

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)	19
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)	28
(脳血管内科B・S C U)	39
内科腎臓・高血圧・代謝部門 (腎臓・高血圧)	45
(動脈硬化・代謝・栄養)	51
外科心臓血管部門	55
外科脳血管部門	67
麻 酔 科	73
小 児 科	76
周 産 期 科	80
放射線診療部	83
循環器病予防検診部(集団検診部)	93
検 査 部 門	97
感染症対策室	104
病 理 部 門	106
薬 剤 部	111
看 護 部	113

研究所

病 因 部	117
生 化 学 部	125
心臓生理部	134
脈管生理部	140
循環分子生理部	146
疫 学 部	149
循環動態機能部	151
人工臓器部	160
再生医療部	164
生体工学部	170
放射線医学部	177
薬 理 部	183
循環器形態部	190
バイオサイエンス部	193
共通実験室	199
実験動物管理室	201
研究機器管理室	202
<hr/>	
業績年報掲載基準	205
掲載雑誌略名一覧表	206

序

国立循環器病センター研究業績集第 24 号をお届けいたします。この業績集は、2003 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。昨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開始しました。臨床研究では J-WIND、JaSWAT-1、JOCRI、HOSP など多くのわが国発の prospective randomized clinical trial が進行しており、一部は終了し、その成果の報告が始まっています。さらに本年度からは『アルガトロバンのヘパリン起因性血小板減少症に対する臨床試験』が大規模治験ネットワーク活動として本格的に開始されました。

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引き続き実施し、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、その一つとしてヒト間葉系幹細胞を用いた心筋・血管再生医療が開始されました。また、アドレノメデュリンを併用したヒト骨髄単核球を用いた下肢血行再建医療も始まりました。本年度のさらなる進歩を期待したいと思います。昨年 10 月には「先進医工学センター」が正式に設置され、産学官連携を強化し、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。ここでは、補助人工心臓の改良、新しい小型駆動装置の実用化も目前にせまりました。また、人工臓器部による産学連携事業「プラチナ NCVC 人工肺」の実用化に平成 16 年度産学官連携功労者表彰日本学会議会議長賞が与えられました。

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、2003 年における特筆すべき研究成果を挙げております。「ミレニアム・ゲノム プロジェクト」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公募も開始されています。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基盤研究所が新しく独立行政法人として開設します。当センターとしても、試料の提供やタンパク、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 17 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、WPW症候群、心室頻拍、QT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、QT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QT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。また今年度から遺伝性致死性不整脈疾患に対する遺伝子診断が高度先進医療として承認された。

ついで、肺血管疾患については、本年度受け入れた患者総数は1月1日～11月25日までの間で413名(緊急病棟での受け入れ数は38名)であった。原発性肺高血圧症(PPH)は本邦で年間230名ほどの発症例があると推定されているが、本年度2003年11月末までに当院に入院されたPPH症例は50例、初診例は10例であった。また膠原病性肺高血圧症例は7例で、本院開設以来の肺動脈性肺高血圧症(PAH)患者総数は約220名に及ぶ。PAHに対するprostacyclin治療に関しては、本年度21名に対し導入し、10例が在宅治療に移行することが可能となった。慢性肺血栓塞栓症(肺高血圧症合併例:CTEPH)は本邦で年間450名ほどの症例があると推定されているが、本年11月末までに当院に入院されたCTEPH症例は55名、初診例は15例であった、累積CTEPH患者総数は210名に及び、紹介元は日本全国に及んでいる。8年前より心臓血管外科で行っている肺動脈血栓内膜摘除術に関しては、本年は10例外科へ紹介し、手術死亡例は無く、術後の病状改善は著明である。累積手術件数は87例で国内手術例の50%以上を占めている。本症の術後経過もまた極めて順調である。急性肺血栓塞栓症は急性心筋梗塞、大動脈解離とともに三大致命的循環器救急疾患として近年注目を集めている疾患である。本院は、本症についても診断から内科的治療、外科手術まであらゆる病型に対応できる数少ない施設であり、本年度は約20例を緊急病棟に受け入れ対応している。急性肺血栓塞栓症の本院開設以来の累積症例数は約180例である。成人先天性心疾患例における臨床上的の主要な問題点には不整脈とともに肺高血圧・右心不全の問題があげられる。このため心臓

血管内科 B グループでは成人先天性心疾患例も積極的に関与し、本年は 25 例を病棟に受け入れており、種々の成人例先天性心疾患の病態評価・加療を行っている。以上の様に我々は心臓血管外科と協力しつつ種々の肺高血圧症の診断と治療が適切に遂行できるわが国唯一の部門と考えられる。

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 15 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 3 名入院中であり、16 名（国内 10 名、海外 6 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・hANP を用いた先進的な治療を行っておりこれまで 4 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。また、biventricular pacing による心不全の非薬物療法も開始に向けて検討を始めているところである。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、多くの国内外学会シンポジウムなどにおいて発表をしており、かかる活動を介してゲノム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。近年、心不全患者における睡眠時呼吸障害（睡眠時無呼吸症候群）が注目されている。我々は以前より循環器・呼吸器の接点における種々の病態に注目し研究活動を行ってきたが、本年睡眠時無呼吸検査を行った総数は 240 例に及ぶ。また CPAP 導入例は 18 例であった。また、これに関連し呼吸機能検査を行っているが、本検査の総数は年間 1700～1800 例である。さらに呼気ガス分析検査は 120 例/年、気管支鏡検査は 10 例/年であった。また、2002 年度 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ている。

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。

（2003 年の主な研究成果）

不整脈疾患の原著論文のうち、QT 延長症候群関係では、運動負荷試験時の T 波形を用いて先天性 QT 延長症候群の表現型から遺伝子型を診断する手法を報告した(Circulation;107:838-44)。またエピネフリン負荷を用いて先天性 QT 延長症候群の不完全浸透例を診断する方法を報告して注目を集めた(JACC;41:633-42)。

Brugada 症候群関係の論文(Heart;89:169-74)では Na チャネル遮断薬投与後の右室流出路の壁運動異常を報告した。日本全国レベルの研究としては、Brugada 症候群の病態・治療法を解明するための多施設共同の症例登録・予後解析を中心となって実施しており、これまでに多数の新しい知見が集積されている。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。

肺血管疾患グループの主たる研究テーマは「難治性肺高血圧症の病態解明と治療法の確立」である。具体的には、PPH、膠原病性 PH、先天性心疾患にともなう PH 例など肺動脈性肺高血圧症 (PAH) については、その発症原因追及、診断精度の向上、prostacyclin の適応と投与方法、治療効果の検討、さらには新しい肺血管拡張療法の開発などを精力的に行っている。特に PAH の遺伝子診断については、研究所とのバイオサイエンス部森崎部長グループと協同して解析に当たっており、すでに 50 例近くの症例の分析が終了し、これまで未確認の遺伝子変異例 10 例以上が確認される成果を挙げている。CTEPH については成因追及、手術適応拡大の試みに関する検討が進行中である。これらの実績より本年度も、厚生科学研究費補助金 (特定疾患対策研究) 呼吸不全に関する調査研究班の肺高血圧症部門のメンバー 2 施設の内 1 施設に選定されている。また昨年度から当施設が中心になって平成 14 年度循環器病研究委託費 14 公-5 : 肺高血圧症の成因に関する罹患同胞対研究が進行している。これらのテーマにつき本年度は日本循環器病学会で 4 演題、呼吸器病学会で 2 演題を発表した。また論文については、昨年よりは減少し、Circulation : 1 本、CHEST : 3 本、Am J Resp Crit Care Med : 1 本、Cir J : 1 本であったがスタッフ数の減少が大きく影響していると思われた。

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知見や、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、まずミレニアム・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 86 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症例も 800 例を超えるところまで来た。1200 症例が目標であり、かかる症例が集まれば日本から世界に向けてエビデンスを發

信できるものと確信する。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 Circulation Journal に掲載され国内外で大きな話題となっているが、これは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からである。

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たいと考えている。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Aiba T, Kurita T, Suyama K, Satomi K, Taguchi A, Shimizu W, Aihara N, Kamakura S: Directions of atrial excitation wavefront influenced antegrade conduction of manifest accessory atrioventricular pathway: A case report. *J Interv Cardiol Electrophysiol*, 8: 129-133, 2003.
- 2) Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, Hidaka I, Takewaki T, Sunagawa K: Transmural heterogeneity of the action potential configuration in the feline left ventricle. *Circ J*, 67: 449-454, 2003.
- 3) Asakura M, MD, Takashima S, Asano Y, Honma T, Asanuma H, Sanada S, Shintani Y, Liao Y, Kim J, Ogita H, Node K, Minamino T, Yorikane R, Ogai A, Kitamura S, Tomoike H, Hori M, and Kitakaze M: Canine DNA array as a potential tool to combine the physiology to molecular biology: An application for gene expression profile of regional ischemic myocardium. *Circ J*, 67: 788-792, 2003.
- 4) Asano Y, Kim J, Ogai A, Takashima S, Shintani Y, Minamino T, Kitamura S, Tomoike H, Hori M, and Kitakaze M: A calcium channel blocker activates both ecto-5'-nucleotidase and NO synthase in HUVEC *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 311: 625-628, 2003.
- 5) Asanuma H, Node K, Minamino T, Sanada S, Takashima S, Ueda Y, Sakata Y, Asakura M, Kim J, Ogita H, Tada M, Hori M, Kitakaze M: Celiprolol, increases coronary blood flow and reduces the severity of myocardial ischemia via nitric oxide release. *J Cardiovasc Pharmacol*, 41(4): 499-505, 2003.
- 6) Bando K, Kobayashi J, Hirata M, Satoh T, Niwaya K, Tagusari O, Nakatani S, Yagihara T, Kitamura S: Early and late stroke after mitral valve replacement with a mechanical prosthesis: risk factor analysis of a 24-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 126: 358-364, 2003.
- 7) Hanaoka T, Suyama K, Taguchi A, Shimizu W, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Shifting of puncture site in the fossa ovalis during radiofrequency catheter ablation: intracardiac echocardiography-guided transseptal left heart catheterization. *Jpn Heart J*, 44: 673-680, 2003.
- 8) Hasegawa T, Nakatani S, Maruo T, Tanaka N, Kim J, Hanatani A, Hashimura K, Yasumura Y, Yamagishi M, Kitakaze M, Miyatake K: Quantitative assessment of wall motion using myocardial strain. *J Echocardiography*, 1: 23-28, 2003.

- 9) Hori Y, Yamada N, Higashi M, Hirai N, Nakatani S: Rapid evaluation of right and left ventricular function and mass using real-time true-FISP cine MR imaging without breath-hold: comparison with segmented true-FISP cine MR imaging with breath-hold. *J Cardiovasc Magn Reson*, 5: 439-450, 2003.
- 10) Iwata Y, Katanosaka Y, Arai Y, Komamura K, Miyatake K, Shigekawa M.: A novel mechanism of myocyte degeneration involving the Ca²⁺-permeable growth factor-regulated channel. *J Cell Biol.*, Jun 9;161(5): 957-67, 2003.
- 11) Kanzaki H, Nakatani S, Kandori A, Tsukada K, Miyatake K: A new screening method to diagnose coronary artery disease using multichannel magnetocardiogram and simple exercise. *Basic Res Cardiol*, 98: 124-132, 2003.
- 12) Komamura K, Shirotani –Ikejima H, Tatsumi R, Tsujita –Kuroda Y, Kitakaze M, Miyatake K, Sunagawa K, and Miyata T: Differential gene expression in the rat skeletal and heart muscle in glucocorticoid-induced myopathy: Analysis by microarray. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 17(4): 303-310, 2003.
- 13) Kosuge M, Kimura K, Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Asada Y, Tei C, Miyazaki S, Sonoda M, Tsuchihashi K, Yamagishi M, Ikeda Y, Shirai M, Hiraoka H, Inoue T, Saito F, Ogawa H: Effects of preinfarction angina pectoris on infarct size and in-hospital mortality after coronary intervention for acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*, 92: 840-843, 2003.
- 14) Liao Y, Takashima S, Asano Y, Asakura M, Ogai A, Shintani Y, Minamino T, Asanuma H, Sanada S, Kim J, Ogita H, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M: Activation of adenosine A1 receptor attenuates cardiac hypertrophy and prevents heart failure. in murine LV pressure overload model *Circ Res*, 93: 759-766, 2003.
- 15) Matsumoto K, Ueno K, Nakabayashi T, Komamura K, Kamakura S, Miyatake K: Amiodarone interaction time differences with warfarin and digoxin. *J Pharm Technol*, 19: 83-90, 2003.
- 16) Miyasaka Y, Nakatani S, Suyama K, Kamakura S, Haiden M, Yamagishi M, Kitakaze M, Iwasaka T, Miyatake K: A simple and accurate method to identify early ventricular contraction sites in wolff-parkinson-white syndrome using high frame-rate tissue-velocity imaging. *Am J Cardiol*, 92: 617-620, 2003.
- 17) Myoishi M, Yasuda S, Miyazaki S, Ueno K, Morii I, Satomi K, Otsuka Y, Kawamura A, Kurita T, Kamakura S, Nonogi H: Intravenous administration of nifekalant hydrochloride for the prevention of ischemia-induced ventricular tachyarrhythmia in patients with

- renal failure undergoing hemodialysis. *Circulation J*, 67: 898-911, 2003.
- 18) Nagaya N, Miyatake K, Kyotani S, Nishikimi T, Nakanishi N, Kangawa K : Pulmonary Vasodilator Response to Adrenomedullin in Patients With Pulmonary Hypertension. *Hypertens Res*, 26 Suppl : S141-S146, 2003.
- 19) Nagaya N, Sasaki N, Ando M, Ogino H, Sakamaki F, Kyotani S, Nakanishi N : Prostacyclin Therapy Before Pulmonary Thromboendarterectomy in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *CHEST*, 123 : 338-43, 2003.
- 20) Nakatani S, Mitsutake K, Hozumi T, Yoshikawa J, Akiyama M, Yoshida K, Ishizuka N, Nakamura K, Taniguchi Y, Yoshioka K, Kawazoe K, Akaishi M, Niwa K, Nakazawa M, Kitamura S, Miyatake K: Recent trend in infective endocarditis in Japan: an analysis of 848 cases in 2000 and 2001. *Circ J*, 67: 901-905, 2003.
- 21) Nakatani S, Stugaard M, Hanatani A, Katsuki K, Kanzaki H, Yamagishi M, Kitakaze M, Miyatake K: Quantitative assessment of short axis wall motion using myocardial strain rate imaging. *Echocardiography*, 20: 145-149, 2003.
- 22) Node K, Fujita M, Kitakaze M, Hori M and Liao J K: Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 108(7): 839-843, 2003.
- 23) Noda T, Suyama K, Shimizu W, Satomi K, Otomo K, Nakagawa E, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Ventricular tachycardia associated with bidirectional reentrant circuit around the tricuspid annulus in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *PACE*, 26: 2050-2051, 2003.
- 24) Noda T, Shimizu W, Tanaka K, Chayama K: Prominent J wave and ST segment elevation: Serial electrocardiographic changes in accidental hypothermia. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 14: 223, 2003.
- 25) Ogita H, Node K, Asanuma H, Sanada S, Takashima S, Minamino T, Soma M, Hori M, Kitakaze M: Eicosapentaenoic acid reduces ischemia and reperfusion induced myocardial injury in rabbit hearts *J Cardiovasc Pharmacol*, (6): 964-969, 2003.
- 26) Ono F, Nagaya N, Kyotani S, Shirai M, Oya H, Nakanishi N, Miyatake K : Hemodynamic and Hormonal Effects of Beraprost Sodium, an Orally Active Prostacyclin Analogue, in Patients With Secondary Precapillary Pulmonary Hypertension . *Circ J*, 67:375-8, 2003.

- 27) Ono F, Nagaya N, Okumura H, Shimizu Y, Kyotani S, Nakanishi N, Miyatake K : Effect of Orally Active Prostacyclin Analogue on Survival in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Without Major Vessel Obstruction. *Chest*, 123:1583-8, 2003.
- 28) Ono K, Iwanaga Y, Mannami T, Kokubo Y, Tomoike H, Komamura K, Shioji K, Yasui N, Tago N, Iwai N: Epidemiological evidence of an association between SLC6A2 gene polymorphism and hypertension. *Hypertens Res. Sep*; 26(9): 685-9, 2003.
- 29) Ono M, Nakatani S, Hirooka K, Yamagishi M, Miyatake K: Propagation of mitral valve closure flow to the pulmonary vein: its clinical relevance to left atrial compliance in patients with atrial fibrillation. *J Echocardiogr*, 1: 8-14, 2003.
- 30) Saeki M, Saito Y, Jinno H, Tohkin M, Kurose K, Kaniwa N, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Ozawa S and Sawada J: Comprehensive UGT1A1 genotyping in a Japanese population by pyrosequencing. *Clin Chem*, 49(7):1182-1185, 2003.
- 31) Sai K, Kaniwa N, Itoda M, Saito Y, Hasegawa R, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Shirao K, Tomoike H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Kitamura Y, Kamatani N, Ozawa S and Sawada J: Haplotype analysis of ABCB1/MDR1 blocks in a Japanese population reveals genotype-dependent renal clearance of irinotecan. *Pharmacogenetics*. 12: 741-757, 2003.
- 32) Sakamaki F, kyotani S, Nagaya N, Sato N, Oya H, Nakanishi N : Increase in Thrombomodulin Concentrations After Pulmonary Thromboendarterectomy in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension . *CHEST*,124 ; 4 : 1305-1311, 2003.
- 33) Sanada S, Node K, Minamino T, Takashima S, Ogai A*, Asanuma H, Ogita H, Liao Y, Asakura M, Kim J, Hori M, and Kitakaze M: Long acting Ca²⁺ blockers prevent myocardial remodeling induced by chronic NO inhibition in rats. *Hypertension*, 41: 963-967, 2003.
- 34) Sasaki N, Yasumura Y, Uemura N, Hanatani A, Nakatani S, Yamagishi M, Miyatake K: Restrictive cardiomyopathy with right-sided dominant heart failure after sinus conversion from atrial fibrillation – case report. *Circ J*, 67: 969-971, 2003.
- 35) Shimizu Y, Uematsu M, Nagaya N, Yamagishi M, Yamamoto H, Miyatake K, Imazu M, Kohno N: Myocardial velocity gradient reflects the severity of myocardial damage.

Regardless of the presence or absence of mitral regurgitation. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 16: 246-253, 2003.

- 36) Shimizu W, Noda T, Takaki H, Kurita T, Nagaya N, Taguchi A, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Echigo S, Nakamura K, Sunagawa K, Ohe T, Towbin J A, Napolitano C, Priori S G: Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long QT syndrome. *JACC*, 41: 633-642, 2003.
- 37) Suzuki J, Watanabe K, Takashi Tsuruoka, Sueda S, Funada J, Kitakaze M, and Sekiya M: Beneficial Effects of Betaxolol, A Selective antagonist of beta-1 adrenoceptors, on exercise-induced myocardial ischemia in patients with coronary vasospasm. *Int J Cardiol*, 91: 227-232, 2003.
- 38) Takagi M, Aihara N, Kuribayashi S, Taguchi A, Kurita T, Suyama K, Kamakura S, Takamiya M: Abnormal response to sodium channel blockers in patients with Brugada syndrome: augmented localised wall motion abnormalities in the right ventricular outflow tract region detected by electron beam computed tomography. *Heart*, 89: 169-174, 2003.
- 39) 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.
- 40) Takenaka K, Ai T, Shimizu W, Kobori A, Ninomiya T, Otani H, Kubota T, Takaki H, Kamakura S, Horie M: Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long QT syndrome. *Circulation*, 107: 838-844, 2003.
- 41) Tomikura Y, Hisatome I, Tsuboi M, Shimoyama M, Yamamoto Y, Sasaki N, Ogino K, Igawa O, Shigemasa C, Ishiguro S, Ohgi S, Nanba E, Shiota G, Morisaki H, Morisaki T, Kitakaze M: Coordinate induction of AMP deaminase in human atrium with mitochondrial DNA deletion. *Biochem. Biophys. Res. Commun* , 302(2): 372-376, 2003.
- 42) Watanabe K, Tsuruoka T, Fukuda H, Sueda S, Funada J, Ikeda S, Kitakaze M, Sekiya M: Beneficial effects of cilostazol on nitric oxide-mediated flow-dependent dilation in patients with vasospastic angina. *Am J Cardiol*, 92(1): 21-25, 2003.
- 43) Yamashita T, Ogawa S, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Ohe T, Okumura K, Kato T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Kodama I, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sugi K, Nakaya H, Nakayama T, Hirai M, Fukatani M, Mitamura H, Yamazaki T: Investigation of the optimal treatment strategy for atrial fibrillation in Jspns -The

J-RHYTHM(Japanese rhythm management trial for atrial fibrillation) study design-
Circulation J, 67: 738-741, 2003.

- 44) Yamazaki S, Iwamoto R, Asakura M, Takashima S, Saeki K, Miyado K, Yamazaki A, Yamada G, Kitakaze M, Hashimoto K, Nanba D, Higashiyama S, Hori M, Mekada E: Impaired Release of Heparin-Binding EGF-like Growth Factor Causes Dilated Cardiomyopathy. Proceeding National Academy Science (U.S.A), 100(6): 3221-3226, 2003.
- 45) Yasuda H, Nakatani S, Stugaard M, Tsujita –Kuroda Y, Bando K, Kobayashi J, Yamagishi M, Kitakaze M, Kitamura S, and Miyatake K: Failure to prevent progressive dilation of ascending aorta by aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve: comparison with tricuspid aortic valve Circulation, 108(Suppl II) 2003; II291-II294, 2003.
- 46) Yamagishi M, Ito K, Tsutsui H, Miyazaki S, Goto Y, Nagaya N, Sumiyoshi T, Fukami K, Haze K, Kitakaze M, Nonogi H and Tomoike H: Lesion severity and hypercholesterolemia determine long-term prognosis of vasospastic angina treated with calcium channel antagonists. Circ J, 67(12): 1029-1035, 2003.
- 47) Yoshioka J, Node K, Hasegawa S, Asit K. Paul, Xiuli Mu, Maruyama K, Nakatani D, Kitakaze M, Hori M, Nishimura T: Impaired cardiac response to exercise in post-menopausal women: relationship with peripheral vascular function. Nucl Med Commun, 24(4): 383-389, 2003.

【総説】

- 1) Ogita H, Node K, and Kitakaze M: The role of estrogen and estrogen-related drugs in cardiovascular diseases. Current Drug Metabolism, 4: 497-504, 2003.
- 2) Sanada S and Kitakaze M: Ischemic Preconditioning: Accumulateion of the current evidence of the cellular mechanisms and signal transduction. Recent Res Devel Physiol , 1:179-202, 2003.
- 3) Shimizu W: Genotype-specific clinical manifestation in long QT syndrome. Expert Rev. Cardiovasc Ther, 1: 401-409, 2003.

【著書】

- 1) Kitakaze M, Kim J, Tomoike H, Kitamura S: How does adenosine mediate cardioprotection? In Cardiomyopathies and Heart Failure – Biomolecular, infectious and immune mechanisms. Ed by Akira Matsumori: Kluwer Academic Publishers, Boston 439-456, 2003

- 2) Sanada S, Kitakaze M: Ischemic preconditioning: Accumulation of the current evidence of the cellular mechanisms and signal transduction. In Recent Research Developments in Physiology. Ed by SGPandalei, Research Signpost, Kerala, India, 1: 179-202, 2003.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 相澤義房, 池口滋, 岡部富士子, 小川聡, 笠貫宏, 加藤貴雄, 岸良示, 久賀圭祐, 栗田隆志, 小坂井嘉夫, 相良耕一, 里見和浩, 下村克朗, 杉薫, 高柳寛, 田中茂夫, 新田隆, 掘原一, 松本直樹, 三崎拓郎, 三田村秀雄: 不整脈に起因する失神例の運転免許取得に関する診断書作成と適性検査施行の合同検討委員会ステートメント. 不整脈, 19: 502-534, 2003.
- 2) 相原直彦, 鈴木雅樹, 仲宗根出, 鎌倉史郎: Brugada 症候群における加算平均心電図と標準 1 2 誘導心電図との関連性について. 心電図 Suppl, 23: S-4-14-S-4-17, 2003.
- 3) 鎌倉史郎, 相原直彦, 栗田隆志, 須山和弘, 清水渉, 里見和浩: 緩徐解離型 Na⁺チャンネル遮断薬の臨床的特徴と適応・フレカイニド. 心電図, 23: 19-25, 2003.
- 4) 鎌倉史郎, 相原直彦, 栗田隆志, 清水渉, 須山和弘, 田口敦史, 里見和浩: Brugada 症候群の臨床. 心臓, 35: 465-472, 2003.
- 5) 栗田隆志, 里見和浩, 鈴木一隆: ICD による心臓突然死の予知と予防はどこまで可能か. 心臓, 35: 777-784, 2003.
- 6) 鹿野真由美, 中谷敏, 金知智隆, 花谷彰久, 橋村一彦, 安村良男, 山岸正和, 北風政史, 宮武邦夫: 僧坊弁狭窄症に見られる左室収縮機能障害. Japanese College of Cardiology, 42: 75-79, 2003.
- 7) 北村惣一郎, 宮武邦夫, 由谷親夫 編集: 重症心不全. 医学書院, 2003.
- 8) 清水渉: 先天性 QT 延長症候群の遺伝子型の推定と非浸透例の検出. 心電図, 23: 141-146, 2003.
- 9) 下条文武, 斎藤康 監修: ダイナミックメディシン. 西村書店, 2003.
- 10) 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, 庭屋和夫, 小林順二郎: 植込み型除細動器植込み患者における致死的不整脈発生パターン -基礎心疾患別検討-. 不整脈, 19: 529-534, 2003.

- 11) 中川英一郎, 須山和弘, 栗田隆志, 里見和浩, 田口敦史, 清水渉, 相原直彦, 鎌倉史郎: 右心耳隔離が有効であったW P W症候群の1例. 臨床心臓電気生理, 26: 93-102, 2003.
- 12) 中谷 敏、丸尾 健: ヒトでのストレイン計測2. 日本超音波医学会第76回講演論文集, 30: S107, 2003.
- 13) 中谷武嗣、花谷彰久、北村惣一郎(北村惣一郎、黒澤博身、近藤 丘、清水信義、松田 暉、和田洋巳 編集): 心移植 国立循環器病センター「胸部移植プロトコール集 シクロスポリンによる免疫抑制療法」. メディカルビュー社, 16-27, 2003.
- 14) 中谷武嗣、花谷彰久(三田村秀雄、山科 章、川名正敏、桑島 巖 編集): 末期心不全に対する心移植の適応とそのエビデンス「EBM 循環器疾患の治療2004-2005」. 中外医学社, 388-393, 2003.
- 15) 中村敏子、中濱肇、吉原史樹、稲永隆、中谷 敏、河野雄平: 慢性腎不全患者におけるドブタミン負荷心エコー(DSE)の虚血性心疾患診断への有用性. 日本透析学会, 36: 335-339, 2003.
- 16) 友池仁暢 国立循環器病センター病院看護部 監修: ナーシング・セレクション循環器疾患. 学研, 2003.
- 17) 橋本修治, 相原直彦, 田中教雄, 伊達裕, 勝木桂子, 大西悦子, 鎌倉史郎: Brugada症候群患者 ST-T タイプ別の加算平均心電図学的特徴とその意義 心臓 (suppl.), 35: 3-7, 2003.
- 18) 花谷彰久(北村惣一郎、宮武邦夫、由谷親夫 編集): PDE III 阻害薬、フォルスコリン、AT1拮抗薬「重症心不全 診断・治療・病理の最前線」, 158-168, 2003.
- 19) 花谷彰久(友池仁暢、国立循環器病センター病院看護部 監修): 心筋症「Nursing Selection 3 循環器疾患」, 174-188, 2003.
- 20) 坂東 興、花谷彰久、中谷武嗣、北村惣一郎: 末期心不全のケア「ナースのための循環器科」, 410-416, 2003.

【総説】

- 1) 相澤義房, Myerburg RJ, 栗田隆志: 植込み型除細動器(ICD). THE CIRCULATION FRONTIER, 7: 5-18, 2003.

- 2) 相原直彦：特発性心室細動・心室頻拍 -その心電図学的特徴- . Therapeutic Reseach , 24 : 2195-2207 , 2003 .
- 3) 相原直彦 , 鎌倉史郎 : Brugada 型心電図の頻度と意義 . Heart View , 7 : 919-924 , 2003 .
- 4) 朝倉正紀、北風政史：心筋リモデリングと RAAS/MMP. Heart View , 7(1): 60-65, 2003.
- 5) 朝倉正紀、高島成二、北風政史、堀正二：心不全. Cardiac Practice, 14(2): 61-65, 2003.
- 6) 朝倉正紀、北風政史：DNA Chip, マイクロアレー、EST. Heart View , 7(12): 42-43, 2003.
- 7) 浅沼博司、北風政史：心筋 viability と hibernation, stunning, 左室 remodeling. 循環器科, 54(4): 273-281, 2003.
- 8) 伊藤武文、永谷憲歳：呼吸困難 . 循環器疾患 , 74-78 , 2003 .
- 9) 大谷秀雄、中西宣文：上大静脈症候群、肺血栓症など . 循環器疾患 , 225-228 , 2003 .
- 10) 大谷秀雄、永谷憲歳、京谷晋吾、中西宣文：経口 PGI2 製剤の長期使用経験 . THERAPEUTIC RESEARCH , 24 ; 9 : 1840-1841 , 2003 .
- 11) 鎌倉史郎：重症不整脈治療の行方 . 心電図 , 23 : 127-128 , 2003 .
- 12) 鎌倉史郎：3D-electroanatomic mapping(CARTO システム)による不整脈のイメージング . 循環器病研究の進歩 , 43 : 2-9 , 2003 .
- 13) 北風政史、真田昌爾：プレコンディショニング. 内科 (内科キーワード、6月増大号), 91(6): 1188, 2003.
- 14) 北風政史：高血圧 「十分に降圧、きめ細かい降圧」の重要性を改めて示した ALLHAT 試験. 医薬品情報 B O X 2003 年追補版夏号,16-17, 2003.
- 15) 北風政史：心血管保護を考えた高血圧治療. 新居浜市医師会報 , 549: 10346-10349, 2003.
- 16) 北風政史、真田昌爾：冠末梢循環内因性保護因子とその活性化. Coronary

- Intervention, 2(3): 69-74, 2003.
- 17) 北風政史：左室肥大. Current Therapy, 21(10): 92-93, 2003.
 - 18) 北風政史：臓器保護における A R B の役割. 日経メディカル, 431(10): 166, 2003.
 - 19) 北村惣一郎、中谷武嗣、花谷彰久：本邦における心臓移植と問題点. Annual Review 循環器, 263-271, 2003.
 - 20) 京谷晋吾：肺高血圧症のプロスタサイクリン療法. Annual Review 循環器 2003, 164 - 166, 2003 .
 - 21) 京谷晋吾：肺高血圧症の画像診断. 呼吸と循環, 51 : 1013-1018, 2003.
 - 22) 京谷晋吾：肺高血圧症に対するプロスタサイクリン療法. 呼吸と循環, 51 : 865-871, 2003.
 - 23) 京谷晋吾：一枚の心電図から. 日本醫事新報, 4150 : 53-56, 2003.
 - 24) 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療法. 看護技術, 49 : 4-8, 2003 .
 - 25) 金 智隆、北風政史：心不全. Heart Nursing, 16(5): 15-18, 2003.
 - 26) 金 智隆、北風政史：J-WIND. Coronary Intervention, 2(1): 106-109, 2003.
 - 27) 金 智隆、北風政史：医療情報に対する新しいデータ解析手法の適応. 医学の歩み, 206(8): 515-516, 2003.
 - 28) 栗田隆志：心機能低下例での心房細動治療の今後. 呼吸と循環, 51 : 137-144, 2003 .
 - 29) 栗田隆志, 鈴木一隆：自動体外式除細動器 AED とは何か –その特徴と信頼性–. カレントセラピー, 21 : 365-370, 2003 .
 - 30) 栗田隆志：Brugada 症候群に対する植え込み型除細動器の適応. 現代医療, 35 : 1137-1143, 2003 .
 - 31) 栗田隆志：ペーシング・ICD Artificial pacing and implantable cardioverter defibrillator. 日獨医報, 48 : S87-S97, 2003 .

- 32) 栗田隆志：Brugada 症候群の病態はどこまで解明されたか．臨床と研究，80：942-944，2003．
- 33) 栗田隆志：植え込み型除細動器(ICD)．成人病と生活習慣病，33：901-907，2003．
- 34) 栗田隆志：不整脈最新の治療．Cardiovascular Anesthesia，7：49-55，2003．
- 35) 駒村和雄：超音波遺伝子治療．超音波 TECHNO, 15: 31-35, 2003.
- 36) 里見和浩，鎌倉史郎：器質的心疾患に合併した心室頻拍の治療．Cardiovascular Med-Surg，5：165-171，2003．
- 37) 里見和浩，鎌倉史郎：突然死予防でのアミオダロンの位置付け．CARDIAC PRACTICE，14：383-387，2003．
- 38) 真田昌爾、北風政史：ACE-I・ARB・抗アルドステロン薬．日本臨床，61(5): 821-826, 2003.
- 39) 真田昌爾、北風政史：プレコンディショニングによる心筋保護．Ischemic Heart Disease Frontier, 4(4): 51-56, 2003.
- 40) 真田昌爾、北風政史：虚血プレコンディショニングによる心筋保護の分子メカニズムと臨床展開．循環器科, 54(1): 3-10, 2003.
- 41) 真田昌爾、北風政史：心臓とスタチン．呼吸と循環, 51(8): 787-793, 2003.
- 42) 清水渉，相庭武司，鎌倉史郎：QT 延長の功と罪．Progress in Medicine (suppl. 1)，15：1311-1318, 2003．
- 43) 清水渉：Na チャネル病における Na チャネルブロッカーの役割．シリーズ『Na チャネルブロッカーを考える』．診断と治療，91：1246-1251，2003．
- 44) 須山和弘：心房粗細動の非薬物療法．ICU と CCU，27：353-358，2003．
- 45) 中谷 敏：心不全 心エコーによる診断．日本臨床，61: 776-781, 2003.
- 46) 中谷 敏：弁膜症の術後症例に対する処方と注意点．今月の治療，11: 33-35, 2003.
- 47) 中谷 敏：ストレイン映像法．心エコー，4: 142-149, 2003.

- 48) 中谷 敏：内科管理と治療の一般的考え方. Mebio, 20: 68-71, 2003.
- 49) 中谷 敏：拡張機能を測る. Heart View, 7: 1046-1050, 2003.
- 50) 中谷 敏：両室ペーシングの適応 アシンクロニーの評価が治療の鍵となる. 内科, 92: 555-560, 2003.
- 51) 中谷 敏：ストレインレート法による心機能評価. 心エコー, 4: 810-818, 2003.
- 52) 中谷 敏：ストレインおよびストレインレートのイメージング. BME, 17: 36-41, 2003.
- 53) 中谷 敏：弁膜症 大動脈弁狭窄症とスタチン. 呼吸と循環, 51: 1149-1153, 2003.
- 54) 中谷 敏、宮武邦夫：僧帽弁閉鎖不全症、僧帽弁逸脱症候群. 今月の治療 第11巻 臨時増刊号 循環器疾患治療スタンダード 2004-2005. 総合医学社, S175-178, 2003.
- 56) 中西宣文、坂巻文雄：原発性肺高血圧症．急性期・慢性期のフォローアップ検査ガイド, 23-24, 2003.
- 57) 中西宣文、坂巻文雄：原発性肺高血圧．フォローアップ検査ガイド, 44-46, 2003.
- 58) 中西宣文：循環器領域におけるセロトニン研究の新たな展開．肺高血圧症, 153-160, 2003.
- 59) 野田崇, 清水渉：緊急な治療を要する不整脈とその対応．診断と治療, 91: 1850-1854, 2003.
- 60) 花谷彰久、中谷 敏：LVAD 症例の心機能評価はどうするか? 心エコー, 4: 946-955, 2003.
- 61) 丸尾 健、中谷 敏: 組織ストレイン画像を撮るコツ. 心エコー, 4: 1058-1067, 2003.
- 62) 安村良男、北風政史：うっ血性心不全ではどう対応するか. Heart View, 7(9): 86-91, 2003.
- 63) 安田久代、中谷 敏：拡張型心筋症の診断のポイント. 心エコー, 4: 6568-664,

2003.

【著書】

- 1) 相原直彦：催不整脈作用．新不整脈学，杉本恒明監修，井上博編集，南江堂，542-551，2003．
- 2) 相原直彦：器質的心疾患を有さない右室流出路起源非持続型特発性心室頻拍より心室細動へ移行した症例の心電図所見．心電図検査のコツと落とし穴，小川聡編集，中山書店，68-69，2003．
- 3) 相原直彦：特発性心室細動の予防．EBM 循環器疾患の治療，三田村秀雄，山科章，川名正敏，桑島巖編集，中外医学社，545-552，2003．
- 4) 大友潔，鎌倉史郎：植込み型心房除細動器．心房細動，笠貫宏編集，最新医学社，277-285，2003．
- 5) 鎌倉史郎：ペースメーカー・ICD．重症心不全，北村総一郎，宮武邦夫，由谷親夫編集，医学書院，194-199，2003．
- 6) 鎌倉史郎：緩徐解離型 Na チャネル遮断薬の臨床的特徴と適応・フレカイニド．循環器薬物治療実践シリーズ II 緩徐解離型 Na チャネル遮断薬の実際，平岡昌和，山下武志，中谷晴昭，有田真編集，ライフメディコム，33-43，2003．
- 7) 鎌倉史郎：心房頻拍と心房粗動の見分け方 -機序と起源の診断-．心電図検査のコツと落とし穴，小川聡編集，中山書店，52-53，2003．
- 8) 鎌倉史郎：心室性期外収縮・心室頻拍の起源診断．心電図検査のコツと落とし穴，小川聡編集，中山書店，62-63，2003．
- 9) 鎌倉史郎：頻脈性心不整脈の心電図 心室頻拍の定義と分類．不整脈診療ガイドランス，相澤義房編集，メジカルビュー，42-43，2003．
- 10) 鎌倉史郎：副伝導路の過常伝導．新不整脈学，杉本恒明監修，井上博編集，南江堂，265-267，2003．
- 11) 鎌倉史郎：不整脈．ナーシングセレクション循環器疾患，友池仁暢，国立循環器病センター看護部監修，学研，47-59，2003．
- 12) 栗田隆志：心臓電気生理学的検査．不整脈診療ガイドランス，相澤義房編集，メジカルビュー，81-83，2003．

- 13) 栗田隆志：植込み型除細動器治療(ICD) ICD の治療成績．心臓ペースメーカー・植込み型除細動器，田中茂夫編集，医薬ジャーナル社，80-81，2003．
- 14) 栗田隆志：植込み型除細動器(ICD) ICD 術中・術後の合併症と植込み後の不具合．心臓ペースメーカー・植込み型除細動器，田中茂夫編集，医薬ジャーナル社，76-79，2003．
- 15) 栗田隆志：植込み型除細動器治療 —植込み型除細動器(ICD)の突然死の予防効果と効率のよい使い方とは？．不整脈診療ガイドンス，相澤義房編集，メディカルビュー，126-127，2003．
- 16) 里見和浩，栗田隆志：心室細動，心停止．新不整脈学，杉本恒明監修，井上博編集，南江堂，648-650，2003．
- 17) 里見和浩，栗田隆志：不整脈源性右室異形成．新不整脈学，杉本恒明監修，井上博編集，南江堂，469-471，2003．
- 18) 清水渉：Torsade de Pointes．抗不整脈薬の新たな展開，新博次編集，医薬ジャーナル社，254-272，2003．
- 19) 清水渉：頻脈性不整脈の心電図．不整脈診療ガイドンス，相澤義房編集，メディカルビュー，46-47，2003．
- 20) 清水渉：QT 延長症候群の臨床．不整脈 2003，杉本恒明監修、井上博編集，メディカルレビュー社，80-91，2003．
- 21) 清水渉：QT 延長症候群と torsades de pointes．新不整脈学，杉本恒明監修，井上博編集，南江堂，339-343，2003．
- 22) 清水渉：M 細胞の電気生理学的性質と意義．新不整脈学，杉本恒明監修，井上博編集，南江堂，52-55，2003．
- 23) 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，237-243，2003．

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)

(研究活動の概要)

心臓血管内科としてCCU、D1(虚血)、D2(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：独自に開発した局所薬物送達用のカテーテルデバイスを用いて、再狭窄予防の基礎実験を行う
- 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) 血管新生療法の臨床応用
- 5) 虚血性心疾患モデル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) 循環器救急医療におけるIT活用：モバイルテレメディシン開発
- 8) 院外心停止の実態とその対策、心肺蘇生法の標準化と普及活動

(2003年の主な研究成果)

ミレニアムプロジェクトとして心筋梗塞症・狭心症の遺伝子多型解析のため約1000例を抽出し、研究所と共同研究で遺伝子多型解析を進めている。GJA4(Connexin)遺伝子多型と心筋梗塞発症との関連、ATP-binding cassette transporter A1遺伝子多型とHDLコレステロールと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)のデータベース化が完了し、予後調査と併せて病態の解析や治療成績を明らかにすることが可能となった。本年度は、虚血性心疾患の予後に耐糖能異常を含めた糖尿病の影響、梗塞前狭心症の有無と予後の関係、を明らかにすることができた。

閉塞性動脈硬化症やバージャー病に対する血管新生療法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、昨年引き続きバージャー病に対する自己骨髄細胞移植術を実施し、治療効果を得ている。また、評価方法として微小血管造影法を開発し、その臨床導入を予定している。

心臓リハビリテーションで、心筋梗塞後のリモデリングに対する影響の検討、我が国における実施状況に関する多施設共同研究、心不全患者への運動療法の有用性を報告した。

産官学連携プロジェクトである「循環器救急に関するモバイルテレメディシン研究会」により、救急車と病院をリアルタイムに結ぶ「モバイル・テレメディシン・システム」のプロトタイプを作成し、システムの有用性をフィールドテストにより確認した。次世代移動体通信技術をフルに活用し、救急医療の質の向上を目的に来年度の実用化を目指している。

院外心停止の実態を調査し、その対策を検討した。対策として、AED の普及、モバイルテレメディシンによるオンラインメディカルコントロール、心肺蘇生法の普及をはかった。心肺蘇生法に関しては、国際的な標準化を目指し、米国心臓協会の BLS、ACLS を導入し指導を開始した。これらの効果を判定するためアウトカムリサーチを予定している。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Foster DB, Noguchi T, VanBuren P, Murphy A, Van Eyk JE. C-terminal truncation of cardiac troponin I causes divergent effects on ATPase and force: implications for the pathophysiology of myocardial stunning. *Circ Res.* 93: 917-24, 2003.
- 2) Goto Y, Itoh H, Adachi H, Ueshima K, Nohara R.: Use of exercise cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction. comparison between health insurance-approved and non-approved hospitals in Japan. *Circ J* 67: 411-415, 2003.
- 3) Iwanaga Y, Mannami T, Goto Y, Nonogi H, Iwai N: Association analyses between polymorphisms in the GJA4 gene cluster and myocardial infarction in Japanese. *Thromb Haemost* 90: 1126-1227, 2003.
- 4) Hirayama A, Kodama K, Yui Y, Nonogi H, Sumitoyo T, Origasa H, Hosoda S, Kawai C: Effect of Trapidil on Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease (Results from the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-Mochida [JMICH-M]). *Am J Cardiol*, 92: 789-793, 2003.
- 5) Kishimoto C, Shioji K, Kinoshita M, Iwase T, Tamaki S, Fujii M, Murashige A, Maruhashi H, Yasuda S, Nonogi H, Hashimoto T: Treatment of acute inflammatory cardiomyopathy with intravenous immunoglobulin ameliorates left ventricular function associated with suppression of inflammatory cytokines and decreased oxidative stress. *Int J Cardiol*, 91: 173-178, 2003.
- 6) Kosuga M, Kimura K, Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Asada Y, Tei C, Miyazaki S, Sonoda M, Tsuchihashi K, Yamagishi M, Ikeda Y, Shirai M, Hiraoka H, Inoue T, Saito F, Ogawa H: Effects of Preinfarction Angina Pectoris on Infarct Size and In-Hospital Mortality After Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*, 92: 840-843, 2003.
- 7) Miyazaki A, Tsuda E, Miyazaki S, Kitamura S, Tomita H, Echigo S: Percutaneous transluminal coronary angioplasty for anastomotic stenosis after coronary arterial bypass grafting in Kawasaki Disease. *Cardiol Young*, 13: 284-289, 2003.
- 8) Myoishi M, Yasuda S, Miyazaki S, Ueno K, Morii I, Satomi K, Otsuka Y, Kawamura A, Kurita T, Kamakura S, Nonogi H: Intravenous Administration of Nifekalant Hydrochloride for the Prevention of Ischemia-Induced Ventricular Tachyarrhythmia in Patients With Renal Failure Undergoing Hemodialysis. *Circ J*, 67(10): 898-900, 2003.

- 9) Noguchi T, Chen Z, Bell SP, Nyland L, LeWinter MM. Endothelin Receptor Blockade Has an Oxygen-Saving Effect in Dahl Salt Sensitive Rats With Heart Failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 285:H1428-1434, 2003.
- 10) Noguchi T, Kihara Y, Begin KJ, Gorga JA, Palmiter KA, LeWinter MM, VanBuren P. Altered Myocardial Thin-Filament Function in the Failing Dahl Salt-Sensitive Rat Heart: Amelioration by Endothelin Blockade. *Circulation.* 107: 630 – 635, 2003.
- 11) 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. *Int J Cardiol* 87: 237-244, 2003.
- 12) Sasayama S, Ishii N, Ishikura F, Kamijima G, Ogawa S, Kanmatsuse K, Kimoto Y, Sakuma I, Nonogi H, Matsumori A, Yamamoto Y: Men's Health Study -Epidemiology of Erectile Dysfunction and Cardiovascular Disease-. *Circ J*, 678: 656-659, 2003.
- 13) Sakuragi S, Takagi S, Suzuki S, Sakamaki F, Takaki H, Aihara N, Yasumura Y, Goto Y: Patients with large myocardial infarction gain a greater improvement in exercise capacity after exercise training than those with small to medium infarction. *Clin Cardiol* 26: 280-286, 2003.
- 14) Tomita T, Takaki H, Hara Y, Sakamaki F, Satoh T, Takagi S, Yasumura Y, Aihara N, Goto Y, Sunagawa K.: Attenuation of hyperkapnic carbon dioxide chemosensitivity after postinfarction exercise training: possible contribution to the improvement in exercise hyperventilation. *Heart* 89: 404-410, 2003.
- 15) Toyofuku M, Takaki H, Sugimachi M, Kawada T, Goto Y, Sunagawa K: Reduced oxygen uptake increase to work rate increment ($\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$) is predictable by VO_2 response to constant work rate exercise in patients with chronic heart failure. *Eur J Appl Physiol* 90: 76-82, 2003.
- 16) Yamagishi M, Ito K, Tsutsui H, Miyazaki S, Goto Y, Nagaya N, Sumiyoshi T, Fukami K, Haze K, Kitakaze M, Nonogi H, Tomoike H: Lesion severity and hypercholesterolemia determine long-term prognosis of vasospastic angina treated with calcium channel antagonists. *Circ J* 67: 1029-1035, 2003

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 後藤葉一、伊東春樹、野原隆司、安達仁、上嶋健治：わが国における心臓リハビリテーション認定施設および非認定施設における急性心筋梗塞症回復期リハ

ハビリテーションの実施状況 .日本心臓リハビリテーション学会誌、8 : 203-206、2003 .

