 3) Fukuhara S, Tomita S, Nakatani T, Kishida A, Morisaki T, Yutani C, Kitamura S: Comparison of cell labelling procedures for bone marrow cell transplantation to treat heart failure: long-term quantitative analysis. *Transplant Proc*, 34: 2718-2721, 2002.
- 4) Kawada T, Nakayama Y, Zheng C, Ohya S, Okuda K, Sunagawa K, A novel photocurable insulator material for autonomic nerve activity recording, *Biomaterials*, 23, 3169-3174, 2002.
- 5) Magoshi T, Ziani-Cherif H, Ohya S, Nakayama Y, Matsuda T, Thermoresponsive heparin coating: heparin conjugated with poly(N-isopropylacrylamide) at one terminus, *Langmuir*, 18, 4862-4872, 2002.
- 6) Matsusaki M, Serizawa T, Kishida A, Endo T, Akashi M: Novel functional biodegradable polymer: Synthesis and anticoagulant activity of poly(g-glutamic acid) sulfonate (g-PGA-sulfonate). *Bioconjug Chem*, 13: 23-28, 2002.
- 7) Nakayama Y, Sudo M, Uchida K, Matsuda T: Spatio-resolved hyperbranched graft polymerized surfaces by iniferter-based photograft copolymerization, *Langmuir*, 18, 2601-2606, 2002.
- 8) Okino H, Nakayama Y, Tanaka M, Matsuda T, In situ hydrogelation of photocurable gelatin and drug release, *J Biomed Mater Res*, 59, 233-245, 2002..
- 9) Satomura Y, Seki J, Ooi Y, Seiyama A, Yanagida T: In vivo imaging of the rat brain microvasculature with optical coherence tomography, *Microcirc Ann* 2002, 18: ed. by Asano M & Ohkubo C, Nihon Igakukan, Tokyo, 127-128, 2002.
- 10) Seki J, Satomura Y, Ooi Y: Simultaneous measurement of red cell velocity and pressure in the rat pial microvessels, *Microcirc Ann* 2002, 18: ed. by Asano M & Ohkubo C, Nihon Igakukan, Tokyo, 3-4, 2002.

- 11) Sonoda K, Furuzono T, Walsh D, Sato K, Tanaka J: Influence of emulsion on crystal growth of hydroxyapatite. *Solid State Ionics*, 151: 321-327, 2002.
- 12) Sonoda H, Urayama S, Takamizawa K, Nakayama Y, Uyama C, Yasui H, Matsuda T, Compliant design of artificial graft: Compliance determination by new digital X-ray imaging system-based method, *J Biomed Mater Res*, 60, 191-195, 2002.
- 13) Taka T, Ono H, Sasaki Y, Seki J, Yamamoto J: Platelet reactivity in spontaneously diabetic rats is independent from blood glucose and insulin levels, *Platelets* 13: 313-316, 2002.
- 14) Takamizawa K, Shoda K, Matsuda T: Pull-out mechanical measurement of tissue-substrate adhesive strength: Endothelial cell monolayer sheet formed on a thermoresponsive gelatin layer. *J Biomater Sci Polymer Edn*, 13: 81-94, 2002.
- 15) Yamashita T, Taka T, Nojima R, Ohta Y, Seki J, Yamamoto J: There is no valid evidence presented as to an impaired endothelial NO system in the stroke-prone spontaneously hypertensive rats, *Thromb Res* 105: 507-511, 2002.
- 16) Yasuda S, Noguchi T, Gohda M, Arai T, Tsutsui N, Nakayama Y, Matsuda T, Nonogi H, Local delivery of low-dose docetaxel, a novel microtubule polymerizing agent, reduces neointimal hyperplasia in a balloon-injured rabbit iliac artery model, *Cardiovascular Research*, 53, 481-486, 2002.
- 17) Yasuda S, Kanna M, Sakuragi S, Kojima S, Nakayama Y, Miyazaki S, Matsuda T, Kangawa K, Nonogi H, Local delivery of single low-dose of C-type natriuretic peptide, an endogenous vascular modulator, inhibits neointimal hyperplasia in a balloon-injured rabbit iliac artery model, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 39, 784-788, 2002.

**【著書】(監修・編集含む)**

- 1) Kishida A, Ikada Y: *Hydrogels for Biomedical and Pharmaceutical Applications, Polymeric Biomaterials*, 2nd Ed.(Ed. By Dumitriu S) Marcel Dekker: 133-145, 2002.
- 2) Kishida A, *Organic/Inorganic Supramolecular Assembly, Supramolecular Design for Biological Applications* (Ed. By Yui N) CRC Press: 299-309, 2002.
- 3) Kishida A, *Novel Techniques for Cell-Material Interaction Studies, Recent Research Developments in Biomaterials* (Ed. Ikada Y) Research Signpost: 137-152, 2002.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 岸田晶夫：再生医療用材料．日本エム・イー学会誌，16：18-24，2002．
- 2) 古菌 勉，岸田晶夫，田中順三：シリコーン樹脂とアパタイト複合の経皮デバイス材料．工業材料，50：76-80，2002．

## 放射線医学部

### ( 研究活動の概要 )

放射線医学部には、放射性同位元素診断研究室、心血管撮像研究室のふたつの研究室があり、放射性同位元素および核磁気共鳴を利用した画像診断法、およびコンピュータ画像処理技術の開発研究を行っている。生体の生理および生化学的な機能を、非侵襲的に評価できる診断法を開発し、脳梗塞や心筋梗塞などのような血管障害における病態生理のより深い理解と、これに基づく新しい治療法の開発支援を目指している。極微量の放射性同位元素で標識した薬剤を利用する核医学検査では、非常に高い感度での診断が可能であり、生体における種々の受容体のイメージングなど、分子レベルでの機能画像の定量化も試みている。これらの診断技術を駆使して、遺伝子治療などをはじめとする新しい治療法を開発を、より効率的に行うような撮像システムの開発も試みている。実際の臨床検査においては、被検者に与える負担をなるべく少なくするような優しい検査プロトコルの開発も行っている。

#### 具体的内容：

- 1) 脳梗塞に有効かつ迅速な診断法の開発と新しい脳梗塞治療法開発への応用研究を行っている。脳梗塞の医療では的確な治療を迅速に実施することが本質的であり、このためには脳虚血の程度(グレーディング) 特に脳組織が可逆か否かを速やかに診断することが重要である。今までこの診断には、MRI を使ったパーフュージョンおよび拡散協調画像などが利用されているが、理想的には組織血流量および酸素代謝量の正確な計測を行うことが望ましい。私たちは、これらの情報を迅速に提供するための PET を利用した診断システムを構築している。今までに、およそ5分間の検査のみでえた値が、カニクイザルの酸素摂取率が動静脈採血に基づく方法と一致することを確認した。検査をスムーズに行うためのプロトコルの詳細を改善しつつ、麻酔深度と血流量・酸素代謝量との関係を調査している。今後は、サルを用いた脳虚血モデル実験環境の整備を行い、急性期の病態と治療法評価を系統的に調査するために、現在実験環境を整えている。
- 2) 被検者の体の動きをモニターしリアルタイムで補正する検査システムの開発。患者さんを固定する必要のないやさしい検査の実現を目指し、検査中の体動をリアルタイムでモニターしてこれを自動的に補正する検査システムの開発を行っている。基本的な体動モニター装置と補正アルゴリズム、さらにプログラムの開発に成功し、現在コンピュータの並列処理システムに基づく高速化を行っている。
- 3) SPECT 画像の定量化を実現する画像処理技術の開発と SPECT を利用した脳虚血の正確なグレーディング診断法の開発と評価。SPECT は、従来は光子の被験者体内での吸収とコンプトン散乱の影響を補正することが難しかったので、正確な定量画像はできないと考えられていた。私たちは、吸収補正と散乱線補正を高い精度で補正する独自の方法を開発し、実際の臨床データおよび実験動物データに応

