

# 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) .....	20
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) .....	36
内科腎臓・高血圧・代謝部門 (腎臓・高血圧) .....	42
(動脈硬化・代謝・栄養) .....	50
外科心臓血管部門 .....	53
外科脳血管部門 .....	63
麻 酔 科 .....	69
小 児 科 .....	73
周 産 期 科 .....	77
放射線診療部 .....	81
循環器病予防検診部(集団検診部) .....	90
検 査 部 門 .....	95
病 理 部 門 .....	102
薬 剤 部 .....	107
看 護 部 .....	109

## 研究所

病 因 部 .....	112
生 化 学 部 .....	123
心臓生理部 .....	133
脈管生理部 .....	140
循環分子生理部 .....	144
疫 学 部 .....	146
循環動態機能部 .....	149
人工臓器部 .....	159
再生医療部 .....	162
生体工学部 .....	170
放射線医学部 .....	175
薬 理 部 .....	183
循環器形態部 .....	189
バイオサイエンス部 .....	192
共通実験室 .....	196
実験動物管理室 .....	198
研究機器管理室 .....	199
-----	
業績年報掲載基準 .....	201
掲載雑誌略名一覧表 .....	202

## 序

国立循環器病センター研究業績集第 25 号をお届けいたします。この業績集は、2004 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、昭和 52 年の創設以来、わが国の循環器病対策の中核施設として、循環器病に関する研究を推進するとともに、その成果を踏まえ、循環器病にかかる高度先駆的な診断及び治療技術の実践と確立、並びに国内外の医療専門職の育成を通じた普及等に精力的に取り組み、循環器病医療の向上に努めてまいりました。

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。重症心不全に対する補助人工心臓は、当センターで開発し、臨床応用した代表的な高度先駆的医療ではありますが、難治性・致死性不整脈の診断と治療法の開発、複雑心奇形の先天性心臓病の術式の改良、大動脈瘤手術における脳・脊髄保護法の確立をはじめとする高度な医療の研究開発についても積極的に取り組んでいます。また、昨年 10 月から「臨床研究センター」を開設し、当センターで行われている数々の治験・臨床研究を一カ所に集約して機能の向上と迅速化を実現したいと思っています。

研究所においては、循環器病の画期的な診断・治療法の開発に向けて、ゲノム医科学、タンパク質医科学、生理機能と画像診断、再生医科学・人工臓器開発、ナノメディスンの 5 つを重点分野として研究活動を行っています。平成 16 年 10 月からは「先進医工学センター」を設置し、産学との連携を強化するとともに、研究所と病院が一体となり、日本初の画期的な医療技術及び医療機器の開発と実用化に向けて取り組んでいます。特に、人工臓器・再生医療は臓器移植医療を補完する医療として重要性が高まると考えられております。ヒト間葉系幹細胞を用いた心筋、血管等の循環器系臓器の再生医療等については、現在、病院においてトランスレーショナルリサーチに入っています。

当センターの研究活動は着実に成果を上げています。特許出願件数は、昨年 11 月現在で 200 件となり、その一部は既に TLO を介して企業とのライセンス契約がなされ、実施料を得るに至っています。「病院設置型微小血管造影装置」の開発では昨年引き続き産学官連携功労者表彰 日本学術会議会長賞を受賞しました。

当センターの周辺には、バイオサイエンス関連施設が集積しており、医学研究を実施するには適した環境にあります。これからも関係機関との連携を強化しつつ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 18 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。

#### 1) 不整脈疾患

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、カテーテルアブレーションや植込み型除細動器(ICD)等の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近年注目を集めており、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。私どもは日本における中心的施設として多くの症例を集積すると共に、この方面の研究に対して指導的役割を果たしている。

また心筋梗塞や心筋症等の器質的心疾患に伴う致死性不整脈の治療を積極的に行っており、今年度は88例にICDを、178例にペースメーカーを植込んだ。さらに今年度から両室ペースメーカーを用いた心室再同期治療が保険適応となり、心不全グループと協力して難治性心不全の治療・管理にも取り組んでいる。

#### 2) 肺血管疾患

ついで、肺血管疾患については、2004年度受け入れた患者総数は1月1日～12月31日までの間で518名(緊急病棟での受け入れ数は111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65例、初診例は5例であった。また膠原病性肺高血圧症例は24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260名に及ぶ。

PAHに対するprostacyclin治療に関しては、本年度17名に対し導入し、16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12月末までに当院に入院されたCTEPH症例は55名であった。累積CTEPH患者総数は240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

14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95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死の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10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190例である。

成人先天性心疾患例における臨床上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36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。

### 3) 慢性心不全

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カテコラミン使用中の症例入院中であり、国内・海外移植後患者は、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 $\beta$ 遮断剤・hANP・IGFを用いた先進的な治療に加えて、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。さらに、biventricular pacingによる心不全の非薬物療法も開始し、その成果について症例を集めて現在検討中である。

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。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。

これに加えて、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。

さらに、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。

共同研究として、研究所循環動態機能部（駒村室長）及び疫学部（岩井部長）とともに、肥大型心筋症の遺伝子多型の検討、新規カテゴリーの強心薬「貼付剤型強心薬」の開発になど、現在心不全診断・治療へのトランスレーションに向けて準備中である。

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。

## (2004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、多施設共同研究を行って、LQT1型の膜貫通領域に変異のある例ではC-端に変異のある例よりも心事故が起こりやすいことを報告した(JACC;44:117-25)。またQT延長症候群におけるTorsade de Pointesの出現様式を報告した(Eur Heart J;25:2149-54)。致死性不整脈に関しては、アミオダロン投与後にQT dispersionが拡大している例で再発が多いことを報告した(PACE;27:901-9)。Brugada症候群では、その病態・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・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る。
- 慢性心不全についても英文論文の発表を行っている。まず、検査法の主体である心エコーの分野では、組織ドプラ法を用いた研究等を行いその成果を国内外の学会で発表し、うち幾つかは英文誌に掲載または掲載予定である。また本年は経胸壁心エコー法を用いた冠動脈予備能検査がルーチン化され冠動脈バイパス術後の評価やインターベンション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 $\beta$ 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。  
一方、心不全の病態についても、ファブリー病患者に対する $\alpha$ ガラクトシダーゼ補充療法により心肥大・心機能障害を軽減することが明らかになったこと、肥大型

心筋症の発症遺伝子として知られながら、健常人でも半数に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こと（当センター疫学部・心臓血管内科との共同研究）、抗不整脈薬服用患者において薬剤反応性遺伝子の新規多型の存在とその生理活性への影響を以下の遺伝子に関して明らかにしたこと（CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, UGT1A1, UGT2B4, UGT2B7, SLC22A1, SLC22A2, PXR, AHR）（研究所循環動態機能部・国立医薬品食品衛生研究所との共同研究）などがあげられる。

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。たとえば、肝細胞増殖因子の骨格筋への遺伝子電撃導入により心筋症モデルハムスターの心不全症状を軽減することを見出し、2004年9月8日ロイター通信社により世界にネット配信された。

トランスレーショナルな研究としては、新規カテゴリーの心筋刺激/保護薬剤「貼付剤型強心薬」の開発に動物実験にて成功し、特許出願している。また、日本全国レベルの共同研究として、全国93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1100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発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。さらに、陳旧性心筋梗塞の症例でIGT/糖尿病の症例に薬剤介入することにより、イベント発症予防が可能か否かの研究も開始されており、これらの一連の研究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。データマイニング法にて治療の最適化、新しい治療法の検討については2004年に論文化された。

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

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, Satomi K, Taguchi A, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Sunagawa K, Kamakura S: Excessive increase in QT interval and dispersion of repolarization predict recurrent ventricular tachyarrhythmia after Amiodarone. *Pacing Clin Electrophysiol*, 27: 901-909, 2004.
- 2) Asakura M, Kim J, Minamino T, Shintani Y, Asanuma H, Kitakaze M, J-WIND investigators: Rationale and design of large-scale trial using ANP as an adjunct to percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction: Japan-Working groups of acute myocardial Infarction for the reduction of Necrotic Damage by ANP (J-WIND-ANP). *Circ J*, 68(2): 95-100, 2004.
- 3) Asano Y, Takashima S, Asakura M, Shintani Y, Liao Y, Minamino T, Asanuma H, Sanada S, Oikawa Y, Okazaki Y, Ogai A, Kim J, Fukushima T, Sato M, Kaneda Y, Miyazaki J, Kitamura S, Tomoike H, Kitakaze M, Hori M: Lamr1 functional retroposon causes right ventricular dysplasia in mice. *Nat Genet*, 36(2): 123-130, 2004.
- 4) Asanuma H, Node K, Sanada S, Minamino T, Takashima S, Asakura M, Ogita H, Shinozaki Y, Mori H, Hori M, Kitakaze M: Methotrexate and MX-68, a new derivative of methotrexate, limit infarct size via adenosine-dependent mechanisms in canine hearts. *J Cardiovasc Pharmacol*, 43(4): 574-579, 2004.
- 5) Asanuma H, Minamino T, Sanada S, Takashima S, Ogita H, Ogai A, Asakura M, Liao Y, Asano Y, Shintani Y, Kim J, Shinozaki Y, Mori H, Node K, Kitamura S, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M: The b-adrenoceptor blocker, carvedilol provides cardioprotection via adenosine-dependent mechanism in ischemic canine hearts. *Circulation*, 109: 2773-2779, 2004.
- 6) Fukushima-Uesaka, Saito Y, Watanabe H, Shiseki K, Saeki M, Nakamura T, Kurose K, Sai K, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Hanai S, Nakajima T, Matsumoto K, Saito H, Goto Y, Kimura H, Kato M, Sugai K, Minami N, Shirao K, Tamura T, Yamamoto N, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T Saijo N, Kitamura Y, Kamatani N, Sawada J: Haplotypes of CYP3A4 and their close linkage with CYP3A5 haplotypes in Japanese population. *Hum Mutat*, 23(1): 100, 2004.
- 7) Fukushima-Uesaka H, Maekawa K, Ozawa S, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Saito Y, Sawada J: Fourteen novel single nucleotide polymorphisms in the SLC22A2 gene encoding human organic cation transporter

- (OCT2). Drug Metab Pharmacokinet (SNP Communication), 19(3): SNP8(239)-SNP13(244), 2004.
- 8) Fukushima-Uesaka H, Sai K, Maekawa K, Koyano S, Kaniwa N, Ozawa S, Kawamoto M, Kamatani N, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Ueno K, Minami H, Ohtsu A, Shirao K, Yoshida T, Saijo N, Saito Y, Sawada J: Genetic variation of the AHR gene encoding aryl hydrocarbon receptor in a Japanese population. Drug Metab Pharmacokinet (SNP Communication), 19(4): SNP26(320)-SNP32(326), 2004.
- 9) Fujita M, Minamino T, Sanada S, Asanuma H, Hirata A, Ogita H, Okada K, Tsukamoto O, Takashima S, Tomoike H, Node K, Hori M, Kitakaze M: Selective blockade of serotonin 5HT<sub>2A</sub> receptor increases coronary blood flow via nitric oxide-dependent mechanism in hypoperfused canine hearts. J Mol Cell Cardiol, 37(6): 1219-1223, 2004.
- 10) Higashikata T, Yamagishi M, Sasaki H, Minatoya K, Ogino H, Ishibashi-Ueda H, Hao H, Nagaya N, Tomoike H, Sakamoto A: Application of real-time RT-PCR to quantifying gene expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human abdominal aortic aneurysm. Atherosclerosis, 177: 353-360, 2004.
- 11) Ikeda S, Kurose K, Ozawa S, Sai K, Hasegawa R, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, 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, Sawada J: Twenty-six novel single nucleotide polymorphisms and their frequencies of the NR1I3 (CAR) gene in a Japanese population. Drug Metab Pharmacokinet (SNP Communication), 18(6): 413-418, 2004.
- 12) Itoh T, Nagaya N, Fujii T, Iwase T, Nakanishi N, Hamada K, Kangawa K, Kimura H: A combination of oral sildenafil and beraprost ameliorates pulmonary hypertension in rats. Am J Respir Crit Care Med, 169: 34-8, 2004.
- 13) Itoda M, Saito Y, Maekawa K, Hichiya H, Komamura K, Ueno K, Shibakawa M, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Ozawa S, Sawada J: Seven novel single nucleotide polymorphisms in the human SLC22A1 gene encoding organic cation transporter 1 (OCT1). Drug Metab Pharmacokinet (SNP Communication), 19(4): SNP14(308)-SNP18(312), 2004.
- 14) Jun Y, Hasegawa S, Node K, Nakatani D, Kitakaze M, Hori M, Nishimura T:

- Oestrogen increases myocardial blood flow in men: assessment by  $^{13}\text{N}$ -ammonia positron emission tomography. *Nucl Med Commun*, 25(6): 557-562, 2004.
- 15) Kandori A, Shimizu W, Yokokawa M, Noda T, Kamakura S, Miyatake K, Murakami M, Miyashita T, Ogata K, Tsukada K: Identifying patterns of spatial current dispersion that characterise and separate the Brugada syndrome and complete right-bundle branch block. *Med Biol Eng Comput*, 42: 236-244, 2004.
  - 16) Kandori A, Shimizu W, Yokokawa M, Kamakura S, Miyatake K, Murakami M, Miyashita T, Ogata K, Tsukada K: Reconstruction of action potential of repolarization in patients with congenital long-QT syndrome. *Phys Med Biol*, 49: 2103-2115, 2004.
  - 17) Kanzaki H, Nakatani S, Nakasone I, Katsuki K, Miyatake K: Regional heterogeneity of left ventricular myocardial work quantified using anatomical Mode echocardiography. *Basic Res Cardiol*. 99: 204-11, 2004.
  - 18) Kato Y, Kijima Y, Kitakaze M, Minamino T, Matsu-Ura Y, Hashimura K, Yasuda T, Ueda T, Mori I, Hori M: Roles of systemic nitric oxide metabolites for human coronary circulation. *Cardiovasc Drugs Ther*, 18(3): 189-195, 2004.
  - 19) Kim J, Washio T, Yamagishi M, Yasumura Y, Nakatani S, Hashimura K, Hanatani A, Komamura K, Miyatake K, Kitamura S, Tomoike H, Kitakaze M: A novel approach, data mining method, for the identification of the effective drugs or combination of drugs to targeted endpoints. Application for chronic heart failure and proposal of new evidence-based medicine. *Cardiovasc Drugs Ther*, 18(6): 483-489, 2004.
  - 20) Kobori A, Sarai N, Shimizu W, Nakamura Y, Murakami Y, Makiyama T, Ohno S, Takenaka K, Ninomiya T, Matsuoka S, Takano M, Fujiwara Y, Kubo Y, Kita T, Horie M: Additional gene variants reduce effectiveness of beta-blockers in the LQT1 form of long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 15: 190-199, 2004.
  - 21) Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Kimura K, Miyazaki S, Tei C, Hiraoka H, Sonoda M, Tsuchihashi K, Yamagishi M, Inoue T, Asada Y, Ikeda Y, Shirai M, Ogawa H; Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) investigators: The white blood cell count is an independent predictor of no-reflow and mortality following acute myocardial infarction in the coronary interventional era. *Ann Med*, 36: 153-160, 2004.
  - 22) Komamura K, Iwai N, Kokame K, Hanatani A, Kim J, Yasumura Y, Yamagishi M, Morisaki T, Kitakaze M, Miyatake K: The role of a common TNNT2 polymorphism in cardiac hypertrophy. *J Hum Genet*, 49: 129-133, 2004.

- 23) Komamura K, Tatsumi R, Miyazaki J, Matsumoto K, Yamato E, Nakamura T, Shimizu Y, Nakatani T, Kitamura S, Tomoike H, Kitakaze M, Kangawa K, Miyatake K: Treatment of dilated cardiomyopathy with electroporation of hepatocyte growth factor gene Into Skeletal Muscle. *Hypertension*, 44(3): 365-371, 2004.
- 24) Komamura K, Higashi M, Yamada N: Improvement of cardiac hypertrophy and ventricular function in a man with Fabry disease by treatment with recombinant alpha-galactosidase A. *Heart*, 90: 617, 2004.
- 25) Koyano S, Kurose K, Saito Y, Ozawa S, Hasegawa R, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Nakajima T, Matsumoto K, Akasaka A, Saito H, Sawada J: Functional characterization of four naturally occurring variants of human pregnane X receptor (PXR): one variant causes dramatic loss of both DNA binding activity and the transactivation of the CYP3A4 promoter/enhancer region. *Drug Metab Dispos*, 32(1): 149-154, 2004.
- 26) Liao Y, Asakura M, Takashima S, Ogai A, Asano Y, MD Shintani Y, Minamino T, Asanuma H, Sanada S, Kim J, Kitamura S, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M: Celiprolol, A vasodilatory  $\beta$ -blocker, inhibits pressure overload-induced cardiac hypertrophy and prevents the transition to heart failure via NO-dependent mechanisms in mice. *Circulation*, 110(6): 692-699, 2004.
- 27) Minamino T, Kim J, Asakura M, Shintani Y, Asanuma H, Kitakaze M, J-WIND investigators: Rationale and design of large-scale trial using nicorandil as an adjunct to percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction: Japan-Working groups of acute myocardial Infarction for the reduction of Necrotic Damage by a K-ATP channel opener (J-WIND-KATP). *Circ J*, 68(2): 101-106, 2004.
- 28) 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 Mutat*, 23: 632, 2004.
- 29) Murayama N, Soyama A, Saito Y, Nakajima Y, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Kimura H, Goto Y, Saitoh O, Katoh M, Ohnuma T, Kawai M, Sugai K, Ohtsuki T, Suzuki C, Minami N, Ozawa S, Sawada J: Six novel nonsynonymous CYP1A2 gene polymorphisms: Catalytic activities of the naturally occurring variant enzymes. *J Pharmacol Exp Ther*, 308(1): 300-306, 2004.
- 30) Nagaya N, Fujii T, Ohgushi H, Itoh T, Uematsu M, Yamagishi M, Mori H, Kangawa K, Kitamura S: Intravenous administration of mesenchymal stem cells improves cardiac

function in rats with acute myocardial infarction through angiogenesis and myogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 287: H2670-2676, 2004.

- 31) Nagaya N, Kyotani S, Uematsu M, Ueno K, Oya H, Nakanishi N, Shirai M, Mori H, Miyatake K, Kangawa K: Effects of adrenomedullin inhalation on hemodynamics and exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 109: 351-356, 2004.
- 32) Nagaya N, Moriya J, Yasumura Y, Uematsu M, Ono F, Shimizu W, Ueno K, Kitakaze M, Miyatake K, Kangawa K: Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity and muscle wasting in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 110(9): 3674-3679, 2004.
- 33) Nakajima H, Kobayashi J, Bando K, Yasumura Y, Nakatani S, Kimura K, Niwaya K, Tagusarai O, Kitamura S: Consequence of atrial fibrillation and the risk of embolism after percutaneous mitral commissurotomy: the necessity of the maze procedure. *Ann Thorac Surg*, 78: 800-806, 2004.
- 34) Noda T, Suyama K, Shimizu W, Satomi K, Otomo K, Okamura H, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Ventricular tachycardia with figure eight pattern originating from the right ventricle in patient with cardiac sarcoidosis. *Pacing Clin Electrophysiol*, 27: 561-562, 2004.
- 35) Noda T, Shimizu W, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Classification and mechanism of initiation of torsade de pointes in patients with congenital long QT syndrome. *Eur Heart J*, 25: 2149-2155, 2004.
- 36) Ogita H, Node K, Liao Y, Ishikura F, Beppu S, Asanuma H, Sanada S, Takashima S, Minamino T, Hori M, Kitakaze M: Raloxifene prevents cardiac hypertrophy and dysfunction in pressure-overloaded mice. *Hypertension*, 43(2): 237-242, 2004.
- 37) Ogita H, Node K, Asanuma H, Sanada S, Kim J, Takashima S, Minamino T, Hori M, Kitakaze M: Raloxifene Improves Coronary Perfusion, Cardiac Contractility, and Myocardial Metabolism in the Ischemic Heart: Role of Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt Pathway. *J Cardiovasc Pharmacol*, 43(6): 821-829, 2004.
- 38) Okada K, Minamino T, Tsukamoto Y, Liao Y, Tsukamoto O, Takashima S, Hirata A, Fujita M, Nagamachi Y, Nakatani T, Yutani C, Ozawa K, Ogawa S, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M: Prolonged ER stress in hypertrophic and failing heart following aortic constriction: Possible contribution of ER Stress to cardiac myocyte apoptosis. *Circulation*, 110(6): 705-712, 2004.

- 39) 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 Metab Pharmacokinet*, 18(2): 146-149, 2004.
- 40) Saeki M, Saito Y, Jinno H, Ohno A, Ozawa S, Ueno K, Kamakura S, Kamatani N, Komamura K, Kitakaze M, Saijo N: Single Nucleotide Polymorphisms and Haplotype Frequencies of UGT2B4 and UGT2B7 in a Japanese Population. *Drug Metab Dispos*, 32(9): 1048-1054, 2004.
- 41) Sai K, Saeki M, Saito Y, Ozawa S, Katori N, Jinno H, Hasegawa R, Kaniwa N, Sawada J, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Kitamura Y, Kamatani N, Minami H, Ohtsu A, Shirao K, Yoshida T, Saijo N: UGT1A1 Haplotypes associated with reduced glucuronidation and increased serum bilirubin in irinotecan-administered Japanese patients with cancer. *Clin Pharmacol Ther*, 75(6): 501-515, 2004.
- 42) Sakuma M, Nakamura M, Nakanishi N, Miyahara Y, Tanabe N, Yamada N, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T, Shirato K: Inferior vena cava filter is a new additional therapeutic option to reduce mortality from acute pulmonary embolism. *Circ J*, 68:816-21, 2004.
- 43) Sanada S, Asanuma H, Tsukamoto O, Minamino T, Node K, Takashima S, Fukushima T, Ogai A, Shinozaki Y, Fujita M, Hirata A, Okuda H, Shimokawa H, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M: Protein Kinase A as another mediator of ischemic preconditioning independent of protein kinase C. *Circulation*, 110: 51-57, 2004.
- 44) Sanada S, Asanuma H, Minamino T, Node K, Takashima S, Okuda H, Shinozaki Y, Ogai A, Fujita M, Hirata A, Kim J, Mori H, Tomoike H, Kitamura S, Hori M, Kitakaze M: Optimal windows of statins on immediate infarct-limitation: 5'-Nucleotidase as another downstream of phosphatidylinositol-3 kinase. *Circulation*, 110(15): 2143-2149, 2004.
- 45) Shimizu W, Horie M, Ohno S, Takenaka K, Yamaguchi M, Shimizu M, Washizuka T, Aizawa Y, Nakamura K, Ohe T, Aiba T, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Towbin AJ, Priori GS, Kamakura S: Mutation site-specific differences in arrhythmic risk and sensitivity to sympathetic stimulation in the LQT1 form of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 44: 117-125, 2004.
- 46) Shimizu W, Noda T, Takaki H, Nagaya N, Satomi K, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Sunagawa K, Echigo S, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Nakamura K, Ohe T, Towbin AJ,

- Priori GS, Kamakura S: Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT1, LQT2, and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*, 3: 276-283, 2004.
- 47) Shintani Y, Node K, Asanuma H, Sanada S, Takashima S, Asano Y, Liao Y, Fujita M, Hirata A, Shinozaki Y, Fukushima T, Nagamachi Y, Okuda H, Kim J, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M: Opening of Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels is involved in ischemic preconditioning in canine hearts. *J Mol Cell Cardiol*, 37(6): 1213-1218, 2004.
- 48) Soyama A, Kubo T, Miyajima A, Saito Y, Shiseki K, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Ozawa S, Sawada J: Novel nonsynonymous single nucleotide polymorphisms in CYP2D6. *Drug Metab Pharmacokinet (SNP Communication)*, 19(4): SNP19(313)-SNP25(319), 2004.
- 49) Takiuchi S, Fujii H, Kamide K, Horio T, Nakatani S, Hiuge A, Rakugi H, Ogihara T, Kawano Y. Plasma asymmetric dimethylarginine and coronary and peripheral endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Am J Hypertens* , 17: 802-808, 2004.
- 50) Yasumura Y, Miyatake K, Okamoto H, Miyauchi T, Kawana M, Tsutamoto T, Kitakaze M, Matsubara H, Takaoka H, Anzai T, Himeno H, Yokoyama H, Yokoya K, Shintani U, Hashimoto K, Koretsune Y, Nakamura Y, Imai K, Maruyama S, Masaoka Y, Sekiya M, Shiraki T, Shinohara H, Ozono K, Matsuoka T, Miyao Y, Nomura F: Rationale for the Use of Combination Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and Angiotensin II Receptor Blocker Therapy in Heart Failure. *Circ J*, 68(4): 361-366, 2004.
- 51) Yuda S, Nakatani S, Kosakai Y, Satoh T, Goto Y, Yamagishi M, Bando K, Kitamura S, Miyatake K: Mechanism of improvement in exercise capacity after the maze procedure combined with mitral valve surgery. *Heart*, 90: 64-69,2004.