- 2) 小西治美、熊谷広美、丸次敦子、楠木沙織、小林加世子、田口裕子、笠岡和子、後藤葉一：高齢心疾患患者の運動耐容能と QOL に対する心臓リハビリテーションの効果 . 日本心臓リハビリテーション学会誌、8 : 113-117、2003 .
- 3) 櫻木悟、高木修一、鈴木祥司、坂巻文雄、相原直彦、安村良男、高木洋、後藤葉一：急性心筋梗塞症回復期心臓リハビリテーションにおける血中 PAI-1 値の改善とその機序 . 日本心臓リハビリテーション学会誌、8 : 165-170、2003 .
- 4) 鈴木祥司、後藤葉一、加藤理、小池朗、大宮一人、安達仁、安村良男、高木洋：慢性心不全患者に対する運動療法：本邦における多施設共同調査 . 日本心臓リハビリテーション学会誌、8 : 22-25、2003 .
- 5) 知久正明、西上和宏、佐藤栄一、盛 英三：擬似 X 線レーザーを用いた普及型微小血管造影装置の開発 . Innervision、18(8) : 36、2003 .
- 6) 野々木宏：不安定狭心症発作時の心電図変化と病態 . Japanese Journal of Electrocardiology、23 : s2-29-37、2003 .
- 7) 野々木宏：救命に対するガイドライン 2000 と世界の動き . 救急・集中治療、15(7) : 671-676、2003 .
- 8) 野々木宏、宮崎俊一、後藤葉一、伊藤智範、森井功、安田聡、川村淳、大塚頼隆、野口輝夫、塘義明：不安定狭心症に対する硝酸薬の有用性 . 冠疾患誌(J Jpn Coron Assoc)、9 : 161-164、2003 .
- 9) 本間覚、松尾汎、林富貴雄ほか：閉塞性動脈硬化症を有する患者の生命予後と血管形成術後の開存期間：4 大危険因子の総合的重症度との関連 . 循環器専門医、2 : 241-246、2003 .

【総説】

- 1) 伊東春樹、後藤葉一：心機能低下例における心臓リハビリテーション . 座長のことば . 日本心臓リハビリテーション学会誌「心臓リハビリテーション」、8 : 17、2003 .
- 2) 大郷剛、安田聡、宮崎俊一：硝酸薬と他の循環作動薬との併用、硝酸薬の減量、離脱法 . Pharma Medica、21(6) : 139-142、2003 .

- 3) 大塚頼隆, 野々木宏 : ショック併発急性冠症候群の救急診療 . 救急医学、27(6) : 667-674、2003 .
- 4) 大塚頼隆, 野々木宏 : 急性心筋梗塞 ポンプ失調への対策と治療 . 今月の治療、11 : S28-31、2003 .
- 5) 大塚頼隆, 宮崎俊一 : 冠動脈疾患冠者における IGT の患者の割合はどれくらいですか? . 食後高血糖 / IGT と大血管障害、別冊 : 128-129、2003 .
- 6) 大塚頼隆, 宮崎俊一 : 急性心筋梗塞症のクリニカルパス . 呼吸と循環、51(6) : 609-616、2003 .
- 7) 川村淳, 宮崎俊一 : 狭心症 . HEART ホトナシガ、16(8) : 9-12、2003 .
- 8) 國本 聡、笠原啓史、福山直人、田中越郎、知久正明、永谷憲歳、西上和宏、岩畔英樹、増田治史、浅原孝之、盛 英三 : 遺伝子による血管新生 . 再生医療の実際、: 116-123、2003 .
- 9) 後藤葉一 : 心筋梗塞のリハビリテーション、心不全の運動療法と統合的心不全管理プログラム . 呼吸と循環、51 : 291-299、2003 .
- 10) 後藤葉一 : 急性心不全における基礎疾患別の対応 . 今月の治療、11 : 175-181、2003 .
- 11) 後藤葉一 : 運動療法の効果 - 心不全の病態をどこまで改善させるのか . 内科、91 : 481-486、2003 .
- 12) 後藤葉一 : 心不全の運動療法 . 日本臨床、61 : 851-856、2003 .
- 13) 後藤葉一 : 虚血心筋の力学的特性 . 日本臨床増刊「冠動脈の臨床(上)」、61(Suppl 4) : 113-122、2003 .
- 14) 後藤葉一 : 虚血心の血行動態と代償機序 . 日本臨床増刊「冠動脈の臨床(下)」、61(Suppl 5) : 751-757、2003 .
- 15) 後藤葉一 : 心筋梗塞後の定期検診・定期モニター . 総合臨床、52 : 1459-1466、2003 .
- 16) 後藤葉一 : 収縮機能を測る . HeartView、7 : 1039-1045、2003 .
- 17) 後藤葉一 : 拡張期心不全の頻度と臨床像 . 循環器専門医、11 : 281-289、2003 .

- 18) 後藤葉一：慢性心不全に対する運動療法．日本医事新報、4123：1-8、2003．
- 19) 佐瀬一洋、角地祐幸、野々木宏、北村惣一郎：モバイルテレメディシンと循環器救急医療 - 北摂ハートアンドブレインウォッチ構想の実現に向けて - ．循環器病研究の進歩、：67-75、2003．
- 20) 知久正明、西上和宏、佐藤栄一、盛 英三：放射光および普及型 X 線源を用いた微小血管造影による再生血管の評価．機能・代謝画像診断法と分子画像、：177-186、2003．
- 21) 知久正明、西上和宏：大動脈解離の最前線 診断と治療 CT による診断 .Mebio、20 (8) : 89-94、2003 ．
- 22) 知久正明、西上和宏：大動脈解離の治療と予後に関するエコー診断 .心エコー、4 (11) : 1038-1046、2003 ．
- 23) 塘義明、後藤葉一、野々木宏：虚血性心疾患における心不全とその治療 .Medicina、40(1)：102-106、2003 ．
- 24) 野口輝夫、後藤葉一：急性冠症候群治療の今後の展望 .Pharma Medica、21:73-77、2003 ．
- 25) 野口輝夫、後藤葉一：心エネルギー代謝と冠循環．日本臨床増刊「冠動脈の臨床(上)」、61(Suppl 4)：47-55、2003 ．
- 26) 宮崎俊一：虚血性心疾患の病態生理（特集：迅速・確実に虚血性心疾患に対応する！）．月刊ジグゼントノート、4(10)：17-24、2003 ．
- 27) 宮崎俊一：心不全治療の変遷と現状．今月の治療、11(2)：55-58、2003 ．
- 28) 安田聡、宮崎俊一：心血管疾患に潜むリスクを考える．新薬と治療、53(2)：15-16、2003 ．
- 29) 安田聡、宮崎俊一：<ACE 阻害薬と AII 拮抗薬>心筋梗塞症における使い方．Medicina、40(8)：1332-1334、2003 ．
- 30) 安田聡、野々木宏、宮崎俊一、由谷親夫、松田武久： β - γ を使った薬剤・遺伝子の局所送達による P T C A 後再狭窄予防．脈管学、43(10)：585-589、2003 ．
- 31) 横矢隆宏、後藤葉一：非動脈硬化性冠動脈病変．日本臨床増刊「冠動脈の臨床(上)」、61(Suppl 4)：107-112、2003 ．

【著書】

- 1) 伊藤智範, 野々木宏: 不安定狭心症の急性期 C A G 像と臨床病型 . 冠動脈の臨床 (下) 61(増刊): 185-193、2003 .
- 2) 角地祐幸、野々木宏: 急性心筋梗塞症の救命処置法 . 冠動脈の臨床 (下) 61(増刊): 437-443、2003 .
- 3) 小島淳、由谷親夫、野々木宏: 冠動脈プラークの形成と破綻 . 冠動脈の臨床 (下) 61(増刊): 266-272、2003 .
- 4) 後藤葉一: 心臓弁膜症 . 内科学(第 2 版) . 黒川清、松澤佑次編集、文光堂: 468-476、2003
- 5) 後藤葉一: 慢性心不全の運動療法 . 心不全治療への挑戦 . 堀正二編集、メジカルビュー社: 50-60、2003
- 6) 後藤葉一: 循環器疾患の主な徴候とケア - 心不全 . 循環器疾患 . 友池仁暢、国立循環器病センター病院看護部監修、学習研究社: 25-31、2003
- 7) 後藤葉一: 心臓リハビリテーション . 循環器疾患 . 友池仁暢、国立循環器病センター病院看護部監修、学習研究社: 306-318、2003
- 8) 後藤葉一: 重症心不全の病態生理 - 心筋メカニクスからの解析 . 重症心不全 . 北村惣一郎、宮武邦夫、由谷親夫編集、医学書院: 61-69、2003
- 9) 後藤葉一: 重症心不全の治療の実際 - 運動療法 . 重症心不全 . 北村惣一郎、宮武邦夫、由谷親夫編集、医学書院: 189-194、2003
- 10) 角田等、後藤葉一: 重症心不全発症の基礎疾患 - 虚血性心疾患 . 重症心不全 . 北村惣一郎、宮武邦夫、由谷親夫編集、医学書院: 12-23、2003
- 11) 角田等、後藤葉一: 重症心不全の治療の実際 - カルシウム拮抗薬 . 重症心不全 . 北村惣一郎、宮武邦夫、由谷親夫編集、医学書院: 173-183、2003
- 12) 野々木宏: 薬物治療に対する反応性からみた不安定狭心症の病態と治療方針 . 冠動脈の臨床 (下) 61(増刊): 172-177、2003 .
- 13) 野々木宏: 急性心筋梗塞症のプレホ® ヲルケ 冠動脈の臨床(下) 61(増刊): 430-436、2003 .

- 14) 宮崎俊一：冠攣縮（冠パ°ム）の病態．冠動脈の臨床（下） 61(増刊)：93-95、2003．
- 15) 安田聡, 野々木宏：高齢者における無症候性心筋虚血の病態と予後．冠動脈の臨床（下） 61(増刊)：621-624、2003．

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、脳血管疾患の原因追求や病態解析、新しい診断・治療技術の開発とその応用に関する基礎的、臨床的研究を行っている。ここ数年の脳卒中急性期診療体制の再編成 (脳卒中ホットライン体制、祝祭日の当直医 2 名体制、超急性期診療オンコール体制などの導入) を通じて、国内はもちろん世界的にも有数の超急性期型脳卒中診療施設へと脱皮した。すなわち、SCU への年間入院数 2.5~3 倍増、3 時間以内入院率の飛躍的向上、平均在院日数の大幅短縮 (脳血管内科 A 全体で約 18 日) などを達成した。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。SCU クリニカルパス使用も本格化し、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等の研究班において、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。

2003 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、最終評価で高い評価を得た (平成 12 年度課題中第 3 位)。
- 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、最終評価で高い評価を得た (平成 12 年度課題中第 2 位)。
- 3) 循環器病研究委託費 15 公-1 の主任研究者 (峰松) として、「循環器疾患における抗血栓療法の問題点と対策に関する研究」を開始した。
- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) 厚生労働科学研究費補助金による「脳卒中・虚血性心疾患と地域疫学のデータベースのプラットフォーム化と分子疫学を基軸とした発症機序の解明に関する研究」に分担研究者 (峰松) として参画した。

- 7) 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。
- 8) 財団法人代謝異常治療研究基金による指定課題「動脈硬化による心血管イベントのリスク層別化に関する研究」に、共同研究者(峰松)として参画した。
- 9) 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。
- 10) 脳卒中急性期治療薬に関する治験、医師主導型臨床試験のプロトコル委員等を担当し、主導的な役割を果たした(峰松)。

(2003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、その成果を書籍「若年者脳卒中診療の手引き」や原著論文の形で公にした。

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。

循環器病研究委託費 15 公-1 の主任研究者(峰松)として、「循環器疾患における抗血栓療法の問題点と対策に関する研究」を組織し、大規模な3つの全国多施設共同調査、試験を開始し、中間評価で高得点を得た。抗血栓療法中の頭蓋内出血に関しては、既に多くの研究成果を英文原著論文として発表した。

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中核的施設として参画した。

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_oA 阻害剤の予防効果に関する研究」班(分担研究者: 峰松)では、大規模臨床試験のプロトコル作成、頸部血管エコー検査を用いる附随研究の中央事務局、事前調査である後ろ向き、前向き調査研究を行った。

厚生労働科学研究費補助金による「脳卒中・虚血性心疾患と地域疫学のデータベースのプラットフォーム化と分子疫学を基軸とした発症機序の解明に関する研究」班(分担研究者: 峰松)では、脳卒中入院例の遺伝子検査を開始した。

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、超音波診断を用いた超急性期診断法の確立に貢献し、英文専門誌多数に発表した。

財団法人代謝異常治療研究基金による指定課題「動脈硬化による心血管イベントのリスク層別化に関する研究」班では、事務局(横田)、共同研究者(峰松)として、統一プロトコルに基づく共同調査を実施した。

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、英文専門誌多数に発表した。

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) Arakawa S, Minematsu K, Hirano T, Tanaka Y, Hasegawa Y, Hayashida K, Yamaguchi T: Topographic distribution of misery perfusion in relation to internal and superficial borderzones. *AJNR Am J Neuroradiol* 24: 427-435, 2003.
- 2) Chambers B, Stork J, Kimura K, Abbott A, Levi C, Donnan G: Symptomatic carotid artery stenosis: Heterogeneity of destabilizing mechanisms? *Stroke* 34: e41, 2003.
- 3) Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF Investigators. (Minematsu K): Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF): randomised controlled trial. *Lancet* 362, 1691-1698, 2003.
- 4) Hasegawa Y, Tagaya M, Fujimoto S, Hayashida K, Yamaguchi T, Minematsu K: Extracorporeal double filtration plasmapheresis in acute atherothrombotic brain infarction caused by major artery occlusive lesion. *J Clin Apheresis* 18, 167-174, 2003.
- 5) Kimura K, Minematsu K, Wada K, Yonemura K, Nakajima M: Clinical characteristics in transient ischemic attack patients with atrial fibrillation. *Internal Medicine* 42: 255-258, 2003.
- 6) Matsumoto N, Kimura K, Yokota C, Yonemura K, Wada K, Uchino M, Minematsu K: Early neurological deterioration represents recurrent attack in acute small non-lacunar stroke. *J Neurological Sci* 217 151-155, 2003.
- 7) Saito K, Kimura K, Minematsu K, Shiraishi A, Nakajima M: Transient global amnesia associated with an acute infarction in the retrosplenium of the corpus callosum. *Journal of the Neurological Sciences* 210: 95-97, 2003.
- 8) Okamoto A, Sakata T, Mannami T, Baba S, Katayama Y, Matsuo H, Yasaka M, Minematsu K, Tomoike H, Miyata T. Population-based distribution of plasminogen activity and estimated prevalence and relevance to thrombotic diseases of plasminogen deficiency in the Japanese : the Suita Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 1: 2397-2403, 2003.
- 9) Otani R, Kazui S, Tomimoto H, Minematsu K, Naritomi H: Clinical and radiographic features of lobar cerebral hemorrhage: Hypertensive versus non-hypertensive cases. *Intern Med* 42; 576-580, 2003.
- 10) Sawada K, Naiki M, Yago H, Matsushita K, Ohtsuki T, Kitagawa K, Matsumoto M,

Hori M: Hypertension associated with reduced plasma thrombomodulin levels and a hypercoagulable state in rats. Clin. Exper. Hypertension. 25: 73-84, 2003.

- 11) The Edaravone Acute Brain Infarction Study Group: Effect of a Novel Free Radical Scavenger, Edaravone (MCI-186), on Acute Brain Infarction Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study at Multicenters. Cerebrovas Dis. 15; 222-229, 2003.
- 12) Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, Naritomi H: Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. Thrombosis Research 108: 25-30, 2003.
- 13) Yasaka M, Minematsu K, Naritomi H, Sakata T, Yamaguchi T: Predisposing factors for enlargement of intracerebral hemorrhage in patients treated with warfarin. Thromb Haemost 89: 278-283, 2003.
- 14) Yasaka M, Oomura M, Ikeno K, Naritomi H, Minematsu K: Effect of prothrombin complex concentrate on INR and blood coagulation system in emergency patients treated with warfarin overdose. Ann Hematol 82: 121-123, 2003.
- 15) Yokota C, Kuge Y, Inoue H, Tagaya M, Kito G, Susumu T, Tamaki N, Minematsu K: Post-ischemic cyclooxygenase-2 expression is regulated by the extent of CBF reduction in non-human primates. Neurosci Lett. 341: 37-40, 2003.
- 16) Yokota C, Inoue H, Kuge Y, Abumiya T, Tagaya M, Hasegawa Y, Ejima N, Tamaki N, Minematsu K: Cyclooxygenase-2 expression associated with spreading depression in a primate model. J Cereb Blood Flow Metab 23: 395-398, 2003.
- 17) Yonemura K, Kimura K, Yasaka M, Minematsu K: Disappearance of an oscillating intraluminal thrombus in the carotid artery demonstrated by ultrasonography. Internal Medicine 42: 746-749, 2003.

【総説】

- 1) Minematsu K: Evacuation of intracerebral hematoma is likely to be beneficial. Stroke. 34; 1567-1568, 2003.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 木村和美，数井誠司，峰松一夫，山口武典: 発症3時間以内に受診した脳梗塞の入院NIHSSスコアと退院時転帰．脳卒中; 25, 312-321, 2003.

- 2) 黒田敏, 中山若樹, 難波理奈, 七戸秀夫, 石川達哉, 鈴木明文, 西野晶子, 宝金清博, 峰松一夫: もやもや病の診断・治療に関する現状と今後の展望. 脳卒中 2003 ; 25 : 215-229
- 3) 峰松一夫, 日本脳卒中学会 Stroke Scale 委員会: 日本脳卒中学会・脳卒中感情障害(うつ・情動障害)スケール. 脳卒中 25, 205-214, 2003.
- 4) 矢野周作, 山本康弘, 花井荘太郎, 野々木宏, 峰松一夫, 成富博章, 八木原俊克, 宮武邦夫, 友池: 在院日数と診療報酬請求点数を用いた医療実績の解析? 疾患の特異性と医療の質の定量化. 循環器病研究の進歩 43, 10-18, 2003.

【総説】

- 1) 井上剛, 峰松一夫: Stroke unit と stroke care unit の有用性. 神経内科 58:533-540, 2003.
- 2) 大坪亮一: 出血性梗塞の実態と対策. 最新医学 58 : 841-847, 2003.
- 3) 木村和美, 峰松一夫: 超音波?頸動脈病変. 現代医療 35 増刊 I 35 : 473-478, 2003.
- 4) 木村和美, 数井誠司, 山口武典: 脳梗塞急性期医療の全国実態調査. 臨床医 29 : 19-22, 2003.
- 5) 木村和美: 脳血管障害からみた心房細動. 全国大規模登録調査の成績より. Heart View 7 : 813-818, 2003.
- 6) 木村和美, 中島誠: 超音波検査. Medicina 40, 2003-2007, 2003.
- 7) 野越慎司, 峰松一夫: 脳梗塞急性期の血栓溶解療法. BRAIN MEDICAL 15:13-19, 2003.
- 8) 橋口良也, 高田達郎, 峰松一夫: 虚血性脳卒中に対する血栓溶解療法. 救急・集中治療 15: 837-845, 2003.
- 9) 長谷川泰弘, 山口武典: 高血圧治療と脳梗塞再発. 現代医療 35 : 85-90, 2003.
- 10) 長谷川泰弘: 鎖骨下動脈盗血症候群. 神経内科 58 : 494-499, 2003.
- 11) 長谷川泰弘: 脳梗塞の二次予防に Ca拮抗薬はベストか. Hypertension Focus 6 : 13, 2003.

- 12) 長谷川泰弘: 急性期リハビリテーションと Stroke Unit: 脳卒中のための新たな治療戦略. 循環器病研究の進歩 vol. XXIV No1, 28-33, 2003.
- 13) 福嶋由尚、白石淳、長谷川泰弘、峰松一夫: 脳卒中診断の進歩とその応用: 脳卒中診断における MRA 検査の必要性和有用性. 臨床と研究、80, 33-39, 2003.
- 14) 峰松一夫. 脳卒中急性期診療の実態. medicina 40, 1090-1091, 2003.
- 15) 峰松一夫、木村和美、山口武典、J-MUSIC 研究グループ: 日本人の急性期脳梗塞の現状と転帰-認知機能障害を中心に-認知神経科学. vol5, 111-114, 2003.
- 16) 峰松一夫: 脳梗塞の最重要危険因子としての心房細動. 最新医学 58: 848-853, 2003.
- 17) 峰松一夫: 企画にあたって. 心原性脳血管障害を見直す. Heart View 7: 772-773, 2003.
- 18) 峰松一夫: 薬物療法の進歩と課題. 治療学 37: 923-926, 2003.
- 19) 峰松一夫: 血栓溶解療法には CT 以外の画像診断が必要か? 脳と循環 8: 313-316, 2003.
- 20) 薬師寺祐介、峰松一夫: 画像と診断. 現代医療, 35, 101-107, 2003.
- 21) 矢坂正弘: 経口腔頸部血管超音波検査. CLINICAL NEUROSCIENCE 21: 216-217, 2003.
- 22) 矢坂正弘: 卵円孔開存(PFO), 心房中隔瘤(ASA)と奇異性脳塞栓症. Heart View 7: 825-831, 2003.
- 23) 矢坂正弘: 抜歯時のワルファリン管理、中止か、継続か. 医学の歩み 207, 941-942, 2003.
- 24) 山口武典: 脳卒中医療の最近の動向. 脳と循環. 8: 25-30, 2003.
- 25) 山口武典: 心房細動患者の脳卒中予防に期待される画的新薬: キシメラガトラン循環器科 53: 525-529, 2003.
- 26) 山口 武典: 脳血管障害の再発予防, 日老医雑誌 40: 223-227, 2003.
- 27) 横田千晶、峰松一夫: 脳血管障害における高脂血症. 今月の治療 11, 51-51, 2003

28) 横田千晶: 虚血性心・脳血管疾患合併例の治療方針. Heart View 7, 86-92, 2003

【著書】

- 1) 井上剛,白石淳:MRA,脳血管撮影.山口武典(監),峰松一夫,由谷親夫(編). 心原性脳塞栓症 113-118, 2003. 医学書院,東京.
- 2) 大坪亮一: 大動脈由来の脳塞栓症. 山口武典(監),峰松一夫,由谷親夫(編). 心原性脳塞栓症 207-208, 2003. 医学書院,東京.
- 3) 大坪亮一: 検査に伴う脳塞栓症 医原性脳塞栓症. 山口武典(監), 峰松一夫, 由谷親夫(編). 心原性脳塞栓症 211-213, 2003. 医学書院,東京.
- 4) 大坪亮一: 発熱のある弁膜症性脳塞栓症は要注意. 小林祥泰(編). 脳血管障害を探る 146-150, 2003年. 永井書店,大阪.
- 5) 大坪亮一: 出血性梗塞?頻度,重症度,血栓溶解療法と予後. 小林祥泰(編). 脳卒中データバンク 38-39, 2003. 中山書店,東京.
- 6) 大島明子: 言語障害のリハビリテーション. 峰松一夫(編)中外医学社. 東京、脳卒中ハンドブック第2版. 280-282, 2003
- 7) 大島明子: 嚥下障害のリハビリテーション. 峰松一夫(編)中外医学社. 東京、脳卒中ハンドブック第2版. 280-282, 2003
- 8) 大島明子: 心理学的ケア. 峰松一夫(編)中外医学社. 東京、脳卒中ハンドブック第2版. 280-282, 2003
- 9) 尾谷寛隆: 第6章 リハビリテーション看護. 国立循環器病センター看護部(編),峰松一夫,永田 泉,豊田百合子,伊藤文代(監). 標準脳血管障害ケアマニュアル. 329-343, 2003. 日総研出版. 名古屋.
- 10) 尾谷寛隆: 在宅・地域リハビリテーション. 峰松一夫(編). 脳卒中診療ハンドブック第2版 285-289, 2003. 中外医学社. 東京.
- 11) 尾谷寛隆: 理学療法・作業療法. 山口武典(監), 峰松一夫, 由谷親夫(編). 心原性脳塞栓症 163-170, 2003. 医学書院,東京.
- 12) 木村和美: 神経超音波検査. 山口武典(監), 峰松一夫, 由谷親夫(編). 神経超音波検査. 104-112, 2003. 医学書院,東京.
- 13) 木村和美: 肺動静脈瘻による奇異性脳塞栓症、注目すべき右左シャント疾患.

- 峰松一夫(編)．脳卒中診療のコツと落とし穴 80-81，2003．中山書店，東京．
- 14) 高田達郎：脳浮腫対策. 山口武典(監)，峰松一夫，由谷親夫(編)．心原性脳塞栓症 138-142，2003．医学書院，東京.
 - 15) 高田達郎：血栓溶解療法. 山口武典(監)，峰松一夫，由谷親夫(編)．心原性脳塞栓症 143-152，2003．医学書院，東京.
 - 16) 高田達郎:急性期治療の実際．急性期治療薬の適応と禁忌．脳卒中診療ハンドブック．峰松一夫(編)．236-241，2003．中外医学社，東京.
 - 17) 橋口良也，峰松一夫：画像診断、脳血管障害の症候と診断. 最新医学別冊 新しい診断と治療の ABC pp77-85, 2003. 最新医学社，東京.
 - 18) 長谷川泰弘，白石淳：CT，MRI. 山口武典(監)，峰松一夫，由谷親夫(編)．心原性脳塞栓症 92-103，2003．医学書院，東京.
 - 19) 長谷川泰弘：Stroke Care Unit から始まるリハビリテーション. 峰松一夫(編)．脳卒中診療のコツと落とし穴 190-191，2003年．中山書店，東京．
 - 20) 長谷川泰弘：脳卒中のクリニカルパス．峰松一夫(編)．脳卒中診療ハンドブック 第二版 251-253，2003．中外医学社，東京．
 - 21) 長谷川泰弘：PROGRESS 研究に参加して．日本における大規模臨床試験のあり方. 尾前照雄編著，日本医事新報社，東京、65, 2003
 - 22) 峰松一夫：脳卒中診療ハンドブック?第2版. 峰松一夫(編)．脳卒中診療ハンドブック?第2版．(全327) 中外医学社，東京.
 - 23) 峰松一夫：心原性脳塞栓症研究の歴史. 山口武典(監)，峰松一夫，由谷親夫(編)．心原性脳塞栓症 4-6，2003．医学書院，東京.
 - 24) 峰松一夫：脳卒中患者に対するスタチン療法の適応と限界.峰松一夫(編)．脳卒中診療のコツと落とし穴 158-159，2003．中山書店，東京.
 - 25) 峰松一夫：Stroke Unit, Stroke Care Unit は本当に有効か、峰松一夫(編)．脳卒中診療のコツと落とし穴 210-211，2003．中山書店，東京.
 - 26) 峰松一夫：脳梗塞，一過性脳虚血発作と心房細動．小林祥泰(編)．脳卒中データバンク pp32-33，2003．中山書店，東京．

- 27) 峰松一夫：臨床疫学.山口武典(監), 峰松一夫, 由谷親夫(編). 心原性脳塞栓症 12-13, 2003. 医学書院, 東京.
- 28) 峰松一夫：心原性脳塞栓症における血管閉塞部位, 梗塞巣分布の特徴?症候学?. 山口武典(監), 峰松一夫, 由谷親夫(編). 心原性脳塞栓症 78-80, 2003. 医学書院, 東京.
- 29) 峰松一夫：合併症とその対策. 山口武典(監), 峰松一夫, 由谷親夫(編). 心原性脳塞栓症 159-162, 2003. 医学書院, 東京.
- 30) 峰松一夫：症候学. 山口武典(監), 峰松一夫, 由谷親夫(編). 心原性脳塞栓症 80-81, 2003. 医学書院, 東京.
- 31) 峰松一夫：動脈原性脳塞栓症. 山口武典(監), 峰松一夫, 由谷親夫(編). 心原性脳塞栓症 200-201, 2003. 医学書院, 東京.
- 32) 峰松一夫, 由谷親夫(編著): 心原性脳塞栓症(全295頁), 2003 医学書院, 東京.
- 33) 峰松一夫(編著): 脳卒中診療のコツと落とし穴(全229頁), 2003 中山書店, 東京.
- 34) 峰松一夫(監修): 標準脳血管障害ケアマニュアル(全439頁), 2003 日総研出版, 名古屋.
- 35) 峰松一夫：脳梗塞急性期の治療. 山口徹, 北原光夫(総編集): 今日の治療指針 2003. pp.582-584 医学書院, 東京.
- 36) 峰松一夫：脳死と臓器移植：脳死判定基準. 下条文武、斉藤康(監修): ダイナミック・メディシン 2, pp.1035-1036, 2003. 西村書店, 新潟.
- 37) 峰松一夫：急性期治療、脳梗塞超急性期治療. 小林祥泰(編) 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. 2003, pp.53-60 メジカルレビュー社, 東京.
- 38) 峰松一夫：CT. 橋本信夫(編). 脳神経外科学体系第9巻閉塞性脳血管障害. 中山書店, 東京 (in press)
- 39) 矢坂正弘：一次予防と慢性期の再発予防. 山口武典(監), 峰松一夫, 由谷親夫(編). 心原性脳塞栓症 177-185, 2003. 医学書院, 東京.

- 40) 矢坂正弘：心原性脳塞栓症急性期の再発予防. 山口武典(監), 峰松一夫, 由谷親夫(編). 心原性脳塞栓症 185-189, 2003. 医学書院, 東京.
- 41) 矢坂正弘：初期診断と検査計画法. 峰松一夫(編). 脳卒中診療ハンドブック 182-185, 2003. 中外医学社. 東京.
- 42) 矢坂正弘：脳卒中と間違えやすい疾患とその鑑別. 峰松一夫(編). 脳卒中診療ハンドブック 186-188, 2003. 中外医学社. 東京.
- 43) 矢坂正弘：脳卒中病型の鑑別. 峰松一夫(編). 脳卒中診療ハンドブック 189-190, 2003. 中外医学社. 東京.
- 44) 矢坂正弘：梗塞の臨床病型. 峰松一夫(編). 脳卒中診療ハンドブック 191-194, 2003. 中外医学社. 東京.
- 45) 矢坂正弘：部位診断. 峰松一夫(編). 脳卒中診療ハンドブック 195-198, 2003. 中外医学社. 東京.
- 46) 矢坂正弘：脳卒中の重症度診断. 峰松一夫(編). 脳卒中診療ハンドブック 199-201, 2003. 中外医学社. 東京.
- 47) 横田千晶, 峰松一夫：脳血管障害の分類と疫学. 小林祥泰(編). 脳血管障害を探る pp3-8, 2003. 永井書店, 大阪.
- 48) 米村公伸, 古賀政利, 木村和美：脳 経頭蓋超音波検査. 超音波造影ガイドブック 151-158, 2003.
- 49) 横田千晶：脳卒中からみた心原性脳塞栓症の特徴-長期予後-. 山口武典(監), 峰松一夫, 由谷親夫(編). 心原性脳塞栓症 190-197, 2003. 医学書院. 東京.
- 50) 横田千晶：脳卒中の疫学, 統計. 峰松一夫(編). 脳卒中診療ハンドブック-第2版- 60-71, 2003. 中外出版. 東京.

内科脳血管部門 B

(脳血管内科 B、SCU)

(研究活動の概要)

脳血管内科 B 部門は、(1) 急性期脳卒中をいかに高精度に診断し効率よく治療するか、(2) 脳血管障害の既往がある例の再発や知能低下をいかに阻止するか、の二つを二大テーマとして種々の臨床研究を行っている。これらの目的のためには、診断法の発展、新たな治療法への挑戦、種々の病態の解明が必要である。当部門では、診断法の中でも特に超音波検査法、PET、SPECT、MRI の研究に力を注いでいるが、最近ではさらに脳磁図診断や血中幹細胞診断をも行っている。治療法としては、脳保護療法、特に低脳温治療の発展に力を注いでおり、また近未来の治療法として脳血管再生療法にも取り組んでいる。最近、痴呆に関連する病態として mild cognitive impairment (MCI) が注目されているが、当部門では高齢者の慢性めまい感が MCI と密接な関係を有すると考えその病態について検討を行っている。具体的な研究テーマは以下の通りである。

- 1) 脳梗塞急性期の低脳温治療に関する研究
- 2) 穿通枝領域進行型脳梗塞の診断と治療に関する研究
- 3) 脳磁図を用いた高齢者めまい感の病態生理に関する研究
- 4) 画像診断の発展に関する研究
- 5) 脳梗塞慢性期の血圧管理に関する研究
- 6) 超音波診断に関する研究
- 7) 脳血管障害における血中幹細胞の臨床的意味に関する研究
- 8) 脳虚血に対する脳血管再生治療の実験的研究

(2003年の主な研究成果)

重症脳梗塞に対する全身低体温治療は比較的若年者では著効を呈するが高齢者ではその限りでないことから、全身低体温は高齢者に対しては侵襲的であり脳保護効果を相殺してしまう可能性があることを指摘した。一方、メディクールを用いた局所脳低温治療は高齢者に対しても侵襲性がなく、安全な脳保護療法として使用可能であることを報告した。メディクールを用いて局所低脳温治療を行った場合、脳深部と表層部では低温効果に差があることを明らかにした。

Perfusion MRI の Time-to-Peak Delay 法を用いると脳循環情報のみならず代謝を加味した情報が得られ、特に、一側主幹動脈閉塞例の長期予後を推測する際に有用な情報を与えることを明らかにした。また、皮質・皮質下脳出血の CT 画像の検討により、血管奇形を基盤として出血を生じる例の特徴を明らかにした。一過

性脳虚血発作例の拡散強調画像では発作後 2 週間以内であればしばしば小虚血病変が検出されるが、小虚血病変が検出される例の大半は心腔内に塞栓源を有する例であり、発作時間が 10 分以内と短い典型的な一過性脳虚血発作例では検出率が極めて低いことを明らかにした。

聴覚誘発脳磁界測定法を用いた研究により、高齢者の慢性めまい感の出現機序として、約 50% の例ではてんかん類似の側頭葉神経興奮が関与すること、他の約 50% では左右の平衡中枢間の神経伝達時間の遅延が関与することを明らかにした。てんかん類似の側頭葉神経興奮はカロリック刺激による回転性めまい誘発時には認められないことを明らかにした。また、てんかん類似の側頭葉神経興奮を示す例では抗てんかん薬投与によりめまい感が著明に軽減し側頭葉神経興奮所見が消失することを明らかにした。慢性めまい感を訴える高齢者の中でも側頭葉神経興奮所見がなく左右大脳半球間の神経伝達時間遅延がみられる例の大半は軽度ながらも知能低下傾向を示しいわゆる MCI に相当することを明らかにした。

流血中の血管内皮前駆細胞測定法を確立した。健常者、脳梗塞患者、血管性痴呆患者の流血中の血管内皮前駆細胞測定を行ったところ、慢性期脳梗塞患者のうち主幹動脈閉塞性変化が強く脳酸素代謝が低下傾向を示す例では流血中の血管内皮前駆細胞数が少ないことを明らかにした。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Hiroki M, Miyashita K, Yoshida H, Hirai S, Fukuyama H: Central retinal artery doppler flow parameters reflect the severity of cerebral small-vessel disease. *Stroke* 34: e92-e94, 2003.
- 2) Kajimoto K, Moriwaki H, Yamada N, Hayashida K, Kobayashi J, Miyashita K, Naritomi H: Cerebral hemodynamic evaluation using perfusion weighted MR imaging: comparison with PET values in chronic occlusive carotid disease. *Stroke*, 34: 1662-1666, 2003.
- 3) Kandori A, Oe H, Miyashita K, Ohira S, Naritomi H, Chiba Y, Ogata K, Murakami M, Miyashita T, Tsukada K: Magneto-encephalographic measurements of neural activity during period of vertigo induced by cold caloric stimulation. *Neurosci Res*, 46: 281-288, 2003.
- 4) Kondo K, Yamawaki T, Nagatsuka K, Miyashita K, Naritomi H: Reversible stenosis of major cerebral arteries demonstrated by MRA in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Neurol* 250: 995-997, 2003.
- 5) Oomura M, Yamawaki T, Yasumura Y, Oe H, Moriwaki H, Miyashita K, Naritomi H: Association of cardiomyopathy due to autonomic nervous impairment with Miller Fisher syndrome. *JNNP* 74: 689-691, 2003.
- 6) Otani R, Kazui S, Tomimoto H, Minematsu K, Naritomi H: Clinical and radiographic features of lobar cerebral hemorrhage: hypertensive versus non-hypertensive cases. *Intern Medicine* 42: 576-580, 2003.
- 7) Taguchi A, Ohtani M, Soma T, Watanabe M, Kinoshita N: Therapeutic angiogenesis by autologous bone-marrow transplantation in a general hospital setting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 25: 276-278, 2003.
- 8) Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, Naritomi H: Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thrombosis Research*, 108:25-30, 2003.
- 9) Yasaka M, Minematsu K, Naritomi H, Sakata T, Yamaguchi T: Predisposing factors for enlargement of intracerebral hemorrhage in patients treated with warfarin. *Thromb Haemost* 89: 278-283, 2003.

【著書】

- 1) Naritomi H, Nagatsuka K, Miyashita K, Oe H: Effects of aging on hypothermic neuroprotection in acute stroke. Intern Congress Series 1252: 103-108, 2003.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 北川一夫，長束一行，大槻秀夫，山田圭一，福永隆三：座談会 高齢者の急性期脳梗塞治療を考える - 患者管理と薬剤使用上の留意点を中心に - .血管医学，4：399，2003．
- 2) 斉藤こずえ，成富博章：若年性脳梗塞と頭痛 .Medical Practice，20：1011-1013，2003．
- 3) 斉藤こずえ，長束一行：椎骨動脈の超音波検査 .検査と技術，31：77-79，2003．
- 4) 田口明彦：炭酸浴療法による血流改善 - バージャー病患者さんへの血管新生療法 - ，難病と在宅ケア，8：78-80，2003．
- 5) 藤堂謙一，成富博章：冬場に発症しやすい脳出血を防ぐには .Expert Nurse，19：12-14，2003．
- 6) 長束一行：脳梗塞 急性期の画像診断 f.超音波（頸部，経頭蓋ドプラ法）. 神経内科，58（suppl.3）：192-199，2003．
- 7) 長束一行：一週一話・脳血管の動脈硬化診断法 .日本医事新報，4138：86，2003．
- 8) 長束一行：他臓器疾患との関連を識る脳血管障害との関連 . Heart View，7：1207-1211，2003．
- 9) 長束一行：頸動脈の器質的病変と脳血管障害の頻度 .心エコー，4：1018-1022，2003．
- 10) 成富博章：脳梗塞超急性期の治療ストラテジー .低体温療法を中心に .Geriat Med，41：643-647，2003．
- 11) 成富博章：脳梗塞の慢性期治療の展望：内科的治療 .治療学，37：935-938，2003．
- 12) 成富博章：脳保護療法（脳保護薬，低体温療法）.救急・集中治療，15：1331-1338，2003．
- 13) 成富博章：脳卒中後うつ状態に対する対応 .総合臨床，52：3067-3068，2003．

- 14) 成富博章:急性期脳梗塞に対する低体温療法 .成人病と生活習慣病 ,33:349-353 , 2003 .
- 15) 成富博章 : 低体温療法は有用か . 脳と循環 , 8 : 119-122 , 2003 .
- 16) 成富博章:脳梗塞 急性期の治療 低体温療法 .神経内科 ,58 (suppl.3) :294-300 , 2003 .
- 17) 板東興 , 長束一行 , 由谷親夫 : 心臓血管外科部門からみた脳卒中 . 分子脳血管病 , 2 : 433-438 , 2003 .
- 18) 宮下光太郎 , 成富博章 : 症候性けいれん : 主に卒中後けいれんについて . 総合リハ , 31 : 961-968 , 2003 .
- 19) 宮下光太郎 , 成富博章 : 脳梗塞急性期の特殊療法 . medicina , 40 : 1173-1175 , 2003 .
- 20) 森脇博 , 成富博章 : 慢性期脳梗塞の再発予防 降圧薬の選択 .Clinical neuroscience , 21 : 57-59 , 2003 .

【著書】

- 1) 梶本勝文 : 末梢性めまいと脳幹 , 小脳梗塞 . 脳卒中診療のコツと落とし穴 , 峰松一夫編集 , 中山書店 , 104-105 , 2003 .
- 2) 長束一行 : インターベンション治療に伴う脳塞栓症 . 心原性脳塞栓症 , 医学書院 , 山口武典監修 , 214-218 , 2003 .
- 3) 長束一行 : 心臓外科手術に伴う脳塞栓症 . 心原性脳塞栓症 , 医学書院 , 山口武典監修 , 219-222 , 2003 .
- 4) 長束一行 : 塞栓源の検索 . 脳卒中診療のコツと落とし穴 , 峰松一夫編集 , 中山書店 , 142 , 2003 .
- 5) 成富博章 : 高血圧性脳症 . 「今日の治療指針 2003」 , 多賀須幸男 , 尾形悦郎総編集 , 医学書院 , 東京 , 593-594 , 2003 .
- 6) 成富博章 : 脳保護療法 . 心原性脳塞栓症 , 医学書院 , 山口武典監修 , 153-158 , 2003 .
- 7) 山田健太郎 , 成富博章 : 脳梗塞に伴う頭痛 . 「頭痛診療のコツと落とし穴」 , 坂井文彦編集 , 中山書店 , 東京 , 80-81 , 2003 .

- 8) 山田健太郎，成富博章：大動脈炎症候群に合併する脳卒中．脳卒中診療のコツと落とし穴，峰松一夫編集，中山書店，77，2003．

内科腎臓・高血圧部門

(研究活動の概要)

臨床研究を主体とし、高血圧の成因や病態、治療に関する研究や、腎疾患患者の病態や予後、循環器疾患患者の腎障害に関する研究を推進している。また、高血圧や血管作動性物質に関する基礎研究も進めている。病院の他部門や研究所との共同研究や、他施設との共同研究も行っている。以下に具体的な内容を示す。

1) 高血圧の原因遺伝子に関する研究

ミレニアム・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。約 1000 名の症例より試料が得られた。データベース作りを終了し、遺伝子解析を行った。候補遺伝子と臓器障害や環境因子、降圧薬などとの関係を検討した。

2) 高血圧の大規模臨床試験に関する研究

厚生労働省科学研究費による「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試験」を総括し、多施設共同研究 (HOSP study) を推進している。これの国立循環器病センターにおけるサブスタディとして、心、腎、の臓器障害との関連について調べた。また、複数の高血圧治療の大規模臨床試験に参加している。

3) 高血圧の治療と予後に関する研究

家庭血圧や 24 時間血圧の面から、臓器障害や心血管事故について検討している。家庭血圧や逆白衣現象が外来血圧より心肥大に強く関係することなどを発表した。

4) 高血圧と心臓、血管に関する研究

心形態や機能を、糖・脂質代謝、血管作動性物質などとの関連について研究した。冠循環予備能や、腎動脈や頸動脈の超音波検査、脈波速度や血管内皮機能も含め、心血管系の詳細な評価を進めている。

5) 血管作動性物質に関する研究

アドレノメデュリンやナトリウム利尿ペプチド等と高血圧や心血管障害について、基礎的研究および臨床的研究を行っている。BNP と CNP が別の作用で高血圧ラットの心障害を抑制することなどを発表した。インスリン抵抗性についても研究した。

6) 二次性高血圧の診断と治療に関する研究

原発性アルドステロン症の診断における副腎シンチグラフィ等の有用性、などについて検討した。

7) 腎と高血圧に関する研究

高血圧治療の腎保護効果について、血圧レベルと降圧薬の面から検討している。また、高齢高血圧患者において尿アルブミン排泄量と心血管予後との関係を調べた。高血圧患者における腎血行動態と心行動態との関連についても検討した。

8) 腎血管性高血圧と虚血性腎症に関する研究

腎血管性高血圧の病因と腎機能、虚血性腎症の頻度や重症度について検討した。また、腎血管性高血圧患者へのアンジオテンシン拮抗薬の効果調べた。

9) 心血管疾患と腎機能、腎不全に関する研究

腹部大動脈瘤症例について手術前後の腎機能を評価し、腎障害に関する因子を検討した。また、循環器疾患の剖検例について、腎血管および腎実質病変を検討した。腎不全患者においても、血中 BNP が心機能の評価に有用であることを報告した。

10) 透析患者の虚血性心疾患や予後に関する研究

透析患者における透析中の心電図変化や QT dispersion と、虚血性心疾患や心血管事故との関連を研究した。また、透析患者における起立性低血圧と心血管予後との関係を検討した。虚血性心疾患を伴う透析患者の治療や予後についても調べた。

(2 0 0 3 年の主な研究成果)

高血圧関連遺伝子について、臓器障害や環境因子、血圧変動、降圧薬の効果に関係する多くの遺伝子多型を明らかにした。

高血圧の治療について、逆白衣現象（仮面高血圧）が心肥大に関連し、家庭血圧の厳格なコントロールが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脂質異常が心肥大や左室拡張能障害を促進し、また左室拡張能障害は腎血行動態変化と関係することを報告した。

C型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）の心線維芽細胞での産生を明らかにし、また CNP が強い心線維化抑制作用を発揮することも証明した。

循環器疾患を有さない高齢高血圧患者において、微量アルブミン尿が心血管事故の予知因子となりうることを示した。

循環器疾患を有する剖検例において腎組織の病理学的検討を行い、腎組織障害に腎動脈狭窄、高血圧、糖尿病、喫煙、などが関連することを明らかにした。

(2 0 0 3 年の知的財産申請・取得状況)

- 1) 神出 計、河野 雄平、宮田 敏行、他 3 名：2003 年 2 月 24 日特許出願：降圧薬への感受性の遺伝子診断に用いることができる核酸分子
- 2) 神出 計、滝内 伸、吉井 正義、他 4 名：2003 年 10 月 9 日特許出願：高血圧性腎障害素因の検査方法
- 3) 河野 雄平、三輪 宜一、神出 計、他 3 名：2003 年 10 月 9 日特許出願：動脈硬化素因の検査方法
- 4) 堀尾 武史、滝内 伸、神出 計、他 2 名：2003 年 10 月 9 日特許出願：高血圧性心肥大素因の検査方法

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Horio T, Miyazato J, Kamide K, Takiuchi S, Kawano Y: Influence of low high-density cholesterol on left ventricular hypertrophy and diastolic function in essential hypertension. *Am J Hypertens* 16: 938-944, 2003.
- 2) Horio T, Tokudome T, Maki T, Yoshihara F, Suga S, Nishikimi T, Kojima M, Kawano Y, Kangawa K: Gene expression, secretion, and autocrine action of C-type natriuretic peptide in cultured adult rat cardiac fibroblasts. *Endocrinology* 144: 2279-2284, 2003.
- 3) Horita Y, Hayashida K, Fukuchi K, Takishita S, Tokudome M, Taura K, Suyama N, Miyazaki M, Kohno S, Kawano Y: Acetazolamide assisted Tc-99m MAG3 Renography to assess renal blood flow reserve. *Ann Nucl Med* 17: 139-141, 2003.
- 4) Imai Y, Otsuka K, Kawano Y, Shimada K, Hayashi H, Tochikubo O, Miyakawa M, Fukiyama K, Japanese Society of Hypertension: Japanese Society of Hypertension Guidelines for Self Measurement of Blood Pressure at Home. *Hypertens Res* 26: 771-782, 2003.
- 5) Makino I, Makino Y, Yoshihara F, Nishikimi T, Kawarabayashi T, Kangawa K, Shibata K. Decreased mature adrenomedullin levels in feto-maternal tissues of pregnant women with histologic chorioamnionitis. *Biochem Biophys Res Commun* 301: 437-442, 2003.
- 6) Nagai M, Kamide K, Rakugi H, Takiuchi S, Imai M, Kida I, Matsukawa N, Higaki J, Ogihara T. Role of endothelin-1 induced by insulin in the regulation of vascular cell growth. *Am J Hypertens* 16: 223-228, 2003.
- 7) Nagaya N, Kangawa K, Kanda M, Uematsu M, Horio T, Fukuyama N, Hino J, Harada-Shiba M, Okumura H, Tabata Y, Mochizuki N, Chiba Y, Nishioka K, Miyatake K, Asahara T, Hara H, and Mori H: Hybrid cell-gene therapy for pulmonary hypertension based on phagocytosing action of endothelial progenitor cells. *Circulation* 108: 889-895, 2003.
- 8) Nakahama H, Sasaki O, Yoshihara F, Nakamura S, Inenaga T, Kawano Y, Ueda H: A favorable outcome using oral prednisolone and losartan only in a patient with ANCA-related glomerulonephritis: a discrepancy between histological activity and and MPO-ANCA. *Nephrol Dial Transplant* 18: 610-612, 2003.