用し、すでに生理機能画像の定量化に成功している。現在脳および心筋でその応用範囲を開拓している。

- 4) 虚血性疾患において血栓の発症は大きな要因であり、血栓症を未然に防ぐための血管の性状診断法の開発が望まれている。現在大動脈における脂質性プラークに対する FDG PET 検査の意義を調査している。ワタナベラビットにおいて、マクロファージの成長と FDG の集積が強い相関を有しており、CT と PET を融合させた画像解析で診断できる可能性が示唆されている。
- 5) MRI を利用した心収縮運動機能の定量的評価法の開発。心筋の運動機能評価を行うために、あらかじめ格子状や縞状の標識(タグ)を体内のプロトンにつけて、心臓の動きとともにパターンが歪みから、輪郭だけでなく心筋局所の歪みや円周方向、動径方向の心筋の収縮機能を測定する解析システムを構築している。
- 6) MRI を利用した脳機能画像の定量化に関する研究。Gd 造影剤を用いた脳局所血流量の定量評価法の開発、特に今までに欧米で開発された方法の誤差評価と信頼性の評価を行っている。PET などの核医学画像とは必ずしも一致しないが、その原因と改善方法について検討している。また、プロトンの横緩和時間( $T2^*$ )の定量評価を可能にするような新しい撮像シーケンスの開発と、このデータを応用した脳酸素摂取率と酸素代謝量の定量評価法について検討している。
- 7) キセノンガスの核スピンを超偏極することによる新しい MRI 撮像技術の開発研究を行っている。Xe-129 希ガスをルビジウム蒸気と混合させ、これに強力な円偏光レーザーを照射すると超偏極 Xe-129 が生成できる。この Xe-129 をトレーサとして MRI 計測することにより、従来のプロトン MRI ではできなかった新しい生体情報が観察できると考えられている。組織の温度計測、血液の還元プロセスの正確な観察、組織の酸素飽和度の定量評価を目的として、新しい撮像法の開発を試みている。
- 8) マイクロ SPECT 装置の開発と、ラットやマウスなどの小動物における生理機能の定量化に関する研究を行っている。ピンホールカメラの原理で、拡大率を大きくした SPECT 装置の開発と、このデータをラットやマウスなどの小動物に利用して正確に機能画像を定量化できる検査システムを構築している。特に、従来問題とされてきた、体軸方向の解像度の歪みを正確に補正する方法の開発に成功し、数百ミクロン程度の解像度で撮像できることを確認した。現在は、心筋の組織血流量とカリウムイオンポテンシャルなどの生理機能を正確に観察するシステムの構築を目指している。遺伝子操作小動物における機能評価、特に虚血性疾患の病態生理評価に応用する予定である。
- 9) 音楽演奏中の高次脳機能評価を行っている。最先端の画像診断技術(PET および fMRI)を駆使して、芸術創作活動時の脳の活動変化を捕らえる。特に演奏中の脳機能画像を撮像することで、能動的音楽活動時の脳機能の変化、および共演者との音楽を介して実現される精神的充足、さらに音楽創作活動による心的意義「癒し」が、機能画像診断技術を利用して客観的に捕らえられるか否かを検討している。

## ( 2 0 0 2 年の主な研究成果 )

0-15 標識化合物を使って、従来は 1 時間以上を要していた組織血流量および酸素代謝量の検査を、5 分間の検査のみで診断するための、診断システムの開発に成功した。理論シミュレーションによってこの正当性の評価と検査プロトコルの最適化を行い、実際に検査を実施して従来の長時間を要する方法と同様の診断情報が短時間で得られることを確認した。さらにこの方法を応用して、検査の時間分解能の大幅な改善に成功した。従来は 10 分以上の間隔が必要であった脳血流量検査が、約 3 分程度の間隔で繰り返し行えるようになり、現在高次脳機能の研究に応用されつつある。

検査中の体動をリアルタイムでモニターし、これを自動的に補正する検査システムの開発に成功した。未だプロトタイプであるが、基本的な体動モニター装置と補正アルゴリズム、さらにプログラムの開発を行った。今後はコンピュータの並列処理システムの導入により、高速にこれらの処理を行うような環境を整える予定である。

MRI 検査における Gd 造影剤の動態を記述する解析プログラムを独自に開発し、灌流定量画像がどのような誤差要因の影響を受けるのかについて理論的な検討を行った。動態解析モデルは、大きくはエス Ostergaard の方法と Rempp の方法の二つに分類されるが、これらの解析法では灌流画像が異なり、特に PET で観察した血流量の低下した領域で顕著であることを確認した。つまり、動態解析モデルの、より詳細な構築と正当性の確認が極めて重要であることが再確認された。今後は、T2\*の影響を受けない T1 の正確な定量を可能にするようなパルスシーケンスの移植と、これを応用した動態解析モデルの構築を行う予定である。

超偏極 Xe-129 希ガスを安定して生成するシステムを構築し、1 回当たりの取り出し量が約 60 ml の条件下で偏極度が 10% 以上の純 Xe ガスを約 30 分間隔で繰り返し単離することを確認した。この超偏極 Xe-129 の臨床応用として、MRS 共鳴周波数から体内温度を精密測定する方法の基礎検討を行い、絶対周波数スケール (absolute frequency scale) の考えに基づいた多核種標準法 (multinucleus standard method) を考案した。ファントム実験から、この方法は外部磁場の空間的および時間的変動や磁化率の不均一性を補償した精度の高い体内温度測定法となることが確認された。今後実験動物に応用し、周波数シフトから精密な脳温度計測法を確立させたいと考えている。また、T1 緩和時間の計測を行い、赤血球の還元プロセス、および酸素摂取率の定量評価を行う予定である。さらに Xe-129 スピンをプロトンに移行させ、これにより従来の MRI の撮像感度を飛躍的に上昇させる技術についても検討する予定である。

## ( 2 0 0 2 年の知的財産申請・取得状況 )

- 1) 山本誠一、飯田秀博、千田道夫：2000 年 8 月 7 日特許出願：放射線検出器
- 2) 三宅義徳、飯田秀博：2001 年 11 月 29 日特許出願：15-0-一酸化炭素の製造法

- 3) 飯田秀博、久富信之、山本誠一：2002年3月8日特許出願：入力関数持続モニター
- 4) 小川美香子、飯田秀博、三宅義徳、籾野健太郎：2002年5月24日特許出願：ポジトロン核種で標識された化合物の製造方法ポジトロン核種で標識された化合物の製造方法
- 5) 飯田秀博：2001年10月30日プログラム著作権登録：0-15 オートラジオグラフィ法による脳循環代謝計算プログラム (0-15ARG)
- 6) 飯田秀博：2002年2月15日プログラム著作権登録：IMPを用いた脳血管反応性の定量画像化プログラム (Dual-Table ARG)
- 7) 飯田秀博：2002年2月15日プログラム著作権登録：SPECTにおける散乱線補正による定量化プログラム(QSPECT)
- 8) 飯田秀博、渡部浩司、辻井祐、赤松哲哉：2002年9月17日プログラム著作権登録：医療画像検索システム
- 9) 渡部浩司、飯田秀博：2002年11月15日プログラム著作権登録：頭部 PET 検査におけるリアルタイム体動モニターと補正プログラム
- 10) 圓見純一郎、飯田秀博：2002年11月15日プログラム著作権登録：Gd造影剤を使ったMRI 灌流画像の定量化プログラム
- 11) 飯田秀博：2002年2月27日商標登録出願：Dual Table ARG
- 12) 飯田秀博：2002年8月26日商標登録出願：IMPARG