#### 【総説】

- 1) Sanada S, Kitakaze M: Ischemic preconditioning: Emerging evidence, controversy and translational trials. *Int J Cardiol*, 97(2): 263-276, 2004.
- 2) Shimizu W: Gender difference and drug challenge in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 15: 70-71, 2004.

#### 【著書】

- 1) Aiba T, Shimizu W: Basic mechanisms of Brugada syndrome as a cause of sudden cardiac death. Backhuys Publishers, A handbook for occupational physicians, (Ed by Abe H), Nakashima Y: 47-59, 2004.

- 2) Sanada S, Kim J, Kitakaze M: Nitric oxide and adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. In Signal Transduction and the Gasotransmitters: NO, CO and H<sub>2</sub>S in Biology and Medicine (Ed. by Rui Wang), Human Press Inc., Totowa NJ: 109-122, 2004.
- 3) Shimizu W: Acquired Form of Brugada Syndrome. The Brugada Syndrome, (Ed by Antzelevitch C), Blackwell Futura: 166-177, 2004.

#### 研究業績（和文）

##### 【原著】

- 1) 大友潔, 須山和弘, 野田崇, 中川英一郎, 里見和浩, 清水渉, 栗田隆志, 相原直彦, 鎌倉史郎: ヒス束-冠静脈洞入口部近接症例における CARTO システムを用いた遅伝導路焼灼術. 心電図, 24 : 193-198, 2004.
- 2) 栗田隆志: 抗不整脈薬と植込み型除細動器の役割; 基礎心疾患に起因する非持続性心室頻拍の治療. 心電図, 24 : S-2-33-S-2-43, 2004.
- 3) 栗田隆志, 岡村英夫, 安田聡, 鎌倉史郎, 板東興, 由谷親夫, 植田初江, 池田喜彦, 上野和行: ニフェカランとソタロールの現状-ニフェカランの副作用-. 心電図, 24 : S-3-67-S-3-78, 2004.
- 4) 駒村和雄, 花谷彰久, 神崎秀明, 金智隆, 橋村一彦, 中谷敏, 山岸正和, 北風政史, 塚野真也, 越後茂之, 庭屋和夫, 小林順二郎, 板東興, 八木原俊克, 中谷武嗣, 友池仁暢, 北村惣一郎, 宮武邦夫: わが国の心臓移植の現況と問題点-内科医の立場からみたわが国の心臓移植 術前管理を中心に. 進歩する心臓研究, XXIV : 14-22, 2004.
- 5) 里見和浩, 栗田隆志, 岡村英夫, 大友潔, 野田崇, 清水渉, 須山和弘, 相原直彦, 庭屋和夫, 小林順二郎, 鎌倉史郎: Electrical storm に対する amiodarone, sotalol 併用療法の有用性. Progress in Medicine, 24 : 2107-2113, 2004.
- 6) 鈴木雅樹, 相原直彦, 仲宗根出: Brugada 症候群における加算平均心電図と標準 12 誘導心電図との関連性について. 心臓 suppl, 36 : 12-14, 2004.
- 7) 中谷敏, 丸尾健, 長谷川拓也, 神崎秀明, 緒方邦臣, 神鳥明彦, 塚田啓二, 北風政史, 宮武邦夫: 心磁図を用いた新しい心筋内電流分布表示. 第 101 回日本内科学会講演会抄録集 日本内科学会雑誌(Suppl), 93 : 113, 2004.
- 8) 中谷敏: 経皮吸収型虚血性心疾患治療剤の心エコー透過度に関する検討. Prog Med, 24 : 1067-1073, 2004.

- 9) 新田尚隆, 椎名 毅, 山岸正和: 血管内エコー法を用いた冠動脈壁弾性イメージング. 電子通信学会論文誌, J87-D-II: 78-87, 2004.
- 10) 日本心臓ペースング・電気生理学会: 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, 2004.
- 11) 橋本修治, 中谷敏, 谷村雅一, 仲宗根出, 田中教雄, 増田喜一, 金智隆, 神崎秀明, 北風政史, 宮武邦夫: 経食道心エコー検査におけるミダゾラム麻酔併用の有用性についての検討. J Cardiol, 44: 195-200, 2004.
- 12) 松尾真意, 栗田隆志, 里見和浩, 庭屋和夫, 清水渉, 須山和弘, 相原直彦, 中谷敏, 鎌倉史郎, 田辺一明: 心室頻拍を合併した重症慢性心不全に対し、植込み型除細動器による両心室ペースングが友好であった例. 心臓, 36: 681-686, 2004.
- 13) 村上伊久子, 相原直彦, 橋本修治, 大西悦子, 田中教雄, 三枝光代, 増田喜一, 鎌倉史郎: Brugada 症候群における late potential の周波数成分の特徴 (ARVD との比較). 心臓 suppl, 36: 15-17, 2004.
- 14) 横川美樹, 清水渉, 野田崇, 里見和浩, 須山和弘, 栗田隆志, 相原直彦, 鎌倉史郎, 神鳥明彦, 稲垣正司: 先天性 QT 延長症候群における心磁図による再分極過程の評価 - 体表表面心電図との比較 -. 不整脈, 20: 57-63, 2004.
- 15) 橋本修治, 中谷敏, 谷村雅一, 仲宗根出, 田中教雄, 増田喜一, 金智隆, 神崎秀明, 北風政史, 宮武邦夫: 経食道心エコー図検査におけるミダゾラム麻酔併用の有用性. Journal of Cardiology, 44(5): 195-200, 2004.

#### 【総説】

- 1) 相原直彦: Brugada 様心電図の診断と治療方針. 臨床医, 30: 98-101, 2004.
- 2) 朝倉正紀, 南野哲男, 金智隆, 北風政史: 急性心筋梗塞の大規模臨床試験. J-WIND 救急・集中治療, 16(1): 101-107, 2004.
- 3) 大谷 秀雄: 急性肺塞栓症診療の最前線 - 診断/血液生化学検査、凝固線溶系検査. 臨床医, 30: 316-317, 2004.
- 4) 鎌倉史郎: 抗不整脈薬. 臨床と研究, 81: 99-105, 2004.
- 5) 神崎秀明, 中谷敏: 僧帽弁疾患の New Trends 僧帽弁形成術 僧帽弁慶成術の適応と手術至適時期. Heart View Vol.8 (11月増刊号), 41-49, 2004.

- 6) 神崎秀明, 中谷敏: 慢性心不全を最新の知見から整理する—病態生理から治療まで 心臓超音波の利用法とピットフォール. *Medicina*, 41:1837-1841, 2004.
- 7) 神崎秀明: 新しい診断・治療法 心臓再同期療法. *循環器病研究の進歩*, VolXXV: 10-17, 2004.
- 8) 北風政史: Antioxidant Mechanisms. *AHA Highlights*, 2003: 226-232, 2004.
- 9) 北風政史: CHARM によって高血圧治療はどう変わるか. *Primary Care Physicians*, 3(1): 9-12, 2004.
- 10) 北風政史: 急性心筋梗塞における薬剤投与の検討. *JAMA (日本語版) 別冊付録*, 2004年3月号: 10-11, 2004.
- 11) 北風政史: ARB を用いた慢性心不全における大規模研究 CHARM 試験の追加解析と新知見 ACC2004 より. *Angiotensin Research*1, 1: 156-159, 2004.
- 12) 北風政史: 虚血性心疾患治療で期待される心保護作用について教えてください. *臨床のあゆみ*, 60: 23-24, 2004.
- 13) 金智隆, 浅沼博司, 北風政史: 急性心筋梗塞治療と ANP, ニコランジル. *医学の歩み*, 210(6): 617-622, 2004.
- 14) 北風政史: 心筋虚血・再灌流障害のメカニズムとその抑制—治療への展開—. *生体の科学*, 55(4): 323-328, 2004.
- 15) 北風政史, 朝倉正紀: 心血管ゲノム医学の最前線—特集・第65回日本循環器学会学術集会「6. インフォマティクスを利用した心血管ゲノム医科学」. *循環器専門医*, 12(2): 263-269, 2004.
- 16) 北風政史, 金智隆: 遺伝子から生体へ・基礎から疫学まで: 循環器病の基礎・臨床研究の融合—国立循環器病センター心臓血管内科心不全(北風)グループ. *分子心血管病*, 5(5): 103-198, 2004.
- 17) 北風政史: 慢性心不全の管理—退院時の状態を理想と考え増悪徴候を見逃さない管理を—. *Home Care Medicine*, 5(11): 6-8, 2004.
- 18) 北風政史: 高血圧治療と冠動脈疾患. *Medic*, 39(4): 2-6, 2004.
- 19) 金智隆, 北風政史: Japan Working groups of acute myocardial

- infarction for the reduction of necrotic damage (J-WIND). MEDCHEM NEWS, 14(2) : 13-16, 2004.
- 20) 金智隆, 北風政史: 心血管疾患と耐糖能異常. 内分泌・糖尿病科, 19(4) : 442-447, 2004.
  - 21) 京谷晋吾: 肺動脈性肺高血圧症に対する PGI<sub>2</sub> 在宅持続静注治療 JIM, 14 : 804-808, 2004.
  - 22) 京谷晋吾: 原発性肺高血圧症に対する PGI<sub>2</sub> 持続静注療法. CARDIAC PRACTICE, 37 : 369-372, 2004.
  - 23) 京谷晋吾: 具体的静注用フローラン治療法. Progress in Medicine, 24: 351-355, 2004.
  - 24) 京谷晋吾: 原発性肺高血圧症. 内科専門医会誌, 15 : 567-570, 2004.
  - 25) 京谷晋吾: エポプロステノロールの減量離脱は可能か. Therapeutic Research, 25 : 2007-2009, 2004.
  - 26) 京谷晋吾: 肺高血圧症に対するプロスタサイクリンの効果と課題. リウマチ科, 31 : 535-541, 2004.
  - 27) 栗田隆志: 陳旧性心筋梗塞例の非持続性心室頻拍. 今月の治療, 12: 1097-1099, 2004.
  - 28) 栗田隆志, 安田聡, 里見和浩: 静注 III 群薬 (nifekalant hydrochloride) をどう使うか. 内科, 94 : 630-635, 2004.
  - 29) 栗田隆志: ICD の適応をどこまで広げるべきか. Heart View, 8 : 1242-1247, 2004.
  - 30) 駒村和雄: 心筋マーカーの現状と展望. 生物試料分析, 27 : 321-327, 2004.
  - 31) 里見和浩, 鎌倉史郎: ペースメーカー治療の update ICD 療法の適応と実際. Mebio, 21 : 122-127, 2004.
  - 32) 里見和浩, 栗田隆志: Holter 心電図とモニター心電図 ICD 作動記録と判読. 臨床医, 30 : 78-83, 2004.
  - 33) 真田昌爾, 北風政史: 強心薬に心保護効果があるか. 呼吸と循環, 52(9) : 891-896,

2004.

- 34) 清水渉：不整脈死の基質を識る チャネル病. Heart View, 8 : 63-68, 2004.
- 35) 清水渉：成人の QT 延長症候群. 循環器科, 55 : 327-332, 2004.
- 36) 清水渉：Sudden cardiac death update. AHA Highlight 2003, 54-58, 2004.
- 37) 清水渉：イオンチャネル病の最近の話題. Therapeutic Research, 25:1569-1575, 2004.
- 38) 清水渉：M細胞と心室性不整脈. 心電図, 24 : 454-458, 2004.
- 39) 清水渉：QT dispersion と Transmural dispersion. 循環器情報処理研究会誌, 19 : 91-95, 2004.
- 40) 清水渉：QT 延長症候群. Molecular Medicine, 41 : 838-844, 2004.
- 41) 瀬口理, 北風政史：心筋梗塞についての質問 14. Heart nursing, 春季増刊 : 64-78, 2004.
- 42) 瀬口理, 北風政史：心筋梗塞（虚血性心疾患）をどう治療するか. 診断と治療, 92(11) : 2067-2074, 2004.
- 43) 高島成二, 北風政史：G 淡白共役型受容体刺激を介した EGF 受容体トランスアクチベーションの生理作用. 医学のあゆみ, 212(1) : 21-27, 2004.
- 44) 中西 宣文：急性肺栓塞症 —急性肺塞栓症の病型、発症機序など. 救急・集中治療, 16 : 391-400, 2004.
- 45) 中西 宣文：慢性肺高血圧症 —原発性肺高血圧症. Heart View, 8 : 736-740, 2004.
- 46) 長谷川拓也, 中谷敏：急性心不全 心エコー・ドプラ法で診る. Heart View, 8 : 240-245, 2004.
- 47) 分野正敢, 北風政史：アデノシンと心不全—いかに関係するか. 循環器病研究の進歩, 25(1) : 18-26, 2004.