- 9) Nakahama H, Fukuchi K, Yoshihara F, Nakamura S, Inenaga T, Takiuchi S, Kamide K, Horio T, Kawano Y: Efficacy of screening for primary aldosteronism by adrenocortical scintigraphy without discontinuing antihypertensive medication. *Am J Hypertens* 16: 725-728, 2003.
- 10) Nakamura S, Kawano Y, Inenaga T, Nakahama H, Horio T, Sasaki O, Okuda N, Takishita S: Microalbuminuria and cardiovascular events in elderly hypertensive patients without previous cardiovascular complications. *Hypertens Res* 26: 603-608, 2003.
- 11) Nishikimi T, Tadokoro K, Mori Y, Wang X, Akimoto K, Yoshihara F, Minamino N, Kangawa K, Matsuoka H: Ventricular adrenomedullin system in the transition from LVH to heart failure in rats. *Hypertension*. 41: 512-518, 2003.
- 12) Nishikimi T, Yoshihara F, Horinaka S, Kobayashi N, Mori Y, Tadokoro K, Akimoto K, Minamino N, Kangawa K, Matsuoka H: Chronic administration of adrenomedullin attenuates transition from left ventricular hypertrophy to heart failure in rats. *Hypertension*. 42: 1034-1041, 2003.
- 13) Nishikimi T, Yoshihara F, Mori Y, Kangawa K, Matsuoka H: Cardioprotective effect of adrenomedullin in heart failure. *Hypertens Res* 26: S121-127, 2003.
- 14) Ogata C, Horio T, Kamide K, Takiuchi S, Kawano Y: Association between left ventricular diastolic dysfunction and renal hemodynamic change in patients with treated hypertension. *Hypertens Res* 6: 971-978, 2003.
- 15) Suga S, Yasui N, Yoshihara F, Horio T, Kawano Y, Kangawa K, Johnson RJ: Endothelin A receptor blockade and endothelin B receptor blockade improve hypokalemic nephropathy by different mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 14: 397-406, 2003.
- 16) Takiuchi S, Rakugi H, Fujii H, Kamide K, Horio T, Nakatani S, Kawano Y, Higaki J, Ogihara T: Carotid intima-media thickness is correlated to impairment of coronary flow reserve in hypertensive patients without coronary artery disease. *Hypertens Res* 26: 945-951, 2003.
- 17) Tanaka C, Kamide K, Takiuchi S, Miwa Y, Yoshii M, Kawano Y, Miyata T: Alternative fast and convenient genotyping method for the screening of angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism by using single nucleotide polymorphism. *Hypertens Res* 26: 301-306, 2003.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 角田聖，神出計，宮里純子，鈴木良彦，堀尾武史，中村敏子，稲永隆，河野雄平：A 受容体拮抗薬が奏効した片側腎血管性高血圧患者のレニン・アンジオテンシン系因子の動態．*血圧* 10: 673-677, 2003.
- 2) 中村敏子，中浜肇，吉原史樹，稲永隆，中谷敏，河野雄平：慢性腎不全患者におけるドブタミン負荷心エコー（DSE）の虚血性心疾患診断への有用性．*日本透析学会雑誌* 36: 335-339, 2003.

【総説】

- 1) 神出計，河野雄平：降圧薬療法継続に望ましい管理間隔．*カレントセラピー* 21:945-948, 2003.
- 2) 神出計，河野雄平：血圧調節機構における性差 性ホルモンとの相互作用も含めて．*血圧* 10: 150-153, 2003.
- 3) 河野雄平：カルシウム拮抗薬：高血圧における使い方．*Medicina* 40: 1354-1356,2003.
- 4) 河野雄平：早朝高血圧の臨床的意義とその具体的治療法．*今月の治療* 11: 453-456, 2003.
- 5) 滝内伸，河野雄平：高血圧の成因に関するトピックス：飲酒．*臨床医*，29: 1362-1366, 2003.
- 6) 富山真理，河野雄平：年齢群別にみた収縮期高血圧，収縮期拡張期高血圧および拡張期高血圧の頻度．*血圧*，10: 709-713, 2003.
- 7) 堀尾武史，河野雄平：左室のリモデリングと拡張能．*血圧*，10: 840-844,2003.
- 8) 又吉哲太郎，河野雄平：降圧療法における日本人のエビデンス．*医薬ジャーナル*, 39: 2278-2284, 2003.
- 9) 吉井正義，河野雄平：生活習慣（入浴，飲酒，喫煙など）に伴う血圧変動に対する治療戦略．*循環器科* 53: 230-235, 2003.

【著書】

- 1) 稲永隆: 腎機能からみた重症心不全．重症心不全 診断・治療・病理の最前線（北村惣一郎，宮武邦夫，由谷親夫 編集）医学書院、2003、231-237．2003.

- 2) 稲永隆: 浮腫 .Nursing Selection 3, 循環器疾患(友池仁暢、国立循環器病センター病院看護部 監修) 学研メディカル、東京、p96-100. 2003.
- 3) 神出計, 河野雄平: レニン・アンジオテンシン系と QOL . The Renin Angiotensin System, Dzau VJ, 堀内正嗣, 竹内和久, 伊藤裕, 楽木宏実編集, メディカルレビュー社, 東京, p335-339, 2003.
- 4) 河野雄平: 血圧異常 .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, 学研メディカル, 東京, p62-65, 2003.
- 5) 日本高血圧学会, 今井潤, 柗山幸志郎, 大塚邦明, 河野雄平, 島田和幸, 朽久保修, 林博史, 宮川政昭: 家庭血圧測定条件設定の指針 . ライフサイエンス出版, 東京, 2003.

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を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ばかりでなく、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い(多危険因子病)。その基盤に存在する病態としてメタボリックシンドロームの疾患概念が定着し、その成因として脂肪細胞機能破綻が注目されている。当科においては、臨床的に糖尿病、高脂血症、肥満と動脈硬化症との関連を検討するとともに、糖尿病、メタボリックシンドローム、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 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、メタボリックシンドローム、高脂血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、相関研究の成果をもとに、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。

(2003年の主な研究成果)

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を行い、症例対照研究を行った。いくつかの SNP (遺伝子) について成果を得た。(研究所バイオサイエンス部 森崎隆幸部長との共同研究)

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。

糖尿病と動脈硬化性疾患の発症に重要な因子であるインスリン抵抗性の分子機構を解明するため、インスリン抵抗性モデル A-ZIP トランスジェニックマウス (A-ZIPTg)、インスリン感受性亢進モデルレプチントランスジェニックマウス (LepTg)、A-ZIPTg と LepTg の交配マウス、野生型マウス、A-ZIPTg へのレプチン投与におけるインスリンの作用部位である肝臓及び筋肉組織の遺伝子発現を DNA マイクロアレイで検討した。現在、論文を作成し、投稿の準備を行っている。

また、糖尿病が心筋梗塞の進展に及ぼす影響を検討するため糖尿病モデルマウス (KKAY) と C57BL/6J マウスを用いて冠動脈結紮術で心筋梗塞を作成し、梗塞心室の遺伝子発現を DNA マイクロアレイを用いて検討した。また、心筋梗塞の予後には不全心の心筋細胞の破綻による心不全・突然死発症の病態を解明することが重要であるがそのモデルは少ない。そこで、京都大学大学院内分泌代謝内科との共同研究で、心原性の突然死を起こすことが知られている心筋に DN-NRSF を発現するトランスジェニックマウス (DN-NRSFTg) を作成し、その遺伝子発現を DNA マイクロアレイで検討した。これについてはすでに成果を論文として発表している。

さらに、糖尿病の重要な合併症である糖尿病性腎症の分子発現を解明するため、研究所菅真一室長との共同研究で、単離した糸球体組織の遺伝子発現を DNA マイクロアレイで検討した。現在、論文を作成し、投稿の準備を行っている。

遺伝性高脂血症の解明のため、研究所の斯波真理子室長との共同研究で常染色体劣性高コレステロール血症の遺伝子変異を検索し、論文として報告した。現在さらに研究所バイオサイエンス部との共同研究で同遺伝子の多型についての検討を進めている。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Harada-Shiba M, Takagi A, Miyamoto Y, Tsushima M, Ikeda Y, Yokoyama S, Yamamoto A: Clinical features and genetic analysis of autosomal recessive hypercholesterolemia. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 88: 2541-2547, 2003.
- 2) Kook H, Itoh H, Choi BS, Sawada N, Doi K, Hwang TJ, Kim KK, Arai H, Baik YH, Nakao K: Physiological concentration of atrial natriuretic peptide induces endothelial regeneration in vitro. *Am.J.Physiol.Heart Circ.Physiol*, 284: H1388-1397, 2003.
- 3) Kuwahara K, Saito Y, Takano M, Arai Y, Yasuno S, Nakagawa Y, Takahashi N, Adachi Y, Takemura G, Horie M, Miyamoto Y, Morisaki T, Kuratomi S, Noma A, Fujiwara H, Yoshimasa Y, Kinoshita H, Kawakami R, Kishimoto I, Nakanishi M, Usami S, Saito Y, Harada M, Nakao K : NRSF regulates the fetal cardiac gene program and maintains normal cardiac structure and function. *EMBO J*, 22: 6310-6321, 2003.
- 4) Suzuki M, Takamisawa I, Suzuki K, Hiuge A, Horio T, Yoshimasa Y, and Harano Y: Close association of endothelial dysfunction with insulin resistance and carotid wall thickening in hypertension. *Am J Hypertens*, 17: 228-232, 2004.
- 5) Takahashi-Yasuno A, Masuzaki H, Miyawaki T, Ogawa Y, Matsuoka N, Hayashi T, Hosoda K, Inoue G, Yoshimasa Y, Nakao K: Leptin receptor polymorphism is associated with serum lipid levels and impairment of cholesterol lowering effect by simvastatin in Japanese men. *Diabetes Res. Clin.Pract*, 62: 169-175, 2003.
- 6) Masatsugu K, Itoh H, Chun TH, Saito T, Yamashita J, Doi K, Inoue M, Sawada N, Fukunaga Y, Sakaguchi S, Sone M, Yamahara K, Yurugi T, Nakao K: Shear stress attenuates endothelin and endothelin-converting enzyme expression through oxidative stress. *Regul Pept*, 111: 13-19, 2003.
- 7) Makino H, Mukoyama M, Sugawara A, Mori K, Suganami T, Yahata K, Fujinaga Y, Yokoi H, Tanaka I, Nakao K: Roles of connective tissue growth factor and prostanoids in early streptozotocin-induced diabetic rat kidney: the effect of aspirin treatment. *Clin.Exp.Nephrol*, 7: 33-40, 2003.
- 8) Nakayama M, Yoshimura M, Sakamoto T, Shimasaki Y, Nakamura S, Ito T, Abe K, Yamamuro M, Miyamoto Y, Saito Y, Nakao K, Yasue H, Ogawa H: Synergistic interaction of T-786-->C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene and smoking for an enhanced risk for coronary spasm. *Pharmacogenetics*, 13: 683-688, 2003.

【総説】

- 1) Makino H, Harada-Shiba M: Long-term effect of low-density lipoprotein apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Therap Apher Dial, 7: 397-401, 2003.

研究業績（和文）

【教科書】

- 1) 吉政康直：糖尿病の病型と成因. 糖尿病の治療と看護, 南江堂: 13-19, 2003.

【総説】

- 1) 榎野久士, 斯波真理子: LDL-アフェレーシス. 最新医学・別冊 新しい診断と治療の ABC, 13: 239-246, 2003.
- 2) 洪 秀樹：冠動脈疾患 生活習慣病と食事療法 - 予防から治療まで - モダン
フィジシャン 23 : 633-635 , 2003 .

心臓血管外科

(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、各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。各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
PCAB と通常の CABG との無作為比較試験 (JOCRI-study)
PCAB の遠隔成績
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形成術の検討
- 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)
手術前後の脳高次機能
- 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 (自己弁感染・人工弁感染) に対する手術成績
- 12) 拡張型心筋症の外科治療 (心臓移植・左室形成術・補助人工心臓装着)

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適応拡大と成績向上
- 2) 急性 A 型大動脈解離緊急手術における基部再建の適応拡大
- 3) 中等度低体温下弓部大動脈全置換の有用性と安全性
- 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、術中 MEP による脊髄虚血のモニタリング、脊髄ドレナージの有用性
- 5) 慢性肺血栓塞栓症の外科治療における MUF の有用性
- 6) Open surgery とステント治療によるハイブリッド治療の有用性
- 7) 弓部全置換後の遠隔成績：Af と脳梗塞発生の関連
- 8) 腹部大動脈瘤術後遠隔成績
- 9) ステント治療を視野にいれた open aortic surgery の役割（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
- 2) 心原性振動の人工呼吸器モニタ機能に及ぼす影響に関する研究
- 3) 開心術後呼吸不全に対する呼気終末陽圧の有用性の検討
- 4) 開心術後患者でのヘパリン起因性血小板減少症の発生頻度の検討

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

（ 2 0 0 3 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ている。OPCAB と通常の CABG との無作為比較試験 (JOCRI-study) により、OPCAB は心筋保護・脳保護に優れていることが明らかとなった。また、OPCAB での効率的な動脈グラフとの使用法を解明した。

人工弁置換を行った患者および弁形成術において、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 手術をさらに改良し、新しい術式として報告した。

1+1/2 修復手術遠隔成績から、特に運動能では 2 心室修復よりも Fontan 手術類似であ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

弁温存大動脈基部再建における David 法の有用性を、Marfan 症候群症例を中心に報告した。

大動脈手術における神経学的合併症 (脳合併症、脊髄合併症) の発生減少への工夫について報告した。

遠位弓部大動脈瘤に対する右腋窩送血、選択的脳灌流下の stepwise 法を用いた全弓部置換の有用性を報告した。

冠動脈病変を合併する大動脈疾患に対する治療戦略、特に同時手術の有用性について報告した。

弓部を含む広範囲大動脈瘤に対し、高齢、低左心機能、低肺機能を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、あるいはステント治療とのハイブリッド治療の有用性、低侵襲性が証明できた。

大動脈炎症候群に対する大動脈基部再建 (Bentall 手術) の良好な遠隔成績について報告した。

慢性肺塞栓の外科治療における手術手技および術後管理の向上について報告した。

ICU

部分的再呼吸法を用いた心拍出量測定法の誤差の主因が分時換気量の変動であること、本法が自発呼吸患者の呼吸負荷を増大することを報告した。

心原性振動が人工呼吸器の換気量モニタ機能を障害することを報告した。

高い呼気終末陽圧および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。

開心術後患者においてヘパリン起因性血小板減少症が少なくないことを報告した。発生頻度を後方視的および前方視的に調査するべく多施設研究を計画中である。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Asakura M, Takashima S, Asano Y, Honma T, Asanuma H, Sanada S, Shintani Y, Liao Y, Kim J, Ogita H, Node K, Minatoya T, Yorikane R, Agai A, Kitamura S, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M: Canine DNA array as a potential tool for combining physiology and molecular biology – An application for the gene expression profile of regional ischemic myocardium – . *Circ J*, 67: 788-792, 2003.
- 2) Bando K, Kobayashi J, Hirata M, Satoh T, Niwaya K, Tagusari O, Nakatani T, Yagihara T, Kitamura S: Early and late stroke after mitral valve replacement with a mechanical prosthesis: Risk factor analysis of a 24-year experience. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 126(2): 358-364, 2003.
- 3) Hanafusa Y, Uemura H, Yagihara T, Kagisaki K, Takahashi M, Kitamura S: Surgical repair of pulmonary arterial sling associated with tetralogy of Fallot. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*, 51(4): 160-162, 2003.
- 4) Hamamoto M, Bando K, Kobayashi J, Satoh T, Sasako Y, Niwaya K, Tagusari O, Yagihara T, Kitamura S: Durability and outcome of aortic valve replacement with mitral valve repair versus double valve replacement. *Ann Thorac Surg*, 75(1): 28-33, 2003.
- 5) Kobayashi J, Tagusari O, Bando K, Niwaya K, Nakajima H, Ishida M, Fukushima S, Kitamura S: Total arterial off-pump coronary revascularization with only ITA and composite radial artery grafts. *Heart Surgery Forum*, 6(1): 30-37, 2003.
- 6) Nakamura Y, Kobayashi J, Tagusari O, Niwaya K, Nakajima H, Ishida M, Kitamura S: Early results of complete off-pump coronary revascularization using left internal thoracic artery with composite radial artery. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*, 51(1): 10-15, 2003.
- 7) Numata S, Ogino H, Sasaki H, Hanafusa Y, Hirata M, Ando M, Kitamura S: Total arch replacement using antegrade selective cerebral perfusion with right axillary artery perfusion. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 23(5): 771-775, 2003.
- 8) Numata S, Ogino H, Sasaki H, Ando M: Traumatic pseudoaneurysm located at distal descending aorta. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 2: 452-453, 2003.
- 9) Numata S, Uemura H, Yagihara T, Kagisaki K, Takahashi M, Ohuchi H: Long-term functional results of the one and one half ventricular repair for the spectrum of patients with pulmonary atresia/stenosis with intact ventricular septum. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 24: 516-520, 2003.

- 10) Sakamoto H, Kobayashi J, Tagusari O, Nakajima H, Kitamura S: Implantation of collar-Reinforced SuMit valve for patient with large calcified mass obstructing the mitral valve orifice. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*, 51(12): 672-674, 2003.
- 11) Takauchi Y, Yamazaki T, Akiyama T, Unagawa K: NG-nitro-L-arginine methyl ester-induced norepinephrine release from cardiac sympathetic nerve endings in anesthetized cats. *Neuroscience Letters*, 353: 205-208, 2003.
- 12) Tagusari O, Kobayashi J, FAHA, Bando K, Niwaya K, Nakajima J, Ishida M, Nakatani T, Yagihara T, Kitamura S: Early adaptation of left internal thoracic artery as a blood source of Y-composite radial artery graft in off-pump coronary artery bypass grafting. *Heart Surgery Forum*, 6(6): 522-527, 2003.
- 13) Tagusari O, Kobayashi J, Sakamoto H, Bando K, Niwaya K, Nakajima H, Ishida M, Nakatani T, Yagihara T, Kitamura S: Is radiographic cardiomegaly a negative impact for off-pump coronary artery bypass grafting? *Heart Surgery Forum*, in press.
- 14) Tagusari O, Kobayashi J, Bando K, Niwaya K, Nakajima H, Ishida M, Nakatani T, Miyazaki S, Yagihara T, Kitamura S: Total arterial off-pump coronary artery bypass grafting for revascularization of the total coronary system – The clinical outcome and angiographic evaluation. *Annals of Thoracic surgery*, in press.
- 15) Tachibana K, Imanaka H, Takeuchi M, Takauchi Y, Miyano H, Nishimura M: Noninvasive cardiac output measurement using partial CO₂ rebreathing is less accurate at settings of reduced minute ventilation and when spontaneous breathing is present. *Anesthesiology*, 98(4): 830-837, 2003.
- 16) Tachibana K, Imanaka H, Takeuchi M, Nishimura M: Noninvasive cardiac output performance improved after sufficient stabilization time following decrease of ventilation. *Anesthesiology*, 99(6): 1460-1461, 2003.

【総説】

- 1) Uemura H, Kawashita Y: The pediatric cardiology hall of fame: Yasunaru Kawashita. *Cadiol Young*, 13: 84-94, 2003.

【著書】

- 1) Kitamura S: Kawasaki disease – Surgical treatment (Tratamiento Quirurgico De La Enfermedad De Kawasaki). *Cardiologia Pediatrica*, The Colombia Society of Cardiology, Capitulo54: 768-775, 2003.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 植田初江、由谷親夫、中谷武嗣：心臓移植．移植、38(1)：8-13、2003.
- 2) 上村秀樹、八木原俊克：Fontan 手術の低年齢化と低侵襲化の工夫．胸部外科、309-315、2003.
- 3) 北村惣一郎：組織工学、再生医療技術を応用した凍結保存同種弁移植の品質改良に関する研究．厚生労働科学研究補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）総括研究報告書、平成14年度（1-10）、2003.
- 4) 小泉信達、安藤太三、花房雄治、田鎖 治、荻野 均、北村惣一郎：大動脈解離手術における elephant trunk の有効性の検討．32(5)：267-271、2003.
- 5) 島崎修次、北村惣一郎、有賀 徹、糸満盛憲、篠崎尚史、田中秀治、寺岡 慧、藤井千穂、町野 朔：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（解説）．日本眼科学会雑誌、107(3)：168-182、2003.
- 6) 竹内宗之、石原英樹、今中秀光、近藤康博、Amato MBP、西村匡司：肺保護戦略について - 非侵襲的人工呼吸と recruitment maneuver - 呼吸、22(6)：530-539、2003.
- 7) 津田悦子、小野安生、大内秀雄、越後茂之、八木原俊克、北村惣一郎：突然死した川崎病冠動脈障害による虚血性心筋症の1例．Progress in Medicine、23(7)：1743-1748、2003.
- 8) 庭屋和夫、北村惣一郎：心臓移植 ブタ．大動物臓器移植実験マニュアル：12-16、2003.
- 9) 庭屋和夫、北村惣一郎：臓器保存シリーズ 23 心臓弁凍結保存．Organ Biology、10(3)：199(123)-204(128)、2003.
- 10) 庭屋和夫：組織の保存方法：心臓弁・血管．日本組織移植学会雑誌、2：85-88、2003.
- 11) 坂東 興、長束一行、由谷親夫：心臓血管外科部門から見た脳卒中．分子脳血管病、2(4)：433-438、2003.
- 12) 坂東 興、八木原俊克：小児および成人心臓外科手術における Modified Ultrafiltration の有用性．ICU と CCU、27(12)：1057-1061、2003.

- 13) 坂東 興：国際学会印象記 第 83 回米国胸部外科学会(AATS) . Cardiovascular Med-Surg5、(4)：493-496、2003.
- 14) 坂東 興、八木原俊克：解説！心臓血管手術 6 Ross 手術 . Heart Nursing、16：1151-1157、2003.
- 15) 八木原俊克：右心バイパス手術と併用手技 . Cardiovascular Med-Surg、5(1)：75-79、2003.

【総説】

- 1) 稲福 斉、坂東 興、小林順二郎、北村惣一郎：胸部鈍的外傷後 13 年目に呈した大動脈弁不全症に対する大動脈形成術 . Osaka Heart Club、27(3)：5-9、2003.
- 2) 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2003 最新主要文献集、天羽敬祐監修、総合医学社：231-237、2003.
- 3) 今中秀光：換気力学モニターの臨床的意義 特集人工呼吸患者のモニタリング、謝 宗安編集、Clinical Engineering、14(6)：593-601、2003.
- 4) 今中秀光：よく用いられる換気モード . 特集人工呼吸患者のモニタリング、謝 宗安編集、Clinical Engineering、14(6)：566-567、2003.
- 5) 尾上洋一、板澤寿子、橋本郁夫、市田蒔子、宮脇利男、辰巳貴美子、小野安生、八木原俊克：Fontan 術後 5 年で発症した Plastic bronchitis の 1 男児例 . 日本小児循環学会、19(1)：51 - 55、2003.
- 6) 鍵崎康治、八木原俊克、上村秀樹、高橋 昌、越後茂之、北村惣一郎：Critical AS 及び LVOTO を含併する CoA/IAA complex に対する外科治療戦略(会議録) . 日本小児循環器学会雑誌、19(3)：203、2003.
- 7) 北村惣一郎：看護“師”となって . ハートナーシング、16(4)：front essay、2003.
- 8) 北村惣一郎：心臓移植 Modified Bicaval Anastomosis (一枚のシェーマ) . 胸部外科、56(12)：1010、2003.
- 9) 北村惣一郎：心臓移植医療の現状 - 日米の比較 - . 成人病と生活習慣病、33(1)：59-65、2003.
- 10) 北村惣一郎：編集後記 . 心臓、35(7)：背表紙、2003.
- 11) 北村惣一郎、中谷武嗣、花谷彰久：本邦における心臓移植と問題点 . Annual

Review 循環器 2003 : 263-271、2003.

- 12) 小林順二郎:虚血性心疾患に対する冠動脈バイパス術 - 適応と成績 - .Medicina、40(1) : 76-78、2003.
- 13) 小林順二郎、田鎖 治、北村惣一郎:冠動脈疾患の緊急手術 . Mebio、20(2) : 75-80、2003.
- 14) 高内裕司、今中秀光、竹内宗之、橘 一也:成人期フォロー四徴症術後の肺出血と再灌流性肺水腫に対し、経皮的心肺補助と肺保護戦略により救命した1症例 . 麻酔、52 (11): 1227-1232、2003.
- 15) 橘 一也、今中秀光:呼気 CO2 モニター - カブノグラフィと非侵襲的心拍出量測定 - 特集「呼気ガスモニターの最前線」.臨床麻酔、27(3) : 519-527、2003.
- 16) 橘 一也、今中秀光、宮野博史、竹内宗之、公文啓二、安藤太三、荻野 均:術後の再灌流性肺水腫に対し recruitment maneuver と high PEEP が有効であった慢性肺動脈血栓塞栓症の一症例 . 麻酔、52 (1): 52-57、2003.
- 17) 富田伸司、中谷武嗣:心筋細胞との共培養による骨髄細胞の心筋分化 . 再生医療、2 : 65-69、2003.
- 18) 富田伸司、中谷武嗣:骨髄由来外因性および内因性幹細胞による心筋分化 . 最新医学、58 (3 月増刊号): 641-646、2003.
- 19) 富田伸司、中谷武嗣、福原慎也、大津義徳、石田理子、濱本正樹、久 容輔、藤里俊哉、由谷親夫、山田和彦、北村惣一郎:骨髄細胞を用いた心筋再生研究 . 第 15 回バイオエンジニアリング講演会 講演論文集 : 269-270、2003.
- 20) 中谷武嗣、北村惣一郎:日本の心臓移植の現況 . 移植、38(4) : 253-257、2003.
- 21) 中谷武嗣:心不全治療としての心臓移植の現状 . 今月の治療、11 : 87-92、2003.
- 22) 中谷武嗣:心不全の外科的治療 - 補助循環・左室形成術・心臓移植 . 第 122 回日本医学会シンポジウム記録集 心不全の外科的治療 : 79-85、2003.
- 23) 中谷武嗣:レシピエント管理 (待機から移植へ) 外科的管理 . 循環器専門医、10 : 86-90、2003.
- 24) 中谷武嗣、富田伸司、藤里俊哉:心臓および心臓弁における組織工学・再生医療技術の応用 . Ischemic Heart Disease(IHD) Frontier 2003、4 : 88-92、2003.

- 25) 中谷武嗣、高野久輝：補助人工心臓の進歩とポンプ失調の治療動向．日本臨牀、61：472-477、2003.
- 26) 中谷武嗣：レーザー心筋内血行再建術．内科、91(6)：1190、2003.
- 27) 中谷武嗣：補助循環(VAS)．CARDIAC PRACTICE、14(3)：255-259、2003.
- 28) 中谷武嗣：人工心臓．対外循環と補助循環 2003 第 19 回教育セミナー、四津良平編者：135-143、2003.
- 29) 中谷武嗣：虚血性心疾患における心臓移植の動向と問題点．日本臨牀、61(5)：478-483、2003.
- 30) 坂東 興：外科におけるランダム化比較試験(RCT)の問題点 心臓外科．外科、65(9)：1062-1067、2003.
- 31) 松崎益徳、中谷武嗣：第 51 回日本心臓病学会シンポジウム「慢性心不全への新たな挑戦」．Medical Tribune、36：10、2003.
- 32) 八木原俊克：国際学会印象記 第 83 回米国胸部外科学会(AATS)．Cardiovascular Med-Surg、5(4)：480-482、2003.

【著書】

- 1) 上村秀樹：ファロー四徴症．心臓外科ナースの疾患別ケアハンドブック：123-129、2003.
- 2) 上村秀樹：ファロー四徴症兼肺動脈閉鎖．心臓外科ナースの疾患別ケアハンドブック：130-136、2003.
- 3) 上村秀樹：三尖弁閉鎖症．心臓外科ナースの疾患別ケアハンドブック：137-144、2003.
- 4) 上村秀樹：単心室．心臓外科ナースの疾患ケアハンドブック：145-150、2003.
- 5) 上村秀樹：乳児期早期における先天性心疾患の修復 治療戦略の観点から - . 重症胸部外科疾患の治療方針：10-20、2003.
- 6) 北村惣一郎、中谷武嗣、花谷彰久：本邦における心臓移植と問題点．Annual Review 循環器 2003、中外医学社：263-271、2003.
- 7) 小林順二郎：人工心肺を使用しない冠動脈バイパス術(OPCAB)の要点．虚血

- 性心疾患診療のコツと落とし穴、上松瀬勝男編者、中山書店：84-85、2003.
- 8) 小林順二郎：Dor 手術のポイント．虚血性心疾患診療のコツと落とし穴、上松瀬勝男編者、中山書店：155-157、2003.
 - 9) 中谷武嗣：PCPSS．重症心不全、北村惣一郎・宮武邦夫・由谷親夫編者、医学書院：202-204、2003.
 - 10) 中谷武嗣：外科的治療．重症心不全、北村惣一郎・宮武邦夫・由谷親夫編者、医学書院：204-229、2003.
 - 11) 中谷武嗣、花谷彰久、北村惣一郎：心移植 国立循環器病センター．胸部移植プロトコール集心クロスポリンによる免疫抑制療法、北村惣一郎・黒澤博身・近藤 丘・清水信義・松田 暉・和田洋巳編者、メディカルビュー社：16-27、2003.
 - 12) 中谷武嗣：補助循環の適応と実際、循環器 New Trend シリーズ 7．心不全治療への挑戦、堀 正二編者、メディカルビュー社：116-124、2003.
 - 13) 中谷武嗣、花谷彰久：末期心不全に対する心移植の適応とそのエビデンス．EBM 循環器疾患の治療 2004-2005、三田村秀雄・山科 章・川名正敏・桑島 巖編者、中外医学社：388-393、2003.
 - 14) 中谷武嗣：LVAS．心臓手術 周術期管理の実際、川副浩平・佐野俊二・一色高明編者、メディカルビュー社：302-307、2003.
 - 15) 庭屋和夫：組織の保存方法：心臓弁・血管．日本組織移植学会雑誌、2：85-88、2003.
 - 16) 庭屋和夫、藤里俊哉、北村惣一郎：同種心臓弁組織を利用した Tissue engineering 心臓弁．現代医療、36 (1)、2003.
 - 17) 庭屋和夫：手術療法．循環器疾患、3：281-285、2003.
 - 18) 坂東 興、花谷彰久、北村惣一郎：末期心不全のケア．ナースのための循環器科、米田正始監修、メディカル出版：410-416、2003.
 - 19) 八木原俊克：右心バイパス手術の適応と限界 up to date．重症胸部外科疾患の治療方針：64-76、2003.
 - 20) 八木原俊克：開心術 1：心房中隔欠損症(ASD)．心臓手術 周術期管理の実際：

373-375、2003.

- 21) 八木原俊克：開心術 2：心室中隔欠損症 (VSD) . 心臓手術 周術期管理の実際：376-380、2003.
- 22) 八木原俊克：開心術 3：心内膜床欠損(ECD,または房室中隔欠損(AVSD)) . 心臓手術 周術期管理の実際：381-384、2003.
- 23) 八木原俊克：開心術 4：小児弁膜症 . 心臓手術 周術期管理の実際：385-391、2003.
- 24) 八木原俊克：先天性心疾患の外科治療と患者管理 .小児看護、26(10):1363-1368、2003.

外科脳血管部門

(研究活動の概要)

脳血管外科では、前任の永田泉部長から、宮本享部長へと主任交代の時期となりました。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。

臨床活動では、宮本部長が事務局として統括してきました、出血発症のもやもや病に対する血行再建術の再発予防効果を検証する、多施設無作為化試験 (JAM trial) が進行しています。さらに、頭蓋内外バイパス術の血行力学的脳梗塞における再発予防効果を検証する JET study などの、本邦における多施設無作為化試験の中核施設として活動しています。

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、全国から紹介されてくる治療困難な症例、具体的にはクリッピング困難な巨大動脈瘤に対して、近年急速に発展しつつある血管内手術とバイパス手術を併用して、より根治的でまた確実な治療法を確立するべく症例を重ねています。また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した。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や、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。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。

(2003年の主な研究成果)

臨床面では、直達手術、血管内手術、ガンマナイフ治療をすべてにわたり、昨年を上回る治療実績をあげることができました。当科に事務局をおいている JAM trial では、全国からの出血発症もやもや病の症例登録を行っており、バイパス術の出血予防効果を決定すべく、研究を続けています。治療困難な動脈瘤に関しては、全国から紹介される巨大動脈瘤に対して、バイパス術と血管内治療を組み合わせ、より低侵襲で効果的な治療の開発を行っています。

傍鞍部脳動脈瘤は、治療困難な動脈瘤のひとつであり、近年コイル塞栓術の治療対象となるケースが増加しています。当科では、これまでの治療成績の結果を、動脈瘤の解剖学的因子に基づいて解析し、上方向きの動脈瘤、とくに眼動脈分岐部に発生した動脈瘤には、クリッピング術を、その他の部位の動脈瘤には血管内治療が適応となると報告しました。血管内治療の今後の発展に伴って、治療適応は適宜変化していくと思われませんが、今後とも、一定の方針のもとで治療結果を分析して、新しい治療基準を確立することが当科の責務であると考えております。

基礎研究ではゼラチン ハイドロゲルでコートしたファイバー コイルを用いて線維芽細胞増殖因子を control release させて、動脈瘤を治療する方法について発表しています。

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) Aarts M, Iihara K, Wei WL, Xiong ZG, Arundine M, Cerwinski W, MacDonald JF, Tymianski M: A key role for TRPM7 channels in anoxic neuronal death. *Cell*, 115: 863-877, 2003.
- 2) Fukuda H, Iihara K, Sakai N, Murao K, Sakai H, Higashi T, Kogure S, Takahashi J, Hayashi K, Nagata I: Staged carotid stenting and carotid endarterectomy for bilateral internal carotid artery stenosis. Preliminary experience. *Interventional Neuroradiology*, 9: 143-148, 2003.
- 3) Hatano T, Miyamoto S, Kawakami O, Yamada K, Hashimoto N, Tabata Y: Acceleration of Aneurysm Healing by Controlled Release of Basic Fibroblast Growth Factor with the Use of Polyethylene Terephthalate Fiber Coils Coated with Gelatin Hydrogel. *Neurosurgery*, 53: 393-401, 2003.
- 4) Iihara K, Murao K, Sakai N, Soeda A, Ueda HI, Yutani C, Yamada N, Nagata I: Continued growth of and increased symptoms from a thrombosed giant aneurysm of the vertebral artery after complete endovascular occlusion and trapping : the role of vasa vasorum. *J Neurosurg*, 98: 407-413, 2003.
- 5) Iihara K, Murao K, Sakai N, Shindo A, Sakai H, Higashi T, Kogure S, Takahashi JC, Hayashi K, Ishibashi T, Nagata I: Unruptured paraclinoid aneurysms : a management strategy. *J Neurosurg*, 99: 241-247, 2003.
- 6) Lambrechts D, Storkebaum E, Morimoto M, Del-Favero J, Desmet F, Marklund SL, Wyns S, Thijs V, Andersson J, Marion I, Al-Chalabi A, Bornes S, Musson R, Hansen V, Beckman L, Adolfsson R, Pall HS, Prats H, Vermeire S, Rutgeerts P, Katayama S, Awata T, Leigh N, Lang-Lazdunski L, Dewerchin M, Shaw C, Moons L, Vlietinck R, Morrison KE, Robberecht W, Broeckhoven C, Collen D, Andersen PM, Carmeliet P: VEGF is a modifier of amyotrophic lateral sclerosis in mice and humans and protects motoneurons against ischemic death. *Nature Genetics*, 34: 383-394, 2003.
- 7) Ohta H, Sakai H, Nakahara I, Ishibashi-Ueda H: Spontaneous superficial temporal artery aneurysm associated with multiple intracranial cerebral aneurysms - does it segmental mediolytic arteriopathy of the intra- and extra-cranial arteries ? *Acta Neurochir*, 145: 805-806, 2003.
- 8) Satow T, Usui K, Matsushashi M, Yamamoto J, Begum T, Shibasaki H, Ikeda A, Mikuni N, Miyamoto S, Hashimoto N: Mirth and laughter arising from human temporal cortex. *Journal of Neurology, Neurosurgery&Psychiatry*, 74: 1004-1005, 2003.

- 9) Satow T, Matsushashi M, Ikeda A, Yamamoto J, Takayama M, Begum T, Mima T, Nagamine T, Mikuni N, Miyamoto S, Hashimoto N, Shibasaki H: Distinct cortical areas for motor preparation and execution in human identified by Bereitschaftspotential recording and EcoG-EMG coherence analysis. *Clinical Neurophysiology*, 114: 1259-1264, 2003.
- 10) Soeda A, Sakai N, Sakai H, Iihara K, Yamada N, Imakita S, Nagata I: Thromboembolic events associated with Guglielmi detachable coil embolization of asymptomatic cerebral aneurysms: evaluation of 66 consecutive cases with use of diffusion-weighted MR imaging. *AJNR*, 24: 127-132, 2003.
- 11) Soeda A, Sakai N, Iihara K, Nagata I: Cobb syndrome in an infant: treatment with endovascular embolization and corticosteroid therapy: case report. *Neurosurgery*, 52: 711-716, 2003.
- 12) Soeda A, Sakai N, Murao K, Sakai H, Iihara K, Yamada N, Imakita S, Nagata I: Thromboembolic events associated with Guglielmi detachable coil embolization with use of diffusion-weighted MR imaging. Part II. Detection of the microemboli proximal to cerebral aneurysm. *AJNR*, 24: 2035-2038, 2003.
- 13) Usui K, Ikeda A, Takayama M, Matsushashi M, Yamamoto J, Satoh T, Begum T, Mikuni N, Takahashi J, Miyamoto S, Hashimoto N, Shibasaki H: Conversion of semantic information into phonological representation: a function in left posterior basal temporal area. *Brain*, 126: 632-641, 2003.
- 14) Yamamoto J, Ikeda A, Matsushashi M, Satow T, Takayama M, Ohara S, Matsumoto R, Mikuni N, Takahashi J, Miyamoto S, Taki W, Hashimoto N, Shibasaki H: Seizures arising from the inferior parietal lobule can show ictal semiology of the second sensory seizures (SII seizure). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74: 367-369, 2003.
- 15) Yamada S, Utsunomiya M, Inoue K, Nozaki K, Miyamoto S, Hashimoto N, Takenaka K, Yoshinaga T, Koizumi A: Absence of linkage of familial intracranial aneurysms to 7q11 in highly aggregated Japanese families. *Stroke*, 34: 892-900, 2003.

【著書】

- 1) Iihara K, Chopra G, Tymianski M: Surgical approaches for anterior circulation aneurysms. *Yomans Neurological Surgery* 5th edition (Ed. by Winn, R.H.) W.B.Saunders: 1868-1894, 2003.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 副田明男, 坂井信幸, 村尾健一, 酒井秀樹, 飯原弘二, 永田泉: 細菌性脳動脈瘤の治療方針: 最近の4例の経験から. 脳外, 31: 319-354, 2003.
- 2) 張志文, 柳本広二, 村尾健一, 薛菁暉, 西森功治, 阪田奈津枝, 菊池晴彦, 永田泉: 血小板由来成長因子による脳血管の持続的狭小化および Trapidil による脳血管攣縮緩解効果. 脳血管攣縮, 31: 81-84, 2003.
- 3) 宮本享, 三國信啓, 池田昭夫, 大東祥孝: 脳外科疾患と高次脳機能障害-言語機能温存のためのアプローチ- 日本高次脳機能障害学会誌, 23: 219-223, 2003.
- 4) 回答: James V Byrne, 河瀬斌, 宮本享 / 症例提示・実際の治療経過: 氏家弘, 比嘉隆, 堀智勝: How I do It 2 症例: Dolichoectatic giant aneurysm of the basilar artery. 脳外, 31: 76-88, 2003.
- 5) JAM Trial Group: Japan Adult Moyamoya (JAM) Trial in 2002. 脳卒中の外科, 31: 13-17, 2003.

【総説】

- 1) 飯原弘二, 永田泉: 未破裂脳動脈瘤手術の IC と CP. 脳と循環, 8: 41-45, 2003.
- 2) 岡田靖, 宮本享, 原寛美, 橋本洋一郎: 地域完結型の脳卒中診療態勢. Medicina, 40: 1219-1232, 2003.
- 3) 木暮修治, 永田泉: 頸部内頸動脈狭窄症患者における血管内治療 (PTA・ステント) と頸動脈手術 (CEA) の無作為試験-CAVATAS- 分子脳血管病, 2: 108-109, 2003.
- 4) 佐藤岳史, 池田昭夫, 宮本享, 柴崎浩: 運動準備電位による運動皮質の機能検索. 臨床脳波, 45: 377-383, 2003.
- 5) 永田泉: 脳血管内手術. 今日の治療指針 2003 年版, 山口徹, 北原光夫編, 医学書院: 45: 571-572, 2003.
- 6) 永田泉: 菊池晴彦先生, 臨床神経科学, 21: 114, 2003.
- 7) 高橋淳, 永田泉: 頸動脈病変-病態および診断治療のトピックス. 血管医学, 4: 81-87, 2003.
- 8) 宮本享, 山田圭介, 菊田健一郎, 片岡大治, 佐藤徹, 橋本信夫: 脳動脈瘤の的確な診断と治療と手術計画と使用器材. 脳神経外科ジャーナル, 12: 412-418, 2003.