## 研究業績（欧文）

### 【原著】

- 1) Ito H , Yokoyama I , Tamura Y , Kinoshita T , Hatazawa J , Kawashima R and Iida H .  
Regional changes in human cerebral blood flow during dipyridamole stress : Neural activation in the thalamus and prefrontal cortex . *Nero Image* , 16 : 788-793 , 2002 .
- 2) Shidahara M , Watabe H , Kim K , Hachiya T , Sayama I , Kanno I and Iida H . Impact of attenuation and scatter correction in SPECT for Quantification of cerebral blood flow using  $^{99m}\text{Tc}$ -Ethyl cystenate dimer . *IEEE Trans Nucl Sci* , 49 : 5-11 , 2002 .
- 3) Shidahara M , Watabe H , Kim K , Oka H , Sago M , Hayashi T , Miyake Y , Ishida Y , Hayashida K , Nakamura T and Iida H . Evaluation of a commercial PET tomograph-based system for the quantitative assessment of rCBF , rOEF and rCMRO<sub>2</sub> by using sequential administration of  $^{15}\text{O}$ -labeled compounds . *Ann Nucl Med* , 16 : 317-327 , 2002 .
- 4) Sonoda H , Urayama S , Takamizawa K , Nakayama Y , Uyama C , Yasui H , Matsuda T . Compliant design of artificial graft : compliance determination by new digital X-ray imaging system-based method . *J Biomed Mater Res* , 60 : 191-195 , 2002 .

## 研究業績（和文）

### 【原著】

- 1) 栗栖麗 , 小倉利行 , 瀧川修吾 , 斉藤久寿 , 中澤真弓 , 飯田秀博 : 123I-IMP を用いた Split-Dose 法における標準入力関数の推定とキャリブレーションの最適化 . *核医学* , 39 : 13-20 , 2002 .
- 2) 佐久間利治 , 山田直明 , 本岡眞琴 , 榎本直之 , 前島偉 , 松田一秀 , 浦山慎一 , 池尾三樹 : 心機能低下症例における True FISP cine MRI の有用性 . *日磁医誌* , 22 : 11-18 , 2002 .

### 【総説】

- 1) 飯田秀博 : ポジトロン CT を用いた機能イメージングの臨床応用 . *Medical Imaging Technology* , 20 : 174-183 , 2002 .

## 薬 理 部

### ( 研究活動の概要 )

循環器病の発生機序の解明、診断・治療法開発と予防法確立を目的として、心血管系などの情報伝達や制御に重要なペプチドと脂質につき、新規物質の同定、生理作用や作用機序、代謝などの研究を、薬理学、生化学、分子生物学、ペプチド化学、細胞生物学、蛋白質工学、発生工学などの手法を用いて行っている。

ペプチド性物質に関しては、平成 11 年度から組織中の全ペプチドを網羅的に解析、データベース化するペプチドーム・プロジェクトを実施し、ペプチド情報基盤の構築を進めている。また、アドレノメデュリンなどの循環調節ペプチドの産生細胞や機能の多様性を明らかにすると共に、高感度のペプチド活性測定法や超微量構造解析法の開発を通して新規ペプチドの発見への努力を続けている。

必須脂肪酸であるアラキドン酸から産生されるプロスタサイクリン( $\text{PGI}_2$ )を含む種々のプロスタグランジン(PG)やトロンボキサン(TX)は、シクロオキシゲナーゼ(COX)、 $\text{PGI}_2$  合成酵素、TX 合成酵素、 $\text{PGE}_2$  合成酵素により合成され、血小板の凝集や抑制、血管の収縮や弛緩をはじめ、心血管系の組織や細胞に様々な強い生理活性を有しており、そのバランスの破綻が動脈硬化症をはじめとする様々な病態と関連している。これらの生合成酵素蛋白質や遺伝子の性質、PG類と核内受容体との相互作用や新しい機能の解明、さらにこれら遺伝子を用いた循環器病の遺伝子治療の開発を行っている。

高トリグリセリド血症における遺伝因子と環境因子の関わり合いについて知るため、遺伝因子の診断技術開発および環境因子の探索を行うと共に、実験レベルでの研究を進めるためリポ蛋白リパーゼ遺伝子の改変動物作製を行っている。

具体的には以下のテーマの研究を行っている。

- 1) 創薬などを旨とした生体内ペプチドの多角的データベースの構築
- 2) アドレノメデュリンなどの生理活性ペプチドの機能解明
- 3) 新規生理活性ペプチドの探索及びそれに必要な研究技術の開発
- 4)  $\text{PGI}_2$  や  $\text{TXA}_2$  の新しい生理活性の探索ならびに情報伝達系の解明
- 5)  $\text{PGI}_2$  および TX 合成酵素蛋白質の性質の解析
- 6)  $\text{PGE}_2$  合成酵素の発現調節機構の解明
- 7) COX の発現調節機構と循環器系における生理学的意義の解明
- 8)  $\text{PGI}_2$  合成酵素遺伝子を用いる遺伝子治療法の開発
- 9) リポ蛋白リパーゼ遺伝子診断のための変異情報集積と遺伝子診断チップの開発
- 10) リポ蛋白リパーゼ遺伝子改変動物の作製と解析

## ( 2 0 0 2 年の主な研究成果 )

確立した生体内ペプチドのファクト・データベース「ペプチドーム」の解析技術、方法に従い、ブタ及びマウス脳の分子量 3,000 以下のペプチドについて 2 次元高速液体クロマトと質量分析法による解析を行い、4,000 ペプチドに関する粗い情報と 200 ペプチドの構造情報を含む詳細情報を収集した。また、生物活性情報も 2 次元クロマトに基づく共通プラットフォーム上に収集し、既知生理活性ペプチドの溶出位置や実在のペプチドリフトと比較、参照することより、効果的なペプチド検索が可能であることを示した。

最新鋭の質量分析機などの導入や試料処理、導入法の改良により、ペプチド構造解析法の高感度化、効率化を図り、混合物状態でもペプチド構造解析をより高い確率で実施可能とした。

これまでのアドレノメデュリン産生細胞に関する研究成果より、血管系以外では心臓も含め組織中の線維芽細胞がその産生や機能発現の中心であることを確認した。血管系ではアドレノメデュリンの発現、産生が血管内膜肥厚、脂肪蓄積などを抑制し、動脈硬化症発症を抑制することを示した。

細胞内セカンドメッセンジャーを指標とする高感度、多検体処理可能な生理活性ペプチド検索法を昨年度までに作製した。この方法をブタ脳抽出物に適用し広範な検索を行った結果、既知ペプチドに一致しない強い cAMP 産生活性を認めた。高速液体クロマトを繰り返してこのペプチドを精製し、最終的に質量分析機も併用して構造を決定した。ペプチド合成により構造を確認し、その機能解析を進めている。

モノクロタリン肺高血圧モデルラットの肝に PGI<sub>2</sub> 合成酵素遺伝子を導入すると、経気道的に導入した場合と同様、肺血管平滑筋層の肥厚が抑制された。一方、PGI 合成酵素欠損マウスでは、血管壁の肥厚や狭窄を生じ、PGI<sub>2</sub> が血管壁の恒常性維持に重要であることが個体レベルで示唆された。特に腎臓に虚血性腎症様病態を示し、モデル動物として薬剤探索や治療法開発に利用可能である。また、これらの異常は細胞膜上に発現している PGI<sub>2</sub> の特異的 G タンパク質共役型受容体 (IP) 欠損マウスでは報告されていない。PGI<sub>2</sub> は核内受容体 PPAR を介した経路で細胞死を制御している可能性を見出しており、PGI<sub>2</sub> 欠損による血管障害の発症に核内受容体経路の関与が示唆された。

心血管障害では COX-2 のみならず膜結合型 PGE<sub>2</sub> 合成酵素 (mPGES) も著しく誘導される。ヒトおよびマウス mPGES 遺伝子を単離し、トランスジェニックマウスおよび培養細胞を用いてプロモータ解析を行った結果、2 つの GC-box が本酵素遺伝子の発現誘導に重要な領域であることを明らかにした。さらに、これらの GC-box に特異的に結合するタンパク質は転写因子 Egr-1 であることが明らかになった。