#### 【著書】

- 1) 浅沼博司, 北風政史：再灌流障害. 循環器疾患最新の治療 2004-2005, 山口徹,

- 堀正二編著，南江堂：109-113，2004.
- 2) 浅沼博司，北風政史：再灌流障害．高血圧ナビゲーター，浅田祐士郎，江頭健輔，甲斐久史，古森公浩，佐田政隆，室原豊明編著，メディカルレビュー社：106-107，2004.
  - 3) 浅沼博司，北風政史：心不全予後改善における AII 受容体拮抗薬の治療戦略の根拠は何か．AII 受容体拮抗薬のすべて，荻原俊男，菊池健次郎，猿田享男，島本和明，日和田邦男，宮崎端夫編集，先端医学社：216-218，2004.
  - 4) 浅沼博司，北風政史：虚血・再灌流障害に対する  $\beta$  遮断薬． $\beta$  遮断薬のすべて 一第 2 版，荻原俊男，築山久一郎，横山光宏編著，先端医学社：200-209，2004.
  - 5) 大友潔，栗田隆志：ペーシング．心臓血管麻酔マニュアル，真下節，榎田浩史，野村実編著，中外医学社：400-424，2004.
  - 6) 鎌倉史郎：Brugada 症候群．循環器疾患最新の治療，山口徹，堀正二編著，南江堂：41-45，2004.
  - 7) 鎌倉史郎：Brugada 症候群．心電図を読む，矢崎義雄監修，相澤義房編著，MEDICAL VIEW：196-199，2004.
  - 8) 鎌倉史郎：心室性期外収縮から基礎心疾患を診断する．不整脈診療のコツと落とし穴，小川聡編著，中山書店：48-49，2004.
  - 9) 鎌倉史郎：植込み型除細動器．心臓病の外来診療，矢崎義雄，大林完二，小川聡，堀正二，松崎益徳，永井良三監修・編著，医学書院：362-363，2004.
  - 10) 神崎秀明：見て慣れて覚える心電図ガイド，北風政史編著，医学芸術社：92-99，2004.
  - 11) 北風政史：見て慣れて覚える心電図ガイド，医学芸術社：1-198，2004.
  - 12) 金智隆，北風政史：OPTIME-CHF．DATA update-循環系 第 3 版，山口徹，日和田邦男，斉藤康編著，先端医学社：28-29，2004.
  - 13) 金智隆，北風政史：VMAC．DATA update-循環系 第 3 版，山口徹，日和田邦男，斉藤康編著，先端医学社：38-39，2004.
  - 14) 栗田隆志：植込み型除細動器．循環器疾患最新の治療，山口徹，堀正二編著，南江堂：330-334，2004.

- 15) 栗田隆志：ICDの適応と有効性．新・心臓病診療プラクティス 2 心疾患の手術適応と至適時期，赤坂隆史，吉川純一編著，文光堂：397-399，2004.
- 16) 駒村和雄，宮武邦夫：心ファブリー病の臨床症状．ファブリー病—基礎から臨床までの最近の知見，衛藤義勝監修，コメディカルエディター社：2004.
- 17) 里見和浩，鎌倉史郎：外来での管理．ペースメーカー治療，相澤義房編集，メディカルビュー社：138-145，2004.
- 18) 清水渉：心電図．医学生向け教科書シリーズ 講義録 循環器学，小室一成編著，メディカルビュー社：110-115，2004.
- 19) 清水渉：エピネフリン負荷による潜在性QT延長症候群の診断と遺伝子型の推定 4章 心電図診断．不整脈診療のコツと落とし穴，小川聡編著，中山書店：102-103，2004.
- 20) 辻田有子，駒村和雄：心ファブリー病の症例紹介．ファブリー病—基礎から臨床までの最近の知見，衛藤義勝監修，コメディカルエディター社：2004.
- 21) 中谷敏，別府慎太郎：新・心臓病プラクティス1．心エコー図で診る，文光堂：2004.
- 22) 中谷敏，宮武邦夫：弁膜症外科手術後の外来管理．循環器疾患最新の治療2004-2005，山口徹，堀正二編著，南江堂：160-162，2004.
- 23) 中谷敏：左室憩室症とは．新・心臓病プラクティス1，中谷敏，別府慎太郎編著，文光堂：46-47，2004.
- 24) 中谷敏：日常臨床に組織ドプラ法を活かす．新・心臓病プラクティス1，中谷敏，別府慎太郎編集，文光堂：293-299，2004.
- 25) 中谷敏：再弁置換の時期はどのように決定する？．新・心臓病プラクティス2，赤坂隆史，吉川純一編集，文光堂：126-129，2004.
- 26) 中谷敏：弁膜疾患の手術適応と至適時期 大動脈弁狭窄 内科．新・心臓病プラクティス2，赤坂隆史，吉川純一編集，文光堂：150-153，2004.
- 27) 中谷敏，宮武邦夫：大動脈弁疾患の治療．心臓ナビゲーター，浅田祐士郎，江頭健輔，甲斐久史，古森公浩，佐田政隆，室原豊明編著，メディカルレビュー社：290-291，2004.

- 28) 中谷敏：心臓内科医からの助言．心臓血管麻酔マニュアル，真下節，槇田浩史，野村実編著，中外医学社：106-109，2004.
- 29) 中西宣文：慢性肺性心．今日の治療指針 2004，山口 徹，北原 光夫編著，医学書院：295-296，2004.
- 30) 中西宣文：原発性肺高血圧症の治療ガイドライン．呼吸器疾患 最新の治療 2004-2006，工藤 翔二，他編著，南江堂：37-41，2004.
- 31) 二藤部丈司，中西宣文：肺高血圧症．見て慣れて覚える心電図ガイド，北風政史編著，医学芸術社：107-114，2004.
- 32) 安村良男，北風政史：心臓が大きくなっているといわれました 小さくなるのでしょうか．心不全診療ガイドランス，松崎益徳編集，メディカルビュー社：124-125，2004.
- 33) 安村良男，北風政史：心臓の拡張不全といわれました 何かいい治療法はあるのでしょうか．心不全診療ガイドランス，松崎益徳編集，メディカルビュー社：126-127，2004.

## 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ます。

具体的には、以下のテーマで研究を行っています。

- 1) 虚血性心疾患に関連する遺伝子多型の解析
- 2) 虚血性心疾患や心不全における生理活性物質の意義
- 3) 難治性閉塞性動脈硬化症に対する再生医療の確立
- 4) 虚血性心疾患における耐糖能異常の意義とその介入試験
- 5) 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
- 6) 心原性院外心停止の実態とその対策
- 7) 大規模臨床試験実施に向けて支援体制、システムの整備
- 8) 国際的に標準化された心肺蘇生法の普及とAED普及

#### (2004年の主な研究成果)

- 再狭窄の予防方法を確立するため、薬物局所注入について検討し、その成果を報告した。
- 心筋梗塞症・狭心症の遺伝子多型解析のため研究所と共同研究を行った。  
lymphotoxin、MMP-3、ApoA1の遺伝子多型と心筋梗塞症、p53遺伝子多型と再狭窄との関連、heme oxygenase-1と虚血性心疾患発症との関連、ATP-binding cassette transporter A1遺伝子多型とHDL値との関連が明らかとなった。
- 閉塞性動脈硬化症におけるアドレノメデュリン測定の意義について検討を行い、診断マーカーとしての意義を報告した。また、骨髄移植を含めた血管新生療法(遺伝子治療を含む)の開発と微小循環造影法の開発を研究所と共同で行った。
- 急性心筋梗塞症後のリモデリング発生予知としてBNP測定の意義と心臓リハビリテーション施行との関連を検討した。また、運動時のHGF分泌と運動耐容能との関連を検討した。
- 心臓リハビリテーションで、補助人工心臓離脱後患者における有用性、心疾患患者の運動耐容能に左室拡張能の寄与が大きいこと、職業を有する患者のリハビリテーション継続の規定因子を明らかにした。
- 厚生労働科研費により、心原性院外心停止の実態をウツタイン登録により実施可能な体制を構築し、AED普及を含めた対策を検討開始した。
- AHAから国際的に標準的な心肺蘇生法(BLS, ACLS, HS-AEDコース)を導入し、

国際ライセンスを取得し、プロバイダー、インストラクターの養成を行った。

研究業績(欧文)

【原著】

- 1) Furuichi S, Yasuda S, Arita Y, Miyawaki M, Nomura K, Nonogi H, Sindo T:  
Gadopentetate Dimeglumine as a Potential Alternative Contrast Medium During  
Percutaneous Coronary Intervention -A Case Report-. *Circ J*, 68: 972-973, 2004.
- 2) Itoh T, Nonogi H, Miyazaki S, Itoh A, Daikoku S, Morii I, Goto Y: Local Delivery of  
Argatroban for the Prevention of Restenosis After Coronary Balloon Angioplasty - A  
Prospective Randomized Pilot Study -. *Circ J*, 68: 615-622, 2004.
- 3) Iwanaga Y, Ono K, Takagi S, Terashima M, Tsutsumi Y, Mannami T, Yasui N, Goto Y,  
Nonogi H, Iwai N: Association analyses between polymorphisms of the lymphotoxin- $\alpha$   
gene and myocardial infarction in a Japanese population. *Atherosclerosis*, 172:  
197-198, 2004.
- 4) Kojima S, Tago N, Ono K, Ohmi K, Tsujimoto G, Takagi S, Miyazaki S, Nonogi H,  
Goto Y: p53Arg72Pro polymorphism of tumour suppressor protein is associated with  
luminal narrowing after coronary stent placement. *Heart*, 90: 1069-1070, 2004.
- 5) Kotooka N, Otsuka Y, Yasuda S, Morii I, Kawamura A, Miyazaki S: Three cases of  
acute myocardial infarction due to coronary embolism. *Jpn Heart J*, 45: 861-866, 2004.
- 6) Nishigami K, Yamazaki T, Fujiwara H: Assessment of Coronary Intervention in Japan  
From the Japanese Coronary Intervention Study(JCIS) Group -Comparison Between  
1997 and 2000-. *Circ J*, 68: 181-185, 2004.
- 7) Ono K, Goto Y, Takagi S, Baba S, Tago N, Nonogi H, Iwai N: A promoter variant of  
the heme oxygenase-1 gene may reduce the incidence of ischemic heart disease in  
Japanese. *Atherosclerosis*, 173: 315-319, 2004.
- 8) Shioji K, Kokubo Y, Goto Y, Nonogi H, Iwai N: An association analysis between  
genetic polymorphisms of matrix metalloproteinase-3 and methylenetetrahydrofolate  
reductase and myocardial infarction in Japanese. *Thromb Haemost*, 2: 527-528, 2004.
- 9) Shioji K, Mannami T, Kokubo Y, Inamoto N, Takagi S, Goto Y, Nonogi H, Iwai N:  
Genetic variants in PCSK9 affect the cholesterol level in Japanese. *J Hum Genet*, 49:  
109-114, 2004.
- 10) Shouji K, Mannami T, Kokubo Y, Goto Y, Nonogi H, Iwai N: An association analysis  
between ApoA1 polymorphisms and the high-density Lipoprotein (HDL) cholesterol  
level and myocardial infarction (MI) in Japanese. *J Hum Genet*, 46: 433-439, 2004.