- 9) 宮本享：出血発症成人もやもや病に関する Japan Adult Moyamoya (JAM) trial 脳卒中，24：480-484，2003．
- 10) 宮本享，高木康志：もやもや病．小児内科，35 増刊号：692-699，2003．

【著書】

- 1) 飯原弘二，永田泉：虚血性脳血管障害の外科治療の現状と展望．シミュレーション内科 脳血管障害を探る，小林祥泰編，永井書店：27-33，2003．
- 2) 飯原弘二，永田泉：脳卒中の再発予防(外科的治療)．脳卒中診療ハンドブック，峰松一夫編著，中外医学社：261-264，2003．
- 3) 高橋淳，永田泉：巨大脳動脈瘤．脳神経外科 Advanced Practice 8 脳動脈瘤，高倉公朋，斎藤勇，河瀬斌，寺本明編，メジカルビュー社：162-169，2003．
- 4) 宮本享：もやもや病における周術期管理．脳卒中診療のコツと落とし穴，峰松一夫編，中山書店：206，2003．
- 5) 宮本享，定藤章代：脊髄動静脈奇形、脳神経外科疾患の手術と適応-I 安部弘，菊池晴彦，田中隆一，坪川孝志，平川公義，松本悟編，朝倉書店：573-586，2003．
- 6) 宮本享，高木康志：もやもや病．脳神経外科周術期管理のすべて．松谷雅生，田村晃編，MEDICAL VIEW：56-68，2003．
- 7) 山田圭介，宮本享：頭蓋骨 成長因子徐放による自家骨再生．ここまで進んだ再生医療の実際，田畑泰彦編，羊土社：35-40，2003．

麻 酔 科

(研究活動の概要)

臨床研究は 経食道心エコー、脳循環モニター、脳虚血の指標となる物質 Nitro-tyrosine の測定などを行っている。経食道心エコーは、2004年9月に日本心臓血管麻酔科学会公認の日本周術期経食道心エコー認定試験 (Japanese Board of Perioperative Transesophageal Echocardiography : JB-POT) が立ち上がるため、全国で開催されるセミナーに講師としてスタッフを派遣している。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重ねている。通常の間赤外線分光法を用いた市販の脳内酸素飽和度は、平均光路長を一定としているため、ヘモグロビン濃度が増加すると平均光路長は短縮し、濃度が低下すると平均光路長は増加する。心臓外科手術中はヘモグロビン濃度が体外循環や出血により低下するため、測定値に影響を与える可能性がある。そこで、本測定法によって分析する必要がある。脳虚血の指標となる物質として脳脊髄液中の Nitro-tyrosine を HPLC electrochemical detection (ECD) にて測定している。

(2003年の主な研究成果)

脳波および近赤外線分光法に関して多施設と共同研究がある。一つは、静脈麻酔薬プロポホルは中等度低体温体外循環においてその血中濃度が上昇することは知られている。そこで、常温体外循環 (CPB) において3種類のプロポホルの持続注入量により、脳波の burst suppression ratio (BSR) と血中濃度の変化をみたところ、5mg/kg/hr 以上の投与量では、BSR の頻度と血中濃度が増加した。そこで CPB 中の変化は低体温の影響ではない事が知れた。他は、近赤外線分光法による脳内酸素飽和度は装着の位置およびヘモグロビン濃度に大きく影響を受ける事を示した。

今年度も原著が少なく、総説および著書の分担執筆が多くなっている。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Kishi K, Kawaguchi M, Yoshitani K, Nagahata T, Furuya H.: Influence of patient variables and sensor location on regional cerebral oxygen saturation measured by INVOS 4100 near-infrared spectrophotometers. J Neurosurg Anesthesiol. 15(4):302-6,2003
- 2) Yoshitani K., Kawaguchi M, Takahashi M, Kitaguchi K, Furuya H.: Plasma propofol concentration and EEG burst suppression ratio during normothermic cardiopulmonarybypass. Br J Anaesth 90(2):122-6,2003

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 澤井俊幸，内田 整，稻盛修二，畔 政和．体外循環後のプロタミン投与を回避した食物アレルギー患者に対する開心術の1症例．麻酔 52:280-283, 2003

【総説】

- 1) 大西佳彦：急性および慢性肺塞栓症手術と周術期管理．オペナーシング 2003; 18:62-67
- 2) 亀井政孝：心臓大血管外科手術における血液製剤の適応と問題点．現代医療 35:1205-1210,2003
- 3) 畔 政和：オーバービュー周術期の循環管理．現代医療 35:1102-1106,2003

【著書】

- 1) 内田 整，中尾正和編著：静脈麻酔／TCI ソフトウェアハンドブック．克誠堂出版，東京，2003
- 2) 内田 整：手術室における無線 LAN の実装 - サービスエリアとチャンネルプラン．手術室・ICUにおけるLANのノウハウ．橋本 悟編．p25-29，真興交易医書出版部，東京，2003
- 3) 内田 整：手術室イントラネットの構築と運用．手術室・ICUにおけるLANのノウハウ．橋本 悟編．p140-148，真興交易医書出版部，東京，2003
- 4) 内田 整：ビデオキャプチャカードを使用した手術室画像配信システム．手術室・ICUにおけるLANのノウハウ．橋本 悟編．p202-207，真興交易医書出版部，東京，2003
- 5) 内田 整：IABP，PCPS など補助循環中の患者における CABG．麻酔科診療ブ

- ラクティス 10 . 稲田英一編 . p100-103 , 文光堂 , 東京 , 2003
- 6) 内田 整 : Documents To Go (日本語版) Ver. 5.0 . 医療に使える Palm . 栗飯原輝人編 . p93-95 , 羊土社 , 東京 , 2003
 - 7) 内田 整 : Palmacokinetics . 医療に使える Palm . 栗飯原輝人編 . p73-75 , 羊土社 , 東京 , 2003
 - 8) 大西佳彦 : 麻酔科医に必要な冠動脈疾患の知識 . 麻酔科診療プラクティス 10 . 稲田英一編 冠動脈疾患患者の術中モニタリング . 2 肺動脈カテーテル p50-55 文光堂 , 東京 , 2003
 - 9) 大西佳彦 : 周術期治療薬ガイド . 麻酔科診療プラクティス 9 . 高崎真弓編 心房細動 , 粗動に対する薬物の選択 p66-68
 - 10) 亀井政孝 : 心臓血管外科手術と輸血管理 . 心臓血管麻酔マニュアル 第 1 版
 - 11) 能見俊浩 : 術中管理 小児、心臓手術 周術期管理の実際、川副浩平編、p117-127、メディカルビュー社、東京、2003
 - 12) 宮田茂樹 , 内田 整 , 畔 政和 : イントラネットを活用した輸血管理システム . 手術室・ICU における LAN のノウハウ . 橋本 悟編 . p149-155 , 真興交易医書出版部 , 東京 , 2003

小 児 科

(研究活動の概要)

多彩な構造異常と病態を特徴とする先天性心疾患、小児期の心筋疾患および不整脈、川崎病が主な研究対象である。心血管カテーテルインターベンションは外科手術とならんで先天性心疾患の中心的治療法となってきたが、その適応、長期予後、使用器具の選択など、いまだ解明されていない課題は多い。治療対象患者が多い大血管狭窄について、狭窄の形態ならびに治療方法と短・長期予後との関連を検討するために、無作為割付介入研究や前方視的観察研究を計画し、プロトコールを作成して多施設共同研究を開始した。また、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 遮断薬やACEIの効果を見るため、多施設共同研究を引き続き行った。

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 遮断薬およびACEIの効果についての多施設共同研究
- 3) 小児心疾患における運動負荷時の心肺応答
- 4) 川崎病による冠動脈障害
- 5) 流出路中隔欠損における大動脈障害と長期予後

(2003年の主な研究成果)

術後の先天性心疾患における心機能の分析では、心臓自律神経指標は軽症心不全の評価、神経内分泌系指標は重症心不全の評価にそれぞれ有用であることが判明した。

流出路中隔欠損に伴う大動脈弁閉鎖不全では、弁における逆流部位と閉鎖不全進行との関連がみられた。

大血管狭窄に対するステント留置において、留置直後のステント内径がバルーンの拡張時の最大径よりやや減少することを確認した。

川崎病の冠動脈障害の治療で、冠動脈バイパス術吻合部の狭窄に対するバルーン血管形成術は有効であった。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Goto M, Kawamata K, Kitano M, Watanabe K, Chiba Y : Treatment of chylothorax in a premature infant using somatostatin. *J Perinatol*, 23(7) : 563-4, 2003 .
- 2) Miyazaki A, Tsuda E, Miyazaki S, Kitamura S, Tomita H, Echigo S : Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty for the Anastomotic Stenosis after Coronary Artery Bypass Grafting in Kawasaki disease . *Cardiology in the young*, 13 : 284-289, 2003 .
- 3) Ohuchi H, Takasugi H, Ohashi H, Okada Y, Yamada O, Ono Y, Yagihara T, Echigo S : Stratification of pediatric heart failure on the basis of neurohormonal and cardiac autonomic nervous activities in patients with congenital heart disease . *Circulation*, 108 : 2368-2376, 2003 .
- 4) Sugiyama H, Naito H, Tsukano S, Yoshibayashi M, Echigo S, Kamiya T : Evaluation by contrast-enhanced electron beam computed tomography of myocardial perfusion and tissue characteristics in congenital aortic stenosis . *Circ J*, 67(12) : 998-1002, 2003 .
- 5) Tomita H, Yamada O, Kurosaki K, Yagihara T, Echigo S : Eccentric aortic regurgitation in patients with right coronary cusp prolapse complicating a ventricular septal defect . *Circ J*, 67(8) : 672-5, 2003 .
- 6) Tomita H, Watanabe K, Yazaki S, Kimura K, Ono Y, Yagihara T, Echigo S : Stent implantation and subsequent dilatation for pulmonary vein stenosis in pediatric patients . *Circ J*, 67(3) : 187-90, 2003 .
- 7) Tomita H, Yazaki S, Kimura K, Watanabe K, Hatakeyama K, Ono Y, Echigo S : Acute recoil of stents used for the relief of stenotic great vessels in the setting of congenital cardiac disease . *Cardiol Young*, 13(6) : 519-25, 2003 .
- 8) Tomita H, Yazaki S, Kimura K, Hayashi G, Fujita H, Okada Y, Watanabe K, Kurosaki K, Ono Y, Yagihara T, Echigo S : Ballon angioplasty of postoperative coarctation in the transverse arch in infants:protecting the common carotid artery . *Catheter Cardiovasc Interv*, 60(4) : 529-33, 2003 .
- 9) Uehara A, Sugawara S, Watanabe K, Echigo S, Sato M, Yamaguchi T, Takada H : Constitutive expression of a bacterial pattern recognition receptor,CD14,in human salivary glands and secretion as a soluble form in saliva . *Clin Diagn Lab Immunol*, 10(2) : 286-92, 2003 .

- 10) Watanabe K, Nishikimi T, Takamuro M, Yasuda K, Ishikawa Y, Tanabe S, Yamada O, Nagaya N, Matsuoka H, Kangawa K, Echigo S : Two Molecular Forms of Adrenomedullin in Congenital Heart Disease . *Pediatr Cardiol*, 24(6): 559-65, 2003 .
- 11) Watanabe K, Tomita H, Ono Y, Yamada O, Kurosaki K, Echigo S : Intravenous indomethacin therapy in infants with a patent ductus arteriosus complicating other congenital heart defects . *Circ J*, 67(9) : 750-2, 2003 .

【総説】

- 1) Tsuda E : The coronary arterial wall imaging by Intravascular ultrasound in Kawasaki disease . *Advanced technology in Cardiology 2. Global research network, Kerala, India*, 21-28, 2003 .

研究業績 (和文)

【原著】

- 1) 塚野真也 : 未手術左右シャント型先天性心疾患の成人後経過. *小児科診療*, 66: 1215-1220, 2003 .
- 2) 津田悦子、小野安生、大内秀雄、越後茂之、八木原俊克、北村惣一郎 : 突然死した川崎病冠動脈障害による虚血性心筋症の1例 . *Prog.Med*, 23: 1743-1748, 2003 .

【総説】

- 1) 大内秀雄: 修復術後成人先天性心疾患の運動面で注意すべき点. *小児科診療*, 66 (7): 1137-41, 2003.
- 2) 塚野真也: 川崎病の冠動脈瘤と狭窄病変の診断における超高速CTの役割 . *小児内科*, 35: 1544-1546, 2003 .
- 3) 津田悦子: 川崎病罹患歴のある妊婦への注意点. *小児内科*, 35: 1621-22, 2003 .
- 4) 津田悦子: 川崎病の後遺症による心筋梗塞の治療手順. *小児内科*, 35: 1592-94, 2003.
- 5) 山田修 : 計測値の標準化に向けて. *日本小児循環器学会雑誌*, 19 : 45-46, 2003 .

【著書】

- 1) 越後茂之 : 肺動脈弁疾患 . In 友池仁暢、国立循環器病センター看護部監修, *Nursing Selection 3 循環器疾患*, 学習研究社 : 130-134, 2003 .
- 2) 越後茂之 : Fontan 型手術の適応 . *今日の小児治療方針*, 医学書院 : 342, 2003 .

- 3) 大内秀雄, 越後茂之: 小児心不全に対する プロッカー治療の検討. 小児の心移植・肺移植, (NIHON IGAKUKAN) : 12-15, 2003 .
- 4) 矢崎諭, 越後茂之: -11-C 小児のカテーテル治療. 心臓手術 周術期管理の実際, 川副浩平・佐野俊二・一色高明編集, メジカルビュー社 : 422-431, 2003.
- 5) 山田修: エプスタイン奇形. In 友池仁暢、国立循環器病センター看護部監修, Nursing Selection 3 循環器疾患, 学習研究社 : 115-119, 2003 .
- 6) 渡辺健: ファロー四徴症 . In 友池仁暢、国立循環器病センター看護部監修, Nursing Selection 3 循環器疾患, 学習研究社 : 111-115、2003.

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、このテーマのもと、第1回日本胎児治療研究会の立ち上げに協力した。第2回胎児治療研究会は当科の主催で2004年11月に吹田市で行われる事が決定した。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。

(2003年の主な研究成果)

昨年に続き2003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と胎児治療で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。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。

その他、新生児乳び胸水の新しい治療法、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、重症心疾患妊娠の管理などの分野の発表がある。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Goto M, Kawamata K, Kitano M, Wanabe K, Chiba Y: Treatment of Chylothorax in a Premature Infant Using Somatostatin. *Journal of Perinatology*, 23: 563-564, 2003.
- 2) Ishii K, Chiba Y, Sasaki Y, Kawamata K, Miyashita S: Fetal Atrial Tachycardia Diagnosed by Magnetocardiography and Direct Fetal Electrocardiography. *Fetal Diagn Ther*, 18: 463-466, 2003.
- 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. *Neurosci Res*, 44: 273-283, 2002.
- 4) Kandori A, Hosono T, Chiba Y, Shinto M, Miyashita S, Murakami M, Miyashita T, Ogata K, Tsukada K: Classifying cases of fetal Wolff-Parkinson-White syndrome by estimating the accessory pathway from fetal magnetocardiograms. *Med Biol Eng Comput*, 41: 33-39.
- 5) Sasaki Y, Chiba Y: Successful Intrauterine Treatment of Cystic Hygroma colli Using OK-432. *Fetal Diagn Ther*, 18:391-396, 2003.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 千葉喜英：医療保険と産婦人科診療-産科と医療保険．日本産科婦人．科学会雑誌，55：278-282，278-282，2003．

【総説】

- 1) 川俣和弥，千葉喜英：ハイリスク妊娠の管理-心疾患合併妊婦の管理．産婦人科治療，87：392-398，2003．
- 2) 千葉喜英：周産期（産科）専門医および認定基準の検討．日本新生．児学会雑誌，39：621-624，2003．
- 3) 千葉喜英：出産にどう対応するか．Heart View，9：110-116，2003．
- 4) 根木玲子：内科疾患合併妊娠の管理；心疾患．産科と婦人科，70：279-285，2003．
- 5) 宮下進：母体不整脈に対する薬物療法の基本的考え方．周産期医学，33：257-260，2003．

6) 宮下進：合併妊娠の薬物療法—抗不整脈薬．周産期医学，33：261-273，2003．

【著書】

1) 千葉喜英：妊娠と周産期．Nursing Selection，友池仁暢監修，学習研究社：326-329,2003．

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・心臓生理部などとの連携によるものがあります。また他施設との共同研究も行っています。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：

(1) CT アンジオグラフィ (CTA) に関する研究

- ・マルチスライス CTA における障害陰影除去の研究：軌道同期時間差分法、特殊 VR 表示法の開発と有用性の検討
- ・CTA における被曝線量の低減の研究
- ・下肢動脈 / 静脈の CT 血管撮影法の研究
- ・冠動脈 CTA の臨床応用のための基礎研究
- ・冠動脈 CTA の臨床的有用性確立のための研究 (心臓内科、外科、小児科との共同研究)
- ・CTA による Adamkiewicz 動脈描出法の検討

(2) その他

- ・造影 CT による心筋障害 / バイアビリティ評価
- ・動脈壁 / プラークイメージングの研究
- ・大動脈瘤の伸展・予後予測要因の研究
- ・原発性肺高血圧症の肺高分解能 CT 診断 (大阪大学との共同研究)

2) MRI 関係：

(1) 心臓研究

- ・True FISP シーケンスの心臓への応用；心機能評価、冠動脈 MRA
- ・造影 MR 法による虚血性心疾患症例の心筋性状評価：バイアビリティ、リモデリング
- ・心臓の非侵襲的総合画像診断システム開発の研究：心機能、心筋灌流、心筋バイアビリティ、冠動脈の評価の統合
- ・リアルタイムシネ MR 法の心機能評価における有用性の検討
- ・MRI による心機能評価の自動化と四次元化 (研究所との共同研究)

(2) 脳研究

- ・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)

(3) その他

- ・動脈壁～プラークイメージングの研究：頸動脈／冠動脈
- ・頸動脈プラークの MR 像と病理所見の対比研究（病理部門との共同研究）
- ・並列撮像法の有用性の検討
- ・True FISP 法の撮像における T1 値計測の研究
- ・位相コントラスト（PC）法による動脈内血流解析（大阪大学等との共同研究）

3) カテーテル検査／治療関係・その他：

(1) カテーテル治療に関する研究

- ・動脈閉塞症のカテーテル治療法に関する研究：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
- ・大動脈ステントグラフト内挿術の研究
- ・新しいデバイス開発、耐用性試験法開発

(2) その他

- ・疑似単色／高輝度 X 線を用いた微小血管造影法の臨床的有用性の検討（血管内科および研究所との共同研究）
- ・カテーテル検査前の患者ケアに関する研究（カテ室看護師による）
- ・デジタル色加算画像表示法の開発と有用性の検討（大阪大学との共同研究）

4) SPECT 関係

(1) 冠動脈疾患における臨床研究

- ・定量的心電図同期心筋血流 SPECT (Quantitative Gated SPECT, QGS)による急性心筋梗塞フォローアップ：左室リモデリングの観察と、左室リモデリングの規定因子の解析
- ・冠動脈造影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とその臨床応用
- ・運動負荷（薬剤負荷）心筋血流 SPECT 検査における偽陽性率の低下のための「吸収補正法」の導入：外部線源によるトランスミッション CT 像の同時撮像による吸収補正

(2) 心不全疾患における臨床研究

- ・定量的心電図同期心筋血流 SPECT (Quantitative Gated SPECT)による拡張期心不全の診断のための技術開発：RR 間隔 32 分割収集のための高感度コリメータの開発
- ・I-123 MIBG dynamic anterior planar imaging による心臓の MIBG クリアランス解析の導入：心臓交感神経ドライブの定量評価とその 受容体遮断薬治療への応用
- ・^{99m}Tc-MIBI のクリアランス解析による心筋ミトコンドリア機能評価の可能性の検討

(3) 脳血管疾患における臨床研究

- ・脳血管病変の治療法として、バイパス手術の有用性を確かめるランダムイズ研究（JET study）に参画し 206 例の症例を 2 年間追跡調査した。

(4) その他

- ・小児先天性心疾患例における QGS を用いた心機能評価：有用性と限界
- ・糖尿病における血管拡張剤による腎血管病変の検出法の方法論の確立

5) PET 関係

(1) 冠動脈疾患における臨床研究

- ・ジピリダモール負荷 N-13 ammonia PET による局所心筋血流量・血流予備能の計測の臨床応用：生活習慣病（高脂血症、糖尿病）における冠動脈硬化の早期診断と治療効果判定への応用

(2) 心不全疾患における臨床研究

- ・空腹時 F-18 FDG PET による心サルコイドーシス診断への応用：ステロイド治療の評価ならびに再発症の早期発見における有用性の検討
- ・ヘパリン負荷 F-18 FDG PET による心不全心筋の糖代謝依存性の解析

(3) 脳血管疾患における臨床研究

- ・PET における脳血流異常と脳酸素摂取異常の関係から、脳における酸素分配のメカニズムの理論モデルを作成した。
- ・貧困血流と脳病変重症度との検討：脳血管病変の重症度と脳 PET における病変の機能分布の拡がりについて研究した。また MRI の指標との比較も行った。
- ・Plamapheresis による血漿タンパク成分の再構築による治療効果判定を脳 PET による脳血流・脳代謝測定にて行った。

(4) 大血管疾患における臨床研究

- ・大動脈グラフト感染における F-18 FDG PET による感染巣の検出
- ・F-18 FDG PET による炎症性動脈瘤の診断と活動性評価

(2003年の主な研究成果)

CT 関係：

- ・マルチスライス CTA での高濃度障害陰影の除去方法として我々の開発した、軌道同期時間差分法や narrow-band volume rendering 表示法にさらに改良を加え、その有用性を European Congress of Radiology (2003) 等で発表した。
- ・冠動脈 CTA について、院内の複数科との共同で Feasibility と有用性確立のための臨床研究を開始した。
- ・大動脈瘤の予後予測要因としての CT での壁在血栓の意義を明らかにし、北米放射線学会 (RSNA 2003) で発表した。
- ・原発性肺高血圧症での肺高分解能 CT の有用性について、共同研究の大阪大学より北米放射線学会 (RSNA 2003) で発表された。

MRI 関係：

- ・心臓研究ではリアルタイムシネ MR 法の心機能評価における有用性を確認し、これを論文発表した。
- ・脳研究では、「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 MRA の有用性を International Society for Magnetic Resonance in Medicine (2003、Toronto) 等で発表した。
- ・冠動脈壁イメージングについて、壁血腫描出における MRI の有用性を、心臓内科と共同で Circulation 誌に報告した。
- ・頸動脈壁プラークの MRI 診断について、脳内科、脳外科、病理部門との共同研究

で、MP-RAGE 法での高信号プラークが「不安定」であることを明らかにし、各種学会で発表した。

- ・大阪大学等との共同研究により、PC 法画像からの動脈内の流線表示プログラム作成を開始し、初期成果を得た。

カテーテル検査 / 治療関係・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を確認し、European Congress of Radiology (2003) 等で発表した。
- ・微小血管造影法については、装置導入と臨床応用に先立ち、準備検討を開始した。
- ・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、看護師により、カテーテル検査前の水分制限の意義についての研究と発表が行われた。
- ・大阪大学と共同開発の医用画像デジタル色加算表示法については、時間差分胸部 X 線撮影法への応用が検討された。

SPECT 関係

- ・急性心筋梗塞患者における左室リモデリングの評価と予測における QGS の有用性を実証：2003 年米国核医学会 (SNM) で報告。
- ・冠動脈造影像と心筋血流 SPECT 像の三次元的融合画像表示の完成：2003 年米国核医学会 (SNM) で報告。技師部門の最優秀論文賞を獲得。
- ・心筋血流 SPECT に新しい吸収補正法を導入し、臨床応用に先立ち基礎的な検討を実施。
- ・拡張期心不全の診断のための高時間分解能 QGS 検査を、高感度コリメータの自己開発により実現し、臨床応用を開始した。
- ・拡張型心筋症の 受容体遮断薬治療において、I-123 MIBG の心臓クリアランス速度の変化に基づいて、治療による心臓交感神経ドライブの鎮静化を推定することが可能であることを実証：2003 年米国核医学会 (SNM)、日本核医学会で報告。
- ・脳血管疾患の JET study から、バイパス手術にて脳血流は改善し、脳虚血発作を 1/3 に軽減することが示された。この成績は、欧州核医学会で発表した。
- ・小児心筋血流検査時に Tc-99m tetrofosmin により褐色脂肪細胞の描出が認められることを発見し、2003 年米国核医学会誌 (JNM) に報告。
- ・糖尿病における血管拡張剤による腎血管病変の検出法の方法論の確立。(Ann Nucl Med, 17:139-144, 2003)

PET 関係

- ・アトルバスタチンによるコレステロール低下治療による心筋血流予備能 (冠血管拡張能) の改善を、ジピリダモール負荷 N-13 ammonia PET によって検討した結果、非家族性高脂血症患者では同改善が観察されるが、家族性高脂血症では改善がなく、同治療効果は動脈硬化の程度に依存する可能性が示唆された。：2003 年米国核医学会 (SNM) で報告。
- ・心サルコイドーシスに対するステロイド治療の効果判定ならびに再発の早期診断における F-18 FDG PET の有用性を実証：2003 年日本核医学会で報告。
- ・PET における脳血流異常と脳酸素摂取異常の関係から、脳における酸素分配のメカニズムの理論モデルを作成した。(J Cereb Blood Flow Metab, 23:1314-1323, 2003)
- ・貧困血流と脳病変重症度との検討：脳血管病変の重症度と脳 PET における病変の

機能分布の拡がりについて研究した。また MRI の指標との比較も行った。(Stroke, 34:1662-1666, 2003)

- Plamapheresis による血漿タンパク成分の再構築による治療効果判定を脳 PET による脳血流・脳代謝測定にて行った。(J Clin Apheresis, 18:1-8, 2003)

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Arakawa S, Minematsu K, Hirano T, Tanaka Y, Hasegawa Y, Hayashida K, Yamaguchi T: Topographic distribution of misery perfusion in relation to internal and superficial border zones. *Am J Neuroradiol*, 24:427-435, 2003.
- 2) Fukuchi K, Ono Y, Nakahata Y, Okada Y, Hayashida K, Ishida Y: Visualization of interscapular brown adipose tissue using ^{99m}Tc-tetrofosmin in pediatric patients. *J Nucl Med*, 44:1582-1585, 2003.
- 3) Fukuchi K, Yamaguchi M, Hayashida K, Ishida Y: Discrepancy between Tc-99m HMDP bone scan and F-18 FDG positron emission tomographic images in a patient with small cell lung cancer. *Clin Nucl Med*, 28:232-233, 2003.
- 4) Haraguchi R, Sugimoto N, Eiho S, Ishida Y: Three Dimensional Reconstruction of Coronary Arteries by Using Registration and Texture-Mapping Onto Epicardial Surface on Nuclear 3D Image. *International Journal of Image and Graphics*, 3:567-587, 2003.
- 5) Hasegawa Y, Tagaya M, Fujimoto S, Hayashida K, Yamaguchi T, Minematsu K: Extracorporeal double filtration plasmapheresis in acute atherothrombotic brain infarction caused by major artery occlusive lesion. *J Clin Apheresis*, 18:1-8, 2003.
- 6) Hayashi T, Watabe H, Kudomi N, Min Kim K, Enmi J, Hayashida K, Iida H: A theoretical model of oxygen delivery and metabolism for physiologic interpretation of quantitative cerebral blood flow and metabolic rate of oxygen. *J Cereb Blood Flow Metab*, 23:1314-1323, 2003.
- 7) Hori Y, Yamada Y, Higashi M, Hirai N, Nakatani S : Rapid Evaluation of Right and Left Ventricular Function and Mass Using Real-Time True-FISP Cine MR Imaging Without Breath-Hold: Comparison with Segmented True-FISP Cine MR Imaging with Breath-Hold. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 5 : 439-450, 2003.
- 8) Horita Y, Hayashida K, Fukuchi K, Takishita S, Tadokoro M, Taura K, Suyama N, Miyazaki M, Kohno S, Kawano Y: Acetazolamide assisted Tc-99m MAG3 renography to assess renal blood flow reserve. *Ann Nucl Med*, 17:139-144, 2003.
- 9) Iihara K, Murao K, Sakai N, Soeda A, Ishibashi-Ueda H, Yutani C, Yamada N, Nagata I : Continued growth of and increased symptoms from a thrombosed giant aneurysm of the vertebral artery after complete endovascular occlusion and trapping: the role of vasa vasorum. *J Neurosurg*, 98 : 407-413, 2003.

- 10) Kajimoto K, Moriwaki H, Yamada N, Hayashida K, Kobayashi J, Miyashita K, Naritomi H: Cerebral hemodynamic evaluation using perfusion-weighted magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography values in chronic occlusive carotid disease. *Stroke*, 34:1662-1666, 2003.
- 11) Maehara A, Yamada N, Seguchi O, Yasuda, S.Otsuka, Y.Miyazaki, S.Yamagishi, M. : Images in cardiovascular medicine. Coronary hematoma visualized by intravascular ultrasound and magnetic resonance imaging. *Circulation*, 107 : e46, 2003.
- 12) Nakahama H, Fukuchi K, Yoshihara F, Nakamura S, Inenaga T, Takiuchi S, Kamide K, Horio T, Kawano Y: Efficacy of screening for primary aldosteronism by adrenocortical scintigraphy without discontinuing antihypertensive medication. *Am J Hypertens*, 16:725-728, 2003.
- 13) Soeda A, Sakai N, Sakai H, Yamada N, Imakita S, Nagata I : Thromboembolic Events Associated with Guglielmi Detachable Coil Embolization of Asymptomatic Cerebral Aneurysms: Evaluation of 66 Consecutive Cases with Use of Diffusion-Weighted MR Imaging. *Am J Neuroradiol*, 24 : 127-132, 2003.
- 14) Soeda A, Sakai N, Murao K, Sakai H, Ihara K, Yamada N, Imakita S, Nagata I : Thromboembolic Events Associated with Guglielmi Detachable Coil Embolization with Use of Diffusion-Weighted MR Imaging. Part II. Detection of the Microemboli Proximal to Cerebral Aneurysm. *Am J Neuroradiol*, 24 : 2035-2038, 2003.

【原著】(和文)

- 1) 石田良雄, 杉本直三 : 心筋 SPECT による三次元画像. *総合臨床*, 52: 226-235, 2003.
- 2) 石田良雄, 福地一樹, 犬伏正幸 : 核医学による心不全の原因診断と予後診断. *Heart View*, 7: 25-31, 2003.
- 3) 山田直明, 荻野 均, 花房雄治, 佐々木裕明, 湊谷健司 : 胸部下行動脈瘤および胸腹部大動脈瘤の術前に Adamkiewicz artery を MRA により評価する意義について-106 例の回顧的検討. *臨床放射線*, 48 : 161-166, 2003.

【総説】

- 1) 粟井一夫 : 医療放射線防護の常識・非常識-妊婦と医療放射線. *INNERVISION*, 18 : 62-66, 2003.
- 2) 石田良雄 : 核医学による心不全診断の進歩. *Therapeutic Research*, 24: 1313-1319, 2003.

- 3) 石田良雄： 心不全治療と核医学. 診療と新薬, 40: 47-48, 2003.
- 4) 石田良雄： 18F-FDG PET: 心筋 viability 評価における諸問題. PET 通信, 3-5, 2003.
- 5) 竹田 寛、石田良雄： PET による心疾患の評価—PET の魅力・臨床医へのメッセージ—. 日本心臓核医学会雑誌, 4: 12-14, 2003.
- 6) 田中良一： エキスパートによる RSNA 最新レポート: 2. IVR の最新動向. INNERVISION, 3: 20, 2003.
- 7) 田中良一： 末梢動脈の MDCT angiography. 臨床放射線, 48: 1647-1654, 2003.
- 8) 田中良一： 腎動脈 Stenting の最新動向. 日本医学放射線学会雑誌付録, 63: 6-9, 2003
- 9) 内藤博昭： 造影 MRI—Start of the Art—2. 心臓. Rad Fan, 1: 13, 2003.
- 10) 内藤博昭： 心臓 MRI の最前線. 循環制御, 24: 338-342, 2003.
- 11) 内藤博昭、今北 哲、田中良一： 心臓、血管系の診断に 3D 画像ネットワークを活用. 月刊新医療, 11: 22-25, 2003
- 12) 東 将浩、内藤博昭： 特集：術後合併症の画像診断—心臓・大血管—. 臨床放射線, 48(3): 343-352, 2003.
- 13) 福地一樹： SPECT 装置による心筋 viability 評価. PET 通信, 8-10, 2003.
- 14) 山田直明： 心機能評価. 日本磁気共鳴医学会雑誌, 23 (13): 1647-1654, 2003.

【著書】

- 1) 粟井一夫、井原 智、岩波 茂、他： 医療放射線管理測定マニュアル, 菊地 透編集、医療放射線防護連絡協議会： 2003
- 2) 石田良雄： 第 4 章 重症心不全の重症度診断と治療効果の判定 D. 核医学検査. 重症心不全— 診断・治療・病理の最前線, 北村惣一郎、宮武邦夫、由谷親夫編著, 医学書院: 112-127, 2003.
- 3) 石田良雄： 第 4 章 レベル 4 上級編 循環器専門医レベル Q&A 40 労作時息切れがあり、心エコー図で心肥大が観察された 53 歳女性. Q&A 心臓核医学診断, 山崎純一、廣江道昭監修、小林秀樹、丸野廣大編集, メジカルセン

- ス: 146-149, 2003.
- 4) 石田良雄: 第IV章 検査法の進歩 9 123I-MIBG 心筋シンチグラフィと不整脈. 新不整脈学, 杉本恒明監修, 井上 博編集, 南江堂: 165-170, 2003.
 - 5) 石田良雄: 臨床編 一 心不全一 重症度評価、予後推定. 心臓核医学の基礎と臨床 改訂版 最新の心臓核医学の手法と臨床応用への手がかり, 玉木長良編集, メジカルセンス: 108-111, 2003.
 - 6) 石田良雄: III 心大血管系における機能・代謝画像診断法 6 MIBGによる心臓交感神経機能の評価. 機能・代謝画像診断法と分子画像, 西村恒彦編集, 南山堂: 132-140, 2003.
 - 7) 田中良一、栗林幸夫: 12.閉塞性動脈疾患 B.大腿・膝窩動脈の血管造影とPTA. 臨床医のための腹部血管造影・IVR, 藤盛孝博監修, 杉村和朗、廣田省三編集, 新興医学出版社: 198-202, 2003.
 - 8) 田中良一: 第4章循環器疾患の検査・診断とケア 4.心臓カテーテル検査. 循環器疾患, 友池仁暢・国立循環器病センター病院看護部監修, Gakken: 248-250, 2003.
 - 9) 田中良一: II末梢血管病変の診断-画像所見のみかた C. 血管造影. ペリフェラルインターベンション, 横井良明、松尾 汎編集, 南江堂: 42-47, 2003.
 - 10) 田中良一: IIIペリフェラルインターベンションの治療の実際 D. 腎動脈Fibromuscular dysplasia (FMD). ペリフェラルインターベンション, 横井良明、松尾 汎編集, 南江堂: 103-106, 2003.
 - 11) 田中良一: III画像診断 1,単純X線. 大動脈瘤・大動脈解離の臨床と病理, 由谷親夫、松尾 汎編集, 医学書院: 37-42, 2003.
 - 12) 田中良一: III画像診断 5.造影検査. 大動脈瘤・大動脈解離の臨床と病理, 由谷親夫、松尾 汎編集, 医学書院: 76-81, 2003.
 - 13) 内藤博昭: 第4章循環器疾患の検査・診断とケア 3.胸部X線検査. 循環器疾患, 友池仁暢・国立循環器病センター病院看護部監修, Gakken: 245-247, 2003.
 - 14) 林田孝平: II 神経系における機能・代謝画像診断法 7 PETによる脳血流・脳代謝の評価. 機能・代謝画像診断法と分子画像, 西村恒彦編集, 南山堂: 54-61, 2003.

- 15) 東 将浩：Ⅲペリフェラルインターベンションの治療の実際 B. 鎖骨下動脈鎖骨下動脈狭窄症に対する PTA. ペリフェラルインターベンション, 横井良明、松尾 汎編集, 南江堂：71-73, 2003.
- 16) 福地一樹：第5章 レベル5 新しい展開 エキスパートレベル Q&A 57 心臓移植検討会にかけられる症例. Q&A 心臓核医学診断, 山崎純一、廣江道昭監修, 小林秀樹、丸野廣大編集, メジカルセンス：197-198, 2003.
- 17) 福地一樹：基礎編 ー読影理論と技術ー 重症度判定. 心臓核医学の基礎と臨床 改訂版 最新の心臓核医学の手法と臨床応用への手がかり, 玉木長良編集, メジカルセンス：48-49, 2003.
- 18) 松尾 汎、田中良一、東 将浩、大北 裕、湊谷謙司、田鎖 治、荻野 均、由谷親夫：症例編. 大動脈瘤・大動脈解離の臨床と病理, 由谷親夫、松尾汎編集, 医学書院：165-223, 2003.
- 19) 山田直明：MRIによる心筋灌流と生死および心機能の評価. 機能・代謝画像診断法と分子画像, 西村恒彦編集, 南山堂：119-125, 2003.
- 20) 山田直明：Ⅲ画像診断 4.MRI. 大動脈瘤・大動脈解離の臨床と病理, 由谷親夫、松尾 汎編集, 医学書院：63-76, 2003.

循環器病予防検診部（集団検診部）

（研究活動の概要）

循環器病予防検診部（集団検診部）では、吹田市保健センター、吹田市医師会との協力のもとで平成元年から基本健診を実施している。この、健診に研究項目を追加して健診を実施している。平成 15 年の研究項目には、生活習慣問診（栄養、身体活動）、生理機能検査（頸部超音波検査、四肢血圧計、体脂肪検査、安静時代謝量測定、家庭血圧）を実施した。

また、ミレニアム・ゲノム・プロジェクトとして、「循環器病予防検診部では、一般住民を対象に、高血圧に関連する遺伝要因と生活習慣要因とに関する交互作用に関する研究」を平成 14 年度から実施している。平成 14 年度の 1911 名のデータを匿名化し、臨床情報（基本健診、生理機能、栄養問診、身体活動などの約 800 項目）のデータを匿名化している。さらに、平成 15 年度の同意者数が 1740 名（本研究同意率 95.1%）。また、2 次スクリーニング用ホールゲノム・タイピングのための再同意が 113 名（平成 15 年 11 月 25 日現在、再同意率 100%）で匿名化を行い、現在国立癌センターなどでタイピングを実施している。

（2003 年の主な研究成果）

- 1) MTHFR 遺伝子多型と頸動脈エコーとの関係に関する研究
女性の最大 IMT 値は喫煙とで交互作用が認められ、今後女性の喫煙者で MTHFR TT 型に対して禁煙を強力に指導する必要がある。
- 2) アポリポ蛋白 A5 の血清中性脂肪と肥満による交互作用に関する研究
アポリポ蛋白 A5 が血清中中性脂肪と関連性があり、肥満で中性脂肪がさらに高くなることがわかり、現在特許申請中である。
- 3) コレステロールエステル転送蛋白遺伝子多型と生活習慣病との関係
CETP と HDL コレステロールとの関係ばかりではなくて、血圧との関係がみられた。
- 4) マトリックスメタロプロテアーゼ遺伝子多型と血圧との関係
MMP9 のこれらの多型が日本人女性の血圧と有意に関連する遺伝子多型マーカーになりうることを示された。
- 5) アルコールの昇圧効果とエタノール代謝酵素遺伝型の関連
残差血圧とエタノール摂取量の間には顕著な正相関が観察され、エタノール摂取量と ALDH2 遺伝子多型との間には交絡作用が観察され、ALDH2 遺伝型により、残差血圧とエタノール摂取量の間には有意な相関が観察された。
- 6) 吹田市基本健診時における生活習慣アンケートの試み
市内健診受診者に生活習慣アンケートを実施して、食事、身体活動、喫煙、飲酒、

ストレス等について、OCRシステムによるプログラム作成により、約 3 万 6 千名に結果報告した。

- 7)大豆摂取と脳卒中罹患との関係に関する追跡研究
イソフラボン摂取量と女性の全脳卒中罹患との間に逆相関が見られた。
- 8)高感度CRPと動脈硬化との関係に関する研究
高感度CRPと頸動脈エコーIMTとの間に正相関が見られた。
- 9)都市部一般住民のメタボリックシンドロームとその臨床像
50-70 歳代の男女ともメタボリックシンドロームの割合が 3 割を超えていた。また、メタボリックシンドロームと脳卒中、虚血性心疾患との間に正相関がみられた。
- 10)頸部超音波検査所見と果物摂取量との関係
果物の摂取量が多いと最大IMT値が男女とも有意に低い値が見られた。
- 11)脈派伝播速度とABIの生活習慣病との関係に関する研究
脈派伝播速度は、年齢とともに高く、また、生活習慣病を重積させると高値であった。一般住民を対象とした基準値を求めることができた。Lp(a)とABIとの間に正相関が見られた。
- 12)都市部一般住民における肥満指数の生活習慣病に関する研究
体脂肪率は男女とも年齢とともに増大し、皮下脂肪型よりも内臓型肥満の傾向がみられた。男女とも体脂肪率と高血圧、高脂血症、糖尿病との関係がみられ、肥満と生活習慣病との関係がみられた。さらに体脂肪率高値群では生活習慣病の重積が増大した。

(2 0 0 3 年の知的財産申請・取得状況)

- 1)小久保喜弘、宮田敏行、友池仁暢：2003 年 1 1 月 7 日特許出願申請：アポリポ蛋白質 A 5 遺伝子中のハプロタイプを利用した高脂血症の発症リスクの予測法

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Inamoto N, Katsuya T, Kokubo Y, Mannami T, Asai T, Baba S, Ogata J, Tomoike H, Ogihara T: Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism with carotid atherosclerosis depending on smoking status in a Japanese general population. *Stroke*, 34: 1628-1633, 2003.
- 2) Iwai N, Mannami T, Tomoike H, Ono K, Iwanaga Y: An Acyl-CoA synthetase gene family in chromosome 16p12 may contribute to multiple risk factors. *Hypertension*, 41: 1041-1046, 2003.
- 3) Iwanaga Y, Mannami T, Goto Y, Nonogi H, Iwai N: Association analyses between polymorphisms in the GJA4 gene cluster and myocardial infarction in Japanese. *Thromb Haemost*, 90: 1226-7, 2003.
- 4) Iwanaga Y, Mannami T, Goto Y, Nonogi H, Iwai N: Association analyses between polymorphisms in the GJA4 gene cluster and myocardial infarction in Japanese. *Thromb Haemost*, 90: 1226-1227, 2003.
- 5) Okamoto A, Sakata T, Mannami T, Baba S, Katayama Y, Matsuo H, Yasaka M, Minematsu K, Tomoike H, Miyata T: Population-based distribution of plasminogen activity, and estimated prevalence and relevance to thrombotic diseases of plasminogen deficiency in Japanese: The Suita Study. *J Thromb Haemost*, 1: 2397-403, 2003.
- 6) Ono K, Mannami T, Baba S, Yasui N, Ogihara T, Iwai N: Lack of association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and hypertension in Japanese. *Hypertens Res*, 26: 131-134, 2003.
- 7) Ono K, Iwanaga Y, Mannami T, Kokubo Y, Tomoike H, Komamura K, Shioji K, Yasui N, Tago N, Iwai N: Epidemiological evidence of an association between SLC6A2 gene polymorphism and hypertension. *Hypertens Res*, 26: 685-689, 2003.
- 8) Ono K, Mannami T, Iwai N: Association of a promoter variant of the haeme oxygenase-1 gene with hypertension in women. *J Hypertens*, 21: 1497-1503, 2003.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 阪田敏幸，岡本章，万波俊文，久米田幸介，片山善章，加藤久雄，宮田敏行：血液検査の新しい流れ 遊離型外因系凝固インヒビターの測定と意義．日本検査血液学会雑誌，4：171-176，2003.

2) 田中平三，小久保喜弘：肥満の疫学．日本医師会雑誌，130：25-30，2003．

検査部門

(研究活動の概要)

臨床検査部門では日常検査の中で遭遇する異常反応について原因を究明し、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、適正で安全な輸血療法の確立のために、独自のシステムを構築し、運用している。ヒューマンエラーによる輸血過誤を防止するために、バーコードシステムとネットワークコンピュータを用いた、Fail safe/fool proof system の構築と、Type&Screen system による輸血関連検査の効率化を行うことによる、輸血療法の安全性確保とその効率化について検討している。これらの研究を通じて、国立循環器病センターにおける安全で効率的な輸血療法の確立、運用に大きく貢献できるものと考えている。輸血をテーマにした国立病院 11 施設による循環器病共同研究もを行い、日本全体の輸血療法の適正化にも貢献できるよう努力している。もう一つのテーマである血小板機能についても基礎的ならびに臨床的研究を実施しており、生体内環境を模倣した流動状況下(ずり応力下)血小板血栓形成過程について von Willebrand 因子、fibrinogen などの粘着蛋白、それに対応する血小板膜レセプターとしての GPIb/IX、GP IIb/IIIa 複合体の相互作用としての血小板血栓形成過程のメカニズムの解明を、奈良県立医科大学小児科、大阪大学大学院 分子制御内科との共同研究により行っている。また、この基礎的研究を臨床研究として発展させ、人工心肺使用心臓外科患者における血小板機能低下の測定方法ならびにそのメカニズムの解明、血小板製剤中血小板の機能に対する保存期間の与える影響の検討、補助人工装着患者の血小板療法最適化に関する検討などの研究を実施している。さらに、血小板機能に関係したいくつかの医師主導型臨床試験にも参画し、ヘパリン起因性血小板減少症の実体と対策に関する研究、弁置換後脳梗塞発生及び脳高次機能異常予防のための標準的抗凝固療法確立に関する研究などを行っている。血小板機能に関して基礎的な検討から臨床研究まで幅広く行うことで、血小板療法、抗血小板療法の適正化、効率化に大きく貢献できるものと考えている。さらに、血管再生治療のための自家骨髄移植をバージャー病 7 症例に対して実施し、良好な成績を収めている。現在、末梢血を利用した再生治療の実施についても検討を行っている。

感染症対策室では、血液培養から分離されたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌のムピロシン耐性を調査し、院内感染防止に活用している。また、Micrococcus による菌血症例分離菌について PFGE による疫学検査法を適用し、発生要因を究明した。

(2003 年の主な研究成果)

【臨床検査部】

汎用機による高感度 CRP 法で 0.01mg/dL までの測定が可能になり、本法での即

時検査対応を全検査に適用した。

当センター独自のシステムについて「Network computer-assisted transfusion management system for accurate blood component-recipient identification at the bedside」というタイトルで、輸血学の著名な雑誌である Transfusion に掲載するとともに、本年 11 月米国 San Diego にて開催された American Association of Blood Banks 2003 年次総会に招かれ、教育講演を行い、Information Technology を用いた輸血システムの重要性について報告した。

循環器病基幹医療施設を中心とした 11 施設に研究対象病院を拡大し、外科手術周術期輸血療法に対する Type&Screen システムの有効性を、従来までのクロスマッチを主体とした血液準備の方法と比較検討する手法を用い、多施設共同で検証した。その過程で、各施設における輸血管理体制、輸血療法の問題点を把握し、改善点を明確化することも同時に行った。

ずり応力下血小板血栓形成過程について分子レベルでのメカニズムを明らかにした。

人工心肺使用心臓外科患者における血小板機能低下の測定方法ならびにそのメカニズムの解明を行い、これを基に、当センターにおける人工心肺使用心臓血管外科手術における止血のための輸血療法を確立した。

生体内での血小板機能を総合的に反映すると思われるずり応力下血栓形成能で長期保存血小板を評価した。今まで得られたデータでは長期保存した血小板の機能は低下することを明らかにした。今後、血小板製剤の有効期限を 5 日間に延長するための適正な血小板の保存方法についての検討を行う予定である。

虚血性脳血管障害リスクを持つ僧帽弁置換術後に心房細動を有する患者を対象に、低用量 Aspirin 追加の有用性について中央登録法による多施設共同無作為化二重盲検比較試験を実施している。

ヘパリン起因性血小板減少症に関する質の高い疫学調査、診断方法ならびに治療方法の確立までを目指し、多角的なヘパリン起因性血小板減少症に対する研究を計画、実施している。

本院における自家骨髄採取のプロセスならびに骨髄採取後の単核球分離の方法について、血管外科、血管内科、麻酔科と共同し確立した。実施した患者は特に合併症等の問題もなく終了し、臨床症状の改善を認めている。

【生理機能検査部】

電気生理学的検査法として、Burugata 症候群の加算平均心電図検査を用いて、ST-T のタイプ別に解説した。

臨床検査技師のレベルアップの教育として、異常心電図の判読方法について、QRS 波形の読み方、不整脈の読み方、その他の危急の心疾患を解説した。

血栓症の原因となる動脈硬化症の重要な検査方法である血管超音波検査について、頸動脈超音波検査の撮り方、患者の体位について、また末梢動脈疾患の診断方法について解説した。また Vascular Laboratory を臨床の現場にどう活用するか解説した。

心臓超音波では、心臓超音波ドプラ法の撮り方について、また心機能の評価を

解説した。解剖学的に「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滑面を作成し、心エコー構造物と解剖学的構造物の対応を行うとともに、各々の構造物が直接理解できるよう、今年は医学専門誌に左心耳について解説した。

経食道心エコー法と超音波内視鏡検査について検査方法および臨床的意義、患者への説明の注意点について解説をした。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Kuwahara M, Sugimoto M, Tsuji S, Matsui H, Mizuno T, Miyata S, Yoshioka A.
Platelet shape changes and adhesion under high shear flow. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22: 329-334, 2002.
- 2) Matsui H, Sugimoto M, Mizuno T, Tsuji S, Miyata S, Matsuda M, Yoshioka A: Distinct and concerted functions of von Willebrand factor and fibrinogen in mural thrombus growth under high shear flow. *Blood*, 100: 3604-3610, 2002.
- 3) Okamoto A, Sakata T, Mannami T, Baba S, Katayama Y, Matsuo H, Yasaka M, Minematsu K, Tomoike H, Miyata T: Population-based distribution of plasminogen activity and estimated prevalence and relevance to thrombotic diseases of plasminogen deficiency in the Japanese: The Suita Study: *J Thromb Haemost*, 1: 2397-2403, 2003.
- 4) Sugimoto M, Matsui H, Mizuno T, Tsuji S, Miyata S, Matsumoto M, Matsuda M, Fujimura Y, Yoshioka A: Mural thrombus generation in type 2A and 2B von Willebrand disease under flow conditions. *Blood*, 101:915-920, 2003.
- 5) Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, Narutomi H: Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication: *Thromb Res*, 108: 25-30, 2003.
- 6) Yasaka M, Minematsu K, Sakata T, Yamaguchi T: Predisposing factors for enlargement of intracerebral hemorrhage in patients treated with warfarin: *Thromb Haemost*, 89: 278-283, 2003.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 野上 毅，後藤純子，光武耕太郎：血液培養から分離されたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌におけるムピロシン耐性株の検出状況．日本環境感染学会，18：390-394，2003．
- 2) 橋本修治，相原直彦，田中教雄，伊達 裕，勝木桂子，大西悦子，鎌倉史郎：Brugada 症候群患者 ST-T タイプ別の加算平均心電図学的特徴とその意義 *心臓*，35：3-7，2003．
- 3) 宮田茂樹：バーコード認証を用いた輸血管理システム．循環器病研究の進歩，24：34-42，2003．

【総説】

- 1) 井門浩美, 佐藤 洋, 松尾 汎: 体表面超音波診断からみた動脈硬化・呼吸と循環, 51: 569-575, 2003.
- 2) 大西悦子: 検査報告書の書き方 - 心電図検査編 - 心筋梗塞. Medical Technology, 31: 795-797, 2003.
- 3) 大西悦子: リトレニング 心電図異常波形の読み方 QRS 波形の異常をどう読むか. Medical Technology, 31: 834-840, 2003.
- 4) 幸高真美, 森脇貴美, 角谷勇実, 藤田誠一, 片山善章: 酵素法によるグリコアルブミン測定試薬「ルシカ GA」の基礎的検討. 生物試料分析, 26: 213-217, 2003.
- 5) 阪田敏幸, 岡本 章, 万波俊文, 久米田幸介, 片山善章, 加藤久雄, 宮田敏行: 遊離型外因系凝固インヒビターの測定と意義. 日本検査血液学会誌, 4: 171-175, 2003.
- 6) 阪田敏幸, 松尾 汎, 岡本 章, 万波俊文: 日本人における凝固制御因子の異常と静脈血栓症との関連. 日本静脈学会誌, 14: 339-345, 2003.
- 7) 佐藤 洋, 増田喜一: 心雑音. 心エコー, 4: 4-15, 2003.
- 8) 佐藤 洋: Vascular Lab をどう活用するか. 心エコー, 4: 354-364, 2003.
- 9) 佐藤 洋: 頸動脈の撮り方、患者の体位. 心エコー, 4: 974-983, 2003.
- 10) 佐藤 洋: 末梢動脈疾患を診る 2 無侵襲診断で診る. Heart View, 7: 15-20, 2003.
- 11) 佐藤 洋: 下肢血管. 臨床画像, 19: 80-89, 2003.
- 12) 佐藤 洋: 血管エコーにおける血流の基礎知識. INNERVISION, 18: 56-63, 2003.
- 13) Sugimoto M, Miyata S: Functional Property of von Willebrand factor under flowing blood. Int J Hematol, 75: 19-24, 2002.
- 14) 橋本修治, 田中教雄: 組織ドプラ法(カラーTDI)の撮り方. 心エコー, 4: 124-131, 2003.
- 15) 増田喜一: 左房・左室を視る 「左心耳」. 心エコー, 4: 429-431, 2003.