血管内皮細胞を用いて流れ刺激により COX-2 の発現が迅速に誘導されること、その機構として、COX-2 遺伝子の転写の活性化と COX-2 mRNA 安定化の両方が関与していることを明らかにした。今回の結果から静脈レベルの流れ刺激で、COX-2

はプロスタサイクリン産生に関与すること、さらに強い流れ刺激が加わった場合にリポカリン型 PGD<sub>2</sub> 合成酵素(L-PGDS)が誘導されることがわかった。L-PGDS は核内受容体 PPAR ・内因性リガンド候補の産生に関わると想定され、COX-2 と PPAR の相互作用の視点から重要な知見になると考えられる。なお本論文を含めた一連の研究成果により、第 54 回日本ビタミン学会奨励賞を受賞した(井上)。

遺伝子改変動物作製において、核型を正常に維持することが胚性幹細胞を生殖細胞へ分化させるための必要条件である。胚性幹細胞の培養培地への分化抑制因子添加は正常核型維持に必須であったが、フィーダー細胞は必須ではなかった。フィーダー細胞も分化抑制因子を発現するとされているが、フィーダー細胞のみで培地への分化抑制因子添加なしでは、正常核型を持つ細胞の割合が低下することがわかった。

高トリグリセリド血症の中で、原発性 IV 型の病因はリポ蛋白リパーゼ遺伝子異常ヘテロ接合体の遺伝背景に、肝臓でのトリグリセリド合成亢進因子の負荷であることを報告してきた。環境因子として、アルコール多飲以外に、高インスリン血症の重要性を明らかにした。

高トリグリセリド血症の原因遺伝子の迅速な検出のため Ferrocenylnaphthalene diimide を用いた新たな遺伝子診断技術開発を行った。また、新たなリポ蛋白リパーゼ遺伝子変異の同定も行った。

#### ( 2 0 0 2 年の知的財産申請・取得状況 )

- 1) 南野直人, 片瀧 剛 : 2002 年 6 月 4 日特許出願 : c A M P の産生活性を有する新規ペプチド
- 2) 名村尚武, 井上裕康 : 2002 年 4 月 5 日特許出願 : 脳梗塞進展防止剤

## 研究業績 ( 欧文 )

### 【原著】

- 1) Asano T , Shoda J , Ueda T , Kawamoto T , Todoroki T , Shimonishi M , Tanabe T , Sugimoto Y , Ichikawa A , Mutoh M , Tanaka N , Miwa M : Expressions of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E-receptors in carcinoma of the gallbladder : crucial role of arachidonate metabolism in tumor growth and progression . Clin Cancer Res , 8 : 1157-1167 , 2002 .
- 2) Glinghammar B , Inoue H , Rafter JJ : Deoxycholic acid causes DNA damage in colonic cells with subsequent induction of caspases , COX-2 promoter activity and the transcription factors NF- B and AP-1 . Carcinogenesis , 23 : 839-845 , 2002 .
- 3) Ikeda Y , Takagi A , Nakata Y , Sera Y , Hyoudou S , Hamamoto K , Nishi Y , Yamamoto A : A family-based study of hyperinsulinemia and hepertriglyceridemia in heterozyous lipoprotein lipase deficiency . Clin Chim Acta , 316 : 179-185 , 2002 .
- 4) Imai Y , Shindo T , Maemura K , Sata M , Saito Y , Kurihara Y , Akishita M , Osuga J , Ishibashi S , Tobe K , Morita H , Oh-hashii Y , Suzuki T , Maekawa H , Kangawa K , Minamino N , Yazaki Y , Nagai R , Kurihara H : Resistance to neointimal hyperplasia and fatty streak formation in mice with adrenomedullin overexpression . Arterioscler Thromb Vasc Biol , 22 : 1310-1315 , 2002 .
- 5) Inoue H , Taba Y , Miwa Y , Yokota C , Miyagi M , Sasaguri T : Transcriptional and posttranscriptional regulation of cyclooxygenase-2 expression by fluid shear stress in vascular endothelial cells . Arterioscler Thromb Vasc Biol , 22 : 1415-1420 , 2002 .
- 6) Korita D , Sagawa N , Itoh H , Yura S , Yoshida M , Kakui K , Takemura M , Yokoyama C , Tanabe T , Fujii S : Cyclic mechanical stretch augments prostacyclin production in cultured human uterine myometrial cells from pregnant women : possible involvement of up-regulation of prostacyclin synthase expression . J Clin Endocrinol Metab , 87 : 5209-5219 , 2002 .
- 7) Kubo A , Iwano M , Kobayashi Y , Kyoda Y , Isumi Y , Maruyama N , Samejima K , Dohi Y , Minamino N , Yonemasu K : In vitro Effects of Habu Snake Venom on Cultured Mesangial Cells . Nephron , 92 : 665-672 , 2002 .
- 8) Mihaylov IS , Kondo T , Jones L , Ryzhikov S , Tanaka J , Zheng J , Higa LA , Minamino N , Cooley L , Zhang H : Control of DNA replication and chromosome ploidy by geminin and cyclin A . Mol Cell Biol , 22 : 1868-1880 , 2002 .

- 9) Naraba H , Yokoyama C , Tago N , Murakami M , Kudo I , Fueki M , Oh-Ishi S , Tanabe T : Transcriptional regulation of the membrane-associated prostaglandin E<sub>2</sub> synthase gene .Essential role of the transcription factor Egr-1 .J Biol Chem ,277 :28601-28608 . 2002 .
- 10) Nishikimi T , Tadokoro K , Wang X , Mori Y , Asakawa H , Akimoto K , Yoshihara F , Horio T , Minamino N , Matsuoka H : Cerivastatin , a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor , inhibits cardiac myocyte hypertrophy induced by endothelin .Eur J Pharmacol , 453 : 175-181 , 2002 .
- 11) Ohkawara S , Yokoyama C , Shimonishi M , Tanabe T : Analysis of the transcriptional regulation of mouse prostacyclin synthase gene . Adv Exp Med Biol , 507 : 281-286 , 2002 .
- 12) Suhara H , Sawa Y , Fukushima N , Kagisaki K , Yokoyama C , Tanabe T , Ohtake S , Matsuda H : Gene transfer of human prostacyclin synthase into the liver is effective for the treatment of pulmonary hypertension in rat .J Thorac Cardiovasc Surg ,123:855-861 , 2002
- 13) Yamashita K , Takagi A , Takagi M , Kondo H , Ikeda Y , Takenaka S : Ferrocenylnaphthalene diimide-based electrochemical hybridization assay for a heterozygous deficiency of the lipoprotein lipase gene .Bioconj Chem ,13:1193-1199 , 2002 .
- 14) Yokoyama C , Yabuki T , Shimonishi M , Wada M , Hatae T , Ohkawara S , Takeda J , Kinoshita T , Okabe M , Tanabe T : Prostacyclin-deficient mice develop ischemic renal disorders ,including nephrosclerosis and renal infarction .Circulation ,106:2397-2403 , 2002 .
- 15) Yokoyama C , Todaka T , Yanamoto H , Hatae T , Hara S , Shimonishi M , Ohkawara S , Wada M , Tanabe T : Effects of overexpression of prostacyclin synthase in vascular smooth muscle cells . Adv Exp Med Biol , 507 : 275-280 , 2002

#### 【総説】

- 1) Minamino N , Kikumoto K , Isumi Y : Regulation of adrenomedullin expression and release . Microsc Res Techniq , 57 : 28-39 , 2002 .
- 2) Tanabe T ,Tonai N :Cyclooxygenase isozymes and their gene structures and expression . Prostaglandins Other Lipid Mediat , 68-69 : 95-114 , 2002 .