- 11) Shioji K, Nishioka J, Naraba H, Kokubo Y, Mannami T, Inamoto N, Kamide K, Takiuchi S, Yoshii M, Miwa Y, Kawano Y, Miyata T, Miyazaki S, Goto Y, Nonogi H, Tago N, Iwai N: A promotor variant of the ATP-binding cassette transporter A1 gene alters the HDL cholesterol level in the general Japanese population. *J Hum Genet*, 49: 141-147, 2004.
- 12) Suzuki Y, Horio T, Hayashi T, Nonogi H, Kitamura K, Eto T, Kangawa K, Kawano Y: Plasma adrenomedullin concentration is increased in patients with peripheral arterial occlusive disease associated with vascular inflammation. *Regul Pept*, 118: 99-104, 2004.
- 13) Suzuki Y, Horio T, Nonogi H, Hayashi T, Kitamura K, Eto T, Kangawa K, Kawano Y: Adrenomedullin as a sensitive marker for coronary and peripheral arterial complications in patients with atherosclerotic risks. *Peptides*, 25: 1321-1326, 2004.
- 14) Takagi S, Goto Y, Hirose E, Terashima M, Sakuragi S, Suzuki S, Tsutsumi Y, Miyazaki S, Nonogi H: Successful Treatment of Refractory Vasospastic Angina With Corticosteroids -Coronary Arterial Hyperreactivity Caused by Local Inflammation?-. *Circ J*, 68: 17-22, 2004.
- 15) Takagi S, Sakuragi S, Baba T, Takaki H, Aihara N, Yasumura Y, Sumida h, Nonogi H, Goto Y: Predictors of Left Ventricular Remodeling in Patients with Acute Myocardial Infarction Participating in Cardiac Rehabilitation -Brain Natriuretic Peptide and Anterior Infarction-. *Circ J*, 68: 214-219, 2004.
- 16) Yasuda S, Goto Y, Takaki H, Asaumi Y, Baba T, Miyazaki S, Nonogi H: Exercise-Induced Hepatocyte Growth Factor Production in Patients After Acute Myocardial Infarction -Its Relationship to Exercise Capacity and Brain Natriuretic Peptide Levels-. *Circ J*, 68: 304-307, 2004.
- 17) Yuda S, Nakatani S, Kosakai Y, Satoh T, Goto Y, Yamagishi M, Bando K, Kitamura S, Miyatake K: Mechanism of improvement in exercise capacity after the maze procedure combined with mitral valve surgery. *Heart*, 90: 64-69, 2004.

#### 【総説】

- 1) Goto Y: Commentary on "Early exercise after coronary stenting is safe". *Evid-Based Cardiovasc Med*, 8: 64-65, 2004.
- 2) Goto Y, Takagi S, Miyazaki S, Nonogi H: Corticosteroids and the treatment of

refractory vasospastic angina-Insight into the pathogenesis-. Circ J, 68: 806-807, 2004.

**【著書】**

- 1) Hayashi T: Blood flow examination of the lower extremities in a patient with critical limb ischemia. Breakthrough in The Treatment for Critical Limb Ischemia in Japan(Ed by Iwai T, Ohta T, Sasajima T, Ishibashi H, Nishikimi N), Japanese Society for Limb Salvage Research: 13-19, 2004.

研究業績（和文）

**【原著】**

- 1) 緒方千波, 安田聡, 森井功, 大塚頼隆, 川村淳, 由谷親夫, 宮崎俊一: 重症肺炎に感染塞栓による急性心筋梗塞を併発した1剖検例. Journal of Cardiology, 43: 31-36, 2004.
- 2) 小西治美, 丸次敦子, 楠木沙織, 小林加代子, 伊藤恭子, 後藤葉一: 心臓リハビリテーションにおける継続率向上をめざして. 日本心臓リハビリテーション, 9: 27-31, 2004.
- 3) 鈴木祥司, 高木 洋, 塘 義明, 野口輝夫, 大谷秀雄, 相原直彦, 安村良男, 後藤葉一: 急性心筋梗塞後の低左室機能患者の左室機能および神経体液因子に及ぼす運動強度の影響. 日本心臓リハビリテーション, 10: 75-79, 2004.
- 4) 知久正明, 西上和宏, 林富貴雄, 荻野 均, 松田 均, 湊谷謙司, 佐々木啓明, 中谷武嗣, 田口明彦, 宮田茂樹, 亀井政孝, 田中良一, 盛 英三, 宮武邦夫, 友池仁暢: バージャー病の難治性潰瘍に対する骨髄細胞移植の治療効果. 脈管学, 44: 191-197, 2004.
- 5) 森井功, 宮崎俊一: 川崎病後遺症による瘤状冠動脈病変に伴う若年発症急性冠症候群の一例. 内科専門医会誌, 16: 474-477, 2004.
- 6) 来 真希子, 宮下光太郎, 大江洋史, 西上和宏, 成富博章: Buerger 病に合併した若年性多発性脳梗塞の1例. 臨床神経学, 44: 522-526, 2004.

**【総説】**

- 1) 浅海泰栄, 安田聡, 宮崎俊一: 急性心筋炎の重症化, 劇症化への対策とその成績. Heart View, 8: 86-90, 2004.
- 2) 栗田隆志, 安田聡, 里見和浩: 静脈Ⅲ群薬(nifekalant hydrochloride) をどう使うか. 内科, 94: 630-635, 2004.
- 3) 後藤葉一: 心不全の運動療法. BIO Clinica, 19: 267-272, 2004.

- 4) 後藤葉一：心筋虚血に対するホルモン療法. Heart View, 8 : 203-207, 2004.
- 5) 後藤葉一：心臓リハビリテーション：最新の動向と将来展望. Modern Physician, 24 : 417-420, 2004.
- 6) 後藤葉一：慢性心不全の心臓リハビリテーションをどう実践するか. Modern Physician, 24 : 483-488, 2004.
- 7) 後藤葉一：収縮不全と拡張不全の病態生理. Modern Physician, 21 : 858-867, 2004.
- 8) 後藤葉一：ペースメーカー治療、左心補助、左室形成術、僧帽弁手術、心臓移植. Medicina, 41 : 1906-1909, 2004.
- 9) 後藤葉一：不整脈の運動療法. 今月の治療, 12 : 79-83, 2004.
- 10) 後藤葉一, 長山雅俊：我が国における心臓リハビリテーションの現状と将来展望. 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」, 9 : 7-8, 2004.
- 11) 佐瀬一洋, 角地祐幸, 野々木宏：循環器救急とモバイルテレメディシン. 新医療, 359 : 81-84, 2004.
- 12) 武野正義, 宮崎俊一：脈の異常. 臨床研修プラクティス, 1 : 40-43, 2004.
- 13) 知久正明, 西上和宏：60歳男性高血圧にて治療中心雑音あり. Medical Practice, 21 : 1015-1022, 2004.
- 14) 知久正明, 西上和宏, 盛英三, 河合敏明, 望月亮：病院設置型微小血管造影装置の開発と臨床応用の可能性. 血管医学, 5 : 17-25, 2004.
- 15) 知久正明, 西上和宏：末梢動脈閉塞性疾患 -検査のポイント-. 循環器科, 56 : 22-29, 2004.
- 16) 知久正明, 西上和宏：大動脈瘤・解離. 心エコー, 5 : 352-361, 2004.
- 17) 知久正明, 西上和宏：日常診療に即した心エコー図のみかた：大動脈拡大にて紹介受診. Medical Practice, 21 : 1015-1022, 2004.
- 18) 知久正明, 西上和宏：下肢動脈超音波検査の評価法. 頸動脈・下肢動静脈超音

- 波検査の進め方と評価法, Medical Technology (別冊), 83-90, 2004.
- 19) 野々木宏, 友池仁暢: 心筋梗塞診断の現状. 臨床と研究 (別冊), 81:1-5, 2004.
  - 20) 野々木宏: アンギオでみる胸痛. 臨床研修プラクティス, 1:58-63, 2004.
  - 21) 林富貴雄: 深部静脈血栓症の診断. 超音波静脈検査, 臨床医, 30:320-322, 2004.
  - 22) 松本鉄也, 安田聡, John H Chiu: スタチンによる心臓手術・血管手術施行後の予後改善効果. Conference Watch, 14-16, 2004.
  - 23) 宮崎俊一, 友池仁暢: たこつぼ心筋障害—概念から治療まで— 企画にあたって. Heart View, 8:6-7, 2004.
  - 24) 宮崎俊一: ISAR-3 The intracoronary stenting and antibiotic regimen trial. DATA UPDATE 循環系, 192-193, 2004.
  - 25) 宮崎俊一: ISAR-SMART The intracoronary stenting or angioplasty for restenosis reduction in small arteries. DATA UPDATE 循環系, 194-195, 2004.
  - 26) 宮崎俊一: ISAR-STEREO The intracoronary stenting and angiographic results: Strut thickness effect on restenosis outcome trial. DATA UPDATE 循環系, 196-197, 2004.
  - 27) 宮崎俊一: ”(第17章クリティカルパス活用の実際) 国立循環器病センターの取り組み”. クリティカルパス最近の進歩 2004, 153-158, 2004.
  - 28) 宮本信三, 野々木宏: アスピリン, 抗血小板薬. 総合臨床, 53:2509-2513, 2004.
  - 29) 森井功: ”たこつぼ心筋障害”の予後. Heart View, 8:47-52, 2004.
  - 30) 安田聡, 野々木宏: 急性冠症候群. ICUとCCU, 28:897-902, 2004.
  - 31) 安田聡, 宮崎俊一: 耐糖能異常(食後高血糖)は冠動脈病変進展の重要な因子である. 2型糖尿病治療におけるナテグリニドの役割, 93:2004
  - 32) 安田聡, 宮崎俊一, 野々木宏: ”Ⅷ糖尿病の治療 CCUのなかでの血糖コントロールは?”. 循環器医が治療する糖尿病と大血管障害, 280-281, 2004.

- 33) 吉川勉, 筒井裕之, 後藤葉一: 拡張不全による慢性心不全に対する治療戦略の新たな展開. Therapeutic Research, 25: 581-584, 2004.

【著書】

- 1) 後藤葉一: 心室の収縮機能はどのように評価されるか?. 心臓病診療プラクティス. 心機能を識る, 松崎益徳, 本郷実, 文光堂: 22-35, 2004.
- 2) 後藤葉一: 硝酸薬、血管拡張薬. 心臓病の外来診療, 矢崎義雄, 大林完二, 小川聡, 堀正二, 松崎益徳, 永井良三, 日本医師会医学書院: S262-S267, 2004.
- 3) 知久正明, 西上和宏: 大動脈をみる. 新・心臓病診療プラクティス 1 心エコーでみる, 中谷敏・別府慎太郎編著, 文光堂: 218-227, 2004.
- 4) 知久正明, 西上和宏: 大動脈瘤: 内科. 新・心臓病診療プラクティス 2 心疾患の手術適応と至適時期, 赤阪隆史・吉川純一編著, 文光堂: 270-274, 2004.
- 5) 知久正明, 西上和宏: 新しい治療の試み. やさしい閉塞性動脈硬化症の自己管理, 松尾汎編著, 医薬ジャーナル社: 69-73, 2004.
- 6) 野々木宏: 急性冠症候群. 抗血栓療法トリアルガイド, 池田康夫, 内山真一郎, 小川久雄, 笠貫宏, 片山茂裕, 上松瀬勝男, 篠原幸人, 島田和幸, 白土邦男, 棚橋紀夫, 野々木宏, 堀正二, 峰松一夫, ライフサイエンス出版: 452-454, 2004.
- 7) 野々木宏: 不安定狭心症および非ST上昇心筋梗塞. 抗血栓療法トリアルガイド, 池田康夫, 内山真一郎, 小川久雄, 笠貫宏, 片山茂裕, 上松瀬勝男, 篠原幸人, 島田和幸, 白土邦男, 棚橋紀夫, 野々木宏, 堀正二, 峰松一夫, ライフサイエンス出版: 454-455, 2004.
- 8) 野々木宏: 低心機能例のバイパス術. 心疾患の手術適応と至適時期, 吉川純一他, 文光堂: 42-43, 2004.
- 9) 林富貴雄: 運動療法の効果. やさしい閉塞性動脈硬化症の自己管理, 松尾汎編著, 医薬ジャーナル社: 46-48, 2004.
- 10) 横矢隆宏, 後藤葉一: 心不全に対する運動療法. 「心臓ナビゲーター」, 浅田祐士郎ほか, メディカルレビュー社: 302-303, 2004.
- 11) 山本保博, 明石勝也, 小濱啓次, 野々木宏, 堀進悟, 丸川征四郎: AEDを用いた救急蘇生法の指針 一般市民のために, 心肺蘇生法委員会, へるす出版: 2004.