- 16) 増田喜一：心エコードプラ法による心機能評価．循環器情報情報処理，18：101-107，2003．
- 17) 宮田茂樹，中谷武嗣：心臓移植と輸血．Modern Physician 23：1485-1488，2003．
- 18) 宮田茂樹，亀井政孝，由谷親夫：輸血製剤の手術室管理．OPE nursing 17：845-856，2002．

【著書】

- 1) 大西悦子：循環器疾患の検査・診断とケア 心音図・心機図検査．ナーシングセレクトション 循環器病疾患，学研：265-266，2003．
- 2) 大西悦子：生理機能検査の基礎知識 2 心音・心機図検査．臨床検査，メディカ出版：369-372，2003．
- 3) 佐藤恵美子，田中教雄：心臓・脈管系からみた生理検査の読み方 2 不整脈．臨床検査，メディカ出版：209-223，2003．
- 4) 佐藤 洋：四肢静脈 血管超音波血流アトラス 第1版2刷，ベクトルコア：77-104，2003．
- 5) 田中教雄：心臓・脈管系からみた生理検査の読み方 6 そのほか危急の心疾患．臨床検査，メディカ出版：247-255，2003．
- 6) 仲宗根出：体腔内超音波検査．臨床検査の説明マニュアル，医歯薬出版：163-172，2003．
- 7) 増田喜一：生理検査総論，心臓・脈管系からみた生理機能検査の読み方．臨床検査，メディカ出版：200-208，2003．
- 8) 宮田茂樹：心肺，その他移植．改訂版 日本輸血学会認定医制度指定カリキュラム，日本輸血学会認定医制度審議会カリキュラム委員会 編：246-248，2003．
- 9) 宮田茂樹，内田 整，畔 政和：イントラネットを活用した輸血管理システム：手術室 ICU における LAN のノウハウ，真興貿易（株）医書出版部：149-155，2003．
- 10) 宮田茂樹：国立循環器病センターにおける自己血輸血の現状と問題点 - 輸血管理室主導の自己血貯血・輸血用血液の管理 - 自己血輸血実施上のマネジメント，医薬ジャーナル社：38-44，2003．

- 11) 宮田茂樹，高田雅弘：抗血栓療法の話 - 抗血小板薬、抗凝固薬を飲んでいる方へ - 知っておきたい循環器病あれこれ(38) 循環器病研究振興財団:1-16 2003 .
- 12) 宮田茂樹：輸血管理コンピュータシステム．別冊・医学のあゆみ 輸血の現状と課題，医歯薬出版：102-108，2002 .

感染症対策室

(活動の概要と成果)

感染症対策室の業務として、診断・治療に関するコンサルトに加え、サーベイランスをもとに感染予防に重点をおいた活動を行っています。また患者のみならず、職員の職務感染防止も大切な業務のひとつです。

DPC の導入にともない、医療経済的な点からも、院内感染対策の継続は重要な意味をもつと考えます。

- 1) 心臓血管外科術後創部感染サーベイランスは、開始から 5 年を経過し、発生率は 98 年には 3% を越えていたものが、2% 未満を維持している。
- 2) MRSA および MRSA 以外の耐性菌サーベイランスを細菌検査室の協力で継続している。MRSA に関しては院内感染者数が、2000 年をピークに減少傾向を示していたが、今後の動向に注意が必要である。
- 3) 職員のツ反接種と各種ワクチン接種 (HB、水痘、麻疹、風疹、ムンプス、インフルエンザ)。インフルエンザに関しては、作シーズンは申込者が 1000 人を越えた。
- 4) その他：組織保存バンク-培養検査など

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Nakatani S, Mitsutake K, Hozumi T et al. Current characteristics of infective endocarditis in Japan-An analysis of 848 cases in 2000 and 2001. *Circ J*, 67: 901-905, 2003.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 今野秀樹，上野和行，井倉 恵，吉村尋典，光武耕太郎：新生児および乳児における vancomycin 体内動態にもとづく投与指針の構築. 日本化学療法学会，51：87-90，2003．
- 2) 上野和行，橋本秀子，井倉 恵，吉村尋典，光武耕太郎：Teicoplanin 投与患者における薬物動態と副作用. 日本化学療法学会，51：168-172，2003．
- 3) 野上 毅，後藤純子，光武耕太郎：血液培養から分離されたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌におけるムピロシン耐性株の検出状況. 環境感染学会，18：390-394, 2003．
- 4) 松元加奈，上野和行，石田茂伸，楠本茂雄，光武耕太郎：フルコナゾールの血中濃度モニタリングと体内動態に基づく適正投与量に関する研究. 医療薬学，29:449-456，2003．

【総説】

- 1) 光武耕太郎：移植のための真菌対策. 治療学，37：58-61，2003．
- 2) 光武耕太郎：移植医療に関する真菌症. 臨床医，29：167-169，2003.
- 3) 日本循環器病学会 感染性心内膜炎の予防と治療におけるガイドライン作成委員会「感染性心内膜炎の予防と治療におけるガイドライン」, *Circ J*, 67: 1039-1110 (suppl), 2003.

病 理 部 門

(研究活動の概要)

病理部門は主に冠動脈硬化症、心筋梗塞、原発性肺高血圧、心移植、心筋症に焦点をあてて、病理学的手法を中心に診断業務を一步進めた研究を行っています。具体的には以下のテーマについて現在研究を行っています。

- 1) 原発性肺高血圧の血管病変形成因子の検討
原発性肺高血圧の血管病変、病態形成に関与すると考えられている因子の発現を、剖検例の肺組織から検討している。
- 2) 急性冠症候群 (ACS) の発症機序の病理組織学的検討
急性心筋梗塞剖検例の責任冠動脈を病理組織学的に検討し、ACS 発症と進展の機序を検討している。
- 3) 心筋症疾患モデルの作成とその病態解析
Cre-loxP を用いた遺伝子改変操作により、心筋症疾患モデルを作成し、その病態解析を行っている。
- 4) 血管内留置ステントの病理組織学的検索
ステントを留置した血管について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を確立した。それらについて組織学的に検討している。
- 5) 移植後心筋生検組織における虚血性心筋細胞傷害と急性拒絶性反応との関連について検討している。

(2 0 0 3 年の主な研究成果)

原発性肺高血圧における肺の組織学的検討を行ったところ、肺血管周囲に炎症細胞浸潤を認める群、叢状病変の有無などで病理組織学的に形態から、いくつかの亜群が存在している可能性が示唆された。これらの亜群と病態形成に関与していると考えられている因子の関連を検討している。

急性心筋梗塞の冠状動脈の責任病変 179 例を病理組織学的に検討した。粥状動脈硬化のプラークの破裂が見られた症例と糜爛病変が見られた症例について検討し、ACS の発症と進展の機序について第 68 回日本循環器病学会において発表した。日本人の心筋梗塞剖検例で 85% は粥腫の破裂による血栓形成が起こっており、15% が糜爛病変による血栓形成が見られた。

心筋症の介在板に存在する細胞接着分子に結合する細胞内骨格蛋白に着目し、ヒトの家系で報告されている心筋症の疾患モデルを作成するため、これまで、マウスのゲノムからプラコグロビン遺伝子を抽出、精製し、その全塩基配列を同定し、解析した。また、ヒトの心筋症の家系で報告されている同遺伝子変異と同様の変異 DNA の抽出、精製を行い、塩基配列を解析することにより確認した。

第 68 回日本循環器学会にて粥腫量がステント後新生内膜肥厚に関連していることを発表した。

心移植研究会においてこれまでの 6 例の移植例については虚血性心筋細胞傷害と急性拒絶性反応とは直接的な関連がないことを発表した。

研究論文：

【原著】

- 1) Fukuhara S, Tomita S, Yamashiro S, Morisaki T, Yutani C, Kitamura S, Nakatani T. : Direct cell-cell interaction of cardiomyocytes is key for bone marrow stromal cells to go into cardiac lineage in vitro. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2003;125:1470-1480.
- 2) Iihara K, Murao K, Sakai N, Soeda A, Ishibashi-Ueda H, Yutani C, Yamada N, Nagata I. : Continued growth of and increased symptoms from a thrombosed giant aneurysm of the vertebral artery after complete endovascular occlusion and trapping: the role of vasa vasorum. *J Neurosurg.* 2003;98:407-413.
- 3) Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, Numano F, Nakajima N, Yasuda K, Yutani C, Nakayama T, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y, Inaba Y, Hashimoto H. : Clinical and epidemiologic analysis of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan: The first government-supported nationwide survey. *American College of Rheumatology* 2003;49:594-598.
- 4) Kosuge M, Kimura K, Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Asada Y, Tei C, Miyazaki S, Sonoda M, Tsuchihashi K, Yamagishi M, Ikeda Y, Shirai M, Hiraoka H, Inoue T, Saioto F, Ogawa H, on behalf of the Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators : Effects of preinfarction angina pectoris on infarct size and in-hospital mortality after coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003;92:840-843.
- 5) Maruyoshi H, Nakatani S, Yasumura Y, Hanatani A, Yamaguchi T, Yutani C, Ishibashi-Ueda H, Miyatake K, Yamagishi M. : Loffler's endocarditis associated with unusual ECG change mimicking posterior myocardial infarction. *Heart Vessels* 2003;18:43-46.
- 6) Nakayama Y, Nishi S, Ishibashi-Ueda H : Fabrication of drug-eluting covered stents with micropores and differential coating of heparin and FK506. *Cardiovascular Radiation Medicine* 2003;4:77-82
- 7) Nishi S, Nakayama Y, Ishibashi-Ueda H, Matsuda T: Embolization of experimental aneurysms using a heparin-loaded stent graft with Micropores Cardiovascular Radiation Medicine, 2003,4:29-33
- 8) Nishi S, Nakayama Y, Ishibashi-Ueda H, Matsuda T: Occlusion of experimental aneurysms with heparin-loaded, microporous stent grafts. *Neurosurgery* 2003, 53:1397-1405

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 上野和行、岡村英夫、里美和浩、鎌倉史郎、宮田茂樹、増田一吉、由谷親夫塩酸ニフェカラント注射剤溶解あるいは他剤との混合時における結晶析出防止を目的とした使用濃度および pH の影響. 医療薬学 2003;29(3):351-356.
- 2) 高木洋介、植田初江、由谷親夫：血管内視鏡にて黄色調と認識された病変の病理学的検討 日本冠疾患学会雑誌 2003;9(3)122-7
- 3) 中村陽一、中村一文、大田恵子、草野研吾、松原広己、羽室 強、植田初江、由谷親夫、加藤久雄、大江 透：Local Drug Delivery としての Tissue Factor Pathway Inhibitor の可能性. Japanese Journal of Interventional Cardiology 2003;18(2):135-139.

【総説】

- 1) 池田善彦、由谷親夫：虚血性心筋症. 日本臨床 2003;61(5):772-777.
- 2) 緒方 絢、山西博道、由谷親夫：経口的抗凝固療法に関連する脳内出血の病理形態学的背景. 脳と循環 2003;8(1):5-8.
- 3) 緒方 絢、山西博道、由谷親夫：神経 1 脳血管障害 病理. 最新医学 2003;27-34.
- 4) 植田初江、由谷親夫、中谷武嗣：心臓移植. 移植 2003;38(1):8-13.
- 5) 緒方 絢、山西博道、由谷親夫：粥状硬化性病変の定義と組織学的分類. 脳と循環 2003;8(2):5-8.
- 6) 高木洋介、由谷親夫：虚血性心疾患発症の病理. 動脈硬化予防 2003;1(3):40-45.
- 7) 高木洋介、山路國弘、由谷親夫、増田喜一、宮武邦夫：左房・左室を視る I 左心耳. 心エコー 2003;4(5):429-431.
- 8) 由谷親夫：病理から学ぶ血栓症 インターベンション(PTCA, ステンント, CABG など). 血栓と循環 2003;11(1):4-8.
- 9) 由谷親夫：2 . 深部静脈血栓症の背景を探る ◎病理. 血栓と循環 2003;11(1):40-43.
- 10) 由谷親夫：6 . 循環器感染症. 病理と臨床「感染症 病態と病理診断へのアプローチ」 2003;21:296-306.

- 11) 由谷親夫：病理から学ぶ血栓症 3.そのほか 血液疾患(DIC、NBTE など).
血栓と循環 2003;11(2):4-8.
- 12) 由谷親夫：骨盤下肢領域の病理組織学的研究. 画像診断 2003; 23(8):870-882.
- 13) 由谷親夫：血管炎症候群の病理. 病理と臨床 2003;21(9):1007-1013.
- 14) 由谷親夫：冠動脈粥状硬化病変を診る 病理を識る. Heart View
2003;7(10):42-47
- 15) 由谷親夫：頸動脈硬化症と再狭窄の病理. 脳神経外科ジャーナル
2003;12(7):459-465.

【著書】

- 1) 緒方 絢、由谷親夫監修：脳循環障害と病理. メディカルレビュー社、東京.
2003.
- 2) 山口武典監修、峰松一夫、由谷親夫編：心原性脳塞栓症. 医学書院、東京、2003.
- 3) 由谷親夫：重症心不全の概念 病理からみて. 北村惣一郎、宮武邦夫、由谷親
夫編 重症心不全 診断・治療・病理の最前線. 医学書院、東京、pp7-11, 2003.
- 4) 由谷親夫：動脈硬化はどのように関係するのか. 上松瀬勝男編 虚血性心疾患
診療ガイドンス. メディカルレビュー社、東京. 29-37, 2003.
- 5) 由谷親夫：循環器の構造. 友池仁暢編 循環器疾患. 学習研究社、東京. 8-19,
2003.
- 6) 由谷親夫：病理. 加藤逸夫監修、松尾汎編 リンパ浮腫診療の実際 現状と展
望. 文光堂、東京. 13-18, 2003.

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、副作用モニタリング、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、薬剤部における研究活動も医薬品の適正使用に焦点を合わせた内容となっている。

具体的には以下のテーマの研究を行っている。

- 1) 副作用や相互作用に関する調査研究
- 2) 抗不整脈の薬物動態解析に関する研究
- 3) 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
- 4) 循環器用薬の使用実態に関する調査研究。
- 5) 医薬品情報と医師の処方動向の関連に関する調査研究

(2 0 0 3 年の主な研究成果)

低用量アスピリン製剤として汎用されている腸溶性製剤と制酸緩衝製剤における抗潰瘍剤の併用状況を調査したところ、一般には消化管障害が少ないと考えられている腸溶性製剤において、抗潰瘍剤との併用が多い実態が明らかとなり、両製剤間の消化管障害に違いがあるかどうかについてさらに検討する必要があることが示唆された。

薬剤管理指導業務を通じて患者情報の収集を行い、患者や医療従事者へ情報を提供することによって、薬剤の適正使用に基づく患者への適切な薬物療法の提供や医療従事者への適正使用の啓発、プレアボイドおよびインシデントの早期発見などの医療安全の推進に貢献していることが明らかとなった。

抗不整脈薬の投与量の施設間比較調査において、実際の投与量が承認用量よりかなり低い用量で使用されている実態が判明し、しかも、投与量の分布についても施設間で大きなバラツキがあることが分かった。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Takada M, Terasawa M, Shibakawa M: Risks of hypoglycemia and glycemic controls in patients taking glibenclamide or gliclazide. J Appl Ther Res 4: 19-26, 2003.
- 2) Takada M, Demizu M, Shibakawa M: Physicians' prescribing attitudes to combined therapy with statins and fibrates. J Clin Pharm Ther 28: 445-450, 2003.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 高田充隆, 柴川雅彦: 後発医薬品導入による処方動向への影響. 医薬ジャーナル, 39: 2959-2964, 2003.

【総説】

- 1) 小竹武, 柴川雅彦: 薬学的視点からみた動脈硬化性疾患診療ガイドラインの活用 - 動脈硬化予防教室の紹介を含めて -. 薬局, 54: 2309-2317, 2003.
- 2) 和田恭一, 柴川雅彦: アミオダロンとジゴキシンの相互作用. 治療学, 37: 777-778, 2003.

【著書】

- 1) 高田充隆, 和田恭一, 有川仁, 橋詰宏美, 井上知美, 辻美里, 花房小百合: 腎機能障害時における循環器用薬の投与方法. 柴川雅彦監修, 高田充隆編集. 医薬ジャーナル社, 2003.

看護部

(研究活動の概要)

2003年の看護研究における取り組みの焦点は、次の3点です。まず、研究の実施にあたりその倫理的配慮がきちんと成されているか、次に循環器病看護の専門性の追求、そして、看護技術の開発に関するものでした。研究のテーマは幅広くなり、研究のための研究ではなく臨床で看護職が直面するさまざまな問題が反映されてきました。臨床研究は患者を直接被験者とするのが多く、その研究を実施する上で基本的に守らなければならない原則があります。特に社会的にも医療従事者に求める倫理性は高くなっていくことでしょう。私たちは看護研究により看護ケアの質の向上に役立つエビデンスを追求していくとともに研究における倫理を通して職業倫理についても改めて襟を正していきたいと考えます。

2003年に行った看護研究の主要課題は以下のとおりです。

- 1) 研究助成金による研究
 - ・ 国立病院療養所共同基盤研究「看護度の点数化に関する研究」
 - ・ 循環器病共同研究「急性期脳卒中患者の不穏状態の関連要因の分析」
 - ・ 政策医療振興財団助成金による研究「疾患にみる看護必要量に関する研究」
- 2) 循環器疾患患者の自立のための支援看護技術を追求した研究
- 3) 循環器病の急性期（脳卒中、急性心筋梗塞等）看護の確立に関する研究
- 4) 循環器疾患における救急看護、ACLS 普及に関する研究
- 5) 高度先駆的治療における看護の成果を見いだす研究
- 6) 看護管理に関する研究

(2003年の主な研究成果)

高度先駆的医療における看護研究は、その治療効果を支持するケアのエビデンスを追求する。患者は高度な治療による身体的精神的な苦痛や不安をもつが、看護師たちはどのようにすれば効果的な援助ができるか、解明してきた。

脳卒中医療は一段と注目されており、発症3時間以内の超急性期の治療にあたる看護ケア、引き続いて実施されるベッドサイド急性期リハビリテーションの安全で効果のあることを明らかにした。

褥創予防における研究では、心臓手術中の褥創予防のために心臓手術の循環動態と褥創発生好発部位における圧を測定し、除圧ケアを工夫し効果を上げた。このことは手術室看護の技術開発につながったといえる。

糖尿病、高血圧、心臓疾患などの生活習慣病に対して、患者の自立を支援する指導方法の検討や食事療法や生活状況の実態調査の結果は、二次予防のための支援に有効に活用されている。

移植を待つ患者看護の研究や小児の発達課題における研究、家族心理に対する研究により、精神看護の質の向上につながっている。

研究業績(和文)

【原著】

- 1) 網中真由美：「医療の質向上とこれからの感染管理」を聴講して，インフェクションコントロール:73, 2003.12
- 2) 市田三和子、永吉直美：病態の把握と患者への説明～不整脈～. ハートナーシング:9-17,2003.10
- 3) 岩佐美樹、鹿山美穂、高木幸子、橋坂桃子、濱上佳子、松浦ゆきみ:急性大動脈解離スタンフォードB型発症1～2日目の安静度の拡大に着眼して. ハートナーシング:54-59, 2003.8
- 4) 上園恵子：病態の把握と患者への説明～弁膜症～. ハートナーシング:15-19, 2003.7
- 5) 大村栄：病態の把握と患者への説明～心不全～. ハートナーシング:19-23, 2003.5
- 6) 小西邦明、足立拓也、石元洋子、伊達清美、片山末野：クリティカルケアに必要な看護技術. ハートナーシング:54-65, 2003.9
- 7) 佐藤加奈美：病態の把握と患者への説明～心筋梗塞～. ハートナーシング:15-17,2003.9
- 8) 関戸智恵、林田美香：病態の把握と患者への説明～狭心症～. ハートナーシング:13-15,2003.8
- 9) 谷川博子、松元由美：病態の把握と患者への説明～大動脈瘤～. ハートナーシング:43-45,2003.12
- 10) 田村有希、牧野香、藤原恵子：小児心不全に対するACE阻害薬、遮断治療中における看護. 小児看護:1319-1327,2003.
- 11) 坪島和美、石田絹代:基礎から学ぶ! 腎機能と体液バランス. ハートナーシング:45-72,2003.3
- 12) 坪井志穂、市田三和子：病態の把握と患者への説明～心房細動～. ハートナーシング:44-47,2003.11
- 13) 堂本知沙、岡田美子そり：病態の把握と患者への説明～心筋症・心筋炎～. ハートナーシング:19-23,2003.6

- 14) 中島ゆかり、奥田理恵子: ケース別インフォームドコンセントとナースの役割
ブレインナーシング:28-34,2003.2
- 15) 中島孝子: 頻脈性不整脈の心電図モニタリング .ハートナーシング:87-92,2003.5
- 16) 中村なぎさ、牧内優子、林田美香: スワン・ガンツカテーター. ハ - トナ - シン
グ:60-64,2003.1
- 17) 堀由美子: 心臓移植待機患者の看護援助において看護師が感じる困難感(続報).
看護学雑誌:1196-1201,2003.12
- 18) 吉野千恵美: 看護診断を活かす看護過程の実践 ~ 看護の質向上に向けた記録の
改革 ~ . 月刊ナーシング:26-29,2003.6

【著書】

- 1) 伊藤恭子他: 標準脳血管障害ケアマニュアル, 国立循環器病センター看護部監
修, 日総研: 1-438, 2003.
- 2) 林田美香他: 国循マニュアルシリーズ CCU看護マニュアル改訂2版, 野々木宏
監修, メディカ出版:1-323, 2003.
- 3) 盛隆幸他: ナーシングセレクション 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, 学研: 1-485, 2003.

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関与するアポ蛋白、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・腎疾患に関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。

(2003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 (TTP) 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。TTP は、メタロプロテアーゼ ADAMTS13 の先天性欠損患者もしくは自己抗体による極端な活性低下を示す患者に発症する。ADAMTS13 はドメイン構造をとるが、その酵素活性にはシステインリッチドメインとスペーサードメインが重要であることを明らかにした。また TTP を発症した患者の IgG は、このドメインにエピトープを持つことを明らかにした。

TTP は、稀ではあるが、ある種の薬剤により誘発される。TTP の原因は ADAMTS13 の極端な活性の低下である。したがって、TTP の診断には ADAMTS13 の酵素活性を測定することは重要である。しかし、従来の手法は煩雑であり定量性に欠けていた。我々は ADAMTS13 の新規測定法を開発した。臨床検査会社が本法を薬剤誘導性 TTP の診断の補助として活用を始めた。

高血圧等循環器疾患の遺伝子解析を進めるため、候補遺伝子の単一ヌクレオチド多型を収集した。

血栓症の遺伝的背景に検討を加えている。プラスミノーゲン異常症は日本人に広く認められるが、一般住民4,517名を対象として活性と抗原を測定したところ、異常症ヘテロ体 173 名 (3.83%)、ホモ体 2 名 (0.04%)、欠損症ヘテロ体 19 名

(0.42%)を同定した。これを動脈血栓症患者群や心原性脳梗塞患者群での頻度と比べたが、差は見られなかった。

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発現誘導される新規遺伝子 Herp を同定したが、Herp 分子のアミノ末端領域のユビキチン様ドメインは、分子の寿命を規定していることを明らかにした。

オリゴヌクレオチドチップによる遺伝子発現解析は循環器疾患の研究に有効な手法である。今回、グルココルチコイド投与ラットの骨格筋と心筋の遺伝子発現の変化を網羅的に解析した。

(B) 動脈硬化グループ

動脈硬化惹起性高トリグリセリド血症の原因遺伝子、LPL 変異の迅速な検出のため、PCR を行わないインターカレーター (FND: Ferrocenylnaphthalene diimide) を用いた新たな遺伝子診断技術開発 (FND-electrochemical hybridization assay) に成功した。

常染色体性劣性高コレステロール血症の原因遺伝子、ARH 遺伝子変異を日本人の患者から同定した。

アポ蛋白 C-II を含まない血清リポ蛋白のトリグリセリド水解に關与する肝性トリグリセリドリパーゼ (HTGL) の蛋白をサンドイッチ-EIA 法にて定量する系を確立し、この測定に使用する HTGL 抗原蛋白の安定性についての基礎的研究を行った。

家族性高コレステロール血症の原因である LDL レセプター遺伝子変異は一般には多様なものであることが知られている。一方、世界のある地域やある集団には固有の変異が存在することも知られている。日本は島国であるところから、日本人に固有の LDL レセプター遺伝子変異が存在する可能性が考えられた。互いに血縁のない家族性高コレステロール血症者 200 症例において LDL レセプター遺伝子変異の同定を行ったところ、103 例 (52%) に LDL レセプター遺伝子変異が見出され、合計 49 種類の異なる変異が見出された。それらのうち、6 種類の変異は比較的高頻度に認められ、それらを合わせると全体 (200 症例) の約 30% を占めた。しかし、残りの 43 種類の変異は 200 例中 1 例 (0.5%) から 3 例 (1.5%) の低頻度でしか見出されなかった。これらの結果より、我が国の LDL レセプター遺伝子変異は多様なものであることがわかった。

(C) 高血圧グループ

慢性カリウム欠乏により腎局所におけるエンドセリン (ET)-1 産生亢進と ETA 受容体発現増加を伴う尿細管間質障害が認められることを明らかにした。さらにこのカリウム欠乏性腎症では ET-1 が ETA 受容体を介する血管収縮、細胞増殖刺激、炎症・線維化促進作用のみならず、ETB 受容体を介する腎局所での ET-1 産生刺激作用により腎障害形成に關与することを証明し、ETB 受容体障害が *in vivo* で腎保護作用を有する可能性を提示した。

血管弛緩、血管保護作用を有するアドレノメジュリン (AM) の持続投与によ

り、ラットの虚血再灌流腎障害において尿細管障害軽減と腎機能改善が認められることを明らかにした。さらに虚血再灌流で惹起される腎髄質の TNF- α 、interleukin-6 の発現亢進が AM 投与により抑制されることを証明し、AM が腎局所における炎症性サイトカインの発現抑制により尿細管障害を軽減する可能性を明らかにした。

(D) 脳血管 (内科系) グループ

本研究室では、虚血性脳卒中に対する新たな治療戦略確立を目的とした研究を進めている。2002 年度に、霊長類を用いた急性期脳虚血病態モデルとして、拡張性抑制 (spreading depression; SD) 誘発モデルと局所脳虚血モデルを確立した。そこで 2003 年度は、これらのモデルから得られた脳組織を用いて以下の研究を行った。

- 1) サル塞栓性脳梗塞モデルにおける脳組織での cyclooxygenase-2 (COX-2) の発現を検討し、虚血後の時間経過、虚血の程度により COX-2 の発現と作用は異なっている可能性を示した (Neurosci Lett, 2003)。
- 2) 霊長類の SD 誘発に伴う遺伝子発現を、microarray analysis を用いて検討した結果、SD 誘発側皮質では COX-2 の遺伝子発現が上昇していた (J Cereb Blood Flow Metab, 2003)。

(E) 脳血管 (外科系) グループ

ラット・マウス脳梗塞モデルに関しては、頸部血管内より塞栓系を挿入し、中大脳動脈を閉塞する手法を用いた、いわゆる intraluminal thread occlusion model が一般的である。しかしながら、この手法は、C57BL/6J マウス等の頭蓋内、後交通動脈の発達生まれつき不良である動物種においては、頸動脈終末部閉塞が重度の前脳虚血を生じさせるために高い術後死亡率を招き、30 分程度の局所脳虚血に対する治療効果を判定する評価系としては、死亡率への影響を観察する以外、不適切である。我々は、一過性 3 血管 (両側頸動脈・片側中大脳動脈) 閉塞手技を用いることで、術後致死率の殆どないラット・マウス脳梗塞モデルの開発に成功した。このモデルは、様々な遺伝子改変モデルに用いることが可能であり、単独遺伝子欠損あるいは、過剰発現の虚血性脳神経細胞死 (脳梗塞) に対する効果を観察することが可能となった。

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、神経幹細胞が生息する前脳脳室下層の細胞集団にて、細胞分裂活性が高まることを観察した。

(2003 年の知的財産申請・取得状況)

- 1) 神出 計、滝内 伸、吉井正義、河野 雄平、宮田 敏行、岩本隆宏：2003 年 2 月 24 日特許出願：降圧薬への感受性の遺伝子診断に用いることができる核酸分子

- 2) 小久保喜弘、万波俊文、宮田敏行、友池仁暢：2003年3月12日特許出願：マトリックスメタロプロテアーゼ9遺伝子中の多型を利用した高血圧症または、低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) 神出 計、滝内 伸、吉井 正義、又吉哲太郎、三輪宜一、河野 雄平、宮田 敏行：2003年10月9日特許出願：高血圧性腎障害素因の検査方法
- 4) 堀尾 武史、滝内 伸、神出 計、河野 雄平、宮田 敏行：2003年10月9日特許出願：高血圧性心肥大素因の検査方法
- 5) 河野 雄平、三輪 宜一、神出 計、滝内 伸、宮田 敏行、笹栗俊之：2003年10月9日特許出願：発明の名称：動脈硬化素因の検査方法
- 6) 小久保 喜弘、宮田 敏行、友池 仁暢：2003年11月特許出願：アポリポプロテイン A5 遺伝子多型を利用した高脂血症とメタボリックシンドロームの遺伝子診断

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Harada-Shiba M, Takagi A, Miyamoto Y, Tsushima M, Ikeda Y, Yokoyama S, Yamamoto A: Clinical Features and Genetic Analysis of Autosomal Recessive Hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 88: 2541-2547, 2003.
- 2) Horio T, Tokudome T, Maki T, Yoshihara F, Suga S, Nishikimi T, Kojima M, Kawano Y, Kangawa K: Gene expression, secretion, and autocrine action of C-type natriuretic peptide in cultured adult rat cardiac fibroblasts. *Endocrinology*, 144: 2279-2284, 2003.
- 3) Kawaguchi A, Yutani C, Yamamoto A: Hypercholesterolemic valvulopathy: an aspect of malignant atherosclerosis. *Therap Apher Dial*, 7: 439-443, 2003.
- 4) Komamura K, Shirotani-Ikejima H, Tatsumi R, Tsujita-Kuroda Y, Kitakaze M, Miyatake K, Sunagawa K, Miyata T: Differential gene expression in the rat skeletal and heart muscle in glucocorticoid-induced myopathy: analysis by microarray. *Cardiovasc Drugs Ther*, 17: 303-310, 2003.
- 5) Kujiraoka T, Iwasaki T, Ishihara M, Ito M, Nagano M, Kawaguchi A, Takahashi S, Ishi J, Tsuji M, Egashira T, Stepanova IP, Miller NE, Hattori H: Altered distribution of plasma PAF-AH between HDLs and other lipoproteins in hyperlipidemia and diabetes mellitus. *J Lipid Res*, 44: 2006-2014, 2003.
- 6) Nojima T, Yamashita K, Takagi A, Takagi M, Ikeda Y, Kondo H, Takenaka S: Direct detection of single nucleotide polymorphism (SNP) with genomic DNA by the ferrocenylnaphthalene diimide-based electrochemical hybridization assay (FND-EHA). *Anal Sci*, 19: 79-83, 2003.
- 7) Ogasawara N, Kijima Y, Ike S, Nakagawa Y, Takagi T, Hata T, Suehisa E, Kawasaki T, and Miyata T: Hereditary protein S deficiency with recurrent history of myocardial infarction: A case report. *Jpn. Circ J*, 67: 166-168, 2003.
- 8) Okamoto A, Sakata T, Mannami T, Baba S, Katayama Y, Matsuo H, Yasaka M, Minematsu K, Tomoike H, and Miyata T: Population-based distribution of plasminogen activity, and estimated prevalence and relevance to thrombotic diseases of plasminogen deficiency in Japanese: The Suita Study. *J Thromb Haemost*, 1: 2397-2403, 2003.
- 9) Sai X, Kokame K, Shiraishi H, Kawamura Y, Miyata T, Yanagisawa K, Komano H: The ubiquitin-like domain of Herp is involved in Herp degradation, but not necessary for its enhancement of amyloid β -protein generation. *FEBS Lett*, 553: 151-156, 2003.

- 10) Soejima K, Matsumoto M, Kokame K, Yagi H, Ishizashi H, Maeda H, Nozaki C, Miyata T, Fujimura Y, Nakagaki T: ADAMTS-13 cysteine-rich/spacer domains are functionally essential for von Willebrand factor cleavage. *Blood*, 102: 3232-3237, 2003.
- 11) Suga S, Yasui N, Yoshihara F, Horio T, Kawano Y, Kangawa K, Johnson R.J: Endothelin A receptor blockade and endothelin B receptor blockade improve hypokalemic nephropathy by different mechanisms. *J Am Soc Nephrol*, 14: 397-406, 2003.
- 12) Tanaka C, Kamide K, Takiuchi S, Miwa Y, Yoshii M, Kawano Y, Miyata T: An alternative fast and convenient genotyping method for the screening of angiotensin converting enzyme gene polymorphisms. *Hypertens Res*, 26: 301-306, 2003.
- 13) Yanamoto H, Tohnai N, Nagata I, Nakano Y, Xue J-H, Sakata N, Kikuchi H: Ectopic neurogenesis following recurrent waves of spreading depression in adult rat brain. , 29: 563. 8. 2003.
- 14) Yanamoto H, Tohnai N, Nishimori K, Xue J-H, Sakata N, Kikuchi H, Nagata I: Cortical spreading depression can evoke extensive neurogenesis in adult rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab*, 23: S539, 2003.
- 15) Yanamoto H, Nagata I, Niitsu Y, Xue J-H, Tohnai N, Zhang Z, Kikuchi H: Evaluation of MCAO stroke models in normotensive rats: Standardized neocortical infarction by the 3VO technique. *Exp Neurol*, 182: 261-274, 2003.
- 16) Yokota C, Inoue H, Kuge Y, Abumiya T, Tagaya M, Hasegawa Y, Ejima N, Tamaki N, Minematsu K: Cyclooxygenase-2 expression associated with spreading depression in a primate model. *J Cereb Blood Flow Metab*, 23: 395-398, 2003.
- 17) Yokota C, Kuge Y, Inoue H, Tagaya M, Kito G, Susumu T, Tamaki N, Minematsu K: Post-ischemic cyclooxygenase-2 expression is regulated by the extent of cerebral blood flow reduction in non-human primates. *Neurosci Lett*, 341: 37-40, 2003.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 西村 誠, 岩永武敏, 大軽靖彦, 高木敦子, 池田康行: ヒトヘパリン静注後血漿中の肝性トリグリセリドリパーゼの抗原活性の長期保存における安定性の検討. *薬学雑誌*, 127: 587-591, 2003.
- 2) 張 志文, 柳本広二, 村尾健一, 薛 菁暉, 西森功治, 阪田奈津枝, 菊池晴彦, 永田 泉: 血小板由来成長因子による脳血管の持続的狭小化および Trapidil による脳血管攣縮緩解効果. *脳卒中の外科*, 31: 81-84, 2003.

【総説】

- 1) 池田康行, 高木敦子: HTGL (Hepatic Triglyceride lipase). 高脂血症ナビゲータ, 120-121, 2003.
- 2) 菊池唯史: こんなところにも小胞体ストレスが. 蛋白質核酸酵素, 48: 2299, 2003.
- 3) 菊池唯史, 小亀浩市, 宮田敏行: 高ホモシステイン血症と小胞体ストレス. 血管医学, 4: 646-653, 2003.
- 4) 菊池 晴彦, 柳本 広二: 脳卒中治療の最前線. シリーズ 2 1世紀の健康と医生物学 4 からだをなおす, 21: 91-126, 2003.
- 5) 小亀浩市: 血栓性血小板減少性紫斑病と ADAMTS-13. 実験医学, 21: 530-534, 2003.
- 6) 小亀浩市: 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) と遺伝子異常. 日本血栓止血学会誌, 14: 40-43, 2003.
- 7) 小亀浩市: ADAMTS-13 の活性測定法. 血液フロンティア, 13: 749-755, 2003.
- 8) 田中千尋: 塩分の取り過ぎにご注意、遺伝性高血圧症におけるプロテインキナーゼの役割. 蛋白質核酸酵素, 48: 1277, 2003.
- 9) 坂野史明, 宮田敏行: 特集肺血栓梗塞症をめぐる話題 凝固制御因子欠乏症と血栓症. THE LUNG perspectives, 11: 69-73, 2003.
- 10) 山村 卓: 病態別にみた高脂血症治療法の実際 混合型高脂血症-IIb, III型高脂血症-. Medical Practice, 20: 151-155, 2003.
- 11) 山村 卓: 冠危険因子としてのリポ蛋白代謝異常症. 日本臨床, 61(Suppl.4): 738-745, 2003.

【著書】

- 1) 奥田智彦, 宮田敏行: 遺伝子診断とゲノムタイピング法. 図説 分子病態学 3版, 一瀬白帝, 鈴木宏治編著, 中外医学社: 187-191, 2003.
- 2) 小亀浩市: 高ホモシステイン血症と小胞体機能破綻. Annual Review 血液 2003, 高久史麿, 溝口秀昭, 小宮山淳, 坂田洋一, 金倉 讓編著, 中外医学社: 204-221, 2003.

- 3) 山村 卓：高脂血症. 内科学レビュー2003, 酒井 紀, 早川弘一, 西崎 統, 小林祥泰, 福井次矢監修, 総合医学社：137-143, 2003 .
- 4) 山村 卓：治療薬剤：(1) HMG-CoA 還元酵素阻害薬. 新しい診断と治療のABC 13, 山下静也編, 最新医学社：159-167, 2003 .

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) 新規摂食抑制ペプチド “ ニューロメジンU ” の新たな機能解明に関する研究
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 骨形成に係わる新しい因子、BMP-3b (Bone Morphogenetic Protein-3b) に関する研究
- 8) 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 3 年度の主な研究成果)

1999年に胃から発見したグレリンは、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、膵臓の細胞でも産生・分泌され、パラクリンのようにインスリン分泌の調節にも関わるが、血漿グレリン濃度は耐糖能異常と負の相関を示すなど、糖尿病とも深く関連することを示した。

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が、

その機序の一つに中枢のオレキシン系が関与することを示した。

グレリンの血漿濃度は BMI と逆の相関を示し、急性期のみならず慢性期のエネルギーバランスにおいても重要である。肺ガン患者における検討により、cachexia を有する患者および、化学療法により食欲低下を来した患者において高値を示すことが明らかになり、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重要な機能を有する。グレリンの血管保護作用について検討した結果、グレリンの慢性皮下投与（3 週間）は内皮機能を改善し、この効果が成長ホルモン非依存性で eNOS を介することを明らかにした。

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や鳥類グレリンの単離・構造決定を行っている。今回、魚類（ウナギ、テラピア、ニジマス）グレリンの構造解析により、魚類では共通して C 末端アミド構造を有することが明らかになり、構造と生理活性に関しての新たな知見を得た。

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、脳室内投与により摂食抑制やストレス反応に働き、また、強力な昇圧や心拍数増加作用を示すなど、中枢において心血管系の制御にも機能していると考えられる。今回、NMU 欠損マウスを作製しその解析を行った結果、摂食亢進、肥満、日内リズムの異常など、生活習慣病モデルともいえる興味深い表現型が認められた。

アドレノメデュリン (AM) は血管新生に深く関与することが知られている。AM 発現ベクターおよび内皮前駆細胞との併用による検討により、AM は下肢虚血や肺高血圧モデルラットにおいて強力な血管新生作用を示し、血行動態および病態の改善に働くことを明らかにした。

一方、Dahl 食塩感受性ラットでの検討により、左室肥大期から心不全への移行期のモデル動物において、心筋組織における AM の遺伝子発現、アミド化活性、AM 受容体発現など AM のリガンド-受容体システムの亢進が見られ、心不全の病態生理に深く関与していることを示した。

AM の臨床応用に向けての肺高血圧モデルラットを用いた検討により、AM の気管吸入による長期投与（3 週間）は末梢血管抵抗や心拍数に影響を与えず、肺循環の改善、肺動脈壁肥厚の抑制などに働き、生存率も改善させることを示した。

ナトリウム利尿ペプチドのうち、CNP の心臓における機能解析として培養細胞での検討を行った結果、心室由来の線維芽細胞が CNP を多量に産生し、GC-B 受容体を介して心線維芽細胞での DNA、コラーゲン合成を抑制することを示した。TGF- β 、basic FGF、エンドセリン-1 により CNP 産生が刺激されることから、内因性 CNP は過度の心線維化抑制に機能することが示唆された。

BMP-3b 遺伝子は組織レベルでは、骨組織に多く発現しているがその機能の詳細不明であった。今回、Xenopus 初期胚の過剰発現系での解析により、BMP-3b が 2 次頭部形成作用を有するという非常に興味ある事実が判明した。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Abe M, Sata M, Nishimatsu H, Nagata D, Suzuki E, Terauchi Y, Kadowaki T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H, Hirata Y, Nagai R: Adrenomedullin augments collateral development in response to acute ischemia. *Biochem Biophys Res Commun* 306: 10-15, 2003.
- 2) Choi K, Roh S G, Hong Y H, Shrestha Y B, Hishikawa D, Chen C, Kojima M, Kangawa K, Sasaki S: The role of ghrelin and growth hormone secretagogues receptor on rat adipogenesis. *Endocrinology* 144: 754-759, 2003.
- 3) Enomoto M, Nagaya N, Uematsu M, Okumura H, Nakagawa E, Ono F, Hosoda H, Oya H, Kojima M, Kanmatsuse K, Kangawa K: Cardiovascular and hormonal effects of subcutaneous administration of ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in healthy humans. *Clin Sci (Lond)* 105: 431-435, 2003.
- 4) Hanada T, Date Y, Shimbara T, Sakihara S, Murakami N, Hayashi Y, Kanai Y, Suda T, Kangawa K, Nakazato M: Central actions of neuromedin U via corticotropin-releasing hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 311: 954-958, 2003.
- 5) Hanada T, Toshinai K, Kajimura N, Nara-Ashizawa N, Tsukada T, Hayashi Y, Osuye K, Kangawa K, Matsukura S, Nakazato M: Anti-cachectic effect of ghrelin in nude mice bearing human melanoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 301: 275-279, 2003.
- 6) Hashizume T, Horiuchi M, Tate N, Nonaka S, Kojima M, Hosoda H, Kangawa K: Effects of ghrelin on growth hormone secretion from cultured adenohypophysial cells in cattle. *Endocr. J.* 50: 289-295, 2003.
- 7) Hataya Y, Akamizu T, Hosoda H, Kanamoto N, Moriyama K, Kangawa K, Takaya K, Nakao K: Alterations of plasma ghrelin levels in rats with lipopolysaccharide-induced wasting syndrome and effects of ghrelin treatment on the syndrome. *Endocrinology* 144: 5365-5371, 2003.
- 8) Hino J, Nishimatsu S, Nagai T, Matsuo H, Kangawa K, Nohno T: Coordination of BMP-3b and cerberus is required for head formation of *Xenopus* embryos. *Dev Biol* 260: 138-157, 2003.
- 9) Horio T, Tokudome T, Maki T, Yoshihara F, Suga S, Nishikimi T, Kojima M, Kawano Y, Kangawa K: Gene expression, secretion, and autocrine action of C-type natriuretic peptide in cultured adult rat cardiac fibroblasts. *Endocrinology* 144: 2279-2284, 2003.