## 研究業績（和文）

### 【原著】

- 1) 熊谷秀規，中村 正，豊島明義，遠藤秀彦，高木敦子，池田康行：習慣性アルコール過量摂取による高トリグリセリド血症を伴った反復性膵炎 1 例の病態と成因．胆と膵，23：783-787，2002．

### 【総説】

- 1) 池田康行，高木敦子：LPL，HTGL．臨床医 2002 増刊 検査値から読む病態と診断計画，28：1027-1031，2002．
- 2) 池田康行，高木敦子：高トリグリセリド血症に対するテーラーメイド医療．医学のあゆみ，201：713-720，2002．
- 3) 桑原大幹，木原孝洋，田中純子，南野直人：ペプチドームプロジェクト - 生体内ペプチドのファクトデータベースの構築 - ．生物物理，42：122-126，2002．
- 4) 高木敦子，池田康行：高カイロミクロン血症患者からの新しいリポ蛋白リパーゼ(LPL)遺伝子異常 - 複合型ヘテロ接合体の検出 - ．The Lipid，13：102-109，2002．
- 5) 波多江敏久，田辺忠：PPAR を介する prostaglandin のシグナル伝達．生化学，74：551-554，2002．

### 【著書】

- 1) 池田康行，高木敦子：LPL と HTGL ．医学のあゆみ別冊 高脂血症と動脈硬化，医歯薬出版：37-45，2002．
- 2) 木原孝洋，田中純子，桑原大幹，南野直人：ペプチドーム解析．プロテオミクス - 方法とその病態解析への応用 - ．鈴木紘一監修，平野 久，鮎沢 一編，東京化学同人：pp．59-62，2002．
- 3) 奈良場博昭，田辺忠：トロンボキサンシンターゼ 廣川タンパク質科学第 4 巻 酵素 4.5 イソメラーゼ・リガーゼ，福井哲也，伊藤正樹編，廣川書店：pp．143-1146，2002．
- 4) 横山知永子，田辺忠：プロスタサイクリンシンターゼ．廣川タンパク質科学第 4 巻 酵素 4.5 イソメラーゼ・リガーゼ，福井哲也，伊藤正樹編，廣川書店：pp．137-142，2002．

## 循環器形態部

### ( 研究活動の概要 )

循環器形態部では血管内皮細胞・平滑筋細胞がどのように血管新生に関わるのか、細胞がどのようなメカニズムで運動するのかを調べるために

情報伝達系とくに GTP 結合蛋白質の活性化機構のリアルタイムイメージング  
筋肉の収縮、細胞の運動を制御するミオシンの制御機構の研究

血管内皮細胞に特異的に発現する PECAM-1 分子 (Platelet and Endothelial cell Adhesion Molecule)の研究

を行っている。いずれも、細胞分子生物学的アプローチ、特に顕微鏡 ( 蛍光顕微鏡・共焦点レーザー顕微鏡・近接場顕微鏡など ) を用いた分子のイメージングを駆使して、分子の機能を研究している。

これは、血管新生治療の基礎的研究であるとともに将来の血管新生療法の改良へのアプローチの一つを創出する研究と考えている。また、虚血性疾患により生ずるさまざまな病態の解明には、細胞外からの刺激による細胞内情報伝達系の研究と細胞運動の研究は不可欠であり、情報伝達系に作用する薬剤開発の基礎的研究になると考えている。

### ( 2002 年の主な研究成果 )

活性化血小板から分泌される生理活性物質のスフィンゴシン 1 燐酸による血管内皮細胞の運動制御機構を明らかにした。アダプター蛋白質 Crk の下流で機能する低分子量 GTP 結合蛋白質 Rap1 が血管内皮細胞の接着に重要であることを証明した。

平滑筋ミオシンのリレーループは ATP の生化学的エネルギーを構造変化という物理エネルギーに変換するエネルギー変換機構関与すると考えられていた。これを人工変異蛋白質 ( リレーループ変異ミオシン ) を用いることで明らかにした。

PECAM-1 分子の燐酸化のメカニズムを検討した。PECAM-1 はチロシンキナーゼ Fer によって燐酸化されることを明らかにした。この PECAM-1 の燐酸化が細胞内情報伝達系の活性化に必須であることを証明した。

## 研究業績 ( 欧文 )

### 【原著】

- 1) Endo A , Nagashima K , Kurose H , Mochizuki S , Matsuda M , Mochizuki N .  
Sphingosine 1-phosphate induces membrane ruffling and increases motility of human umbilical vein endothelial cells via vascular endothelial growth factor receptor and CrkII . *J Biol Chem* , 277 : 23747-54 , 2002 .
- 2) Itoh RE , Kurokawa K , Ohba Y , Yoshizaki H , Mochizuki N , Matsuda M . Activation of Rac and Cdc42 video imaged by Fluorescent Resonance Energy Transfer-Based single molecule Probes in the membrane of living cells . *Mol Cell Biol* , 22 : 6582-6591 , 2002 .
- 3) Koide Y , Hasegawa T , Takahashi A , Endo A , Mochizuki N , Nakgawa M , and Nichide A . Development of novel EDG3 antagonists using a 3D database search and their structure-activity relationships . *J Med Chem* , 45 : 4629-4638 , 2002 .
- 4) Nagashima KI , Endo A , Ogita H , Kawana A , Yamagishi A , Kitabatake A , Matsuda M , Mochizuki N . Adaptor protein Crk is required for ephrin-B1-induced membrane ruffling and focal complex assembly of human aortic endothelial cells . *Mol Biol Cell* , 13 : 4231-4242 , 2002 .
- 5) Onishi H , Ohki T , Mochizuki N , Morales MF Early stages of energy transduction by myosin : roles of Arg in switch I , of Glu in switch II , and of the salt-bridge between them . *Proc Natl Acad Sci USA* , 99 : 15339-15344 , 2002 .
- 6) Osawa M , Masuda M , Kusano K , Fujiwara K . Evidence for a role of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 in endothelial cell mechanosignal transduction : is it a mechanoresponsive molecule? *J Cell Biol* . 19; 158 (4) : 773-85 , 2002 .
- 7) Post GR , Swiderski C , Waldrop BA , Salty L , Glembotski CC , Wolthuis RM , Mochizuki N . Guanine nucleotide exchange factor-like factor (Rlf) induces gene expression and potentiates alpha 1-adrenergic receptor-induced transcriptional responses in neonatal rat ventricular myocytes . *J Biol Chem* . 277 : 15286-92 , 2002 .
- 8) Shinohara M , Terada Y , Iwamatsu A , Shinohara A , Mochizuki N , Higuchi M , Gotoh Y , Ihara S , Nagata S , Itoh H , Fukui Y , Jessberger R . SWAP-70 is a guanine-nucleotide-exchange factor that mediates signaling of membrane ruffling . *Nature* 416 : 759-63 , 2002 .

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 望月直樹：シグナル伝達分子のバイオイメージング . 実験医学 , 20 : 2039-2043 , 2002 .