## 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 は、SCU (脳血管内科 B と共用)、10 階西病棟での急性期並びに回復期の脳血管障害診療を通じ、原因追求及び病態解析、新しい急性期診断・治療技術の開発、応用に関する臨床研究を行っている。特にこの数年間は、大規模なシステム再構築 (脳卒中ホットライン、祝祭日当直医 2 名体制、超急性期治療オンコール体制) を通じ、世界的にも有数の超急性期型脳卒中診療施設に脱皮した。SCU 入院 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を達成した。臨床研究も超急性期診断・治療に特化しつつある。

研究所脳血管障害研究室や外部研究機関との共同研究も盛んとなった。脳卒中リハビリテーション部では、脳血管内科・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 での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大形研究班の主任研究者、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。

2004 年の研究テーマは以下の通りであった。

- 1) 厚生労働科学研究費補助金痴呆・骨折研究事業「わが国における Stroke unit の有効性に関する多施設共同前向き研究」: 主任研究者 (峰松) として研究班を組織し、全国医療機関への大規模アンケート調査を実施、前向き調査研究を開始した。
- 2) 循環器病研究委託費 15 公-1「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」: 主任研究者 (峰松) として、3 テーマの前向き研究を実施した。
- 3) 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」: 分担研究者 (峰松) としてランダム化比較試験実施。
- 4) 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 HMGCoA 阻害剤の予防効果に関する研究」: 分担研究者 (峰松) として参画。
- 5) 厚生労働科学研究費補助金「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」: 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「経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の開発と探索的臨床研究」: 分担研究者 (峰松) として参画した。
- 7) 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」: 中央事務局並びに分担研究者 (峰松) として参画した。
- 8) 日本医師会治験推進事業 (循環器)、厚生労働科学研究費補助金黒川班: 主任あるいは分担研究者として、我が国初の医師主導型治験 (循環器領域) の計画、実施における主導的役割を果たした (山本)。

9) 脳卒中急性期治療薬に関する治験や医師主導型臨床試験に参画し、その主導的な役割を果たした（峰松）。

### （2004年の主な研究成果）

- 厚生労働科学研究費補助金により脳血管内科 A が中心になって 1999～2001 年に実施した全国多施設共同脳梗塞登録調査 Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC) の解析が終了し、その成果を 7 編以上の英文原著論文として公表した。世界的にも類を見ない国家レベルでの脳梗塞症例臨床調査として高い評価を受けている。
- 循環器病研究委託費 12 指-2「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」（主任研究者：峰松）：研究成果を多くの原著論文、総説の形で公にした。
- 循環器病研究委託費 15 公-1「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」（主任研究者：峰松）：抗血栓療法中の頭蓋内出血に関しては、多くの研究成果を英文並びに和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」（分担研究者：峰松）：本ランダム化比較試験の前提条件となった臨床研究成果を英語原著論文として発表した。
- 循環器病研究委託費 14 公-1「急性期画像診断」（分担研究者：木村）：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。
- 脳虚血中、再灌流後の COX-2 の発現とその役割に関する基礎研究の成果を、英文専門誌等に発表した。
- 超急性期脳梗塞治療薬として期待の高いアルテプラゼに関する国内治験 Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) を実施し、欧米より低用量で、米国の治験や市販後臨床試験と同等の好成績が得られた。速報として、国内外で概要を発表した（現在、承認申請中）。
- その他、急性期脳血管障害の成因や病態、診断、治療法、リハビリテーションに関する数多くの臨床研究を遂行し、またその成果を英文、和文専門学会誌に発表した。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Fujimoto S, Yasaka M, Otsubo R, Oe H, Nagatsuka K, Minematsu K: Aortic arch atherosclerotic lesions and the recurrence of ischemic stroke. *Stroke*, 35: 1426-1429, 2004.
- 2) Hasegawa Y, Yamaguchi T, Omae T, Woodward M, Chalmers J: Effects of Perindopril-based blood pressure lowering and of patient characteristics on the progression of silent brain infarct: the perindopril protection against recurrent stroke study (PROGRESS) CT substudy in Japan. *Hypertens Res*, 27: 147-156, 2004.
- 3) Inoue T, Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T, for the Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC): Clinical features of transient ischemic attack associated with atrial fibrillation: Analysis of 1084 TIA patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 13: 155-159, 2004.
- 4) Kaji T, Kuge Y, Yokota C, Tagaya M, Inoue H, Shiga T, Minematsu K, Tamaki N: Characterisation of [<sup>123</sup>I]iomazenil distribution in a rat model of focal cerebral ischaemia in relation to histopathological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 31: 64-70, 2004.
- 5) Kimura K, Kazui S, Minematsu K, Yamaguchi T, for the Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC): Analysis of 16,922 patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. *Cerebrovasc Dis*, 18: 47-56, 2004.
- 6) Kimura K, Kazui S, Minematsu K, Yamaguchi T, for the Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC): Hospital-based prospective registration of acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 13: 1-11, 2004.
- 7) Kimura K, Minematsu K, Nakajima M: Isolated pulmonary arteriovenous fistula without Rendu-Osler-Weber disease as a cause of cryptogenic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 75: 311-313, 2004.
- 8) 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 Neurosci*, 217: 151-155, 2004.
- 9) Nakajima M, Kimura K, Ogata T, Takada T, Uchino M, Minematsu K: Relationships between angiographic findings and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

score in cases of hyperacute carotid ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*, 25: 238-241, 2004.

- 10) Ogata T, Kimura K, Nakajima M, Ikeno K, Naritomi H, Minematsu K: Transcranial color-coded real-time sonographic criteria for occlusion of the middle cerebral artery in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*, 25: 1680-1684, 2004.
- 11) Ogata T, Kimura K, Minematsu K, Kazui S, Yamaguchi T, for the Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC): Variation in ischemic stroke frequency in Japan by season and by other variables. *J Neurol Sci*, 225: 85-89, 2004.
- 12) Saito K, Kimura K, Nagatsuka K, Nagano K, Minematsu K, Ueno S, Naritomi H: Vertebral artery occlusion in duplex color-coded ultrasonography. *Stroke*, 35: 1068-1072, 2004.
- 13) Takada T, Yasaka M, Minematsu K, Naritomi H, Yamaguchi T: Predictors of clinical outcome in patients receiving local intra-arterial thrombolysis without subsequent symptomatic intracranial hemorrhage against acute middle cerebral artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol*, 25: 1796-1801, 2004.
- 14) Yokota C, Kaji T, Kuge Y, Inoue H, Tamaki N, Minematsu K: Temporal and topographic profiles of cyclooxygenase-2 expression during 24 h of focal brain ischemia in rats. *Neurosci Lett*, 357: 219-222, 2004.
- 15) Yokota C, Minematsu K, Hasegawa Y, Yamaguchi T. Long-term prognosis, by stroke Subtypes, after a first-ever stroke: A hospital-based study over a 20-year period. *Cerebrovasc Dis*, 18: 111-116, 2004.

#### 【総説】

- 1) Yokota C, Kuge Y, Hasegawa Y, Inoue H, Tagaya M, Abumiya T, Kito G, Tamaki N, Minematsu K: Neuronal cyclooxygenase-2 expression during spreading depression and focal brain ischemia. *脳循環代謝* 16: 89-95, 2004.

#### 【著書】

- 1) Kuge Y, Kaji T, Hikosaka K, Yokota C, Seki K, Ohkura K, Shiga T, Minematsu K, Tamaki N: Analysis of neuronal and glial functions in cerebral ischaemia: an approach with nuclear medicine. In Tamaki N and Kuge Y(eds), *PET and Molecular Imaging: State of the art future perspectives*, Elsevier International Congress Series 1264, Radiology, Amsterdam: 44-52, 2004.
- 2) Yokota C, Kuge Y, Hasegawa Y, Inoue H, Tagaya M, Abumiya T, Kito G, Tamaki N,

Minematsu K: Neuronal Cyclooxygenase-2 induction associated with spreading depression and focal brain ischemia in primates. In Tamaki N and Kuge Y(eds), PET and Molecular Imaging: State of the art future perspectives, Elsevier International Congress Series 1264 Radiology, Amsterdam, 191-196, 2004.

#### 研究業績（和文）

##### 【原著】

- 1) 上床武史, 豊田一則, 藤本茂, 矢坂正弘, 井林雪郎, 飯田三雄, 岡田靖: 卵円孔開存による奇異性脳塞栓症の発症時状況 診断根拠としてのワルサルバ負荷・長期座位の重要性. 臨床神経学, 44 : 503-507, 2004.
- 2) 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時 NIHSS スコアと退院時転帰 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究グループ (J-MUSIC). 脳卒中, 25:312-321, 2003. (刊行は2004年)
- 3) 豊田一則, 岡田靖, 藤本茂, 長谷川泰弘, 井林雪郎, 井上亨: 脳出血内科治療例の急性期転帰推定とクリティカルパスの作成. 臨床神経学, 44 : 342-349, 2004.
- 4) 永野恵子, 大坪亮一, 矢坂正弘, 梶本勝文, 大江洋史, 長束一行, 成富博章: 卵円孔開存を有する脳塞栓症患者の再発に関する研究ー超音波診断による深部静脈血栓との関連からー. 臨床神経学, 44 : 7-13, 2004.
- 5) 峰松一夫, 矢坂正弘, 米原敏郎, 西野晶子, 鈴木明文, 岡田久, 鴨打正浩: 若年者脳卒中診療の現状に関する共同調査研究 若年者脳卒中共同調査グループ (SASSY-JAPAN). 脳卒中, 26 : 331-339, 2004.
- 6) 森本佳成, 丹羽均, 米田卓平, 木村和美, 矢坂正弘, 峰松一夫: 抗血栓療法施行患者の抜歯における出血管理に関する検討. 日本口腔科学会雑誌, 53: 74-80, 2004.
- 7) 矢坂正弘: 頸食道心エコー図検査による卵円孔開存の評価. Neurosonology, 17 : 46-49, 2004.

##### 【総説】

- 1) 井口保之, 木村和美: 血栓溶解療法の Up To Date : 脳塞栓症急性期の超音波診断の現状と治療への可能性. 分子脳血管病, 3 : 49-55, 2004.
- 2) 板橋亮, 山本晴子, 峰松一夫: 頸動脈病変の病態からみた薬物療法. 分子脳血管病, 3 : 33-39, 2004.

- 3) 岡田俊一, 長谷川泰弘, 峰松一夫: 脳梗塞. 脳循環代謝測定 of 臨床的再評価. *Clinical Neuroscience*, 22 : 434-436, 2004.
- 4) 尾谷寛隆, 碓山泰匡, 田中則子, 峰松一夫: 脳血管障害の理学療法のための検査・測定のポイントとその実際. *理学療法*, 21 : 7-14, 2004.
- 5) 大槻俊輔: 基礎疾患からみた不整脈の病態と治療の実際 脳血管障害. *Medical Practice*, 21 : 1535-1544, 2004.
- 6) 大坪亮一, 峰松一夫: 急性期脳梗塞の大規模臨床試験とエビデンス. *最新医学*, 59 : 126-133, 2004.
- 7) 大坪亮一, 峰松一夫: 虚血性脳卒中の急性期治療. *Medicina*, 41 : 961-963, 2004.
- 8) 高田達郎: 超急性期治療の最前線- 血栓溶解療法を中心に-. *Pharma Medica*, 22 : 33-39, 2004.
- 9) 中垣英明, 峰松一夫: 脳血管疾患の分類とリスクファクター. *Angiology Frontier*, 3 : 283-289, 2004.
- 10) 中垣英明, 斎藤こずえ, 木村和美: 循環器領域における椎骨動脈検査法と臨床評価法. *検査と技術*, 32 : 415-421, 2004.
- 11) 中島誠, 峰松一夫: 特集 糖尿病と心血管障害. 糖尿病における脳血管障害と診断と治療. *最新医学*, 59 : 66-71, 2004.
- 12) 長谷川泰弘: 高血圧大規模試験における認知機能障害. *脳と循環*, 19 : 43-47, 2004.
- 13) 長谷川泰弘: 椎骨脳底動脈不全症の診断とその意義. *日本医事新報*, 4171 : 92-93, 2004.
- 14) 福寫由尚, 矢坂正弘, 峰松一夫: 病態別の血栓検出法および制御法の進歩. 心原性脳塞栓症. *血栓と循環*, 12 : 52-57, 2004.
- 15) 峰松一夫, 山口武典, 端和夫, 篠原幸人, 齋藤勇, 森悦朗, 中川原譲二, J-ACT (Japan Alteplase Clinical Trial) Collaborators: 発症 3 時間以内の虚血性脳血管障害に対する GMK-527 (アルテプラゼ) 静注療法臨床試験の結果. *脳卒中*, 26 : 603-606, 2004.