- 10) Hosoda H, Kojima M, Mizushima T, Shimizu S, Kangawa K: Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by post-translational processing. *J Biol Chem* 278: 64-70, 2003.
- 11) Ishimaru M, Kumagaye K Y, Kubo S, Kitani T, Chino N, Kangawa K, Kimura T: Stability of the O-octanoyl group of rat ghrelin during chemical synthesis: Counter-ion-dependent alteration of an ester bond breakage. *Lett Pep Sci* 10: 41-50, 2003.
- 12) Ishimitsu T, Tsukada K, Minami J, Ono H, Ohruji M, Hino J, Kangawa K, Matsuoka H: Microsatellite DNA polymorphism of human adrenomedullin gene in type 2 diabetic patients with renal failure. *Kidney Int* 63: 2230-2235, 2003.
- 13) Kaiya H, Kojima M, Hosoda H, Moriyama S, Takahashi A, Kawauchi H, Kangawa K: Peptide purification, complementary deoxyribonucleic acid (DNA) and genomic DNA cloning, and functional characterization of ghrelin in rainbow trout. *Endocrinology* 144: 5215-5226, 2003.
- 14) Kaiya H, Kojima M, Hosoda H, Riley L G, Hirano T, Grau E G, Kangawa K: Amidated fish ghrelin: purification, cDNA cloning in the Japanese eel and its biological activity. *J Endocrinol* 176: 415-423, 2003.
- 15) Kaiya H, Kojima M, Hosoda H, Riley L G, Hirano T, Grau E G, Kangawa K: Identification of tilapia ghrelin and its effects on growth hormone and prolactin release in the tilapia, *Oreochromis mossambicus*. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 135: 421-429, 2003.
- 16) Katafuchi T, Kikumoto K, Hamano K, Kangawa K, Matsuo H, Minamino N: Calcitonin receptor-stimulating peptide, a new member of the calcitonin gene-related peptide family. Its isolation from porcine brain, structure, tissue distribution, and biological activity. *J Biol Chem* 278: 12046-12054, 2003.
- 17) Kitamura S, Yokota I, Hosoda H, Kotani Y, Matsuda J, Naito E, Ito M, Kangawa K, Kuroda Y: Ghrelin concentration in cord and neonatal blood: relation to fetal growth and energy balance. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 5473-5477, 2003.
- 18) Makino I, Makino Y, Yoshihara F, Nishikimi T, Kawarabayashi T, Kangawa K, Shibata K: Decreased mature adrenomedullin levels in fetomaternal tissues of pregnant women with histologic chorioamnionitis. *Biochem Biophys Res Commun* 301: 437-442, 2003.
- 19) Masaoka T, Suzuki H, Hosoda H, Ota T, Minegishi Y, Nagata H, Kangawa K, Ishii H:

- Enhanced plasma ghrelin levels in rats with streptozotocin-induced diabetes. *FEBS Lett* 541: 64-68, 2003.
- 20) Mondal M S, Date Y, Murakami N, Toshinai K, Shimbara T, Kangawa K, Nakazato M: Neuromedin U acts in the central nervous system to inhibit gastric acid secretion via CRH system. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 284: G963-969, 2003.
- 21) Nagamune K, Ohishi K, Ashida H, Hong Y, Hino J, Kangawa K, Inoue N, Maeda Y, Kinoshita T: GPI transamidase of *Trypanosoma brucei* has two previously uncharacterized (trypanosomatid transamidase 1 and 2) and three common subunits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 10682-10687, 2003.
- 22) Nagaya N, Kangawa K, Kanda M, Uematsu M, Horio T, Fukuyama N, Hino J, Harada-Shiba M, Okumura H, Tabata Y, Mochizuki N, Chiba Y, Nishioka K, Miyatake K, Asahara T, Hara H, Mori H: Hybrid cell-gene therapy for pulmonary hypertension based on phagocytosing action of endothelial progenitor cells. *Circulation* 108: 889-895, 2003.
- 23) Nagaya N, Miyatake K, Kyotani S, Nishikimi T, Nakanishi N, Kangawa K: Pulmonary vasodilator response to adrenomedullin in patients with pulmonary hypertension. *Hypertens Res* 26 Suppl: S141-146, 2003.
- 24) Nagaya N, Okumura H, Uematsu M, Shimizu W, Ono F, Shirai M, Mori H, Miyatake K, Kangawa K: Repeated inhalation of adrenomedullin ameliorates pulmonary hypertension and survival in monocrotaline rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285: H2125-2131, 2003.
- 25) Nakahara K, Hayashida T, Nakazato M, Kojima M, Hosoda H, Kangawa K, Murakami N: Effect of chronic treatments with ghrelin on milk secretion in lactating rats. *Biochem Biophys Res Commun* 303: 751-755, 2003.
- 26) Nakai Y, Hosoda H, Nin K, Ooya C, Hayashi H, Akamizu T, Kangawa K: Plasma levels of active form of ghrelin during oral glucose tolerance test in patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 149: R1-3, 2003.
- 27) Nishikimi T, Tadokoro K, Mori Y, Wang X, Akimoto K, Yoshihara F, Minamino N, Kangawa K, Matsuoka H: Ventricular adrenomedullin system in the transition from LVH to heart failure in rats. *Hypertension* 41: 512-518, 2003.
- 28) Nishikimi T, Yoshihara F, Horinaka S, Kobayashi N, Mori Y, Tadokoro K, Akimoto K, Minamino N, Kangawa K, Matsuoka H: Chronic administration of adrenomedullin

attenuates transition from left ventricular hypertrophy to heart failure in rats. *Hypertension* 42: 1034-1041, 2003.

- 29) Nishimatsu H, Hirata Y, Shindo T, Kurihara H, Suzuki E, Sata M, Satonaka H, Takeda R, Nagata D, Kakoki M, Hayakawa H, Kangawa K, Matsuo H, Kitamura T, Nagai R: Endothelial responses of the aorta from adrenomedullin transgenic mice and knockout mice. *Hypertens Res* 26 Suppl: S79-84, 2003.
- 30) Okimura Y, Ukai K, Hosoda H, Murata M, Iguchi G, Iida K, Kaji H, Kojima M, Kangawa K, Chihara K: The role of circulating ghrelin in growth hormone (GH) secretion in freely moving male rats. *Life Sci* 72: 2517-2524, 2003.
- 31) Okumura H, Nagaya N, Kangawa K: Adrenomedullin infusion during ischemia/reperfusion attenuates left ventricular remodeling and myocardial fibrosis in rats. *Hypertens Res* 26 Suppl: S99-104, 2003.
- 32) Ostergard T, Hansen T K, Nyholm B, Gravholt C H, Djurhuus C B, Hosoda H, Kangawa K, Schmitz O: Circulating ghrelin concentrations are reduced in healthy offspring of Type 2 diabetic subjects, and are increased in women independent of a family history of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 46: 134-136, 2003.
- 33) Sakata I, Yamazaki M, Inoue K, Hayashi Y, Kangawa K, Sakai T: Growth hormone secretagogue receptor expression in the cells of the stomach-projected afferent nerve in the rat nodose ganglion. *Neurosci Lett* 342: 183-186, 2003.
- 34) Shimada M, Date Y, Mondal M S, Toshinai K, Shimbara T, Fukunaga K, Murakami N, Miyazato M, Kangawa K, Yoshimatsu H, Matsuo H, Nakazato M: Somatostatin suppresses ghrelin secretion from the rat stomach. *Biochem Biophys Res Commun* 302: 520-525, 2003.
- 35) Shimizu Y, Nagaya N, Isobe T, Imazu M, Okumura H, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Kohno N: Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res* 9: 774-778, 2003.
- 36) Shimizu Y, Nagaya N, Teranishi Y, Imazu M, Yamamoto H, Shokawa T, Kangawa K, Kohno N, Yoshizumi M: Ghrelin improves endothelial dysfunction through growth hormone-independent mechanisms in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 310: 830-835, 2003.
- 37) Suga S, Yasui N, Yoshihara F, Horio T, Kawano Y, Kangawa K, Johnson R J: Endothelin a receptor blockade and endothelin B receptor blockade improve hypokalemic

nephropathy by different mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 14: 397-406, 2003.

- 38) Sugino T, Yamaura J, Yamagishi M, Kurose Y, Kojima M, Kangawa K, Hasegawa Y, Terashima Y: Involvement of cholinergic neurons in the regulation of the ghrelin secretory response to feeding in sheep. *Biochem Biophys Res Commun* 304: 308-312, 2003.
- 39) Takeuchi H, Ohmori K, Kondo I, Oshita A, Shinomiya K, Yu Y, Takagi Y, Mizushige K, Kangawa K, Kohno M: Potentiation of C-type natriuretic peptide with ultrasound and microbubbles to prevent neointimal formation after vascular injury in rats. *Cardiovasc Res* 58: 231-238, 2003.
- 40) Tanaka K, Minoura H, Isobe T, Yonaha H, Kawato H, Wang D F, Yoshida T, Kojima M, Kangawa K, Toyoda N: Ghrelin is involved in the decidualization of human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2335-2340, 2003.
- 41) Toshinai K, Date Y, Murakami N, Shimada M, Mondal M S, Shimbara T, Guan J L, Wang Q P, Funahashi H, Sakurai T, Shioda S, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M: Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway. *Endocrinology* 144: 1506-1512, 2003.
- 42) Wada R, Sakata I, Kaiya H, Nakamura K, Hayashi Y, Kangawa K, Sakai T: Existence of ghrelin-immunopositive and -expressing cells in the proventriculus of the hatching and adult chicken. *Regul Pept* 111: 123-128, 2003.
- 43) Watanabe K, Nishikimi T, Takamuro M, Yasuda K, Ishikawa Y, Tanabe S, Yamada O, Nagaya N, Matsuoka H, Kangawa K, Echigo S: Two molecular forms of adrenomedullin in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 24: 559-565, 2003.
- 44) Yamaga J, Hashida S, Kitamura K, Tokashiki M, Aoki T, Inatsu H, Ishikawa N, Kangawa K, Morishita K, Eto T: Direct measurement of glycine-extended adrenomedullin in plasma and tissue using an ultrasensitive immune complex transfer enzyme immunoassay in rats. *Hypertens Res* 26 Suppl: S45-53, 2003.

研究業績 (欧文)

【総説】

- 1) Nagaya N, Kangawa K: Ghrelin improves left ventricular dysfunction and cardiac cachexia in heart failure. *Curr Opin Pharmacol* 3: 146-151, 2003.
- 2) Nagaya N, Kangawa K: Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of chronic heart failure. *Regul Pept* 114: 71-77, 2003.

- 3) Nishikimi T, Yoshihara F, Mori Y, Kangawa K, Matsuoka H: Cardioprotective effect of adrenomedullin in heart failure. *Hypertens Res* 26 Suppl: S121-127, 2003.
- 4) Yamaguchi H, Nakazato M, Kangawa K: Ghrelin: A Gastric Peptide that Regulates Hypothalamic Control of Feeding. *Curr Med Chem - Central Nervous System Agents*. 3: 177-188, 2003.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 寒川賢治, 児島将康:【内科キーワード 2003】代謝 グレリン .*内科* ,91:1403-1404 2003 .
- 2) 寒川賢治, 児島将康, 細田洋司:【新しい消化管ホルモン グレリン】グレリンの発見とその意義 . *BIO Clinica* , 18 : 486-487 , 2003 .
- 3) 児島将康, 海谷啓之, 寒川賢治:【新しい消化管ホルモン グレリン】グレリンの構造 . *BIO Clinica* , 18 : 488-492 , 2003 .
- 4) 嶋田充志, 寒川賢治, 中里雅光: 【G タンパク質共役受容体と脳機能】オーファン GPCR に対する内在性リガンドグレリンの発見とその生理作用 . *遺伝子医学* , 7 : 221-225 , 2003 .
- 5) 嶋田充志, 中里雅光, 児島将康, 寒川賢治:【神経内分泌学の最近の展開】グレリンの発見とその生理機構 . *神経研究の進歩* , 47 : 335-347 , 2003 .
- 6) 高屋和彦, 赤水尚史, 寒川賢治, 中尾一和:【新しい消化管ホルモン グレリン】ヒト成長ホルモン分泌調節におけるグレリンの意義 .*BIO Clinica* ,18:509-514 , 2003 .
- 7) 永谷憲歳, 寒川賢治:【グレリンの基礎と臨床】グレリンの心不全治療への臨床応用 . *ホルモンと臨床* , 51 : 823-827 , 2003 .
- 8) 永谷憲歳, 寒川賢治: グレリンによる新たな心不全治療 . *治療* , 85 : 544-547 , 2003 .
- 9) 永谷憲歳, 寒川賢治:【新しい消化管ホルモン グレリン】循環器系におけるグレリンの意義 . *BIO Clinica* , 18 : 515-519 , 2003 .
- 10) 永谷憲歳, 寒川賢治:【これからの臨床医に必要な分子生物学】循環器を理解するうえで重要な分子・現象 心肥大, 心不全グレリンと心不全 .*Heart View* ,

7 : 172-175 , 2003 .

- 11) 西芳寛 , 後藤穰 , 児島将康 , 細田洋司 , 寒川賢治 , 柳瀬敏彦 , 岡嶋泰一郎 , 名和田新 :【内分泌 興味ある症例】 間脳・下垂体 高グレリン血症と成長ホルモン分泌異常を呈したインスリン受容体異常症の 1 例 . ホルモンと臨床 , 51 : 35-38 , 2003 .
- 12) 細田洋司 , 寒川賢治 :【新しい消化管ホルモン グレリン】 グレリンの生合成と分泌調節 . BIO Clinica , 18 : 493-497 , 2003 .
- 13) 細田洋司 , 寒川賢治 : エネルギー代謝調節因子「グレリン」. 検査と技術 , 31 : 664-666 , 2003 .
- 14) 細田洋司 , 寒川賢治 : 肥満症とグレリン . Medical Technology , 31 : 120-122 , 2003 .
- 15) 本間保 , 石塚美志 , 高田真人 , 細田洋司 , 寒川賢治 :【新しい消化管ホルモン グレリン】ELISA 法による高感度グレリン測定系の開発 . BIO Clinica , 18 : 532-535 , 2003 .
- 16) 横田一郎 , 北村聖子 , 小谷裕美子 , 松田純子 , 内藤悦雄 , 黒田泰弘 , 細田洋司 , 寒川賢治 :【小児内分泌学の進歩 2003】 周生期におけるグレリンの動態と役割 . ホルモンと臨床 , 51 : 949-953 , 2003 .

【著書】

- 1) 細田洋司 , 寒川賢治 : グレリンと糖代謝 . 分子糖尿病学の進歩-基礎から臨床まで-2003 , 矢崎義雄監修 , 春日雅人 , 清野進 , 渥美義仁 , 門脇孝編集 , 金原出版 : 107-113 , 2003 .

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た。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、研究所内外の他のグループと協力し、循環器疾患に関わる様々なタンパク質について将来の創薬を目指したX線結晶構造解析に取り組んでいる。

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 $8\mu\text{m}$)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、繰り返し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。

（ 2 0 0 3 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学的研究(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た。プロジェクト推進のため、試料調製に必要な大量培養装置、タンパク質精製装置、結晶化インキュベータ、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し、構造解析に必要な主たる機器設備の整備を行った。これにより発現ベクターの調製から分子構造モデル構築まで、研究所内で一貫して X 線結晶構造解析に取り組める体制作りを完成した。ハードウェアの整備と共に、新規プロジェクトを開始した。循環器形態部と共同で新規アクチン束化タンパク質の構造解析に取り組み、2 分解能での構造決定に成功した。また、蛇毒由来の血管内皮細胞アポトーシス誘導因子の結晶化に成功し、現在構造解析を進めている。心筋トロポニン分子についても新たな結晶を得て構造解析を進めている。

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：

・臨床で静脈麻酔剤として使用されているケタミンの心臓交感神経終末に及ぼす影響を調べ、ケタミンによるノルエピネフリン放出機序を明らかにした。

・低体温の神経保護効果を調べる目的で、27 - 28 の低体温における神経伝達物質放出を麻酔下猫で検討し、修飾機序を解明した。

- ・副腎髄質における神経伝達機序を調べ、コリンエステラーゼがムスカリン受容体を介したカテコールアミン放出に重要な役割を果たしていることを明らかにした。

- ・マイクロダイアリシス法を用いた自律神経機能の解析を骨格筋交感神経に応用し、骨格筋マイクロダイアリシスがカテコールアミン動態の解析に有用で、臨床における機能解析法の一つとして有望であることを明らかにした。

- ・カテコールアミンの代謝経路の一つであるカテコールメチルトランスフェラーゼの *in vivo* の臓器特異的機能解析にダイアリシスによるサンプル回収、電気化学検出による解析が有用であることを明らかにした。

3) 心血管機能の神経体液性調節：

- ・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。さらに、この方法により、虚血に陥った局所心筋でのクロスブリッジ動態低下をピンポイントで明確に画像診断できることも確認した。

- ・慢性低酸素性肺高血圧の進行過程での一酸化窒素合成酵素 (NOS) の役割をラット肺微小血管造影で調べた。内皮型 NOS 由来の NO は比較的太い血管 (内径 300 μm 以上) の低酸素性血管収縮に対し抑制的に作用した。他方、誘導型 NOS は、これまで収縮抑制作用は無いとされてきたが、より細い血管 (60 - 200 μm) の収縮を限局性に抑制することが分かった。神経型 NOS は、まったく効果がなかった。

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。これを遺伝子 - 細胞ハイブリット治療法と命名し、さらに下肢虚血モデル、心筋虚血モデルにおいてもアドレノメデュリン - 血管内皮前駆細胞 (あるいは骨髄単核球) ハイブリット治療法が有効であることを示した。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を国立循環器病センターに移設し、倫理委員会において同装置の臨床治験の施行について承認を得た。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Akiyama T, Yamazaki T, Mori H, Sunagawa K: Inhibition of cholinesterase elicits muscarinic receptor-mediated synaptic transmission in the rat adrenal medulla. *Auton Neurosci*, 107: 65-73, 2003.
- 2) Kasahara H, Tanaka E, Fukuyama N, Sato E, Sakamoto H, Tabata Y, Ando K, Iseki H, Shinozaki Y, Kimura K, Kuwabara E, Koide S, Nakazawa H, Mori H: Biodegradable Gelatin Hydrogel Potentiates the Angiogenic Effect of FGF4 Plasmid in Rabbit Hindlimb Ischemia. *J Am Coll Cardiol*, 41: 1056-1062, 2003.
- 3) Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, Mori H, Sunagawa K: Effects of ketamine on exocytotic and non-exocytotic noradrenaline release. *Neurochem Int*, 42: 261-267, 2003.
- 4) Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, Mori H, Sunagawa K: Effects of moderate hypothermia on norepinephrine release evoked by ouabain, tyramine and cyanide. *J Cardiovasc Pharmacol*, 41: S111-S114, 2003.
- 5) Nagaya N, Kangawa K, Kanda M, Uematsu M, Horio T, Fukuyama N, Hino J, Harada-Shiba M, Okumura H, Tabata Y, Mochizuki N, Chiba Y, Nishioka K, Miyatake K, Asahara T, Hara H, Mori H: Hybrid cell-gene therapy for pulmonary hypertension based on phagocytosing action of endothelial progenitor cells. *Circulation*, 108: 889-895, 2003.
- 6) Nagaya N, Okumura H, Uematsu M, Shimizu W, Ono F, Shirai M, Mori H, Miyatake K, Kangawa K: Repeated inhalation of adrenomedullin ameliorates pulmonary hypertension and survival in monocrotaline rats. *Am J Physiol*, 285: H2125-H2123, 2003.
- 7) Sato E, Hayasi Y, Gemer R, Tanaka E, Mori H, et al.: Intense characteristic x-ray irradiation from weakly ionized linear plasma and applications, *Jpn J Imag Inform Sci Med*, 20: 154-161, 2003.
- 8) Sato E, Hayasi Y, Gemer R, Tanaka E, Mori H, et al.: Quasi-monochromatic flash x-ray generator utilizing weakly ionized linear copper plasma. *Rev Sci Instrum*, 74: 5236-5240, 2003.
- 9) Sato E, Hayasi Y, Gemer R, Tanaka E, Mori H: Irradiation of intense characteristic x-rays from weakly ionized linear molybdenum plasma. *Jpn J Med Imag Inform Sci*, 23(2): 123-131, 2003.

- 10) Sato E, Hayasi Y, Germer R, Tanaka E, Mori H, et al.: Quasi-monochromatic x-ray irradiation from weakly ionized linear nickel plasma. Annual Report of Iwate Medical University School of Sciences, 38: 13-22, 2003.
- 11) Sato E, Obata F, Takahashi K, Sato S, Tanaka E, Mori H, et al.: Development of an extremely soft x-ray generator. Annual Report of Iwate Medical University School of Sciences, 38: 23-29. 2003.
- 12) Shirai M, Shimouchi A, Pearson JT, Nagaya N, Tsuchimochi H, Mori H: Changes in functional and histological distributions of nitric oxide synthase caused by chronic hypoxia in rat small pulmonary arteries. Br J Pharmacol, 139: 899-910, 2003.
- 13) Takauchi Y, Yamazaki T, Akiyama T, and Sunagawa K: NG-nitro-L-arginine methyl ester-induced norepinephrine release from cardiac sympathetic nerve endings in the anesthetized cats. Neurosci Lett, 353: 205-208, 2003.
- 14) Takeda S, Yamashita A, Maeda K, Maeda Y: Structure of the core domain of human cardiac troponin in the Ca²⁺-saturated form. Nature, 424: 35-41, 2003.
- 15) Tokunaga N, Yamazaki T, Akiyama T, Mori H: Detection of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in rabbit skeletal muscle microdialysate. J Chromatogr B, 798: 163-166, 2003.
- 16) Tokunaga N, Yamazaki T, Akiyama T, Sano S, Mori H: Acute limb ischemia does not facilitate but inhibits norepinephrine release from muscle sympathetic nerve endings in anesthetized rabbit. J Cardiovasc Pharmacol, 42: S7-S10, 2003.
- 17) Tokunaga N, Yamazaki T, Akiyama T, Sano S, Mori H: In vivo monitoring of norepinephrine and its metabolites in skeletal muscle. Neurochem Int, 43: 573-580, 2003.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 秋山 剛、山崎登自、盛 英三：虚血部心臓交感神経終末におけるノルエピネフリン動態．呼吸と循環、51: 269-275、2003．
- 2) 河合敏昭、鈴木克彦、高瀬欣治、川上博己、望月亮、山口孝一、田中越郎、笠原啓史、福山直人、篠崎芳郎、盛英三、東将浩、西上和宏、田中良一、内藤博昭：微小血管撮影装置開発と再生血管の可視化．RADIOISOTOPES、52: 53-56、2003．

- 3) 武田壮一、前田雄一郎：トロポニンの結晶構造と筋収縮調節機構．生化学：ミビュー、第75巻：第12号、2003．
- 4) 武田壮一、前田雄一郎：ヒト心筋トロポニンの結晶構造．SPring-8 利用者情報 - 最近の研究から、Vol.8：No.5、2003．
- 5) 武田壮一：筋収縮・弛緩を調節するタンパク質トロポニンの結晶構造．メディカルドウ：Bio Medical Quick Review Net、 No.008、2003.
- 6) 田中越郎、笠原啓史、八反尚一郎、篠崎芳郎、福山直人、岩田美郎、平広之、谷岡健吉、望月亮、河合敏昭、兵藤一行、梅谷啓二、盛英三：放射光微小血管造影法による再生血管の可視化．放射光、16：30-33、2003.
- 7) 前田雄一郎、武田壮一、森本幸生、大槻馨男：トロポニンの結晶構造とカルシウム調節のメカニズム．蛋白質・核酸・酵素，Vol. 48、 No. 14、2003.

【著書】

- 1) 白井幹康：冠循環、冠血流、骨格筋血流、肺循環、肺血液量、心脈派曲線、局所循環時間．医学大辞典，伊藤正男、井村裕夫、高久史磨編集，医学書院，2003.

脈管生理部

(研究活動の概要)

脈管生理部には、血液流動研究室 微小循環研究室 脈管病態生理研究室 血栓研究室の4つの研究室がある。脈管生理部では血管機能の生理的制御機構と、そのバランスの破綻による病態成立のメカニズムの解明を目指している。そしてこれらの成果の応用による診断・治療法の開発を行っている。

血管内皮細胞の機能異常は種々の病態と重要な関係を持っているが、特に動脈硬化では、その病態初期から内皮細胞に変化がおきることが非常に重要であると考えられる。動脈硬化、高血圧、糖尿病のモデル動物や患者の血管で認められる血管弛緩作用の低下は、血管内皮細胞の機能変化による NO 放出の減少がその原因であると考えられ、動脈硬化巣によく認められるマクロファージの浸潤には、血管内皮細胞からの遊走因子の分泌、接着因子の発現上昇が関与している。種々の刺激がこの様な内皮細胞の変化に関与していると考えられるが、その中でも特に酸化 LDL により上記のような内皮細胞の変化が起こることから注目を集めている。我々はその酸化 LDL 受容体、LOX-1 をこれまでに同定し、その構造を明らかにした。

この分子は血管の種々の病態に広く関わっている可能性があり、LOX-1 の発現調節や、生理的なりガンドについて解析してきた。一方、機能的な面から酸化 LDL が内皮細胞に引き起こす変化についての研究も同時に行っている。さらに、これらの研究成果の上に立ち、臨床応用を目指した新しい診断法・治療法の開発も行っている。

(2003年の主な研究成果)

酸化 LDL 受容体 LOX-1 が、細胞接着分子として機能することを発見したことが本年の最大の成果である。LOX-1 が接着分子の新しいメンバーの一員であるというだけでなく、実際にエンドトキシンやその他の起炎物質による炎症の重症化に確かにかかわっていることが明らかとなった。

また、心筋梗塞モデルにおいて、抗 LOX-1 抗体が梗塞巣の拡大を抑制することが明らかとなり、これには上記接着分子としての効果と、虚血再灌流下での酸化ストレスにより生成した酸化 LDL の受容体としての両面での LOX-1 の作用がかかわっていると考えられた。

さらに、LOX-1 のリガンドのひとつである、活性化血小板の LOX-1 の結合が活性酸素の生成を惹起し酸化ストレスを発生させるとともに、血管内皮細胞からの NO の放出を減少させることが明らかとなり、血栓形成の際の血管反応において、LOX-1 が血栓形成促進的に働いている可能性が示唆された。

また、LOX-1 の特定の SNP が虚血性心疾患発症と関連していることがわかり、実

際にヒトでも LOX-1 が病態関連遺伝子として重要である可能性が考えられた。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Chade AR, Best PJ, Rodriguez-Porcel M, Herrmann J, Zhu X, Sawamura T, Napoli C, Lerman A, Lerman LO: Endothelin-1 receptor blockade prevents renal injury in experimental hypercholesterolemia. *Kidney Int*, 64: 962-969, 2003.
- 2) Chade AR, Rodriguez-Porcel M, Grande JP, Zhu X, Sica V, Napoli C, Sawamura T, Textor SC, Lerman A, Lerman LO: Mechanisms of renal structural alterations in combined hypercholesterolemia and renal artery stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23: 1295-1301, 2003.
- 3) Cominacini L, Fratta Pasini A, Garbin U, Nava C, Davoli A, Criscuoli M, Crea A, Sawamura T, Lo Cascio V: Nebivolol and its 4-keto derivative increase nitric oxide in endothelial cells by reducing its oxidative inactivation. *J Am Coll Cardiol*, 42: 1838-1844, 2003.
- 4) Cominacini L, Fratta Pasini A, Garbin U, Pastorino A, Rigoni A, Nava C, Davoli A, Lo Cascio V, Sawamura T: The platelet-endothelium interaction mediated by lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 reduces the intracellular concentration of nitric oxide in endothelial cells. *J Am Coll Cardiol*, 41: 499-507, 2003.
- 5) Honjo M, Nakamura K, Yamashiro K, Kiryu J, Tanihara H, McEvoy LM, Honda Y, Butcher EC, Masaki T, Sawamura T: Lectin-like oxidized LDL receptor-1 is a cell-adhesion molecule involved in endotoxin-induced inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100: 1274-1279, 2003.
- 6) Hu B, Li D, Sawamura T, Mehta JL: Oxidized LDL through LOX-1 modulates LDL-receptor expression in human coronary artery endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 307: 1008-1012, 2003.
- 7) Jariyapongskul A, Nakano A, Yamaguchi S, Nageswari K, Niimi H: Maturity of pericytes in cerebral neocapillaries induced by growth factors: fluorescence immuno-histochemical analysis using confocal laser microscopy. *Clin Hemorheol Microcirc*, 29: 417-421, 2003.
- 8) Kataoka K, Hasegawa K, Sawamura T, Fujita M, Yanazume T, Iwai-Kanai E, Kawamura T, Hirai T, Kita T, Nohara R: LOX-1 pathway affects the extent of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biochem Biophys Res Commun*, 300: 656-660, 2003.
- 9) Kuhlmann CR, Schafer M, Li F, Sawamura T, Tillmanns H, Waldecker B, Wiecha J:

Modulation of endothelial Ca²⁺-activated K⁺ channels by oxidized LDL and its contribution to endothelial proliferation. *Cardiovasc Res*, 60: 626-634, 2003.

- 10) Li D, Liu L, Chen H, Sawamura T, Mehta JL: LOX-1, an oxidized LDL endothelial receptor, induces CD40/CD40L signaling in human coronary artery endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23: 816-821, 2003.
- 11) Li D, Liu L, Chen H, Sawamura T, Ranganathan S, Mehta JL: LOX-1 mediates oxidized low-density lipoprotein-induced expression of matrix metalloproteinases in human coronary artery endothelial cells. *Circulation*, 107: 612-617, 2003.
- 12) Li D, Williams V, Liu L, Chen H, Sawamura T, Romeo F, Mehta JL: Expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptors during ischemia-reperfusion and its role in determination of apoptosis and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 41: 1048-1055, 2003.
- 13) Li L, Sawamura T, Renier G: Glucose enhances endothelial LOX-1 expression: role for LOX-1 in glucose-induced human monocyte adhesion to endothelium. *Diabetes*, 52: 1843-1850, 2003.
- 14) Nakano A, Sugii Y, Minamiyama M, Niimi H: Measurement of red cell velocity in microvessels using particle image velocimetry (PIV). *Clin Hemorheol Microcirc*, 29(3-4): 445-455, 2003.
- 15) Rodriguez-Porcel M, Lerman A, Herrmann J, Schwartz RS, Sawamura T, Condorelli M, Napoli C, Lerman LO: Hypertension exacerbates the effect of hypercholesterolemia on the myocardial microvasculature. *Cardiovasc Res*, 58: 213-221, 2003.
- 16) Rodriguez-Porcel M, Lerman LO, Herrmann J, Sawamura T, Napoli C, Lerman A: Hypercholesterolemia and hypertension have synergistic deleterious effects on coronary endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23: 885-891, 2003.
- 17) Sai X, Kokame K, Shiraiishi H, Kawamura Y, Miyata T, Yanagisawa K and Komano H: The ubiquitin-like domain of Herp is involved in Herp degradation, but not necessary for its enhancement of amyloid beta-protein generation. *FEBS Lett*, 553: 151-156, 2003.
- 18) Soejima K, Matsumoto M, Kokame K, Yagi H, Ishizashi H, Maeda H, Nozaki C, Miyata T, Fujimura Y and Nakagaki T: ADAMTS-13 cysteine-rich/spacer domains are functionally essential for von Willebrand factor cleavage. *Blood*, 102: 3232-3237, 2003.
- 19) Tatsuguchi M, Furutani M, Hinagata J, Tanaka T, Furutani Y, Imamura S, Kawana M,

Masaki T, Kasanuki H, Sawamura T, Matsuoka R: Oxidized LDL receptor gene (OLR1) is associated with the risk of myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun*, 303: 247-250, 2003.

20) Wilson SH, Chade AR, Feldstein A, Sawamura T, Napoli C, Lerman A, Lerman LO: Lipid-lowering-independent effects of simvastatin on the kidney in experimental hypercholesterolaemia. *Nephrol Dial Transplant*, 18: 703-709, 2003.

21) Yamaguchi S, Yamakawa T, Niimi H: Cerebral microvascular responses to air embolism-reperfusion in the cat using fluorescence videomicroscopy. *Clin Hemorehol Microcirc*, 28: 59-70, 2003.

【総説】

1) Sakurai K, Sawamura T: Endothelial dysfunction via lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1: close relationships with oxidative stress. *J Pharmacol Sci*, 91: 182-186, 2003.

研究業績（和文）

【総説】

1) 小亀浩市: 血栓性血小板減少性紫斑病と ADAMTS-13. *実験医学*, 21(4): 530-534, 2003.

2) 小亀浩市: 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) と遺伝子異常. *日本血栓止血学会誌*, 14(1): 40-43, 2003.

3) 小亀浩市: ADAMTS-13 の活性測定法. *血液フロンティア*, 13(6): 749-755, 2003.

4) 菊池唯史, 小亀浩市, 宮田敏行: 高ホモシステイン血症と小胞体ストレス. *血管医学*, 4(6): 646-653, 2003.

5) 坂野史明, 宮田敏行: 特集肺血栓梗塞症をめぐる話題 凝固制御因子欠乏症と血栓症. *THE LUNG perspectives*, 11(2): 69-73, 2003.

6) 佐々木典子, 沢村達也: スカベンジャー受容体と動脈硬化. *Heart View*, 7(12): 244-247, 2003.

7) 沢村達也: LOX-1. 高脂血症ナビゲーター, 152-153, 2003.

8) 沢村達也: 血管内皮細胞機能と酸化 LDL 受容体 LOX-1. *ブレインレスキュー*, 5: 3-5, 2003.

【著書】

- 1) 小亀浩市: 高ホモシステイン血症と小胞体機能破綻. Annual Review 血液 2003 (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, 204-211, 2003.

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 Ca^{2+} , H^+ および 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

(2003年の主な研究成果)

心臓に発現する1型 Na^+/H^+ 交換輸送体 (NHE1) と相互作用する calcineurin 様タンパク質 (CHP) が NHE1 のイオン輸送機能の発現に不可欠の因子であり、別のアイソフォーム CHP2 は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。また、CHP に結合する Ca^{2+} の役割、NHE1 の pH センシング機構について明らかにした。他方、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。

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 BIO14.6 ハムスター筋細胞では、 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るが、チャネル候補遺伝子の1つを心筋から同定した。同定した TRPV2(GRC) は心筋症および筋ジストロフィー症の筋肉細胞膜において著明に活性化されており、このチャネル異常に起因する Ca^{2+} 流入が筋変性疾患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) Hirata T, Kaneko T, Ono T, Nakazato T, Furukawa N, Hasegawa S, Wakabayashi S, Shigekawa M, Chang M-H, Romero M, Hirose S: Mechanism of acid adaptation of a fish living in a pH 3.5 lake. *Am J Physiol*, 284: R1199-R1212, 2003.
- 2) Iwata Y, Katanosaka Y, Arai Y, Komamura K, Miyatake K, Shigekawa M: A novel mechanism of myocyte degeneration involving the Ca^{2+} -permeable growth factor-regulated channel. *J Cell Biol*, 161(5): 957-967, 2003.
- 3) Muraki, K., Iwata, Y., Katanosaka, Y., Ito, T., Ohya, S., Shigekawa, M., Imaizumi, Y.: TRPV2 Is a Component of Osmotically Sensitive Cation Channels in Murine Aortic Myocytes. *Circ Res*, 93: 829-838, 2003.
- 4) Su X, Pang T, Wakabayashi S, Shigekawa M: Evidence for involvement of the putative first extracellular loop in differential volume-sensitivity of the Na^+/H^+ exchangers NHE1 and NHE2. *Biochemistry*, 42: 1086-1094, 2003.
- 5) Wakabayashi S, Hisamitsu T, Pang T, Shigekawa M: Kinetic dissection of two distinct proton binding sites in Na^+/H^+ exchangers by measurement of reverse mode reaction. *J Biol Chem*, 278(44): 43580-43585, 2003.
- 6) Wakabayashi S, Hisamitsu T, Pang T, Shigekawa M: Mutations of Arg440 and Gly455/Gly456 Oppositely Change pH-Sensing of Na^+/H^+ Exchanger NHE1. *J Biol Chem*, 278: 11828-11835, 2003.
- 7) Yamashita J, Kita S, Iwamoto T, Ogata M, Takaoka M, Tazawa N, Nisikawa M, Wakimoto K, Shigekawa M, Komuro I, Matsumura Y: Attenuation of ischemia/reperfusion-induced renal injury in mice deficient in $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger. *J Pharmacol Exp Ther*, 304(1): 284-293, 2003.

【著書】

- 1) Wakabayashi S, Pang T, Hisamitsu T, Shigekawa M: Two Fundamental Regulatory Factors of the Na^+/H^+ Exchangers; The Proton and CHP. *The Sodium-Hydrogen Exchange From Molecule to its Role in Disease* (Ed. by Karmazyn, M., Avkiran, M., Fliegel, L.), Kluwer Academic Publishers: 35-49, 2003.

研究業績 (和文)

【原著】

- 1) 岩田裕子, 片野坂友紀, 重川宗一: 伸展刺激と心筋症. *血管医学*, 4: 67-74, 2003.

- 2) 岩田裕子、片野坂友紀、重川宗一：ジストロフィン・サルコグリカンと心筋症．
Heart View , 7 : 190-195 , 2003 .

疫 学 部

(研究活動の概要)

疫学部は、循環器疾患予防を目指した研究・調査を行っています。

- 1) ゲノム疫学的手法に基づく、高血圧・心筋梗塞の素因遺伝子の探求
- 2) モデル動物を用いた高血圧の病態生理の解明
- 3) 心不全の病態生理の解明

(2 0 0 3 年の主な研究成果)

中鎖脂肪酸に対する A c y l C o A 合成酵素遺伝子群が、インスリン抵抗性に関与することを明らかにした。

ヘムオキシゲナーゼ 1 遺伝子のプロモーター領域の変異と女性高血圧の関連を明らかにした。

コネキシン 3 7 (内皮細胞のギャップ・ジャンクション) の 3 '-UTR の変異と心筋梗塞の関連を明らかにした。

アデノシンによる心肥大抑制作用、心不全の進行抑制作用をマウスにおいて証明した。さらにその作用が、アデノシンの A₁ 受容体を介することを各種の受容体欠損マウスを用いて明らかにした。

内皮細胞からのアデノシン産生には NO が重要な働きをしていることを明らかにした。NO はアデノシン産生酵素である 5'-nucleotidase の活性をあげることでより内皮からのアデノシンの産生を促すことを明らかにした。

ヒト催不整脈性右室心筋変性症 (A R V D) ときわめて類似した表現型を示すマウスを偶然発見し、その原因遺伝子の同定を行った。その結果 Lamr-1 という遺伝子のレトロポゾンが発現することにより右室変性を引き起こすことが示された。また、そのメカニズムにクロマチン構造の変化が関与することを明らかにした。レトロポゾンの発現が疾患に関与するという報告は世界で始めてであり新しい疾患概念と新たな心筋変性のメカニズムを提唱した。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Asano Y, Kim J, Ogai A, Takashima S, Shintani Y, Minamino T, Kitamura S, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M: A calcium channel blocker activates both ecto-5'-nucleotidase and NO synthase in HUVEC. *Biochem Biophys Res Commun*, 311: 625-628, 2003.
- 2) Benjafeld AV, Iwai N, Ishikawa K, Wang WYS, Morris BJ: Overweight, but not hypertension is associated with SAH polymorphisms in Caucasians with essential hypertension. *Hypertens Res*, 26: 591-595, 2003.
- 3) Iwai N, Mannami T, Tomoike H, Ono K, Iwanaga Y: An acyl-CoA synthetase gene family in chromosome 16p12 may contribute to multiple risk factors. *Hypertension*, 41: 1041-1046, 2003.
- 4) Iwanaga Y, Mannami T, Goto Y, Nonogi H, Iwai N: Association analyses between polymorphisms in the GJA4 gene cluster and myocardial infarction in Japanese. *Thromb Haemostat*, 90: 1226-1227, 2003.
- 5) Liao Y, Takashima S, Asano Y, Asakura M, Ogai A, Shintani Y, Minamino T, Asanuma H, Sanada S, Kim J, Ogita H, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M: Activation of adenosine A1 receptor attenuates cardiac hypertrophy and prevents heart failure in murine left ventricular pressure-overload model. *Circ Res*, 93: 759-766, 2003.
- 6) Ono K, Mannami T, Tomoike H, Ogihara T, Yasui N, Iwai N: Lack of association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and hypertension in Japanese. *Hypertens Res*, 26: 131-134, 2003.
- 7) Ono K, Mannami T, Iwai N: Association of a promoter variant of the heme oxygenase-1 gene with hypertension in women. *J Hypertens*, 21: 1497-1503, 2003.
- 8) Ono K, Iwanaga Y, Mannami T, Kokubo Y, Tomoike H, Komamura K, Shioji K, Yasui N, Tago N, Iwai N: Epidemiological evidence of an association between SLC6A2 gene polymorphism and hypertension. *Hypertens Res*, 26: 685-689, 2003.
- 9) Sanada S, Node K, Minamino T, Takashima S, Ogai A, Asanuma H, Ogita H, Liao Y, Asakura M, Kim J, Hori M, Kitakaze M: Long-acting Ca²⁺ blockers prevent myocardial remodeling induced by chronic NO inhibition in rats. *Hypertension*, 41: 963-967, 2003.

循環動態機能部

(研究活動の概要)

循環動態機能部における研究の基本理念は、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とその治療応用です。生体システムは統合された状態ほど複雑になり、要素還元的な枠組みでは評価し得ない重要な特性が生じます。たとえば、生命維持に必須の血圧は、心臓だけでも血管系だけでも存在せず、両者が統合されて初めて生じます。循環器系は自律神経系による調節も受けており、決して各システムを切り離して循環動態を理解することはできません。要素還元的な枠組みに対して相補的な役割を果たす統合的な枠組みは、生命科学の推進に不可欠な研究理念です。

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ありませんでした。そこで私たちは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とメカニズムの解明を行っています。私たちの研究グループは特殊な電子装置の設計制作、高度なソフトウェア開発の基盤技術を有しており、特殊な実験装置は全てグループ内で制作しています。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特徴を生かして、臨床的な必要性・緊急性を考慮しながら研究課題を設定しています。

主要な研究課題は以下のとおりです。

- 1) 心臓・血管系の力学の研究
- 2) 循環器系の神経性・体液性の制御機構の解明
- 3) 循環バイオニック医学
- 4) 高精度心臓シミュレータの開発
- 5) 致死性心室性不整脈の発生機序の解明
- 6) 心疾患患者の運動負荷試験・運動時循環応答異常に関する研究
- 7) 急性心不全の自動最適治療をめざした研究
- 8) 小動物における循環動態・循環調節機構の評価法の開発
- 9) ナノテクノロジーによるバイオニック治療装置の開発
- 10) 新しい植込み型突然死防止装置の開発
- 11) 心筋症・心不全に対する増殖因子治療の研究
- 12) 心筋・骨格筋疾患発症の分子的機序の研究
- 13) 不整脈感受性遺伝子・抗不整脈薬反応性遺伝子多型の病態生理的意義の研究
- 14) 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
- 15) 呼気ガス並びに皮膚ガスを用いた疾患の非侵襲的検査法の確立

(2003年の主な研究成果)

ある一時点の血行動態から左右心室機能を統合的に表す心機能曲線を推定するこ

とに成功した。この心機能曲線と静脈還流平面を用いて、血行動態の推移を正確に予測する方法を開発した。

交感神経終末におけるノルエピネフリン再吸収の阻害によって、動脈圧反射による血圧調節能が低下するとともに心拍数調節が遅延することを明らかにした。

血圧入力振幅の違いに対する交感神経活動の応答から、動脈圧反射の中樞機能が線形微分要素と非線形S字曲線要素によって統合的に説明できることを示した。

自律神経による心拍数調節に関して、心臓交感神経活動亢進時の神経由来のノルエピネフリンは、迷走神経に対して接合部前抑制作用が無いことを示した。

筋機械受容器からの求心性入力が動脈圧反射の中樞機能を変化させて昇圧反応を引き起こすことを明らかにした。このような筋機械受容器反射による動脈圧反射の修飾は、運動中の代謝性血管拡張に拮抗して血圧維持に貢献すると考えられた。

高炭酸ガス負荷によって動脈圧反射の中樞機能が変化し、交感神経活動と血圧の上昇を引き起こすことを明らかにした。

積極的な血圧入力の有無に関わらず、末梢血管を収縮させる筋交感神経活動は心臓や腎臓を支配する交感神経活動とほぼ同様の活動を示すことを明らかにした。

起立負荷では静水圧変化によって体液が下方移動するが、動脈圧反射中樞弓が同じ入力圧に対する交感神経活動を増加させて、血圧低下を防ぐことを示した。

交感神経緊張が心筋活動電位持続時間を二相性に变化させること、同応答が受容体を介した応答であることを示した。これに対応して、心室受攻性も交感神経緊張直後に一過性に高まった後、低下し、再び上昇する二相性の变化を示した。

循環器疾患の病態解明及び経神経的治療には自律神経活動の長期記録が必要である。そこで、自律神経系に対する神経再生型電極の開発を行い、迷走神経の誘発活動電位記録及び交感神経の自発活動電位記録に成功した。

ラット急性心筋梗塞モデルに対する頸部迷走神経を用いたバイオニック治療が、遮断薬の治療効果と等価かどうかを比較した結果、バイオニック治療は遮断薬単独よりも心臓リモデリングの抑制効果が大きいことを明らかにした。

ラット急性心筋梗塞モデルに対する頸部迷走神経を用いたバイオニック治療において、横隔膜下で迷走神経を除神経する実験を行い、腹部を支配する迷走神経は心筋梗塞後の急性期生命予後にあまり関与していないことを明らかにした。

ラット急性心筋梗塞モデルにおいて大動脈減圧神経を用いたバイオニック治療を行い、動脈圧反射求心路の刺激による交感神経活動の抑制及び迷走神経活動の賦活化で心筋梗塞急性期の予後が改善することを明らかにした。

不整脈発生中の左室機械現象を解析し、癒痕組織を中心とする解剖学的リエントリによる不整脈と安定した一つの渦巻き様興奮波による不整脈はともに単形性心室頻拍を示すが、心拍出量は前者で維持され後方で維持されないことを再現した。

電気現象と機械現象を組み込んだ心房筋モデルを用いて、心房細動中の電気機械現象のシミュレーションを行った結果、渦巻き様興奮波リエントリの核付近では発生張力が小さく、心筋は伸展されていることが示唆された。

動脈灌流左室心筋切片を用いて、潜在性QT延長モデルを作製し、薬剤性QT延長及びtorsade de pointes (TdP)発生の細胞学的成因とイオン機序を解明した。

空間分解能に優れた光マッピング法を用いて、Brugada症候群モデルにおける心

室細動発生過程を可視化することに世界で初めて成功し、右室心外膜における活動電位の不均一性の増大が心室細動発生に関係することを示した。

急性心筋梗塞患者の運動時換気亢進には、中枢の二酸化炭素感受性亢進が関与しており、運動療法はこの感受性亢進を低下させることで運動時換気亢進を改善させる可能性があることを明らかにした。

心不全患者では漸増運動負荷に対する酸素摂取量の増加率が低い、この現象は従来考えられてきたように呼吸循環応答の遅れでは説明できず、エネルギー代謝そのものの変化に基づくことを明らかにした。

重症心不全患者に特徴的な周期性呼吸について、周波数解析による新たな定量評価法を開発し、従来に比べてより高い精度の予後推定が可能となった。

健常人の呼吸化学調節系の運動時換気決定機構を中枢制御部と末梢被制御部に分けて定量的に解析する枠組みを実証し、運動時に見られる換気亢進が中枢制御部と末梢被制御部の両者の変化によって生じることを明らかにした。

ニューラルネットを用いた予測適応制御型の薬物投与システムを作成し、心筋梗塞急性期の循環動態を薬物治療で自動的に管理できるシステムの枠組みを開発し、動物実験においてシステムの評価を行った。

心室機能を覚醒・無拘束状態のラットで計測可能な、遠隔測定コンダクタンス・カテーテル・システムを開発し、心室機能の評価に成功した。

急性心筋梗塞後心不全に対する植込みバイオニック機器を試作した。

オーバードライブ・ペーシングによって、心室細動中の興奮波を局所的に制御し、現行の除細動法に比べて非常に少ないエネルギーで除細動を行う方法の可能性について理論的解析を行った。

心電図トリガによる反復刺激によって、ペーシング刺激閾値以下の通電によって心室細動を短時間に停止する、従来の直流通電法に替わる新しい低エネルギー除細動法の理論的解析を行った。

増殖因子による心筋量・心収縮性増加、運動耐容能、神経体液性因子等の改善が認められた。

ステロイド筋炎・心肥大モデルにおいて、DNA マイクロアレイ解析により、骨格筋における蛋白融解遺伝子発現が、心筋における胎児化遺伝子発現に先行すること、及び高血圧治療による心肥大抑制の可能性を明らかにした。

心筋症自然発症モデル及び筋ジストロフィー患者において新規蛋白 GRC が骨格筋細胞膜上に発現して Ca^{2+} 流入異常と筋崩壊をきたしていること、及び当該遺伝子が拡張型心筋症原因遺伝子の一候補であることを明らかにした。

健常人でも広く認められている心筋トロポニン T 遺伝子の一多型が、心肥大傾向をもたらす得ること、心肥大予防の端緒となりうることを明らかにした。

世界で最も処方量の多いとされる抗不整脈薬アミオダロンの、抗凝固薬ワルファリンや強心薬ジギタリスとの薬物相互作用の時間的因子を人で明らかにした。

抗不整脈薬アミオダロンをはじめとする心室性不整脈治療薬の代謝酵素 CYP3A5、UGT1A、代謝活性制御に関与する核内受容体 CAR、トランスポーター類である MDR1、SLC6A2 の新規一塩基多型及びハプロタイプをヒトゲノム上で明らかにした。

○脳梗塞患者および脳梗塞実験モデルにおいて、脳循環の維持における末梢血中血

管血球系幹細胞の重要性を明らかにし、治療法の確立に向けた知見を得た。

健康成人並びに疾患患者のボランティアにおいて呼気ガス微量成分を分析し、2種の疾患において呼気成分と血液成分の間で極めてよく相関する化合物を見出した。

試料表面から発生するガスの超高感度分析システムおよび方法を開発し、皮膚ガスにおいても微量ガス成分が多数見出されることを発見した。これにより呼気と皮膚ガスによる統合的生体ガス分析システムの開発を開始した。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, Hidaka I, Tatewaki T, Sunagawa K: Transmural heterogeneity of the action potential configuration in the feline left ventricle. *Circ J*, 67: 449-454, 2003.
- 2) Akiyama T, Yamazaki T, Mori H, Sunagawa K: Inhibition of cholinesterase elicits muscarinic receptor-mediated synaptic transmission in the rat adrenal medulla. *Auton Neurosci*, 107: 65-73, 2003.
- 3) Fujita H, Yasuda S, Nagai R, Saeki Y, Sunagawa K, Sugi H: Myosin light chain isoforms modify force-generating ability of cardiac myosin by changing the kinetics of actin-myosin interaction. *Cardiovasc Res*, 60: 580-588, 2003.
- 4) Ikeda S, Kurose K, Ozawa S, Sai K, Hasegawa R, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H., Nakajima T, Matsumoto K, Saito H, Goto Y, Kimura H, Katoh M, Sugai K, Minami N, Shirao K, Tamura T, Yamamoto N, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Saito Y, and Sawada J, : Twenty-six novel single nucleotide polymorphisms and their frequencies of the NR1I3 (CAR) gene in a Japanese population. *Drug Metabol Pharmacokin*, 18: 413-418, 2003.
- 5) Iwata Y, Katanosaka Y, Arai Y, Komamura K, Miyatake K, Shigekawa M: A novel mechanism of myocyte degeneration involving the Ca²⁺-permeable growthfactor-regulated channel. *J Cell Biol*, 161: 957-67, 2003.
- 6) Kamiya A, Michikami D, Fu Q, Iwase S, Hayano J, Kawada T, Mano T, Sunagawa K: Pathophysiology of orthostatic hypotension after bed rest: paradoxical sympathetic withdrawal. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 285: H1158-1167, 2003.
- 7) Kamiya A, Michikami D, Hayano J, Sunagawa K: Heat stress modifies human baroreflex function independently of heat-induced hypovolemia. *Jpn J Physiol*, 53: 215-222, 2003.
- 8) Kamiya A, Michikami D, Iwase S, Hayano J, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K: Alpha-adrenergic vascular responsiveness to sympathetic nerve activity is intact after head-down bed rest in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 286: R151-R157, 2004. Epub 2003 Sep 04.
- 9) Kamiya A, Michikami D, Shiozawa T, Iwase S, Hayano J, Kawada T, Sunagawa K, Mano T: Bed rest attenuates sympathetic and pressor responses to isometric exercise in antigravity leg muscles in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 286:

R844-R850, 2004. Epub 2003 Dec 30.