## バイオサイエンス部

### ( 研究活動の概要 )

バイオサイエンス部には、分子遺伝学研究室、遺伝子工学研究室、細胞生物学研究室、免疫応答研究室、バイオテクノロジー特殊実験室、細胞工学研究室内の6つの研究室があります。バイオサイエンス部では分子生物学、細胞生物学の手法を用いて循環器疾患の病態解明につながる基礎研究を行っています。また、得られた知見を治療法開発につなげる研究も行っています。最終的に、これらの研究を通して循環器疾患に対する新しい診断法・治療法の開発が行われ、循環器病の克服につながるものと考えています。

具体的には以下のテーマで研究を行っています。

- 1 ) 心筋の発生分化再生の分子機構の解明
- 2 ) ゲノムアプローチによる循環器疾患の病態解明
- 3 ) 遺伝子改変モデル動物の解析による遺伝子機能解明に関する研究
- 4 ) 循環器疾患におけるレクチン様酸化 LDL 受容体 LOX1 の機能に関する研究
- 5 ) 心筋症発症の分子機構の解明に関する研究
- 6 ) 循環器関連遺伝子の機能解明と疾患モデル動物作出を目的とした遺伝子改変動物作成
- 7 ) Autosomal Recessive Hypercholesterolemia の病因病態解析
- 8 ) ナノ微粒子を用いた新しい遺伝子治療法の開発

### ( 2002年の主な研究成果 )

心筋の発生分化の分子機構を解明し、その情報をもとに心筋再生をもたらすシステムの構築を最終目標に、分化誘導が可能な胚性細胞やニワトリ胚を用いて、心筋の発生分化に関わる転写因子の単離・解析を行い、その分子機構の研究を行っている。また、細胞モデルや遺伝子改変動物個体を用いて、幹細胞から心筋細胞への分化機構の解明と分化誘導システムの構築を目指して検討を進めている。骨髄由来など生体由来幹細胞の移植による心筋への分化系についても検討を行った。

循環器疾患における病態解析を遺伝子ゲノムの側面から行い、新しい診断法、治療法につながる病因遺伝子、疾患感受性遺伝子の探索をめざして基礎的研究を行っている。また、全ゲノムの直鎖塩基配列が決定されたという状況をふまえ、単一ヌクレオチド多型 ( SNP ) などゲノム多様性の収集とその解析により、日本人における特徴、連鎖不平衡についての特徴の解明を進めている。ヌクレオチド代謝関連遺伝子や複数の疾患感受性候補遺伝子について遺伝子多型解析やハプロタイプ解析が進み、疾患感受性遺伝子同定にむけて研究を推進した。

循環器疾患に関係する遺伝子機能の解明をめざし、ヌクレオチド代謝関連遺伝

子などについて遺伝子改変モデル動物を解析しており、種々の病態と遺伝子の関係について検討を行った。

1997年に発見したレクチン様酸化LDL受容体(LOX-1)の研究を中心に、動脈硬化の病態生理の解明、診断、治療へとつながる基礎的検討を行った。具体的には、心筋虚血再灌流傷害におけるLOX-1の役割、内皮における酸化LDLを介する接着分子の発現誘導に対するスタチンの抑制効果、エンドセリン-1の内皮細胞の酸化LDL取り込みに対する増強効果、内皮細胞のFasによるアポトーシスに対するLOX-1を介した増強作用、樹状細胞を介した抗原クロスプレゼンテーションにおけるLOX-1の関与について明らかにした。

遺伝性心筋症の原因遺伝子は、これまでに10以上同定されてきた。しかし、遺伝子異常と心筋変性の間を繋ぐ分子機構に関しては不明な点が多い。本年度は、その原因遺伝子の一つである $\beta$ -B Crystallin 遺伝子が、従来報告されていたZ線以外にM線にも発現していることを見出した。このことは、 $\beta$ -B Crystallin はM線において、M-タンパク質などと共に筋原線維の発生あるいは再構築に深く関わっている可能性を示唆し、心筋症発症の動的過程に新たな知見をもたらした。

遺伝子改変動物作出においてはトランスジェニックマウス、ノックアウトマウスの作出を試み、いくつかのトランスジェニックマウスを作成するとともに、遺伝子破壊したES細胞を用いて、キメラマウスを作成した。また、コンディショナルノックアウトシステム構築の為にP1ファージのCreリコンビナーゼを心血管系特異的に発現するマウスを作成した。さらに、樹立した心筋培養細胞を用い、心筋で機能している新規の遺伝子の機能解析を行った。

以前に家族性高コレステロール血症ホモ接合体と同様の症状を呈する姉弟例を報告した。これが、Autosomal Recessive Hypercholesterolemia (ARH)の世界初の報告であった。この家系に関する遺伝子診断を行い、ARH 遺伝子上の新しい変異を同定し、同時に健常者の中から高頻度に存在するこの部位のSNPsも発見した。現在、ARH 蛋白質の細胞での発現、ノックアウトマウスの作製など、機能解析の検討を進めている。

遺伝子治療のプロジェクトとして、循環器疾患に対する新しい遺伝子治療法の確立を目的とし、ナノ微粒子を用いた遺伝子導入を行っている。ナノ微粒子の遺伝子導入ベクターとしての条件検討をすませ、現在は高コレステロール血症、PTCA後の再狭窄予防、原発性肺高血圧症、動脈硬化症を対象とし、モデル動物を用いた実験を行っている。

(2002年の知的財産申請・取得状況)

なし

## 研究業績 ( 欧文 )

### 【総説】

- 1) Chen M, Masaki T, Sawamura T: LOX-1, the receptor for oxidized low-density lipoprotein identified from endothelial cells: implications in endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Pharmacol Ther*, 95:89, 2002.

### 【原著】

- 1) Delneste Y, Magistrelli G, Gauchat J, Haeuw J, Aubry J, Nakamura K, Kawakami-Honda N, Goetsch L, Sawamura T, Bonnefoy J, Jeannin P: Involvement of LOX-1 in dendritic cell-mediated antigen cross-presentation. *Immunity*, 17:353, 2002.
- 2) Fukuhara S, Tomita S, Nakatani T, Kishida A, Morisaki T, Yutani C, Kitamura S: Comparison of cell labeling procedures for bone marrow cell transplantation to treat heart failure: long-term quantitative analysis. *Transplant Proc* 34: 2718-2721 , 2002.
- 3) Harada-Shiba M, Yamauchi K, Harada A, Takamisawa I, Shimokado K, Kataoka K: Polyion complex micelles as vectors in gene therapy. *Pharmacokinetics and in vivo gene transfer. Gene Therapy*, 9: 407-414, 2002.
- 4) Honjo M, Inatani M, Kido N, Sawamura T, Yue BY, Honda Y, Tanihara H: A myosin light chain kinase inhibitor, ML-9, lowers the intraocular pressure in rabbit eyes. *Exp Eye Res*, 75:135-142, 2002.
- 5) Honjo M, Tanihara H, Nishijima K, Kiryu J, Honda Y, Yue BY, Sawamura T: Statin inhibits leukocyte-endothelial interaction and prevents neuronal death induced by ischemia-reperfusion injury in the rat retina. *Arch Ophthalmol*, 120:1707-1713, 2002.
- 6) Imanishi T, Hano T, Sawamura T, Takarada S, Nishio I: Oxidized low density lipoprotein potentiation of fas-induced apoptosis through lectin-like oxidized-low density lipoprotein receptor-1 in human umbilical vascular endothelial cells. *Circ J*, 66:1060-1064, 2002.
- 7) Jono T, Miyazaki A, Nagai R, Sawamura T, Kitamura T, Horiuchi S: Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) serves as an endothelial receptor for advanced glycation end products (AGE). *FEBS Lett*, 511:170-174, 2002.
- 8) Kitamura Y, Moriguchi M, Kaneko H, Morisaki H, Morisaki T, Toyama K, Kamatani N: Determination of probability distribution of diplotype configuration (diplotype distribution) for each subject from genotypic data using the EM algorithm. *Ann Hum Genet* 66: 183-193, 2002.