- 16) 峰松一夫：糖尿病や高血糖の急性期脳血管障害への影響．糖尿病，48：16-18，2005.
- 17) 峰松一夫：脳卒中の危険因子としての糖尿病-脳卒中各病型別にみた糖尿病の関与-．Diabetes Frontier，15：790-794，2004.
- 18) 峰松一夫：キシメラガトラン国際共同研究 SPORTIFⅢ．日本血栓止血学会誌，15：119-212，2004.
- 19) 峰松一夫：心原性脳塞栓症の診断と治療．脳卒中，25：413-417，2004.
- 20) 峰松一夫：急性期脳血管障害の治療戦略-Brain Attack 時代のプロローグ-  
4) 超急性期血栓溶解療法のエBM と我が国の現状．日本内科学会雑誌，93：93-97，2004.
- 21) 峰松一夫：特集／脳卒中治療ガイドライン 2004-内科医から見たコンセンサス  
- 2. 脳梗塞急性期の治療．脳と神経，56：921-926，2004.
- 22) 宮下史生，木村和美，峰松一夫：虚血性脳血管障害急性期の神経超音波検査．BRAIN RESCUE，8：6-8，2004.
- 23) 山本晴子，峰松一夫：脳出血と神経心理学．神経心理学，20：59-64，2004.
- 24) 矢坂正弘：私のエコーレポート．頸動脈-医師の場合．心エコー，5：86-92，2004.
- 25) 矢坂正弘：高血圧と高血圧性臓器障害-臓器障害の予防と管理-．日本臨床，62：369-372，2004.
- 26) 矢坂正弘：虚血性心疾患を合併した脳梗塞の急性期治療のポイント．今月の治療，12：541-543，2004.
- 27) 矢坂正弘：急性期脳梗塞におけるヘパリンの使い方．脳と循環，9：53-57，2004.
- 28) 矢坂正弘：大動脈病変と脳梗塞．経食道心エコー図検査の有用性．Cardiovasc Med-Surg，6：447-454，2004.
- 29) 矢坂正弘：循環器疾患における抗凝固・抗血小板薬療法に関するガイドライン．Circ J，68(supplⅣ)：1153-1219，2004.
- 30) 横田千晶，峰松一夫：脳血管障害におけるメタボリックシンドロームの EBM.

臨床医, 30 : 1773-1775, 2004.

【著書】

- 1) 長谷川泰弘, 山口武典: 脳卒中の臨床研究---最近の動向. 先端医療シリーズ 30 神経内科、神経内科の最新医療、第3章脳血管障害、先端医療技術研究所、金澤一郎、柴崎浩、東儀英夫(編) : 69-73, 2004.
- 2) 長谷川泰弘, 山口武典: PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study) DATAupdate 循環系 第3版, 山口徹、日和田邦男、齋藤康編集, 先端医学社 : 286-287, 2004.
- 3) 峰松一夫 (編) : 進行性脳卒中とBAD. 医薬ジャーナル社 : 2004.
- 4) 峰松一夫 : CT. 脳神経外科学体系第9巻閉塞性脳血管障害, 橋本信夫(編), 中山書店 : 46-53, 2004.
- 5) 峰松一夫 : 一過性脳虚血発作の内科的治療. 今日の治療指針2004年版, 山口徹、北原光夫 (総編集), 医学書院 : 607, 2004.
- 6) 矢坂正弘 : 頸動脈血流速度の計測. 臨床のための頸動脈エコー測定法, 編者:山崎義光、松尾 汎、矢坂正弘、尾崎俊他, 日本医事新報社 : 49-53, 2004.
- 7) 矢坂正弘 : 頸動脈血流の意義. 臨床のための頸動脈エコー測定法, 編者:山崎義光、松尾 汎、矢坂正弘、尾崎俊他, 日本医事新報社 : 82-86, 2004.
- 8) 矢坂正弘 : 頸動脈肥厚度計測. 臨床のための頸動脈エコー測定法, 編者:山崎義光、松尾 汎、矢坂正弘、尾崎俊他, 日本医事新報社 : 87-88, 2004.
- 9) 矢坂正弘 : 頸動脈肥厚度計測に関して. 臨床のための頸動脈エコー測定法, 編者:山崎義光、松尾 汎、矢坂正弘、尾崎俊他, 日本医事新報社 : 102-108, 2004.
- 10) 矢坂正弘, 峰松一夫 : 若年者脳卒中の頻度と臨床的特徴 若年者脳卒中共同調査グループ (SASSY-JAPAN) の成績から. 脳卒中データバンク2005, 小林祥泰編, 中山書店 : 78-79, 2005.
- 11) 矢坂正弘, 山口武典 : 脳血管障害 脳梗塞. 内科的治療. 脳神経外科周術期管理のすべて, 田村晃、松谷雅生(編), メディカルビュー社 : 69-86, 2004.
- 12) 矢坂正弘 : Warfain の使い方と出血性合併症への対応. 心房細動 予防・管理・治療, 永井良三、西村敬史 (編), 南江堂 : 126-132, 2004.

## 内科脳血管部門

### (脳血管内科 B、SCU)

#### (研究活動の概要)

脳血管内科 B 部門は、(1) 脳血管障害の診断法の発展、(2) 脳卒中急性期の新たな治療法の開発、(3) 脳血管障害例の再発・知能低下の阻止、の三つを大きなテーマとして臨床研究を行っている。診断法として取り組んでいるものは、超音波検査法、PET、SPECT、MRI、CT、脳磁図、血液診断法であり、脳卒中急性期の新たな治療法として取り組んでいるものは局所低脳温療法、脳保護・抗血栓混合療法、再生医療である。再発や痴呆化を阻止するための研究としては、血中幹細胞測定、降圧療法、血清コレステロール降下療法に関する検討を行っている。その他、脳卒中急性期の治療技術を向上させるために脳障害と嚥下障害の関係に関する検討も行っている。2004 年における具体的な研究テーマは以下のごとくであった。

- 1) 脳磁図を用いた脳機能障害診断に関する研究
- 2) 超音波診断の発展に関する研究
- 3) 画像診断の発展に関する研究
- 4) 脳梗塞急性期の低脳温治療に関する研究
- 5) 穿通枝領域進行型脳梗塞の診断と治療に関する研究
- 6) 脳虚血に対する脳血管再生治療の実験的研究
- 7) 脳梗塞慢性期の血圧管理、脂質管理に関する研究
- 8) 血中幹細胞数測定による認知症の鑑別診断に関する研究
- 9) 脳障害部位と嚥下障害の関係に関する研究

#### (2004年の主な研究成果)

- 聴覚誘発脳磁界測定法を用いると聴覚インパルスが一側大脳半球の聴覚野から脳梁を介して他側大脳半球の聴覚野に至るまでの神経伝達時間（大脳半球間神経伝達時間）を測定できること、大脳半球間神経伝達時間の長短は認知機能の指標である Minimental State Examination (MMSE) スコアと逆相関することを明らかにした。
- MMSE スコアが正常であるにも関わらず大脳半球間神経伝達時間が異常に延長している例を長期追跡すると、2年後までは明らかな認知機能変化がないが、3-4年後から MMSE スコアの異常低下が起きることを見出した。この結果から、聴覚誘発脳磁界測定法を用いて大脳半球間聴覚神経伝達時間を測定することにより将来の認知機能低下を予知できることを明らかにした。
- 感覚誘発脳磁界計測法を用いた検討により、視床出血または梗塞後の異常疼痛は同側皮質神経のてんかん様異常亢奮により生じている例が多いこと、そのよう

な例では抗てんかん薬が疼痛緩和に有効であることを明らかにした。

- Duplex color-coded ultrasonography を用いて比較的高精度に椎骨動脈の閉塞の有無および閉塞部位を診断できることを明らかにした。
- 一過性脳虚血発作 (TIA) の磁気共鳴拡散強調画像では約 40%の頻度で虚血病変が描出されるが、病変検出率は心原性 TIA で高いこと、病変検出率は TIA 症状消失後 24 時間以内では低く、その後に増加することを明らかにした。
- 大脳半球穿通枝領域の進行型脳梗塞は、穿通枝動脈末梢部の閉塞性変化で始まることが多く、閉塞性変化が穿通枝動脈起始部へと進行して病巣が拡大することにより症状が進行性に増悪すること、これを阻止するためには症状進行前から脳保護薬、抗血栓薬を含めた多剤併用療法が必要であることを示した。
- 現在の急性期脳梗塞治療は虚血開始後数時間以内に開始しなければ効果がなく適応例は極めて限られている。このような時間的制約のない治療法として再生医療を発展させる必要がある。マウスの中大脳動脈閉塞 48 時間後に幹細胞 (血管内皮前駆細胞) を静脈内投与したら、虚血周辺から虚血巣内へ向かう血管新生が起こり、その後に神経再生が起きること、再生神経は単に存在するだけでなく機能していることを明らかにした。
- 高血圧を伴う脳血管障害例の血圧をアンジオテンシン II 受容体拮抗薬ロサルタンを用いて下降させた場合、有意な血圧低下にもかかわらず脳血流量は増加傾向を示すことを明らかにした。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Hiroki M, Miyashita K, Oe H, Takaya S, Hirai S, Fukuyama H: Link between linear hyperintensity objects in cerebral white matter and hypertensive intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*, 18: 166-173, 2004.
- 2) Kandori A, Yokoe M, Sakoda S, Abe K, Miyashita T, Oe H, Naritomi H, Ogata K, Tsukada K: Quantitative magnetic detection of finger movements in patients with parkinson's disease. *Neurosci Res*, 49: 253-260, 2004.
- 3) Moriwaki H, Uno H, Nagakane Y, Hayashida K, Miyashita K, Naritomi H: Losartan, an angiotensin II (AT1) receptor antagonist, preserves cerebral blood flow in hypertensive patients with a history of stroke. *J Hum Hypertens*, 18: 693-699, 2004.
- 4) Ogata T, Kimura K, Nakajima M, Ikeno K, Naritomi H, Minematu K: Transcranial color-coded real-time sonographic criteria for occlusion of the middle cerebral artery in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*, 25: 1680-1684, 2004.
- 5) Okamura K, Tanaka H, Yagita Y, Saeki Y, Taguchi A, Hiraoka Y, Zeng L, Colman DR, Miki N: Cadherin activity is required for activity-induced spine remodeling. *J Cell Biol*, 167: 961-972, 2004.
- 6) Saito K, Kimura K, Nagatsuka K, Nagano K, Minematsu K, Naritomi H: Vertebral artery occlusion in carotid duplex color-coded ultrasonography. *Stroke*, 35: 1068-1072, 2004.
- 7) Seike Y, Hashikawa K, Oku N, Moriwaki H, Yamamoto H, Fukuchi K, Watanabe Y, Matsumoto M, Hori M, Nishimura T: Evaluation of the use of a standard input function for compartment analysis of  $[^{123}\text{I}]$ iomazenil data: factor influencing the quantitative results. *Ann Nucl Med*, 18: 563-572, 2004.
- 8) Taguchi A, Matsuyama T, Moriwaki H, Hayashi T, Hayashida K, Nagatsuka K, Todo K, Mori K, D.M. Stern, Soma T, Naritomi H: Circulating CD34-positive cells provide an index of cerebrovascular function. *Circulation*, 109: 2972-2975, 2004.
- 9) Taguchi A, Soma T, Tanaka H, Kanda T, Nishimura H, Yoshikawa H, Tsukamoto Y, Iso H, Fujimori Y, D.M. Stern, Naritomi H, Matsuyama T: Administration of CD34<sup>+</sup> cells after stroke enhances neurogenesis via angiogenesis in a mouse model. *J Clin Invest*, 114: 330-338, 2004.