- 10) Kashihara K, Kawada T, Yanagiya Y, Uemura K, Inagaki M, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K: Bezold-Jarisch reflex attenuates dynamic gain of baroreflex neural arc. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 285: H883-H840, 2003.
- 11) Kashihara K, Takahashi Y, Chatani K, Kawada T, Zheng C, Li M, Sugimachi M, Sunagawa K: Intravenous angiotensin II does not affect dynamic baroreflex characteristics of the neural or peripheral arc. *Jpn J Physiol*, 53: 135-143, 2003.
- 12) Kawada T, Uemura K, Kashihara K, Jin Y, Li M, Zheng C, Sugimachi M, Sunagawa K: Uniformity in dynamic baroreflex regulation of left and right cardiac sympathetic nerve activities. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 284: R1506-R1512, 2003.
- 13) Kawada T, Yanagiya Y, Uemura K, Miyamoto T, Zheng C, Li M, Sugimachi M, Sunagawa K: Input-size dependence of the baroreflex neural arc transfer characteristics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 284: H404-H415, 2003.
- 14) Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, Mori H, Sunagawa K: Effects of ketamine on exocytotic and non-exocytotic noradrenaline release. *Neurochem Int*, 42: 261-267, 2003.
- 15) Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, Mori H, Sunagawa K: Effects of moderate hypothermia on norepinephrine release evoked by ouabain, tyramine and cyanide. *J Cardiovasc Pharmacol*, 41: S111-S114, 2003.
- 16) Komamura K, Shirotani-Ikejima H, Tatsumi R, Tsujita-Kuroda Y, Kitakaze M, Miyatake K, Sunagawa K, Miyata T: Differential gene expression in the rat skeletal and heart muscle in glucocorticoid-induced myopathy: analysis by microarray. *Cardiovasc Drugs Ther*, 17: 303-310, 2003.
- 17) Li M, Zheng C, Sato T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K: Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation*, 109: 120-124, 2004. Epub 2003 Dec 08.
- 18) Matsumoto K, Ueno K, Nakabayasi T, Komamura K, Kamakura S and Miyatake K: Amiodarone interaction time-differences with warfarin and digoxin. *J Pharm Technol*, 19: 83-90, 2003.
- 19) Michikami D, Kamiya A, Fu Q, Iwase S, Mano T, Sunagawa K: Attenuated thermoregulatory sweating and cutaneous vasodilation after 14-day bed rest in humans.

J Appl Physiol, 96: 107-114, 2004. Epub 2003 Aug 29.

- 20) Miyamoto T, Kawada T, Takaki H, Inagaki M, Yanagiya Y, Jin Y, Sugimachi M, Sunagawa K: High plasma norepinephrine attenuates the dynamic heart rate response to vagal stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 284: H2412-H2418, 2003.
- 21) Ono K, Iwanaga Y, Mannami T, Kokubo Y, Tomoike H, Komamura K, Shioji K, Yasui N, Tago N, Iwai N: Epidemiological evidence of an association between SLC6A2 gene polymorphism and hypertension. *Hypertens Res*, 26: 685-9, 2003.
- 22) 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. *Int J Cardiol*, 87: 237-244, 2003.
- 23) Saeki M, Saito Y, Jinno H, Sai K, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Ozawa S, Sawada J: Three Novel Single Nucleotide Polymorphisms in UGT1A9. *Drug Metabol Pharmacokin*, 18: 146-149, 2003.
- 24) Saeki M, Saito Y, Jinno H, Tohkin M, Kurose K, Kaniwa N, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Ozawa S, Sawada J: Comprehensive UGT1A1 genotyping in a Japanese population by pyrosequencing. *Clin Chem*, 49: 1182-5, 2003.
- 25) Saeki M, Saito Y, Nakamura T, Murayama N, Kim SR, Ozawa S, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Nakajima T, Saito H, Kitamura Y, Kamatani N, Sawada J: Single nucleotide polymorphisms and haplotype frequencies of CYP3A5 in a Japanese population. *Hum Mutat*, 21: 653, 2003.
- 26) Sai K, Kaniwa N, Itoda M, Saito Y, Hasegawa R, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Kitamura Y, Kamatani N, Ozawa S, Sawada J: Haplotype analysis of ABCB1/MDR1 blocks in a Japanese population reveals genotype-dependent renal clearance of irinotecan. *Pharmacogenetics*, 13: 741-757, 2003.
- 27) Sakuragi S, Takagi S, Suzuki S, Sakamaki F, Takaki H, Aihara N, Yasumura Y, Goto Y: Patients with large myocardial infarction gain a greater improvement in exercise capacity after exercise training than those with small to medium infarction. *Clin Cardiol*, 26: 280-286, 2003.
- 28) Sato T, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sugimachi M, Sunagawa K: Dynamics of

sympathetic baroreflex control of arterial pressure in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 285: R262-R270, 2003.

- 29) Shimizu W, Noda T, Takaki H, Kurita T, Nagaya N, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Sunagawa K, Echigo S, Nakamura K, Ohe T, Towbin JA, Napolitano C, Priori SG: Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long-QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 41: 633-642, 2003.
- 30) Shiozawa T, Iwase S, Hayano J, Kawada T, Sunagawa K, Mano T: Bed rest attenuates sympathetic and pressor responses to isometric exercise in antigravity leg muscles in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 286: R844-R850, 2004. Epub 2003 Dec 30.
- 31) Taguchi A, Ohtani M, Soma T, Watanabe M, Kinoshita N: Therapeutic angiogenesis by autologous bone-marrow transplantation in a general hospital setting. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 25: 276-8, 2003.
- 32) Takauchi Y, Yamazaki T, Akiyama T, Sunagawa K: NG-nitro-L-arginine methyl ester-induced norepinephrine release from cardiac sympathetic nerve endings in anesthetized cats. *Neurosci Lett*, 353: 205-208, 2003.
- 33) Tatewaki T, Inagaki M, Kawada T, Shishido T, Yanagiya Y, Takaki H, Sato T, Sugimachi M, Sunagawa K: Biphasic response of action potential duration to sudden sympathetic stimulation in anesthetized cats. *Circ J*, 67: 876-880, 2003.
- 34) Tomita T, Takaki H, Hara Y, Sakamaki F, Satoh T, Takagi S, Yasumura Y, Aihara N, Goto Y, Sunagawa K: Attenuation of hypercapnic carbon dioxide chemosensitivity after postinfarction exercise training: possible contribution to the improvement in exercise hyperventilation. *Heart*, 89: 404-410, 2003.
- 35) Toyofuku M, Takaki H, Sugimachi M, Kawada T, Goto Y, Sunagawa K: Reduced oxygen uptake increase to work rate increment ($\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$) is predictable by VO_2 response to constant work rate exercise in patients with chronic heart failure. *Eur J Appl Physiol*, 90: 76-82, 2003.
- 36) Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Miyamoto T, Sugimachi M, Sunagawa K: Muscle mechanoreflex induces the pressor response by resetting the arterial baroreflex neural arc. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 286: H1382-H1388, 2004. Epub 2003 Nov 20.

【著書】

- 1) Sato T, Diedrich A, Sunagawa K: Bionic Baroreflex. Primer on the autonomic nervous system Second Edition (Robertson D et al.) Elsevier Science: In press, 2003.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 神谷厚範，杉町勝，砂川賢二：ナノテクノロジー - 医療 - 21世紀の医療革命 - .
からだの科学，231：2-6，2003．
- 2) 川田徹，宮本忠吉，砂川賢二：自律神経による心拍調節のシステム解析と逆問題．循環制御，24：220-225，2003．
- 3) 櫻木悟，高木修一，鈴木祥司，坂巻文雄，相原直彦，安村良男，高木洋，後藤葉一：急性心筋梗塞症回復期心臓リハビリテーションにおける血中 PAI-1 値の改善とその機序．心臓リハビリテーション，8：165-170，2003．
- 4) 鈴木祥司，後藤葉一，加藤理，小池朗，大宮一人，安達仁，安村良男，高木洋：慢性心不全患者に対する運動療法．本邦における多施設共同調査，8：22-25，2003．

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

(2003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い、体内完全埋め込みシステムの動物実験に成功した世界で3つ目のシステムとなった。

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 Coating®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。

トランスレーショナルリサーチの一環として開発した空気圧駆動式補助人工心臓のための小型駆動装置の開発を行った。試験的臨床応用を開始するとともに、厚生労働省からの製造承認を得るための申請書を提出し、製品化に一步近づいた。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Homma A, Tatsumi E, Taenaka Y, Nishinaka T, Tsukiya T, Takewa Y, Kakuta Y, Takano H, Koshiji K, Fukui Y, Tsuchimoto K, Tsukahara K: Long-term in vivo testing of the totally implantable artificial heart system with newly energy converter at National Cardiovascular Center. 2003 Summer Bioengineering Conference, 675-676, 2003.
- 2) HS Lee, Tsukiya T, Homma A, Taenaka Y, Tatsumi E, Takano H: Closing behavior of the mechanical heart valve in a total artificial heart. *J Artif Organs*, 6:37-41, 2003.
- 3) Lee HS, Tsukiya T, Homma A, Taenaka Y, Tatsumi E, Takano H: Measurement of the closing behavior of the Bjork-shiley monoreaflet mechanical heart valve with an eletrohydraulic total artificial heart. *Artificial Organs*, 27: 744-748, 2003.
- 4) Lee HS, Tsukiya T, Homma A, Taenaka Y, Tatsumi E, Takano H: The closing behavior of the mechanical heart valve in a totally artificial heart. *Proceedings of the 2003 Summer Bioengineering Conference*, 67-68, 2003.
- 5) Mizuno T, Nishinaka T, Ohnishi H, Tatsumi E, Tsukiya T, Oshikawa M, Shioya K, Takewa Y, Homma A, Takano H, Kitamura S, Taenaka Y: The roles of vascular smooth muscle cells in the aortic wall thinness under prolonged continous flow left heart bypass. *Artificial Organs*, 27: 882-886, 2003.
- 6) Ohgoe Y, Takada S, Hirakuri K, Tsuchimoto K, Homma A, Miyamatsu T, Saitou T, Friedvacher G, Tatsumi E, Taenaka Y, Fukui Y: Investigating the functionality of diamond-like carbon films on an artificial heart Diaphragm. *ASAIO Journal* 2003, 49: 701-707, 2003.
- 7) Tatsumi E, Taenaka Y, Homma A, Nishinaka T, Takewa Y, Tsukiya T, Ohnishi H, Oshikawa M, Shirakawa Y, Kakuta Y, Shioya K, Katagiri N, Mizuno T, Kamimura T, Takano H, Tsukahara K, Tsuchimoto K, Wakui H, Yamaguchi H: The National Cardiovascular Center electrohydraulic total artificial heart and ventricular assist device systems: Current status of development. *ASAIO Journal* 2003, 49: 243-249, 2003.
- 8) Tatsumi E, Nishinaka T, Taenaka Y, Katagiri N, Ohnishi H, Takewa Y, Homma A, Tsukiya T, Kakuta Y, Shioya K, Oshikawa M, Shirakawa Y, Mizuno T, Kamimura T, Naito H, Takano H, Sato M, Kashiwabara S, Tanaka H, Sakai K, Matsuda T: Over two months heparinless venoarterial bypass in goat with a newly developed cardiopulmonary support system treated with novel antithorombogenic material. *Proceedings of the 2003 Summer Bioengineering Conference*, 671-672, 2003.

- 9) Tsukiya T, Tatsumi E, Nishinaka T, Takewa Y, Katagiri N, Oshikawa M, Mizuno T, Shioya K, Taenaka Y, Takano H, Sakai K, Kawase K, Ito K, Konishi Y: Development of the integrated heart lung assist device for next-generation extracorporeal membrane oxygenation. Proceedings of the 2003 Summer Bioengineering Conference, 489-490, 2003.
- 10) Tsukiya T, Tatsumi E, Nishinaka T, Katagiri N, Takewa Y, Ohnishi H, Oshikawa M, Shioya K, Mizuno T, Taenaka Y, Takano H, Kitamura S: Design progress of the ultracompact integrated heart lung assist device-Part 1:Effect of vaned diffusers on gas-transfer performances. Artificial Organs, 27: 907-913, 2003.
- 11) Tsukiya T, Tatsumi E, Nishinaka T, Katagiri N, Takewa Y, Ohnishi H, Oshikawa M, Mizuno T, Taenaka Y, Takano H, Kitamura S: Design progress of the ultracompact integrated heart lung assist device-Part 2:Optimization of the diffuser vane profile. Artificial Organs, 27: 914-919, 2003.

研究業績（和文）

【原 著】

- 1) 押川満雄，片桐伸将，妙中義之，武輪能明，西中知博，巽 英介，大西裕幸，塩谷恭子，福田敏秀，本間章彦，築谷朋典，高野久輝，舟久保昭夫，福井康裕：外部灌流型人工肺のポートレイアウトの差に対する CFD(Computational Fluid Dynamics)および動物実験による性能比較による検討 .膜型肺 ,26:38-43 ,2003 .
- 2) 片桐伸将，舟久保昭夫，築谷朋典，巽 英介，西中知博，武輪能明，妙中義之，福井康裕，高野久輝：外部灌流中空系膜型人工肺の酸素・炭酸ガス移動現象の数値流体解析による検討 . 膜型肺 ，26：30-37，2003 .
- 3) 片桐伸将，舟久保昭夫，築谷朋典，巽 英介，妙中義之，西中知博，武輪能明，本間章彦，福井康裕，高野久輝，北村惣一郎：中空系膜型人工肺内の血液 - ガス層連立数値流体解析による酸素・炭酸ガス移動に関する検討 . 生体医工学，41：297，2003 .
- 4) 高野久輝，巽 英介，武輪能明：現代医療の最前線 - 人工臓器とメディカル・エンジニアリングの進歩 - 人工肺開発の現状と将来 .最新医学 ,58:1341-1349，2003 .
- 5) 水野敏秀，巽 英介，根本 泰，中山泰秀，北村惣一郎，高野久輝，妙中義之:埋め込み型人工心臓システム使用時における感染防御に有用な新規被覆材の検討 . 生体医工学，41：304，2003 .

- 6) 西中知博，妙中義之，巽 英介，北村惣一郎：補助人工心臓装着患者の安全性と QOL の向上を目指した携帯型小型駆動装置モバート NCVC の開発．循環器病研究の進歩，24：43-49，2003．
- 7) 本間章彦，和久井秀樹，虫鹿貞彦，巽 英介，西中知博，大西裕幸，武輪能明，築谷朋典，妙中義之，高野久輝，北村惣一郎，鈴木 晃，土本勝也，塚原金二：空気駆動方式補助人工心臓装着患者の QOL 向上を目的とした携帯型駆動を内の開発．生体医工学，41：557，2003．
- 8) 李 桓成，築谷朋典，本間章彦，上村匡敬，巽 英介，妙中義之，高野久輝，北村惣一郎：埋め込み型全置換人工心臓における機械弁でのキャピテーション発生の評価．生体医工学，41：567，2003．

【総 説】

- 1) 巽 英介：未来型人工肺開発の現況と展望．膜型肺，26：52-58，2003．
- 2) 本間章彦：国立循環器病センター研究所．人工臓器，32：264-269，2003．

再生医療部

(研究活動の概要)

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。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 MHC 遺伝子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、各種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) 組織移植、異種移植に関する研究
- 2) 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
- 3) アドレノメデュリンの血管新生、心筋アポトーシス抑制に関する研究
- 4) 異種移植の免疫寛容導入に関する研究

(2003年の主な研究成果)

ミニブタ心臓弁、血管、及び気管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、レシピエント自己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脱細胞化手法によって、ブタ内在性レトロウイルスも除去した安全な生来スキャフォールドが得られた。同種大動脈置換術によって、その有効性を確認した。

前臨床試験でアドレノメデュリンは心筋梗塞サイズを半分に縮小することを証明すると共にアドレノメデュリンは骨髄幹細胞のアポトーシス抑制、血管への分化を促すことで血管再生効果を増強させることを明らかにした。

倫理委員会承認のもと難治性心疾患患者を対象に間葉系幹細胞移植による心筋、血管再生療法に関する臨床研究を開始した。

好中球活性化抑制による臓器移植時虚血再灌流傷害、体外循環に伴う全身性炎症症候群や急性肺傷害の軽減効果を明らかにした。

ミニブタ SLA class I, II 遺伝子の簡易解析法を開発すると共に人為的に SLA 遺伝子を選択固定したミニブタ家系を樹立した。

国際共同作業としての臓器移植後の慢性拒絶反応に対するモニタリング解析と至適免疫抑制剤の選択に関し検討を行った。

(2 0 0 3 年の知的財産申請・取得状況)

- 1) Rosenberg L, Fujisato T. Device for cell implantation. US Patent Application 20030167054. 2003 年 2 月 27 日.
- 2) 藤里俊哉、岸田晶夫、北村惣一郎．生体組織への細胞注入方法および装置．特許出願 2003-191778．2003 年 7 月 4 日．
- 3) 藤里俊哉、小越拓郎、菅 裕介、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎．立体表面への均一な細胞播種装置及び方法．特許出願 2003-294766．2003 年 8 月 19 日．
- 4) 藤里俊哉、岸田晶夫、舩本誠一、中谷武嗣、北村惣一郎．超高静水圧印加による移植用生体組織の処理方法．PCT/JP03/11529．2003 年 12 月 19 日．

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Ando A, Kawata H, Shigenari A, Anzai T, Ota M, Katsuyama Y, Sada M, Goto R, Takeshima S, Aida Y, Iwanaga T, Fujimura N, Suzuki Y, Gojobori T, Inoko H : Genetic polymorphism of the swine major histocompatibility complex (SLA) class I genes, SLA-1, -2 and -3. *Immunogenetics* 55: 583-593, 2003
- 2) Enomoto M, Nagaya N, Uematsu M, Okumura H, Nakagawa E, Ono F, Hosoda H, Oya H, Kojima M, Kanmatsuse K, Kangawa K: Cardiovascular and hormonal effects of subcutaneous administration of ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in healthy humans. *Clin Sci (Lond)*, 105: 431-435, 2003.
- 3) Fischer S, De Perrot M, Liu M, MacLean AA, Cardella JA, Imai Y, Suga M, Keshavjee S. Interleukin 10 gene transfection of donor lungs ameliorates posttransplant cell death by a switch from cellular necrosis to apoptosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 126(4): 1174-80, 2003
- 4) Fukuhara S, Tomita S, Nakatani T, Yamashiro S, Morisaki T, Yutani C, Kitamura S: Direct cell-to-cell interaction of cardiomyocytes is a key for bone marrow stromal cells to go into cardiac lineage in vitro. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 125:1470-1480, 2003
- 5) Kotooka N, Nagaya N, Tanaka R: Pulmonary artery sarcoma. *Heart*, 89: 1388, 2003.
- 6) Nagaya N, Kangawa K, Kanda M, Uematsu M, Horio T, Fukuyama N, Hino J, Harada-Shiba M, Okumura H, Tabata Y, Mochizuki N, Chiba Y, Nishioka K, Miyatake K, Asahara T, Hara H, Mori H: Hybrid cell-gene therapy for pulmonary hypertension based on phagocytosing action of endothelial progenitor cells. *Circulation*, 108: 889-95, 2003.
- 7) Nagaya N, Miyatake K, Kyotani S, Nishikimi T, Nakanishi N, Kangawa K: Pulmonary vasodilator response to adrenomedullin in patients with pulmonary hypertension. *Hypertens Res*, 26: S141-S146, 2003.
- 8) Nagaya N, Sasaki N, Ando M, Ogino H, Sakamaki F, Kyotani S, Nakanishi N: Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*, 123: 338-343, 2003.
- 9) Nagaya N, Okumura H, Uematsu M, Shimizu W, Ono F, Shirai M, Mori H, Miyatake K, Kangawa K: Repeated inhalation of adrenomedullin ameliorates pulmonary hypertension and survival in monocrotaline rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 285: H2125-H2131, 2003.

- 10) Ono F, Nagaya N, Kyotani S, Oya H, Nakanishi N, Miyatake K: Hemodynamic and hormonal effects of beraprost sodium, an orally active prostacyclin analogue, in patients with secondary precapillary pulmonary hypertension. *Circ J*, 67: 375-378, 2003.
- 11) Ono F, Nagaya N, Okumura H, Shimizu Y, Kyotani S, Nakanishi N, Miyatake K: Effect of orally active prostacyclin analogue on survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension without major vessel obstruction. *Chest*, 123: 1583-1588, 2003.
- 12) Okumura H, Nagaya N, Kangawa K: Adrenomedullin infusion during ischemia/reperfusion attenuates left ventricular remodeling and myocardial fibrosis in rats. *Hypertens Res*, 26: S99-104, 2003.
- 13) Sakamaki F, Kyotani S, Nagaya N, Sato N, Oya H, Nakanishi N: Increase in thrombomodulin concentrations after pulmonary thromboendarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*, 124: 1305-1311, 2003.
- 14) Shimizu Y, Nagaya N, Teranishi Y, Imazu M, Yamamoto H, Shokawa T, Kangawa K, Kohno N, Yoshizumi M: Ghrelin improves endothelial dysfunction through growth hormone-independent mechanisms in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 310: 830-835, 2003.
- 15) Shimizu Y, Nagaya N, Isobe T, Imazu M, Okumura H, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Kohno N: Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res*, 9: 774-778, 2003.
- 16) Shimizu W, Noda T, Takaki H, Kurita T, Nagaya N, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Sunagawa K, Echigo S, Nakamura K, Ohe T, Towbin JA, Napolitano C, Priori SG: Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long-QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 41: 633-642, 2003.
- 17) Shimizu Y, Uematsu M, Nagaya N, Yamagishi M, Yamamoto H, Miyatake K, Imazu M, Kohno N: Myocardial velocity gradient reflects the severity of myocardial damage regardless of the presence or absence of mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr*, 16: 246-253, 2003.
- 18) Shirai M, Pearson JT, Shimouchi A, Nagaya N, Tsuchimochi H, Ninomiya I, Mori H: Changes in functional and histological distributions of nitric oxide synthase caused by chronic hypoxia in rat small pulmonary arteries. *Br J Pharmacol*, 139: 899-910, 2003.

- 19) Sugimoto T, Sada M, Miyamoto T, Yao H : Genetic analysis on HLA loci Japanese patients with abdominal aortic aneurysm. *Eur J Endovasc Surg.* 26: 215-218, 2003
- 20) Watanabe K, Nishikimi T, Takamuro M, Yasuda K, Ishikawa Y, Tanabe S, Yamada O, Nagaya N, Matsuoka H, Kangawa K, Echigo S: Two Molecular Forms of Adrenomedullin in Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol*, 24: 559-565, 2003.
- 21) Yamagishi M, Ito K, Tsutsui H, Miyazaki S, Goto Y, Nagaya N, Sumiyoshi T, Fukami K, Haze K, Kitakaze M, Nonogi H, Tomoike H: Lesion severity and hypercholesterolemia determine long-term prognosis of vasospastic angina treated with calcium channel antagonists. *Circ J*, 67: 1029-1035, 2003.
- 22) Yau T, Tomita S, Weisel RD, Jia ZQ, Tumiati LC, Mickle DA, Li RK. Beneficial effect of autologous cell transplantation on infarcted heart function: comparison between bone marrow stromal cells and heart cells. *Ann Thorac Surg.* 75(1): 169-76, 2003

【総説】

- 1) Nagaya N, Kangawa K: Ghrelin improves left ventricular dysfunction and cardiac cachexia in heart failure. *Curr Opin Pharmacol*, 3: 146-151, 2003.
- 2) Nagaya N, Kangawa K: Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of chronic heart failure. *Regul Pept*, 114: 71-77, 2003.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 大谷秀雄，永谷憲歳，京谷晋吾，中西宣文：経口 PGI₂ 製剤の長期使経験．*Therapeutic Research* , 24 : 1840-1841 , 2003 .
- 2) 菅 理晴，森田理一郎，金子公一，許 俊鋭，外科的に皮下移植された Lewis 肺癌の増大および肺転移にシメチジンが及ぼす影響．*日本呼吸器学会雑誌* . 41(9) : 626-30 . 2003
- 3) 中谷武嗣、富田伸司、藤里俊哉．心臓および心臓弁における組織工学・再生医療技術の応用．*Ischemic Heart Disease Frontier* . 4: 88, 2003.
- 4) 藤里俊哉、北村惣一郎．生物組織スキャフォールドを用いたテーラーメイド心臓弁．*循環器病研究の進歩*. 24(1): 65, 2003.

【総説】

- 1) 富田伸司，中谷武嗣：心筋細胞との共培養による骨髄細胞の心筋分化．*日本再生医療学会誌* , 2 (1) : 65-9 , 2003

- 2) 富田伸司, 中谷武嗣:細胞療法による心筋再生を目指した心不全治療法の開発 . 循環器専門医 , 11 (1): 43-47 , 2003
- 3) 富田伸司, 中谷武嗣: 骨髄由来外因性および内因性幹細胞による心筋分化 . 最新医学 , 58 (3): 641-6 , 2003
- 4) 永谷憲歳 , 寒川賢治 : グレリンによる新たな心不全治療 . 治療 , 85 : 544-547 , 2003 .
- 5) 永谷憲歳 , 寒川賢治 : 循環器系におけるグレリンの意義 . BIO CLINICA , 18 : 515-519 , 2003 .
- 6) 永谷憲歳 : 原発性肺高血圧症に対する治療 . 血栓と循環 , 11 : 392-395 , 2003.
- 7) 永谷憲歳 : 再生医療 . 血栓と循環 , 11 : 350-357 , 2003.
- 8) 永谷憲歳 , 寒川賢治 : グレリンの心不全治療への臨床応用 . ホルモンと臨床 , 55 : 823-827 , 2003 .

【著書】

- 1) 永谷憲歳 寒川賢治:グレリンと心不全 Heart View ,メジカルビュー社:7:172-175 , 2003 .

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) レーザドップラ法による微小循環動態のバイオメカニクス的研究
- 7) 光コヒーレンス断層法による脳微小血管及び神経組織の3次元解析
- 8) 生体血管や人工血管、内皮細胞のバイオメカニクスの研究

(2003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。特に遺伝子送達用材料として応用の可能性があることを明らかにした。

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。

微小血管における血流速度及び血管内圧を高精度に計測することによって、血流パルスが血圧パルスに対して45度先行することを実証し、微小循環系においては剪断応力の変化が圧力変化より先に伝播することを示した。

近赤外光を用いた光コヒーレンス断層システムを開発し、ラット脳皮質における微小血管と神経組織の3次元構築や血流分布及びこれらの神経活動に伴う変化の解析を進めた結果、脳賦活に伴う反応性充血が皮質表面100ミクロン以内の浅い領域で起こっていること、また血流からのドップラ信号を解析することによって軟膜細動脈内の血流速度分布とその拍動変化が測定可能なことを示した。

ポリウレタンをエレクトロスピニング法によりチューブにして作製した小口径人工血管の力学特性の巻き取り速度、溶剤の量等に対する依存性を検討した。その結果セグメント化ポリウレタンに対してテトラヒドロフラン(THF)とジメチルフォルムアミド(DMF)の混合比を変えた溶剤を使用し、他の条件を同じにして、作製した人工血管ではTHFの比が大きい物ほどコンプライアンスが大きくなった。またDMFを加えず、巻き取り速度を150rpmとした場合と3400rpmとした場合では、150rpmとした方がコンプライアンスが大きかった。

(2003年の知的財産申請・取得状況)

- 1) 人工血管、発明者：中山泰秀、林 美智子、高見沢計一、植田初江、出願日：平成15年2月28日、出願番号：特願2003-052512
- 2) スtent、発明者：中山泰秀、西 正吾、根本 泰、出願日：平成15年4月14日、出願番号：特願2003-109168
- 3) スtentの製造方法、発明者：中山泰秀、西 正吾、根本 泰、出願日：平成15年4月14日、出願番号：特願2003-109169
- 4) スtentの製造方法、発明者：中山泰秀、西 正吾、根本 泰、出願日：平成15年4月14日、出願番号：特願2003-109167
- 5) ベクター、中山泰秀、長石 誠、斯波真理子、出願日：平成15年4月18日、出願番号：特願2003-114541
- 6) スtentの製造方法及びスtent、岡本吉弘、中山泰秀、西 正吾、出願日：平成15年6月16日、出願番号：特願2003-169510
- 7) 核酸複合体及びその製造方法、中山泰秀、大高 敦、根本 泰、出願日：平成15年7月4日、出願番号：特願2003-192140
- 8) スtent、中山泰秀、西 正吾、根本 泰、出願日：平成15年7月24日、出願番号：特願2003-201201
- 9) スtent、中山泰秀、西 正吾、出願日：平成15年7月25日、出願番号：特願2003-201836
- 10) スtent、中山泰秀、西 正吾、根本 泰、出願日：平成15年8月15日、特願番号：2003-286901
- 11) 光硬化性生体吸収材料、中山敦好、中山泰秀、西村 学、鎌田なぎさ、大高 敦、

- 川田 徹、砂川賢二、出願日：平成 15 年 11 月 7 日、特願 2003-379012
- 12) 立体表面への均一な細胞播種装置及び方法, 藤里俊哉、小越拓郎、菅 祐介、岸田晶夫、中谷武嗣、北村惣一郎 出願日 平成 15 年 8 月 19 日 特願 2003-294766
 - 13) 反応性の生分解性共重合ポリエステル, 岸田晶夫、古園 勉 出願日 平成 15 年 10 月 8 日 特願 2003-348965
 - 14) 生体組織への細胞注入方法及び装置, 藤里俊哉、岸田晶夫、北村惣一郎, 出願日 平成 15 年 7 月 4 日 特願 2003-191778
 - 15) ハイドロキシアパタイト複合体およびその製造方法、ならびにそれを用いた医療用材料, 古園 勉、岸田晶夫、田中順三、松田 篤, 出願日 平成 15 年 4 月 25 日 特願 2003-122961

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Brodbeck WG, Voskerician G, Ziats NP, Nakayama Y, Matsuda T, Anderson JM, In vivo leukocyte cytokine mRNA responses to biomaterials are dependent on surface chemistry. *J Biomed Mater Res* 64A: 320-329, 2003
- 2) Furuzono T, Kishida A, Tanaka J, Nano-scaled hydroxyapatite/polymer composite I. Coating of sintered hydroxyapatite particles on poly(-methacryloxypropyl trimethoxysilane)-grafted silk fibroin fibers through chemical bonding. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 14: 1-5, 2003
- 3) Furuzono T, Wang P-L, Korematsu A, Miyazaki K, Oido-Mori M, Kowashi Y, Ohura K, Tanaka J, Kishida A, Physical and biological Evaluations of Sintered Hydroxyapatite/Silicone Composite with Covalent Bonding for a Percutaneous Implant Material. *J. Biomed. Mater. Res. Part B, Appl. Biomater.* 65B: 217-226, 2003
- 4) Korematsu A, Furuzono T, Kishida A, Synthesis of a novel block copolymer containing aromatic polyamide and fluoroethylene segments. *J Polym Sci Part A : Polym Chem*, 41: 2840-2845, 2003
- 5) Kuboki Y, Kikuchi M, Takita H, Yoshimoto R, Nakayama Y, Matsuda Y, Ikada Y, Laser-perforated membranous biomaterials induced pore size-dependent bone induction when used as a new carrier. *Connect Tissue Res* 44: 318-325, 2003
- 6) Li C, Sajiki T, Nakayama Y, Fukui M, Matsuda T, Novel visible-light-induced tissue adhesive composed of multiply strene-derivatized gelatin and poly(ethylene glycol) diacrylate. *J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater* 66B: 439-446, 2003
- 7) Matsuda A, Furuzono T, Walsh D, Kishida A, Tanaka J, Surface modification of a porous hydroxyapatite to promote bonded polymer coatings. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 14: 1-6, 2003
- 8) Matsusaki M, Kamezawa T, Shimozuru T, Kuratsu J, Kishida A, Akashi M, Novel Guglielmi Detachable Coils(GDCs) for the Treatment of Brain Aneurysms. In Vitro Study of Hydroxyapatite Coating on Pt Plate as GDCs Model. *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater.*, 66B: 429-438, 2003
- 9) Masuda T, Nakayama Y, Development of a water-soluble matrix metalloproteinase inhibitor as an intra-arterial infusion drug for prevention of restenosis after angioplasty. *J Med Chem* 46: 3497-3501, 2003

- 10) Matsuda T, Nagase J, Ghoda A, Hirano Y, Kidoaki S, Nakayama Y, Phosphorylcholine-endocapped oligomer and block co-oligomer and surface biological reactivity. *Biomaterials* 24: 4517-4527, 2003
- 11) Nakayama Y, Nishi S, Ueda-Ishibashi H, Matsuda T, Fabrication of micropored elastomeric film-covered stents and acute-phase performances. *J Biomed Mater Res* 64A: 52-61, 2003
- 12) Nakayama Y, Nishi S, Ishibashi-Ueda H, Fabrication of drug-eluting covered stents with micropores and differential coating of heparin and FK506. *Cardiovasc Rad Med* 4: 77-82, 2003
- 13) Nishi S, Nakayama Y, Ishibashi-Ueda H, Matsuda T, Embolization of experimental aneurysms using a heparin-loaded stent graft with micropores. *Cardiovasc Rad Med* 4: 29-33, 2003
- 14) Nishi S, Nakayama Y, Ueda-Ishibashi H, Matsuda T, Occlusion of experimental aneurysms with heparin-loaded, microporous stent grafts. *Neurosurgery* 53: 1397-1405, 2003
- 15) Nakayama Y, Matsuda T, Photo-control of the interaction between endothelial cells and photo-cation generatable water-soluble polymers. *J Control Release* 89: 213-224, 2003
- 16) Nakayama Y, Furumoto A, Kidoaki S, Matsuda T, Photocontrol of cell adhesion and proliferation by a photoinduced cationic polymer surface. *Photochem Photobiol* 77: 480-486, 2003
- 17) Sakuma S, Sudo R, Suzuki N, Kikuchi H, Takamori H, Sato T, Minamitake Y, Hayashi Y, Sugita O, Hiwatari K, Kishida A, Akashi M, Human Calcitonin delivered orally by means of nanoparticles composed of novel graft copolymers, *J Dispersion Sci Technol*, 24: 623-632, 2003.
- 18) Satomura Y, Seki J, Ooi Y, Seiyama A, Yanagida T: In vivo imaging of the rat brain microvasculature and nervous tissue with optical coherence tomography. *Microcirc Ann* 2003, 19: ed. by Asano M & Miura S, Nihon Igakukan, Tokyo, 105-106, 2003.
- 19) Serizawa T, Yamaguchi M, Kishida A, Akashi M, Alternating gene expression in fibroblasts adhering to multilayers of chitosan and dextran sulfate. *J. Biomed. Mater. Res.*, 67A: 1060-1063, 2003
- 20) Seiyama A, Seki J, Tanabe HC, Ooi Y, Satomura Y, Fujisaki H, Yanagida T: Regulation

of oxygen transport during brain activation: Stimulus-induced hemodynamic responses in human and animal cortices. *Dynamic Medicine* 2, 6, 2003.

- 21) Shimozuru T, Kamezawa T, Kuratsu J, N.Sakai, I.Nagata, A.Kishida, M.Akashi, M.Matsusaki, Hydroxyapatite and bFGF coating of detachable coils for endovascular occlusion of experimental aneurysm, *Interventional Neuroradiology*, 9, suppl.1, pp.29-33, 2003
- 22) Sonoda H, Takamizawa K, Nakayama Y, Yasui H, Matsuda T, Coaxial double-tubular compliant arterial graft prosthesis: time-dependent morphogenesis and compliance changes after implantation. *J Biomed Mater Res* 65A: 170-1781, 2003
- 23) Taka T, Ohta Y, Seki J, Giddings JC, Yamamoto J: Impaired flow-mediated vasodilation in vivo and reduced shear-induced platelet reactivity in vitro in response to nitric oxide in prothrombotic, stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 32: 184-189, 2002.
- 24) Yamamoto J, Taka T, Yamada K, Ijiri Y, Murakami M, Hirata Y, Naemura A, Hashimoto M, Yamashita T, Oiwa K, Seki J, Suganuma H, Inakuma T and Yoshida T: Tomatoes have natural anti-thrombotic effects. *Brit J Nutrition*, 90: 1031-1036, 2003.

【総説】

- 1) Kishida A, A site-specific polymeric drug carrier for renal disease treatment, *Trends in Pharmaceutical Science*, 24: 611-613, 2003

【著書】

- 1) A.Kishida, Novel techniques for cell-material interaction studies. *Recent Research Developments in Biomaterials*, Y.Ikada ed.. Research Signpost, Trivandrum, India, pp. 137-152, 2003.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 西 正吾、中山泰秀、植田初江、松田武久、高機能ステントグラフトによる実験的動脈瘤の閉塞-その有用性と展望-. *日本血管内治療学会誌* 4: 6-9, 2003

【総説】

- 1) 岸田晶夫、ESCA の測定法と接着、接着の技術、23 : 21-25, 2003.
- 2) 中山泰秀、人工血管、人工臓器 32: 207-210, 2003
- 3) 関淳二、里村泰光: 光コヒーレンス断層法 (OCT) による微小循環計測. *日本バ*

イオレオロジー学会誌, 17: 67-74, 2003.

【著書】

- 1) 岸田晶夫、細胞足場材料、再生医療ティッシュエンジニアリング & 生体材料最前線、田中順三、四宮謙一監修、日刊工業新聞社、東京、pp.104-110, 2003
- 2) 岸田晶夫、表面解析・改質の化学、X線光電子分光法 (XPS)、越智光一監修、日刊工業新聞社、東京、pp.14-23, 2003.
- 3) 古園 勉、岸田晶夫、田中順三、経皮デバイス、インテリジェント材料・技術の最新開発動向、インテリジェント材料・システムフォーラム編、CMC、東京、pp.149-155, 2003

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。さらにこれらの診断技術を駆使して、遺伝子治療をはじめとする再生医療と新規薬剤によ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。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ために体を動かすことのできる PET 検査システム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強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。当該研究部では、これらの情報を迅速に提供するための PET および MRI を利用した診断システムを構築している。今までに PET を使って測定することは可能であったが、1 時間以上を要した検査をおよそ 5 分間の検査のみで実施するための画像解析および処理システムを構築し、侵襲的な動静脈採血に基づく方法と一致することを確認した。カニクイザルにおける自家血血栓を用いて限りなく臨床に近い脳虚血モデルの構築にも成功し、脳虚血の急性期から慢性期に至るまでの病態と、治療法の有効性評価の系統的な調査を実施しており、今までよりも大きく飛躍した治療法開発環境が整えられている。
- 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。被験者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に成功した。体動をリアルタイムでモニターするための装置と補正アルゴリズム、さらに一連のプログラムの開発を行い、さらにコンピュータの並列処理システムに基づく高速化に成功した。
- 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。当該研究部で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する一方、汎用ソフトウェアパッケージ (QSPECT) の開発に成功した。

- 4) 虚血性疾患において血栓の形成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 (WHHL) 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た。
- 5) MRI を利用した脳組織血流量および酸素代謝量画像の定量化に関する研究を行っている。Gd 造影剤を用いた脳局所血流量の診断検査はすでに臨床利用されているが、PET などの核医学画像とは必ずしも一致していない。その原因と改善法について検討した結果、MRI 信号強度と造影剤濃度との間の関係が線形ではなく、これが主たる要因であることが明らかになった。この補正を行う解析プログラムを開発したところ、MRI 画像と PET 画像とはほぼよく一致していた。またプロトンの横緩和時間 (T_2^* および T_2) を同時に定量評価するための新しい撮シーケンスの開発を行い、この撮像により脳酸素摂取率と酸素代謝量の定量評価について検討している。
- 6) 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として、組織温度、組織酸素飽和度、およびキセノン分子の細胞膜透過移行速度定数が観察できることが確認された。脳虚血性疾患への応用に向けて撮像システムの整備を行っている。
- 7) ラットやマウスなどの小動物における血流および代謝、さらに神経受容体機能を、動物を限りなく傷つけることなく観察するためのマイクロ SPECT 装置の開発を行っている。ピンホールカメラの原理で、拡大率を大きくした SPECT 装置においては、従来視野の周辺で解像度および画像が歪む問題が致命的であった。この問題を、プロジェクションデータの数学的な完全性を保証する撮像軌道を見だし、さらにこのような軌道データに対して立体的に画像再構成するプログラムを開発したところ、歪みの問題は完全に解決できることを見いだした。すでにマウスの骨スキャンなどで数百ミクロン程度の解像度で鮮明な画像が得られることを確認しており、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装置設計を行っている。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。
- 8) 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 f MRI) 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 3 年の主な研究成果)

O-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 PET 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った。カニクイザルを用いた検討によって、酸素摂取率は動静脈較差法で計測した値に一致することを確認した。臨床診断のための検査環境も整備しつつある。迅速に一連の O15 標識化合物を製造するシステムの開発を行い、ほぼ性能評価が終了した。一方、中性子を発生しないサイクロトロンが実現できることを理論的および実験的に確認し、システム設計の最適化に着手した。

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 MRI 信号強度と造影剤濃度との非線形関係に由来することを確認した。これを補正する理論を構築し、この補正によって慢性期脳梗塞の症例において、PET に一致する血流量および血液量画像が得られることを確認した。さらに T2* と T2 を同時に測定する MRI シーケンスプログラムの開発に成功し、酸素摂取率および酸素代謝量の診断に応用する環境が整った。また T2 および 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、これを応用した水分量の絶対定量法の開発と評価を開始した。

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 200 ml の条件下で偏極度が 10% の純 Xe ガスを約 30 分間隔で繰り返し単離できることを確認した。カニクイザルおよび健常ボランティアにおいて脳および肺野からの信号検出に成功し、脳内酸素飽和度および温度計測の環境が整った。

(2 0 0 3 年の知的財産申請・取得状況)

- 1) 飯田秀博、太田稔宏、工藤博幸：2003年1月29日特許出願：単一光子エミッションコンピュータ断層撮影のための装置と方法

- 2) 飯田秀博、久富信之、太田稔宏：2003年10月23日特許出願：放射性薬剤のための放射線重量測定装置と濃度モニター統合装置
- 3) 飯田秀博、圓見純一郎、佐藤博司：2003年12月2日特許出願：磁気共鳴撮像法によるデータ収集方法及びプログラム

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Deloar H, Watabe H, Kudomi N, Kim KM, Aoi T, Iida H: Dependency of energy and spatial distributions of photons on edge of object in brain SPECT. *Ann Nucl Med*, 17:99-106, 2003.
- 2) Deloar H, Watabe H, Aoi T, Iida H: Evaluation of penetration and scattering components in conventional pinhole SPECT: phantom studies using Monte Carlo simulation. *Phys Med Biol*, 48:995-1008, 2003.
- 3) Fujita M, Ichinose M, van Dyck CH, Zoghbi SS, Tamagnan G, Mukhin AG, Bozkurt A, Seneca N, Tipre D, DeNucci C, Iida H, Vaupel B, Horti AG, Koren AO, Kimes AS, London KE, Seibyl JP, Baldwin RM, Innis RB: Quantification of nicotinic acetylcholine receptors in human brain using [123I]5-I-A-85380 SPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 30:1620-1629, 2003.
- 4) Hayashi T, Watabe H, Kudomi N, Kim KM, Enmi J, Hayashida K, Iida H: A theoretical model of oxygen delivery and metabolism for physiologic interpretation of quantitative cerebral blood flow and metabolic rate of oxygen. *J Cereb Blood Flow Metab*, 23:1314-1323, 2003.
- 5) Iida H, Hayashi T, Eberl S, Saji H: Quantification in SPECT cardiac imaging. *J Nucl Med*, 44:40-42, 2003.
- 6) Kim KM, Varrone A, Watabe H, Shidahara M, Fujita H, Innis RB, Iida H: Contribution of scatter and attenuation compensation to SPECT images of non-uniformly distributed brain activities. *J Nucl Med*, 44:512-519, 2003.
- 7) Kudomi N, Choi E, Yamamoto S, Watabe H, Kim KM, Shidahara M, Ogawa M, Teramoto N, Sakamoto E, Iida H: Development of a GSO detector assembly for a continuous blood sampling system. *IEEE Trans Nucl Sci*, 50:70-73, 2003.
- 8) Magata Y, Temma T, Iida H, Ogawa M, Mukai T, Iiida Y, Morimoto T, Konishi J, Saji H: Development of injectable O-15 oxygen and estimation of rat OEF. *J Cereb Blood Flow Metab*, 23:671-676, 2003.
- 9) Nishizawa S, Iida H, Tsuchida T, Ito H, Konishi J, Yonekura Y: Validation of the dual-table autoradiographic method to quantify two sequential rCBFs in a single SPECT session with N-isopropyl-[123I]p-iodoamphetamine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 30:943-950, 2003.