- 9) Li D, Chen H, Romeo F, Sawamura T, Saldeen T, Mehta JL: Statins modulate oxidized low-density lipoprotein-mediated adhesion molecule expression in human coronary artery endothelial cells: role of LOX-1. *J Pharmacol Exp Ther*, 302:601-605, 2002.
- 10) Li D, Williams V, Liu L, Chen H, Sawamura T, Antakli T, Mehta JL: LOX-1 inhibition in myocardial ischemia-reperfusion injury: modulation of MMP-1 and inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 283:H1795-1801, 2002.
- 11) Morawietz H, Duerschmidt N, Niemann B, Galle J, Sawamura T, Holtz J: Augmented endothelial uptake of oxidized low-density lipoprotein in response to endothelin-1. *Clin Sci (Lond)*, 103 Suppl 1:9S-12S, 2002.
- 12) Nakagawa T, Akagi M, Hoshikawa H, Chen M, Yasuda T, Mukai S, Ohsawa K, Masaki T, Nakamura T, Sawamura T: Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 mediates leukocyte infiltration and articular cartilage destruction in rat zymosan-induced arthritis. *Arthritis Rheum*, 46:2486-2494, 2002.
- 13) Nakagawa T, Yasuda T, Hoshikawa H, Shimizu M, Kakinuma T, Chen M, Masaki T, Nakamura T, Sawamura T: LOX-1 expressed in cultured rat chondrocytes mediates oxidized LDL-induced cell death-possible role of dephosphorylation of Akt. *Biochem Biophys Res Commun*, 299:91-97, 2002.
- 14) Ono K, Imazawa T, Sakamoto A: B-Crystallin-like Immunoreactivity Located at Both the M- and Z-Lines in isolated Syrian Hamster Ventricle Myocytes. *Bioimages*, 10:75-79, 2002.
- 15) Tomita S, Nakatani T, Fukuhara S, Morisaki T, Yutani C: Bone marrow stromal cells contract synchronously with cardiomyocytes in a coculture system. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 50: 321-324, 2002.
- 16) Yatsuki H, Joh K, Higashimoto K, Soejima H, Arai Y, Wang Y, Hatada I, Obata Y, Morisaki H, Zhang Z, Nakagawachi T, Satoh Y, Mukai T: Domain regulation of imprinting cluster in Kip2/Lit1 subdomain on mouse chromosome 7F4/F5: large-scale DNA methylation analysis reveals that DMR-Lit1 is a putative imprinting control region. *Genome Res*. 12: 1860-1870, 2002.

## 研究業績 (和文)

### 【総説】

- 1) 沢村達也: レクチン様酸化 LDL 受容体 LOX-1 の同定とその病態生理学的意義の解析. *日本薬理学雑誌*, 119: 145-154, 2002.

- 2) 沢村達也: 血管内皮細胞に発現する酸化LDL受容体LOX-1. 生化学, 74:365-376, 2002.
- 3) 斯波真理子, 片岡一則: ポリイオンコンプレックスミセル型遺伝子治療用ベクターの開発 ナノテクノロジーの医療への応用. Bioベンチャー, 2: 81-83, 2002.
- 4) 高見澤格, 斯波真理子: スタチンの構造、活性、代謝. 治療学, 36: 35-40, 2002.
- 5) 中村佳代, 沢村達也: レクチン様酸化LDL受容体LOX-1. BIO Clinica, 17: 86-90, 2002.
- 6) 日生下亜紀, 斯波真理子: LDL強制除去療法とHDL-LDL-アフェレーシスにおける経験. The Lipid, 13: 35-40, 2002.
- 7) 日高京子, 森崎隆幸: ES細胞から心筋を再生する. Heart View, 6:1436-1441, 2002.
- 8) 森崎裕子: SNPとテーラーメイド医療とは. 小児内科, 34:379-382, 2002.
- 9) 森崎裕子, 森崎隆幸: DHPLC法を用いた遺伝子多型・変異解析. Bioベンチャー, 2:94-99, 2002.
- 10) 森崎裕子, 森崎隆幸: SNPs検出のための新しい方法 (5) Denaturing HPLC法. Clinical Neuroscience, 20:254-255, 2002.
- 11) 森崎隆幸: AMP deaminase欠損症. 高尿酸血症と痛風, 10: 39-45, 2002.
- 12) 森崎隆幸: Marfan症候群の遺伝子異常. Annual Review 循環器科, pp86-91, 中外医学社, 2002.
- 13) 森崎隆幸, 岩尾睦美, 遠山桂子, 高嶋 敦, 栗木智子, 森崎裕子: ゲノム研究における液体クロマトグラフィー分析法の応用: 塩基多型の検出と遺伝子型解析法としての Denaturing High Performance Liquid Chromatography (DHPLC)法. 島津評論, 58:131-136, 2002.

## 共通実験室

### ( 研究活動の概要 )

生体内での物質の代謝動態を調べるため、生体そのものの核磁気共鳴測定や近赤外分光測定を行っている。当初は核磁気共鳴測定が中心であったが、生体は高度に複雑な系なので、同時に他の測定も行い、相補的なデータを得る必要がある。そこで、核磁気共鳴測定に影響を与えずに生体データを得る方法として近赤外分光測定を行うことにした。従来、生体近赤外分光法の光源には光の強度を上げるためレーザーが用いられていたが、レーザーは波長が固定されているため、複数のレーザーダイオードを用いても、高々、数点迄であり、十分な解析はできなかった。私たちは連続スペクトルが潜在的に持っている情報量に着目して、「連続スペクトルを測定し、多成分解析を行い、生体成分の増減を精度良く求める」ことを基本方針にして生体近赤外測定系を構築し、より多くの物質を定量できるようにした。これにより、生体中の一酸化窒素ヘモグロビン(HbNO)をも定量できるようになった。これを用いて、(1)生体内での近赤外光の平均光路長の測定、(2)心臓移植後の拒絶反応の進行の観察などのほか、(3)強力な光源の開発も行っている。

### ( 2002年の主な研究成果 )

- 生体は高度に不均一な系であるため光の散乱が強く起こること、また、血中ヘモグロビンが光を強く吸収することから、生体に入射した光は急激に減衰する。そのため、生体分光には強力な光源が必要である。従ってレーザーの使用が考えられるが、従来のレーザーは発振波長が固定されていて、広い波長範囲の光源として用いることができなかった。最近、超音波をかけた結晶を通すことによりレーザー光の波長を連続的に変えることができるようになった。そこで、生体分光システムに導入可能な波長可変レーザー系を開発している。
- 再現性のよいスペクトルを得るため、光源のレーザー出力の安定化を試みた。種々検討の結果、励起用YAGレーザー及び波長同調用のAOTF結晶の温度制御が重要であることが分かり、これの安定化を行った。また、同調角度補正用プリズムや出力鏡の最適化を種々行い、安定波長可変域を広げることに成功した。その後、生体からの散乱光の検出感度が徐々に低下し、以前の半分以下にまで低下した。その原因を調べた結果、半導体検出器の性能が、強力なレーザー光を測定している影響で急激に劣化していることが判明した。そこで、将来のフォトン計測を考慮して電子増倍管を用いる方法などを広く検討したが、必要な波長範囲をスキャンして良好なスペクトルを短時間に得ることはできなかった。そのため、元の半導体検出器に戻り、これの更新を行った。その結果、従来よりも幾分か信号対雑音比のよいスペクトルが得られるようになった。
- 正常ラット脳の低酸素賦課時の近赤外スペクトルを測定し、オキシヘモグロビ

ン、デオキシヘモグロビンと共に一酸化窒素ヘモグロビン (HbNO) の動態を明らかにした。その結果、HbNO は低酸素賦課直後から急激に増加し、およそ 10～15 分で飽和することが分かった。

#### 研究業績（和文）

##### 【総説】

- 1) 金城勝：MRSを用いた臓器機能判定． Organ Biology , 9 : 53-59 , 2002 .

## 実験動物管理室

### (研究活動の概要)

テーマ：スナネズミ (Mongolian Gerbil) の系統繁殖

スナネズミは、左右の脳半球をつなぐ脳低 willis 動脈輪の形成不全があり、一側総頸動脈を結さつすることにより、同側の脳梗塞を発症する。その発症率は 30～60%と言われている。系統繁殖では、脳梗塞の発症頻度が、限りなく 0%に近い系統の作成を目指している。

成熟した同腹仔 (4～8 匹、雄 60 g 以上、雌 55 g 以上) を用い、一側総頸動脈を実施後、72 時間の時点で生存し、異常行動を示さない同腹仔の割合が高い手術群より、雌雄を選び、繁殖ペアを作成した。

その後、「D 正セ率」という条件を定めた。「D」は活発に動く行動、「正」は後肢 2 本で立ち上がる姿勢、「セ」は両眼が生き活きと輝いている状態を意味する。

### (2002 年の主な研究成果)

(1) 昨年、「D 正セ率」を 100%にし、一回の手術に使用する動物数 (母数) を 4 匹以上にし、かつ雌雄を含むことを条件とした。2002 年 4 月から 2003 年 3 月にかけて、97 例の手術を実施したが、この内 37 例が、上記の条件をクリアした。100%達成率は 38.1%となった。100%達成率の推移を示すと、00 年は 19.7%、01 年は 25.4%、02 年は 38.1%となり、年毎に上昇していることが分かる。

(2) 02 年は春頃から、離乳し始めた仔スナネズミに死亡する例が観られる様になり、微生物検査を実施したところ、腸トリコモナスと病原性アメーバに感染していることが、判明した。これらの原虫は、教科書によると駆除が困難であるが、成熟動物には問題なく、離乳仔では死亡する例があるとのこと。抗トリコモナス製剤「フラジール」を取り寄せ、数組のペアに対して、強制的経口投与を試みた。  
\*微生物検査の結果は、陽性で不十分であった。

\*新谷聰：スナネズミに感染した腸トリコモナス及び病原性アメーバの駆除と題して、第 76 回関西実験動物研究会で報告した。

## 研究機器管理室

### ( 研究活動の概要 )

研究機器管理室では、スーパーコンピュータなどのハイパフォーマンスコンピュータやソフトウェア技術を用いた医用生体工学 ( M E ) や医療情報に関する研究、あるいは、循環器系で作動する新規生理活性ペプチドの発見とその生理・病態生理作用や作用機序の解明を目指した研究を行っている。

具体的には、以下のテーマについて研究を行っている。

- 1 ) スーパーコンピュータによる不整脈の電気生理学的シミュレータ ( バーチャルハート ) の開発
- 2 ) 心臓における細胞内外の電位を独立して計算できるバイドメインモデルによる受攻性および除細動効果の研究
- 3 ) ペンコンピューティングによる手書き電子カルテのコンピュータインタフェースの研究
- 4 ) c A M P 産生活性を有する新規ペプチドの機能解明

### ( 2 0 0 2 年の主な研究成果 )

心臓の電気生理学的シミュレータであるバーチャルハートに心筋線維方向を導入することに成功した。また、患者個々の心臓形状を用いたシミュレーションを行うために、M R I から時間軸も含めて 4 次元的心臓形状を再構成できるエディターソフトを開発した。

心電図において T 波上に期外収縮が起きる R-on-T と電極カテーテルによる pacing-on-T との受攻性の違いをバイドメインモデルを用いたシミュレーションによって示した。

従来の電子カルテシステムの欠点を補うため、紙カルテの自由度の高さを吸収した手書き入力可能な電子カルテインタフェースの開発を行った。

ブタ脳抽出物より c A M P の産生活性を有する新規ペプチドを高速液体クロマトを繰り返して精製し、アミノ酸配列を決定することに成功した。構造決定の結果、本ペプチドは未発見の新規ペプチドであることを証明した。

### ( 2 0 0 2 年の知的財産申請・取得状況 )

- 1 ) 南野直人, 片渕 剛 : 2 0 0 2 年 6 月 4 日特許出願 : c A M P の産生活性を有する新規ペプチド

## 研究業績（欧文）

### 【原著】

- 1) Ashihara T , Yao T , Namba T , Kawase A , Ikeda T , Nakazawa K , Ito M :  
Afterdepolarizations Promote the Transition From Ventricular Tachycardia to  
Fibrillation in a Three Dimensional Model of Cardiac Tissue . Circulation Journal ,  
66(5) : 505-510 , 2002 .
- 2) Ashihara T , Yao T , Namba T , Kawase A , Ikeda T , Nakazawa K , Ito M : Differences  
in Sympathetic and Vagal Effects on Paroxysmal Atrial Fibrillation : A Simulation Study .  
Bomedicine and Pharmacotherapy , 56 suppl 2 : 359-363 , 2002 .
- 3) Nakazawa K , Suzuki T : Virtual Heart : A Comprehensive Simulation and Visualisation  
of Electrophysiological Phenomena in the Heart . Proceedings of the Japan-Korea  
Computer Graphics Conference 2002 , 2002 .

## 研究業績（和文）

### 【原著】

- 1) 芦原貴司 , 八尾武憲 , 難波経豊 , 川瀬綾香 , 池田隆徳 , 中沢一雄 , 伊藤誠 : 電  
氣的除細動における最適ショック波形の検討 : バイドメインモデルに基づいた  
理論的解明 . 心電図 , 22 ( 4 ) : 230-241 , 2002 .
- 2) 荒井宏仁 , 田森佳秀 , 鈴木良次 , 鈴木亨 , 中沢一雄 : 一様刺激に対する F H N  
2次元媒質上の渦巻き波のコアの移動の位相反応曲線による解析 . 信学技報 ,  
101 ( 724 ) : 73-79 , 2002 .
- 3) 鈴木亨 , 芦原貴司 , 八尾武憲 , 難波経豊 , 梶谷文彦 , 稲垣正司 , 杉町勝 , 中沢  
一雄 : 心室モデルへの心筋線維方向の導入の試み . 信学技報 , 102 ( 196 ) : 37-40 ,  
2002 .
- 4) 鈴木亨 , 稲垣正司 , 東将浩 , 山田直明 , 浦山慎一 , 芦原貴司 , 八尾武憲 , 難波  
経豊 , 岩永浩明 , 鈴木良次 , 梶谷文彦 , 杉町勝 , 中沢一雄 : M R I 画像からの  
心臓形状の 4 D 抽出 . 信学技報 , 102 ( 387 ) : 5-8 , 2002 .
- 5) 八尾武憲 , 芦原貴司 , 伊藤誠 , 難波経豊 , 川瀬綾香 , 池田隆徳 , 中沢一雄 : R-on-T  
と Pacing-on-T では心室受攻期が異なる : コンピュータシミュレーションによ  
る研究 . 不整脈 , 18 ( 4 ) : 496-503 , 2002 .

## 業績年報掲載基準

1. 学会雑誌、並びにこれに準ずる学術雑誌に掲載された論文、殊に原著論文を優先させることを原則とする。
2. タイトル、著者名及び雑誌名を掲載し、単行書については書籍名、著者名及び出版社名を掲載する。
3. 和雑誌については、雑誌名を略さない。  
欧文雑誌名については、INDEX MEDICUS に準じて省略形で記載する。
4. 以下に該当するものは掲載しない。
  - (1) 一般報道機関が発表したもの  
論文の形式でも新聞に載ったものは掲載しない。
  - (2) 医薬及び医療機器業界の宣伝用雑誌に発表したもの  
無料配布のもの。(但し「循環器病研究の進歩」は除く)  
非売品のもの。
  - (3) 地域の医師会、若しくは医師集会の機関誌に発表したもの
  - (4) 外国の文献を翻訳したもの
  - (5) 多施設による治療薬の研究論文、ただし査読を受けた論文は掲載する。
  - (6) 学会、研究会の抄録 予稿抄録 論稿
  - (7) 研修会、セミナー等のテキスト  
非売品に相当するもの、あとで入手できないもの。[ (6),(7)共通 ]
  - (8) 序文、巻頭言、座談会、書評、C P C、随筆、一般向け啓蒙書等  
ただし、英文の Letter, Editorial は原則として掲載する。
  - (9) 研究助成金に対する報告書
  - (10) (1)～(6)に準ずるもの、及びグラフ、質疑応答は掲載しない。