- 10) Nonaka Y, Hayashi T, Ohnishi T, Okabe T, Teramoto N, Ueno S, Watabe H, Matsuda H, Iida H, Ugawa Y: A coil for magnetic stimulation of the macaque monkey brain. *Suppl Clin Neurophysiol*, 56:75-80, 2003.
- 11) Sasabe T, Kobayashi M, Kondo Y, Onoe H, Matsubara S, Yamamoto S, Tsukada H, Onoe K, Watabe H, Iida H, Kogo M, Sano K, Hatanaka A, Sawada T, Watanabe Y: Activation of the anterior cingulate gyrus by green odor: A monkey positron emission tomography study. *Chem. Senses*, 28:565-572, 2003.
- 12) Sohlberg A, Ruotsalainen U, Watabe H, Iida H, Kuikka JT: Accelerated median root prior reconstruction for pinhole single-photon emission tomography (SPECT). *Phys Med Biol*, 48:1957-1969, 2003.
- 13) Tadamura E, Mamede M, Kubo S, Toyoda H, Yamamuro M, Iida H, Tamaki N, Nishimura K, Komeda M, Konishi J: The effect of nitroglycerin on myocardial blood flow in various segments characterized by rest-redistribution thallium SPECT. *J Nucl Med.*, 44:745-751, 2003.

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生理活性ペプチドや生理活性脂質につき、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、細胞生物学などの手法や遺伝子改変動物を用いて推進している。平成 11 年度から生体内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、ペプチド情報収集、表示法などの開発を進め、その全貌を明らかにしつつある。また、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に向け努力を続けた結果、ブタ脳よりカルシトニン受容体刺激ペプチド (CRSP) を発見することができた。CRSP は、アドレノメデュリン、カルシトニンなどと共に CGRP スーパーファミリーを形成し、その構造、薬理活性、生理機能などの解明に向けた研究を開始した。

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(PGI₂)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)、PGI₂合成酵素、TX合成酵素、PGE₂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、心血管系組織や細胞に多様且つ強力な生理活性を有し、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を誘導する。これらの生合成酵素や遺伝子の特性、PGI₂やTXA₂の核受容体との相互作用や新しい機能の解明、これらを用いた循環器病の遺伝子治療法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係を知るため、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、テーラーメイド予防法確立に向け日本人のリポ蛋白リパーゼ遺伝子変異の集積を拡大した。また、発症機序を検討するため、同遺伝子の改変動物作製も行っている。

具体的には以下のテーマの研究を行っている。

- 1) 生体内ペプチドの多角的データベース(ペプチドーム)の構築
- 2) CRSP など新規活性ペプチドの構造、活性、生理・病態生理機能の解明
- 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) PGI₂やTXA₂の新しい生理活性の探索ならびに情報伝達系の解明
- 5) PG合成系酵素の構造、遺伝子発現機構と生理的意義の解明
- 6) 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
- 7) PGI₂合成酵素遺伝子を用いた遺伝子治療法の開発
- 8) 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
- 9) 肝性トリグリセリドリパーゼ測定法の開発

(2003年の主な研究成果)

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、情報収集システムを確立し、ブタ及びマウス脳のペプチドについて解析を進め、10,000 ペプチドの検出と 700 ペプチドの構造を決定した。また、活性ペプチドの 2 次元クロマト上における溶出位置を測定し、活性情報との比較・検索が可能であることを示した。

腎尿管上皮細胞株の cAMP 産生を指標とする活性測定法を用いてブタ脳ペプチドの検索した結果、38 残基のアミノ酸からなる新規活性ペプチド、CRSP を発見した。本ペプチドは CGRP に類似するが CGRP 受容体に作用せず、カルシトニン受容体をカルシトニンより数百倍強く刺激するため、CRSP と命名した。更にブタ脳 cDNA ライブラリーの検索より、第 2、第 3 の CRSP を同定した。

アドレノメデュリンの産生、関連酵素の発現や受容体レベルは心肥大時に亢進し、心不全への移行を抑制することが示された。また、アドレノメデュリンには血管新生も含めた心筋梗塞などに対する保護、回復作用のあることが示唆された。

血管壁の肥厚や狭窄、虚血性腎症様病態を示す PGI₂ 合成酵素欠損マウスでは、細胞外マトリックスや炎症関連遺伝子の発現が大きく変動し、PGI₂ を過剰産生または RNAi 導入により抑制させたヒト血管内皮細胞では、マウスでは認められなかった抗炎症性遺伝子の発現が顕著に変動した。この抗炎症性遺伝子の発現変動には、PGI₂ の核内受容体 PPAR を介した情報伝達系の関与が示唆された。

膜結合型 PGE₂ 合成酵素(mPGES)は炎症性刺激や心血管障害においてに著しく誘導される。本酵素の遺伝子解析により、転写因子 Egr-1 が発現誘導に重要であることを明らかにしたが、潰瘍性大腸炎患者の炎症性粘膜においても過剰発現と Egr-1 の発現上昇が認められ、Egr-1 による本酵素の転写活性化が示唆された。

肝成長因子や血管内皮増殖因子の血管新生誘導効果は PGI₂ 合成酵素遺伝子の同時導入により大きく促進され、閉塞性動脈硬化症などの治療に本合成酵素遺伝子との併用の有効性が示唆された（大阪大学森下、金田両博士らとの共同研究）。

赤ワインに含まれるポリフェノール/レスベラトロールは COX-2 の発現や活性を阻害するが、核内受容体 PPAR 及び PPAR を選択的に活性化し、脳梗塞モデルマウスで脳保護効果を発揮することを発見した。

ナノメディシン研究において、プロスタグランジン産生酵素群の大腸菌による大量発現系の構築、発現蛋白質の精製法を確立し、構造解析研究を進めた。

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、PCR を行わない Ferrocenylnaphthalene diimide を用いた新たな遺伝子診断技術の開発を行った。

動脈硬化症の危険因子である高コレステロール血症は、優性の LDL-レセプター欠損以外に、常染色体性劣性例では ARH 遺伝子変異が原因であることが示された。バイオサイエンス部斯波室長と日本人初の ARH 遺伝子変異の同定に成功した。

血清リポ蛋白トリグリセリドを水解する肝性トリグリセリドリパーゼのサンドイッチ-EIA 測定法を確立し、安定測定のために抗原蛋白の保存法を確立した。

(2 0 0 3 年の知的財産申請・取得状況)

- ・南野直人、片渕剛：2003年5月28日PCT出願：cAMPの産生活性を有する新規ペプチド

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Abe M, Sata M, Nishimatsu H, Nagata D, Suzuki E, Terauchi Y, Kadowaki T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H, Hirata Y, Nagai R: Adrenomedullin augments collateral development in response to acute ischemia. *Biochem Biophys Res Commun*, 306: 10-15, 2003.
- 2) Han S, Inoue H, Flowers LC, Sidell N: Control of COX-2 gene expression through peroxisome proliferator-activated receptor γ in human cervical cancer cells. *Clin Cancer Res*, 9: 4627-4635, 2003.
- 3) Harada-Shiba M, Takagi A, Miyamoto Y, Tsushima M, Ikeda Y, Yokoyama S, Yamamoto A: Clinical features and genetic analysis of autosomal recessive hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 88: 2541-2547, 2003.
- 4) Hiraoka K, Koike H, Yamamoto S, Tomita N, Yokoyama C, Tanabe T, Aikou T, Ogihara T, Kaneda Y, Morishita R: Enhanced therapeutic angiogenesis by cotransfection of prostacyclin synthase gene or optimization of intramuscular injection of naked plasmid DNA. *Circulation*, 108: 2689-2696, 2003.
- 5) Huang WC, Chen JJ, Inoue H, Chen CC: Tyrosine phosphorylation of I-kappaB kinase alpha/beta by protein kinase C-dependent c-Src activation is involved in TNF-alpha-induced cyclooxygenase-2 expression. *J Immunol* 170: 4767-4775, 2003.
- 6) Inoue H, Jiang X, Katayama T, Osada S, Umesono K, Namura S: Brain protection by resveratrol and fenofibrate against stroke requires peroxisome proliferator-activated receptor α in mice. *Neurosci Lett*, 352: 203-206, 2003.
- 7) Katafuchi T, Kikumoto K, Hamano K, Kangawa K, Matsuo H, Minamino N: Calcitonin receptor-stimulating peptide, a new member of the calcitonin gene-related peptide family: Its isolation from porcine brain, structure, tissue distribution and biological activity. *J Biol Chem*, 278: 12046-12054, 2003.
- 8) Katafuchi T, Hamano K, Kikumoto K, Minamino N: Identification of second and third calcitonin receptor-stimulating peptides in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun*, 308: 445-451, 2003.
- 9) Kikumoto K, Katafuchi T, Minamino N: Specificity of porcine calcitonin receptor and calcitonin receptor-like receptor in the presence of receptor-activity-modifying proteins. *Hypertens Res*, 26: S15-S23, 2003.

- 10) Koike H, Morishita R, Iguchi S, Aoki M, Matsumoto K, Nakamura T, Yokoyama C, Tanabe T, Ogihara T, Kaneda Y: Enhanced angiogenesis and improvement of neuropathy by cotransfection of human hepatocyte growth factor and prostacyclin synthase gene. *FASEB J*, 17: 779-781, 2003.
- 11) Kojima F, Naraba H, Sasaki Y, Beppu M, Aoki H, Kawai S: Prostaglandin E2 is an enhancer of interleukin-1beta-induced expression of membrane-associated prostaglandin E synthase in rheumatoid synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum*, 48: 2819-2828, 2003.
- 12) Minamino N, Tanaka J, Kuwahara H, Kihara T, Satomi Y, Matsubae M, Takao T: Determination of endogenous peptides in the porcine brain: Possible construction of Peptidome, a fact database for endogenous peptides. *J Chromatogr B*, 792: 33-48, 2003.
- 13) Nie M, Pang L, Inoue H, Knox AJ: Transcriptional regulation of cyclooxygenase 2 by bradykinin and interleukin-1beta in human airway smooth muscle cells: involvement of different promoter elements, transcription factors, and histone h4 acetylation. *Mol Cell Biol*. 24: 9233-44, 2003.
- 14) Nishikimi T, Tadokoro K, Mori Y, Wang X, Akimoto K, Yoshihara F, Minamino N, Kangawa K, Matsuoka H: Ventricular adrenomedullin system in the transition from LVH to heart failure in rats. *Hypertension*, 41: 512-518, 2003.
- 15) Nishikimi T, Yoshihara F, Horinaka S, Kobayashi N, Mori Y, Tadokoro K, Akimoto K, Minamino N, Kangawa K, Matsuoka H: Chronic administration of adrenomedullin attenuates the transition from left ventricular hypertrophy to heart failure in rats. *Hypertension*, 42: 1034-1041, 2003.
- 16) Nojima T, Yamashita K, Takagi A, Takagi M, Ikeda Y, Kondo H, Takenaka S: Direct detection of single nucleotide polymorphism (SNP) with genomic DNA by the ferrocenylnaphthalene diimide-based electrochemical hybridization assay (FND-EHA). *Anal Sci*, 19: 79-83, 2003.
- 17) Taba Y, Miyagi M, Miwa Y, Inoue H, Takahashi-Yanaga F, Morimoto S, Sasaguri, T: 15-Deoxy-D12,14-prostaglandin J2 and laminar shear stress stabilize c-IAP1 in vascular endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 285: H38-H46, 2003.
- 18) Yokota C, Inoue H, Kuge, Y, Abumiya T, Tagaya M, Hasegawa Y, Ejima N, Tamaki, N, Minematsu K: Cyclooxygenase-2 expression associated with spreading depression in a primate model. *J Cereb Blood Flow Metab*, 23: 395-398, 2003.
- 19) Yokota C, Kuge Y, Inoue H, Tagaya M, Kito G, Susumu T, Tamaki N, Minematsu K:

Post-ischemic cyclooxygenase-2 expression is regulated by the extent of cerebral blood flow reduction in non-human primates. *Neurosci Lett*, 341: 37-40, 2003.

- 20) Wang X, Nishikimi T, Akimoto K, Tadokoro K, Mori Y, Minamino N: Upregulation of ligand, receptor system, and amidating activity of adrenomedullin in left ventricular hypertrophy of severely hypertensive rats: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretic. *J Hypertens*, 21: 1171-1181, 2003.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 井上裕康：核内受容体 PPAR を介する誘導型シクロオキシゲナーゼの発現調節に関する研究．*ビタミン* 77, 449-458 (2003)
- 2) 西村 誠，岩永武敏，大軽靖彦，高木敦子，池田康行：ヒトヘパリン静注後血漿中の肝性トリグリセリドリパーゼの抗原活性の長期保存における安定性の検討．*薬学雑誌*，127：587-591，2003．

【総説】

- 1) 磯山（田中）純子，桑原大幹，木原孝洋，南野直人：生体内ペプチドのファクトデータベース「ペプチドーム」と蛋白質代謝のメタボローム．*炎症と免疫*，11：657-664，2003．
- 2) 南野直人，木原孝洋，磯山（田中）純子，桑原大幹：ペプチドーム，生体内ペプチドのファクトデータベース：その解析法と応用．*循環器病研究の進歩*，24：50-58，2003．
- 3) 南野直人：ペプチドーム．*医学のあゆみ*，206：924-925，2003．
- 4) 南野直人：ペプチドーム解析．*ファルマシア*，39：1157-1162，2003．
- 5) 横山知永子：COX2 遺伝子多型．*炎症と免疫*，11：724-729，2003．

【著書】

- 1) 池田康行，高木敦子：HTGL (Hepatic Triglyceride lipase) .*高脂血症ナビゲーター*，山田信博，石橋 俊，代田浩之編，メディカルレビュー社：120-121，2003．
- 2) 桑原大幹，木原孝洋，田中純子，南野直人：ペプチドーム解析．*ポストゲノム・マススペクトロメトリー（生化学者のための生体高分子解析）*，丹羽利充編，化学同人：191-200，2003．
- 3) 波多江利久，田辺忠：基礎分野 C．機能的老化・循環器系・血小板凝集，*長寿*

科学事典，祖父江逸郎監修，医学書院：143-144，2003。

循環器形態部

(研究活動の概要)

循環器形態部には、心筋微細構造研究室 血管・血管床構造研究室 微細構造研究室の3つの研究室があります。いずれも細胞・臓器の病態での変化を捉える研究だけではなく、その分子メカニズムを時間的・空間的に研究することで病気の発症メカニズムを明らかにしようとしています。特に、新生・再生血管構築について細胞 - 細胞接着による細胞間の情報伝達の相互作用を検討して、再生・新生の促進や抑制を制御可能にすることを旨とした治療の開発を行っています。また、血管収縮のメカニズムや心筋収縮のメカニズムを分子レベルでイメージングすることで、収縮調節作用にかかわる標的分子を明らかにして、高血圧や心臓の収縮不全の治療につながる研究も行っています。具体的には以下のテーマの研究を行っています。

- 1) ephrin-Eph 受容体系による細胞の運動制御
- 2) アンジオポエチンによる血管透過性の調節メカニズムの解明
- 3) ずり応力で誘導される分子の同定
- 4) 新生・再生血管に動員される骨髄細胞の同定と細胞治療
- 5) ミオシン収縮メカニズムの解明
- 6) 低分子量 GTP 結合蛋白質の活性化の可視化による血管内皮細胞の運動制御機構の解明
- 7) 細胞間接着分子 PECAM-1, VE-cadherin, JAM 分子による細胞内情報伝達系制御機構の解明

(2003年の主な研究成果)

血管平滑筋の収縮を調節する低分子量 GTP 結合蛋白質 Rho 活性化因子 Vsm-RhoGEF を同定し、その活性化メカニズムを解明した。

血管内皮細胞接着分子 PECAM-1 の細胞内ドメインのリン酸化キナーゼ Fer をどうしていた。この Fer チロシンキナーゼは通常微小管に局在するが細胞接着とともに細胞間接着部位に移動して PECAM-1 のリン酸化に貢献することを明らかにした。

細胞 - 細胞間の接着はアンジオポエチンにより強固にあるが、細胞間接着分子の細胞内ドメインのリン酸化で透過性が亢進することがわかった。

ミオシンの力発生には ATP の水解にともなうミオシン頭部の構造変化が重要であることを証明した。

(2003年の知的財産申請・取得状況)

- 1) 望月直樹：2003年10月4日特許出願中：分光装置
{ 発明者：国立循環器病センター 望月直樹 日本ローパー社との共同開発 }：発
明の名称（顕微イメージング・マルチ分光・時間分解装置）}

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Endo A, Fukuhara S, Masuda M, Ohmori T, Mochizuki N: Selective inhibition of vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2) identifies a central role for VEGFR-2 in human aortic endothelial cell responses to VEGF. *J. Receptor Signal Transduction*. 23: 239-254, 2003
- 2) Kogata N, Masuda M, Kmaioka Y, Yamagishi A, Endo A, Okada M, Mochizuki N: Identification of Fer tyrosine kinase localized on microtubules as a platelet and endothelial cell adhesion molecule-1 phosphorylating kinase in vascular endothelial cells. *Mol. Biol. Cell* 14: 3553-3564, 2003
- 3) Ogita H, Kunimoto S, Kamioka Y, Sawa H, Masuda M, Mochizuki N: EphA4-mediated Rho activation via Vsm-RhoGEF expressed specifically in vascular smooth muscle cells. *Circ. Res.* 93:23-31, 2003
- 4) Yoshizaki H, Ohba Y, Kurokawa K, Itoh R, Nakamura T, Mochizuki N, Nagashima K, Matsuda M: Activity of Rho-family GTPases during cell division as visualized with FRET-based probes. *J. Cell Biol.* 162: 223-232, 2003

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 福原茂朋、望月直樹：ナノバイオイメージングによる情報伝達・細胞骨格の研究。循環器病研究の進歩, 24: 59-64, 2003.
- 2) 増田道隆. ずり応力センサー分子としての PECAM-1. *血管医学* 4:259-266, 2003.
- 3) 望月直樹：シグナル分子の活性化を細胞内で診る. *Heart View* 7: 15-21, 2003.
- 4) 望月直樹：green fluorescent protein (GFP)と改変型 GFP を用いた FRET. *Heart View* 7: 68-69, 2003.

【著書】

- 1) 望月直樹：FRET 法. 新遺伝子工学ハンドブック, 村松正實・山本 雅 編 羊土社:238-242, 2003

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関連遺伝子の探索と病態解明
- 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) 自然発症疾患モデル動物を用いた分子医学的研究
- 5) バイオプシーサンプルを用いた疾患遺伝子発現プロファイリング
- 6) 循環器疾患モデル動物の作製とその解析
- 7) ARH 遺伝子の機能解析
- 8) ナノ粒子を用いた遺伝子導入

(2003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。2003年度には遺伝子改変により、それまで不可能であった心筋細胞としての細胞系譜をトレース可能なマーカーを有する胚幹細胞株を樹立し、心筋分化の分子機構解明研究への有用性を示すとともに、レチノイン酸の心筋分化に対する影響についての解析を行った。また、細胞膜に存在する受容体 ErbB4 とそのリガンドである Heregulin が心筋分化に影響を与える因子・経路であることを明らかにした。さらに、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。

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、一塩基多型 (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を明らかにし、連鎖不平衡などの特徴の理解を進めて疾患感受性遺伝子の解明を進め

ている。すでに多く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、疾患との関連が複数見いだされ、感受性遺伝子同定にむけて研究を推進している。

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複数樹立した。その解析により、心血管系を始め種々の病態と遺伝子の関係について検討を進めている。とくに、アデニンヌクレオチド代謝と腎機能の変化や代謝異常状態との深いつながりが次第に明らかになりつつある。

生命の恒常性維持に必須なシステムには、未知のものが多数存在すると思われる。興味深い症状を遺伝的に呈する動物モデルを研究材料に用い、その分子病態の解明を通じ、新たなシステムバイオロジーの建設を目指している。心筋症ハムスターは、遺伝性心筋症のモデル動物として知られ、その共通な原因遺伝子が β -サルコグリカンであることを先に証明した。さらに、肥大型心筋症の系統から分離され、より重症な拡張型の系統に存在する修飾遺伝子の探索を試みた。拡張型では、見かけに反して心肥大関連遺伝子の発現は亢進しており、また有為な TUNEL 反応あるいはゲノム DNA のラダーは認めなかった。これらのことから、拡張型心筋症ハムスターの修飾病態としては、代償性心肥大機構の破綻あるいはアポトーシスの亢進は否定的であると考えられた。

ヒトにおける遺伝子の働きや薬物の反応は、動物実験からのアナロジーだけでは理解できないことがある。よって、分子病態あるいは薬物の標的遺伝子の解析には、ヒトの臨床サンプルを用いた研究が極めて重要である。そこで、バイオプシーサンプルからの RNA 抽出、cDNA 合成、そして標的遺伝子の発現解析に至る効率的なシステムを開発した。病院心臓内科部門と共同し、心不全の患者に対する ブロッカー療法の前後における遺伝子発現パターンと臨床的心機能との相関関係を様々な観点から行なっている。2003 年度は、心筋のカルシウム代謝に関する重要な遺伝子群の解析を行なった。その結果、低下していた SERCA の遺伝子発現量は ブロッカー療法により回復し、これは ejection fraction の改善と相関することを見出した。このことから、不全心に対する ブロッカーの標的遺伝子の一つとして、SERCA が重要であることが示された。今後は、研究対象を心筋のみでなく血管病変にも拡大したい。

遺伝子改変動物を用いた解析を通して、循環器疾患の解明を進めている。遺伝子改変により疾患モデル動物を作製する場合、循環器系は個体発生の初期に形成される器官であるため、循環器の機能障害は胎生致死となることが多い。そのため成体における機能解析ができず問題となっている。これを回避する為に CRE リコンビナーゼを用いた循環器系における条件付遺伝子改変システムの構築を進めている。2003 年度は、条件付遺伝子改変システムの有用性を調べるため心臓の発生に必要なホメオボックス遺伝子を Cre リコンビナーゼのターゲットになるように改変した胚性幹細胞よりキメラマウスを作製した。

1992 年に世界で初めて Autosomal Recessive Hypercholesterolemia (ARH) の家系を報告した。この家系の遺伝子解析により、ARH 遺伝子の異常部位を同定した。ARH 遺伝子は、LDL 受容体蛋白質に結合するアダプター蛋白質 (ARH 蛋白) をコードし

ているが、その機能はわかっていない。そこで、ARH ノックアウトマウスを作製し、その病態を解析することにより、ARH 蛋白質の機能を探っている。

安全性が高く将来臨床応用可能であることを念頭に、ブロック重合体と DNA とで形成されるナノ粒子をベクターとした新しい遺伝子導入技術の開発を行っている。ナノ粒子はほとんど電荷を持たず、ヌクレアーゼ耐性であり、ポリマーと DNA のチャージ比率、ポリマーの重合度などより、血中で安定であり、*in vitro* および *in vivo* で遺伝子導入が可能である条件を見い出した。現在、ナノ粒子の内核に SS 結合を導入した架橋ミセルの遺伝子導入ベクターとしての評価を行っている。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Fukuhara S, Tomita S, Yamashiro S, Morisaki T, Yutani C, Kitamura S, Nakatani T: Direct cell-cell interaction of cardiomyocytes is key for bone marrow stromal cells to go into cardiac lineage in vitro. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 125: 1470-1480, 2003.
- 2) Harada-Shiba M, Takagi A, Miyamoto Y, Tsushima M, Ikeda Y, Yokoyama S, Yamamoto A: Clinical features and genetic analysis of autosomal recessive hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Met*, 88: 2541-2547, 2003.
- 3) Hidaka K, Lee JK, Kim HS, Ihm CH, Iio A, Ogawa M, Nishikawa SI, Kodama I, Morisaki T: Chamber-specific differentiation of Nkx2.5-positive cardiac precursor cells from murine embryonic stem cells. *FASEB J*, 17: 740-742, 2003.
- 4) Ito T, Chiku S, Inoue E, Tomita M, Morisaki T, Morisaki H, Kamatani N: Estimation of haplotype frequencies, linkage-disequilibrium measures, and combination of haplotype copies in each pool by use of pooled DNA data. *Am J Hum Genet*, 72: 384-398, 2003.
- 5) Iwao M, Morisaki H, Morisaki T: Single-nucleotide polymorphism g.1548G>A (E469K) in human ICAM-1 gene affects mRNA splicing pattern and TPA-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 317: 729-735, 2004.
- 6) Iwata Y, Katanosaka Y, Arai Y, Komamura K, Miyatake K, Shigekawa M. A novel mechanism of myocyte degeneration involving the Ca²⁺-permeable growth factor-regulated channel. *J Cell Biol*, 161: 957-967 2003.
- 7) Kim HS, Hidaka K, Morisaki T: Expression of ErbB receptors in ES cell-derived cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 309: 241-246, 2003.
- 8) Komamura K, Iwai N, Kokame K, Yasumura Y, Kim J, Yamagishi M, Morisaki T, Kimura A, Tomoike H, Kitakaze M, Kiyatake K: The role of a common TNNT polymorphism in cardiac hypertrophy. *J Hum Genet*, 49: 129-133, 2004.
- 9) Kuwahara K, Saito Y, Takano M, Arai Y, Yasuno S, Nakagawa Y, Takahashi N, Adachi Y, Takemura G, Horie M, Miyamoto Y, Morisaki T, Kuratomi S, Noma A, Fujiwara H, Yoshimasa Y, Kinoshita H, Kawakami R, Kishimoto I, Nakanishi M, Usami S, Saito Y, Harada M, Nakao K: NRSF regulates the fetal cardiac gene program and maintains normal cardiac structure and function. *EMBO J*, 22: 6310-6321, 2003.
- 10) Morisaki H, Nakanishi N, Kyotani S, Takashima A, Tomoike H, Morisaki T: BMPR2 mutations found in Japanese patients with familial and sporadic primary pulmonary

hypertension. Hum Mut (in press)

- 11) Nagaya N, Kangawa K, Kanda M, Uematsu M, Horio T, Fukuyama N, Hino J, Harada-Shiba M, Okumura H, Tabata Y, Mochizuki N, Chiba Y, Nishioka K, Miyatake K, Asahara T, Hara H, Mori H. Hybrid cell-gene therapy for pulmonary hypertension based on phagocytosing action of endothelial progenitor cells. *Circulation*, 108: 889-895, 2003.
- 12) Saito M, Tada Y, Harada-Shiba M, Yamamoto A, Kusakabe N, Yokogawa M, Kodama H, Asada H, Miyagawa S. Homozygous familial hypercholesterolaemia: development of xanthogranuloma in a boy at puberty under long-term low-density lipoprotein apheresis and drug therapy. *Br J Dermatol*, 149: 1302-1303, 2003.
- 13) Sakamoto A.: Molecular pathogenesis of severe cardiomyopathy in TO-2 hamster. *Exp Clin Cardiol*, 8: 143-146, 2003.
- 14) Tomikura Y, Hisatome I, Tsuboi M, Yamawaki M, Shimoyama M, Yamamoto Y, Sasaki N, Ogino K, Igawa O, Shigemasa C, Ishiguro S, Ohgi S, Nanba E, Shiota G, Morisaki H, Morisaki T, Kitakaze M: Coordinate induction of AMP deaminase in human atrium with mitochondrial DNA deletion. *Biochem Biophys Res Commun*, 302: 372-376, 2003.
- 15) Toyama K, Morisaki H, Kitamura Y, Gross M, Tamura T, Nakahori Y, Vance JM, Speer M, Kamatani N, Morisaki T: Haplotype Analysis of Human AMPD1 Gene. Origin of Common Mutant Allele. *J Med Genet* (in press)
- 16) Yasumura Y, Takemura K, Sakamoto A, Kitakaze M, Miyatake K: Changes in myocardial gene expression associated with beta-blocker therapy in patients with chronic heart failure. *J Cardiac Failure*, 9: 469-74, 2003.

【総説】

- 1) Makino H, Harada-Shiba M: Long-term effect of low-density lipoprotein apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Therap Apher Dial*, 7: 397-401, 2003.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 斯波真理子:高分子ナノ微粒子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 *日本血栓止血学会誌*, 14: 507-510, 2003.
- 2) 日高京子, 森崎隆幸: 心不全と再生医療 - 心筋細胞再生の試み. *内科*, 91: 491-494, 2003.

- 3) 森崎隆幸：プリン代謝異常症の実験モデル .日本臨床，61，Suppl 1：482-486，2003.
- 4) 森崎隆幸，日高京子：ES細胞由来心筋細胞 . 最新医学，58：633-640，2003.
- 5) 森崎隆幸：ゲノム医療における倫理的側面 .現代医療，35：1694-1699，2003.
- 6) 森崎隆幸：胚性幹細胞を用いた心筋再生 . 医学のあゆみ，207：909-913，2003.

【著書】

- 1) 森崎隆幸：分子遺伝学的解析 . 重症心不全，北村惣一郎，宮武邦夫，由谷親夫編著，医学書院：87-91，2003.
- 2) 森崎隆幸：心筋リモデリング . 麻酔科医に必要な冠動脈疾患の知識，稲田英一編集，文光堂：256-257，2003.

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ます。当初は核磁気共鳴測定が中心でしたが、生体は複雑な系ですので、同時に他の測定も行い、相補的なデータを得る必要が生じました。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ました。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ましたが、これまでの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、十分な解析はできませんでした。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ました。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りました。これを心臓移植後の拒絶反応の進行の観察などに応用すると共に、光源の開発も行っています。また、生体核磁気共鳴法を用いて保存臓器のバイアビリティを評価しました。

(2003年の主な研究成果)

- 私達の開発した生体近赤外分光システムでは波長空間での連続スペクトルを得るため、光源には強度を犠牲にしてハロゲンランプを用いてきました。そのため、動物を開腹して測定居ておりました。しかし、最近、レーザーの波長可変技術が急速に進歩してきましたので、私達の目的に沿った波長可変レーザーを作製し、その動作の安定化を図りました。
- 私達の使用している検出器はダイオードアレイを用いた多チャンネル測定システムで、自走型であるため、波長可変レーザーとの同期が取り難く、これまでのテスト段階では手動で両者を動かしていましたが、本格実験に当たり、効率的で正確な同期が必要になりました。そのため両者を統合的に制御するシステムを開発しました。
- 私達の開発した波長可変レーザー内の YAG レーザー励起用のレーザーダイオードが長時間使用により、光量の減少や動作不安定を起こすようになりましたので、これを更新しました。
- 移植医療においては、摘出、保存、輸送等を行った後、移植直前時点での移植片の障害の程度を正確に評価して、生着の可否を予測することが必要です。生体核磁気共鳴(NMR)法は生体内エネルギー代謝を短時間に無侵襲測定することができ、この研究に適用できます。本研究では心停止したビーグル犬から摘出した温

阻血障害臓器を鈴木黒田の方法(二層法)で冷保存後、³¹P-NMR 測定を行った。スペクトル上のパラメーター値と生着率との相関を調べた結果、良い相関を示す指標とその閾値を決定することができました。

実験動物管理室

(研究活動の概要)

テ - 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底 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 60g 以上、雌 55g 以上)を用い、一側総頸動脈の結さつを実施した後、72 時間の時点で「D 正セ率」100%、動物数(母数)4 匹以上、かつ雌雄を含む、3 条件を満たす群より雌雄を選び繁殖に用いた。

(2003 年の主な研究成果)

(1) 1997 年 5 月 12 日から 2003 年 9 月 22 日までの約 6 年で、500 回の実験を行った。これを 50 回毎の 10 群に分け、各軍の世代、「D 正セ率」100%を示すペア - の数、雌雄の匹数等の推移を比較した。各群 50 回の内、繁殖の 3 条件を満たした率は、1 群から 7 群まで 70 ~ 80%の間で増減したが、8,9,10 群では 83,84,89%と増加した。世代では 11 世代(F 11)に達していた。

(2)「スナネズミのてんかん様発作と Willis 動脈輪」

スナネズミには、様々な刺激によりてんかん様の発作を示す個体が観られ、かなり以前に、スナネズミはてんかんの研究に有用であると記載されている。しかし、てんかんを起こすメカニズムは良く分かっていないと言われている。9 世代、10 世代に達した二組の繁殖群で、ケ - ジ交換の時に、全身を強直させて、尻込みをする様な発作が観られた。道半ばの系統繁殖で、明確な結論は下されないが、この系統においては、てんかん様発作の原因は、左右の脳動脈をつなぐ Willis 動脈輪の形成不全によるものでは無いと考えられた。

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 (ME) や医療情報・コンピュータインタフェースに関する研究を行っている。また、ネットワーク技術やコンピュータグラフィックス技術を活かした応用研究も行っている。

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高速大規模計算技術を駆使した不整脈の電気生理学的シミュレータ (ヴァーチャルハート) の開発と、それを用いた不整脈の機序解明の研究
- 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感性および除細動効果の研究
- 3) 心臓電気現象の効果的な可視化およびネットワークを介した研究成果の公開・共有化に関する研究
- 4) 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
- 5) MRI や SPECT からの拍動心自動抽出やレジストレーション・融合表示などの医用画像処理・多次元画像処理などの研究

(2003年の主な研究成果)

ヴァーチャルハートで用いる心臓形状を簡便にモデリングするために、複雑な3次元形状を手書きスケッチ風に作成・修正できるシステムを開発し、応答性の高い簡易シミュレータと組み合わせた。

除細動刺激において心尖部の心筋線維走向のねじれが与える影響を、バイドメインモデルを用いたコンピュータシミュレーションによって示した。

紙カルテの自由度の高さを活かした手書き電子カルテのコンピュータインタフェースが、日本産業デザイン振興会グッドデザイン賞 (新領域部門) を受賞し、未来を導く優れたデザインとして評価された。

SPECT 心筋血流3次元画像と冠動脈X線造影2次元画像のレジストレーション・融合表示を、人手による煩雑な操作を経ずに簡易に自動的に取得するシステム開発を行った。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Ashihara T, Namba T, Yao T, Ozawa T, Kawase A, Ikeda T, Nakazawa K, Ito M: Vortex Cordis as a Mechanism of Postshock Activation: Arrhythmia Induction Study using a Bidomain Model. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 14: 295-302, 2003.
- 2) Haraguchi R, Sugimoto N, Eiho S, Ishida Y: Three Dimensional Reconstruction of Coronary Arteries by Using Resitration and Texturemapping onto Epicardial Surface on Nuclear 3D Image. *Int J Image and Graphics*, 3: 567-587, 2003.
- 3) Kawase A, Ikeda T, Nakazawa K, Ashihara T, Namba T, Kubota T, Sugi K, Hirai H: Widening of Excitable Gap and Enlargement of the Core of Reentry During Atrial Fibrillation with a Pure Sodium Channel in Canine Atria. *Circulation*, 107: 905-910, 2003.
- 4) Ohwada S, Nielsen F, Nakazawa K, Igarashi T: A Sketching Interface for Modeling the Internal Structures of 3D Shapes. *Proceedings of 3rd International Symposium on Smart Graphics, Lecture Notes in Computer Science, Springer, Heidelberg, Germany.* 49-57, 2003.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 大和田茂, フランク・ニールセン, 中沢一雄, 五十嵐健夫: スケッチベースポリリウムモデル. *情報処理学会研究報告* 2003-C G-112, 36-40, 2003.
- 2) 難波経豊, 八尾武憲, 芦原貴司, 池田隆徳, 中沢一雄: 心臓不整脈おけるコンピュータシミュレーション. *シミュレーション*, 22: 166-173, 2003.

【総説】

- 1) 芦原貴司, 中沢一雄: 不整脈モデル. *分子血管病*, 4: 493-504, 2003.
- 2) 中沢一雄: スーパーコンピュータで捉える心臓不整脈現象. *BME*, 17: 70-72, 2003.
- 3) 中沢一雄, 鈴木亨: スーパーコンピュータによる不整脈現象の数値シミュレーション. *現代医療*, 35: 110-116, 2003.
- 4) 中沢一雄, 鈴木亨, 稲垣正司, 杉町勝: バーチャルハート: 仮想心臓による不整脈現象の解明. *画像ラボ*, 14: 38-43, 2003.
- 5) 中沢一雄, 原口亮: 仮想心臓による不整脈現象のシミュレーションと可視化.

最新医学, 58 : 1834-1841, 2003 .

- 6) 中沢一雄, 五十嵐健夫 : 電子カルテ普及に向けたペン入力インタフェース . 新医療, 30 : 74-77, 2003 .

【著書】

- 1) 中沢一雄, 芦原貴司, 鈴木亨, 八尾武憲, 難波経豊 : 臓器レベル 興奮膜モデルに基づく心臓モデル(致死性不整脈の機序としてのスパイラルリエントリー). 心臓のフィジオーム, 岡本良夫編著, 森北出版 : 278-308, 2003 .

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
 - (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、但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、一般入手できないもの。[(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
(但し、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
グラフ記事、質疑応答は掲載しない。

掲載雑誌略名一覧

略 名	雜 誌 名
A)	
Acta Neurochir	Acta Neurochirurgica
AJNR Am J Neuroradiol	American Journal of Neuroradiology
Am Coll Rheumatol	American College of Rheumatology
Am J Cardiol	American Journal of Cardiology
Am J Hum Genet	American Journal of Human Genetics
Am J Hypertens	American Journal of Hypertension
Am J Neuroradiol ; AJNR	American Journal of Neuroradiology
Am J Physiol	American Journal of Physiology
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	American Journal of Physiology. Gastrointestinal and liver physiology
Am J Physiol Heart Circ physiol	American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology
Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol	American Journal of Physiology. Regulatory Integrative, and Comparative Physiology Medicine
Anal Sci	Analytical Sciences
Anesthesiology	Anesthesiology
Ann Hematol	Annals of Hematology
Ann Nucl Med	Annals of the New York Academy of Sciences
Ann Thorac Surg	Annals of Thoracic Surgery
Arterioscler Thromb Vasc Biol	Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology
Arthritis Rheum	Arthritis and Rheumatism
Artif Organs	Artificial Organs
ASAIO J	ASAIO Journal
Auton Neurosci	Autonomic Neuroscience
B)	

掲載雑誌略名一覧

略 名	雜 誌 名
Basic Res Cardiol	Basic Research in Cardiology
Biochem Biophys Res Commun	Biochemical and Biophysical Research Communications
Biomaterials	Biomaterials
Blood	Blood
Br J Dermatol	The British Journal of Dermatology
Br J Nutr	The British Journal of Nutrition
Br J Pharmacol	British Journal of Pharmacology
Brain	Brain
C)	
Cardiol Young	Cardiology in The Young
Cardiovasc Drugs Ther	Cardiovascular Drugs and Therapy
Cardiovasc Radiat Med	Cardiovascular Radiation Medicine
Cardiovasc Res	Cardiovascular Research
Catheter Cardiovasc Interv	Catheterization and Cardiovascular Interventions
Cell	Cell
Cerebrovasc Dis	Cerebrovascular Diseases
Chest	Chest
Circ J	Circulation Journal
Circ Res	Circulation Research
Circulation	Circulation
Clin Cancer Res	Clinical Cancer Research
Clin Cardiol	Clinical Cardiology
Clin Chem	Clinical Chemistry
Clin Exp Nephrol	Clinical and Experimental Nephrology

掲載雑誌略名一覧

略 名	雜 誌 名
Clin Hemorheol Microcirc	Clinical Hemorheology and Microcirculation
Clin Neurophysiol	Clinical Neurophysiology
Clin Nucl Med	Clinical Nuclear Medicine
Clin Sci	Clinical Science
Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol	Comparative Biochemistry and Physiology. Part B, Biochemistry & Molecular Biology
Connect Tissue Res	Connective Tissue Research
Curr Drug Metab	Current Drug Metabolism
Curr Opin Pharmacol	Current Opinion in Pharmacology
Curr Med Chem	Current Medicinal Chemistry
D)	
Dev Biol	Developmental Biology
Diabetes	Diabetes
Diabetes Res Clin Pract	Diabetes Research and Clinical Practice
Diabetologia	Diabetologia
Drug Metab Pharmacokinet	Drug Metabolism and Pharmacokinetics
Dyn Med	Dynamic Medicine
E)	
Echocardiography	Echocardiography
EMBO J	EMBO Journal
Endocr J	Endocrine Journal
Endocrinology	Endocrinology
Eur J Appl Physiol	European Journal of Applied Physiology
Eur J Cardiothorac Surg	European Journal of Cardio-thoracic Surgery

掲載雑誌略名一覧

略 名	雜 誌 名
Eur J Endocrinol	European Journal of Endocrinology
Eur J Nucl Med Mol Imaging	European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
Eur J Vasc Endovasc Surg	European Journal of Vascular and Endovascular Surgery
Exp Clin Cardiol	Experimental & Clinical Cardiology
Exp Neurol	Experimental Neurology
Expert Rev Cardiovasc Ther	Expert Review of Cardiovascular Therapy
F)	
FEBS Lett	FEBS Letters
Fetal Diagn Ther	Fetal Diagnosis and Therapy
H)	
Heart	Heart
Heart Surg Forum	The Heart Surgery Forum
Heart Vessels	Heart and Vessels
Hum Mutat	Human Mutation
Hypertens Res	Hypertension Research
Hypertension	Hypertension
I)	
IEEE Trans Med Imaging	IEEE Transactions on Medical Imaging
Immunogenetics	Immunogenetics
Int J Cardiol	International Journal of Cardiology
Int J Hematol	International Journal of Hematology

掲載雑誌略名一覧

略 名	雜 誌 名
Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery	Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery
Intern Med	Internal Medicine
International Journal of Image and Graphics	International Journal of Image and Graphics
Interventional NeuroRadiology	Interventional NeuroRadiology
J)	
J Am Coll Cardiol	Journal of the American College of Cardiology
J Am Soc Echocardiogr	Journal of the American Society of Echocardiography
J Am Soc Nephrol	Journal of the American Society of Nephrology
J Appl Physiol	Journal of Applied Physiology
J Artif Organs	Journal of Artificial Organs
J Biol Chem	Journal of Biological Chemistry
J Biomed Mater Res	Journal of Biomedical Materials Research
J Card Fail	Journal of Cardiac Failure
J Cardiol	Journal of Cardiology
J Cardiovasc Electrophysiol	Journal of Cardiovascular Electrophysiology
J Cardiovasc Magn Reson	Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance
J Cardiovasc Pharmacol	Journal of Cardiovascular Pharmacology
J Cell Biol	The Journal of Cell Biology
J Cereb Blood Flow Metab	Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism
J Chromatogr B	Journal of Chromatography. B
J Clin Apheresis	Journal of Clinical apheresis
J Clin Endocrinol Metab	Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
J Control Release	Journal of Controlled release
J Dispersion Sci Technol	Journal of Dispersion Science and Technology

掲載雑誌略名一覧

略 名	雜 誌 名
J Echocardiogr	Journal of Echocardiography
J Endocrinol	The Journal of Endocrinology
J Hum Genet	Journal of Human Genetics
J Hypertens	Journal of Hypertension
J Immunol	Journal of Immunology
J Interv Card Electrophysiol	Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology
J Lipid Res	Journal of Lipid Research
J Mater Sci Mater Med	Journal of Materials Science. Materials in Medicine
J Med Chem	Journal of Medical Chemistry
J Med Genet	Journal of Medical Genetics
J Neurol Neurosurg Psychiatr: JNNP	Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry
J Neurosci	The Journal of Neuroscience
J Neurosurg	Journal of Neurosurgery
J Nucl Med	Journal of Nuclear Medicine
J Perinatol	Journal of Perinatology
J Phamacol Exp Ther	Journal of Phamacology and Experimental Therapeutics
J Pharm Technol	The Journal of Pharmacy Technology
J Pharmacol Sci	Journal of Pharmacological Sciences
J Polym Sci Part A Polym Chem	Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry
J Recept Signal Transduct	Journal of Receptor and Signal Transduction
J Thorac Cardiovasc Surg	Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery
J Thromb Haemost	Journal of Thrombosis and Haemostasis
Jpn Circ J	Japanese Circulation Journal
Jpn Heart J	Japanese Heart Journal

掲載雑誌略名一覧

略 名	雜 誌 名
Jpn J Imag Inform Sci Medicine	Japanese Journal of Imaging and Information Sciences in Medicine
Jpn J Physiol	Japanese Journal of Physiology
Jpn J Thorac Cardiovasc Surg	Japanese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery
K)	
Kidney Int	Kidney International
L)	
Lancet	Lancet
Lett Pept Sci	Letters in Peptide Science
M)	
Med Biol Eng Comput	Medical and Biological Engineering and Computing
Mol Biol Cell	Molecular Biology of the Cell
Mol Cell Biol	Molecular and Cellular Biology
N)	
Nat Genet	Nature Genetics
Nature	Nature
Nephrol Dial Transplant	Nephrology, Dialysis, Transplantation
Neurochem Int	Neurochemistry Interational
Neurosci Lett	Neuroscience Letters
Neurosci Res	Neuroscience Research
Nucl Med Commun	Nuclear Medicine Communications

掲載雑誌略名一覧

略 名	雜 誌 名
P)	
PACE	Pacing and Clinical Electrophysiology
Pacing Clin Electrophysiol	Pacing and Clinical Electrophysiology
Pathophysiol Haemost Thromb	Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis
Pediatr Cardiol	Pediatric Cardiology
Pharmacogenetics	Pharmacogenetics
Phys Med Biol	Physics in Medicine and Biology
Proc Natl Acad Sci USA	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America
R)	
Recent Res Devel Physiol	Recent Research Developments in Physiology
Regul Pept	Regulatory Peptides
Rev Sci Instrum	The Review of Scientific Instruments
T)	
Ther Apher Dial	Therapeutic Apheresis and Dialysis
Thromb Haemost	Thrombosis and Haemostasis
Thromb Res	Thrombosis Research