- 10) Takada T, Yasaka M, Minematsu K, Naritomi H, Yamaguchi T: Predictors of clinical outcome in patients receiving local intra-arterial thrombolysis without subsequent symptomatic intracranial hemorrhage against acute middle cerebral artery occlusion. AJNR Am J Neuroradiol, 25: 1796-1801, 2004.
- 11) Todo K, Moriwaki H, Higashi M, Kimura K, Naritomi H: A small pulmonary arteriovenous malformation as a cause of recurrent brain embolism. AJNR Am J Neuroradiol, 25: 428-430, 2004.

**【著書】**

- 1) Kakuda W, Shimizu T, Naritomi H: Hypothermia therapy. Future directions in research and clinical practice. In Majer CM, Steinberg GK(eds) Hypothermia and Cerebral Ischemia, Mechanisms and Clinical Applications, Human Press Inc., Totowa NJ: 161-177, 2004.
- 2) Oe H, Kandori A, Miyashita T, Ogata K, Yamada N, Tsukada K, Miyashita K, Sakoda S, Naritomi H: Prolonged interhemispheric neural conduction time evaluated by auditory-evoked magnetic signal and cognitive deterioration in elderly subjects with unstable gait and dizzy sensation. Intern Congr Ser, 1270: 177-180, 2004.

研究業績（和文）

**【原著】**

- 1) 長束一行：神経超音波検査。臨床神経学，44：918-920，2004.
- 2) 長束一行：頸動脈の超音波検査。脈管学，44：715-720，2004.
- 3) 長束一行：頸動脈エコーによる頸動脈病変の評価。脳卒中 26：617-620，2004.
- 4) 永野恵子，大坪亮一，矢坂正弘，梶本勝文，大江洋史，長束一行，成富博章：卵円孔開存を有する脳塞栓症患者の再発に関する研究～超音波診断による深部静脈血栓との関連から～。臨床神経学，44：7-13，2004.
- 5) 成富博章，永金義成，山田健太郎，中嶋匡：脳梗塞急性期の脳保護療法。脳卒中 26：642-646，2004.
- 6) 来真希子，宮下光太郎，大江洋史，西上和宏，成富博章：Buerger 病に合併した若年性多発性脳梗塞の一例。臨床神経学，44：522-526，2004.
- 7) 玄富翰，森脇博，来真希子，林田孝平，成富博章：三次元的表面投射法（3D-SSP）を用いた脳血流 SPECT が病巣部位の検出に有用であった急性期脳梗塞の一例。臨床神経学，44：626-629，2004.

## 【総説】

- 1) 石橋靖宏, 成富博章: 脳静脈洞血栓症の病態と治療. 血栓と循環, 12: 98-102, 2004.
- 2) 大江洋史: 慢性ふらつき感と脳内電気活動. 日本医事新報, 4164: 33-36, 2004.
- 3) 長束一行: US (頸部エコー). 映像情報 Medical, 36: 310, 2004.
- 4) 長束一行: 4. 頸部 頸部血管エコーの意義. INNERVISION, 19: 73-76, 2004.
- 5) 長束一行: 超音波検査を用いた頸動脈病変の的確な診断. 脳神経外科ジャーナル, 13: 145-150, 2004.
- 6) 長束一行: 頸動脈病変の超音波診断と血管造影および CT・MR との比較. Vascular Lab, 1: 55-60, 2004.
- 7) 長束一行: 血管エコー検査シリーズ. - どう撮り、どう読むか? - 第2回/頸動脈の病変の読み方. Vascular Lab, 1: 222-226, 2004.
- 8) 長束一行: 超音波診断と治療への応用. Coronary Intervention, 3: 817-820, 2004.
- 9) 宮下光太郎: 脳卒中合併症のある高血圧の治療, 循環制御, 25: 114-123, 2004.

## 【著書】

- 1) 長束一行: 狭窄とその計測. 臨床のための頸動脈エコー測定法, 早期動脈硬化研究会監修, 山崎義光, 松尾汎, 矢坂正弘, 尾崎俊也編者, 日本医事新報社: 46-48, 2004.
- 2) 長束一行: プラークの分類と意義. 臨床のための頸動脈エコー測定法, 早期動脈硬化研究会監修, 山崎義光, 松尾汎, 矢坂正弘, 尾崎俊也編者, 日本医事新報社: 73-75, 2004.
- 3) 長束一行: 狭窄の意義. 臨床のための頸動脈エコー測定法, 早期動脈硬化研究会監修, 山崎義光, 松尾汎, 矢坂正弘, 尾崎俊也編者, 日本医事新報社: 81, 2004.
- 4) 長束一行: 疾患との相関. コンパクト超音波  $\alpha$  シリーズ, 頸動脈エコー測定法とその意義, 古幡博編著, ベクトル・コア: 99-117, 2004.

- 5) 長束一行：心房中隔から塞栓症を考える．新・心臓病診療プラクティス、心エコー図で診る，中谷敏・別府慎太郎編集，文光堂，70-72，2004.
- 6) 長束一行：頸動脈エコーによる動脈硬化の診断．血圧，先端医学社，11:979-984，2004.
- 7) 長束一行：頸動脈病変と脳虚血．－頸動脈エコーと脳梗塞－．Cardiovascular Med-Surg，メディカルレビュー社，6：471-476，2004.
- 8) 成富博章：脳血管障害を合併した高血圧における A11 受容体拮抗薬の治療戦略の根拠は何か．A II 受容体拮抗薬のすべて第 3 版，萩原俊男，菊池健次郎，猿田亨男，島本和明，日和田邦夫，宮崎瑞男編集，先端医学社：193-198，2004.
- 9) 宮下光太郎，成富博章：1 章総論、病型とストロークスケール．脳神経外科学体系，閉塞性脳血管障害，橋本信夫編，中山書店：18-31，2004.
- 10) 森脇博：脳卒中急性期における A11 受容体拮抗薬の脳保護効果としての治療戦略の根拠は何か．A II 受容体拮抗薬のすべて第 3 版，萩原俊男，菊池健次郎，猿田亨男，島本和明，日和田邦夫，宮崎瑞男編集，先端医学社：206-211，2004.

## 内科腎臓・高血圧部門

### (研究活動の概要)

高血圧および腎疾患に関する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などを行っている。また、高血圧や腎、血管作動性物質に関する基礎的研究も進めており、他部門や研究所、他施設との共同研究も行っている。以下に主な研究の内容を示す。2004年には多くの学会発表や論文掲載がなされた。

#### 1) 高血圧の遺伝子研究

ミレニアム・ゲノム・プロジェクトの一部として、高血圧関連遺伝子についての研究を推進してきた。多数の症例について遺伝子解析を行い、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。また、降圧薬の効果や副作用と遺伝子の関係を前向きに検討する臨床研究 (GEANE Study) を開始した。

#### 2) 高血圧の大規模臨床試験

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、多施設共同の無作為介入研究 (HOSP Study) を推進してきた。この研究のサブスタディとして、臓器障害や24時間血圧について調べている。また、他の複数の高血圧治療の大規模臨床試験に参加している。

#### 3) 高血圧と臓器障害、予後

高血圧患者の臓器障害や予後について、家庭血圧や24時間血圧の面から検討してきた。治療中の患者において、家庭血圧や逆白衣現象 (仮面高血圧) が臓器障害に強く関係することなどを報告した。また、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ている。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。

#### 4) 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、エンドセリン、アディポネクチン等と高血圧や心血管について、基礎的および臨床的研究を行ってきた。また、インスリンや高血糖の効果についても研究している。

#### 5) 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きた。血圧とくに家庭血圧の厳格なコントロールが、尿アルブミン排泄量の減少に効果的であった。また、高血圧患者における腎内の血行動態についても検討している。

#### 6) 循環器疾患と腎機能、腎不全

病理部門との共同研究として脳卒中の剖検例における腎実質病変を調べ、腎障害が高率に存在することを認めた。また腹部大動脈瘤の手術症例について、腎障害に関する因子を検討した。さらに腎不全患者の血中BNPを測定し、これが腎不全においても心機能や予後の評価に有用であることを認めた。

#### 7) 透析患者の循環器疾患や予後

透析患者について、血圧管理が予後に及ぼす影響、血中アドレノメデュリンの

臨床的意義、ドブタミン負荷心エコーの所見と心血管予後、48時間血圧と循環器疾患との関連、弁膜症手術例の特徴と予後、剖検症例の大動脈病変、動脈瘤の合併、などを研究した。

### (2004年の主な研究成果)

- 高血圧関連遺伝子について、WNK4 および上皮性 Na チャネル  $\beta$ 、 $\gamma$  サブユニットの遺伝子変異を見出した。また、サイアザイド感受性  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  共輸送体遺伝子多型がサイアザイド系利尿薬の降圧効果と関連することを明らかにした。
- HOSP 研究の中間解析では、目標血圧別に無作為に割り付けられた各群は降圧目標を達成できていた。厳格な家庭血圧のコントロール (130 mmHg 未満) が、臓器障害の改善あるいは進行防止に効果的であった。
- 治療中の高血圧患者において、逆白衣現象 (仮面高血圧) が心肥大や腎障害、頸動脈硬化に強く関連することを明らかにした。
- 高血圧患者において、血漿 ADMA が冠動脈および末梢動脈の内皮機能障害に関連することを明らかにした。
- 高脂血症患者における長期追跡研究で、脈圧の増大が大動脈石灰化の独立した予知因子であることを示した。
- 培養心筋細胞および線維芽細胞において、高血糖とインスリンは異なった作用を示すことを明らかにした。
- 血中 BNP の測定は、腎不全患者においても心機能の評価や予後の推定に有用であることを示した。

### (2004年の知的財産申請・取得状況)

- 1) 神出 計, 又吉 哲太郎, 滝内 伸, 河野 雄平, 宮田 敏行:2004年9月1日特許出願: dCCB への感受性の遺伝子診断に用いられる核酸分子
- 2) 小久保 喜弘, 岡山 明, 宮田 敏行, 友池 仁暢, 神出 計, 河野 雄平:2004年9月2日特許出願: 遺伝子多型と生活習慣との組み合わせを利用した動脈硬化症のリスクの診断法
- 3) 小久保 喜弘, 岡山 明, 宮田 敏行, 友池 仁暢, 神出 計, 河野 雄平:2004年9月2日特許出願: 遺伝子多型と生活習慣との組み合わせを利用した高血圧症のリスクの診断法
- 4) 小久保 喜弘, 岡山 明, 宮田 敏行, 友池 仁暢, 神出 計, 河野 雄平:2004年10月6日特許出願: 高血圧症のリスクの評価方法

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Kamide K, Rakugi H, Nagai M, Hori MT, Takiuchi S, Matsukawa N, Higaki J, Barrett JD, Eggena P, Kawano Y, Ogihara T, Tuck ML: Insulin-mediated regulation of the endothelial rennin-angiotensin system and vascular cell growth. *J Hypertens*, 22: 121-127, 2004.
- 2) Kamide K, Takiuchi S, Tanaka C, Miwa Y, Yoshii M, Horio T, Mannami T, Kokubo Y, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T: Three novel missense mutations of WNK4, a kinase mutated in inherited hypertension, in Japanese hypertensives: implication of clinical phenotypes. *Am J Hypertens*, 17: 446-449, 2004.
- 3) Kamide K, Tanaka C, Takiuchi S, Miwa Y, Yoshii M, Horio T, Kawano Y, Miyata T: Six missense mutations of the epithelial sodium channel  $\beta$ - and  $\gamma$ - subunits in Japanese hypertensives. *Hypertens Res*, 27: 333-338, 2004.
- 4) Kawano Y, Abe H, Kojima S, Takishita S, Matsuoka H: Effects of repeated alcohol intake on blood pressure and sodium balance in Japanese males with hypertension. *Hypertens Res*, 27: 167-172, 2004.
- 5) Kokubo Y, Inamoto N, Tomoike H, Kamide K, Takiuchi S, Kawano Y, Tanaka C, Katanosaka Y, Wakabayashi S, Shigekawa M, Hishikawa O, Miyata T: Association of genetic polymorphisms of sodium-calcium exchanger-1, NCX-1, with hypertension in a Japanese general population. *Hypertens Res*, 27: 697-702, 2004.
- 6) Kokubo Y, Kamide K, Inamoto N, Tanaka C, Banno M, Takiuchi S, Kawano Y, Tomoike H, Miyata T: Identification of 108 SNPs in TSC, WNK1 and WNK4 and their associations with hypertension in a Japanese general population. *J Hum Genet*, 49: 507-515, 2004.
- 7) Matayoshi T, Kamide K, Takiuchi S, Yoshii Y, Miwa Y, Takami Y, Tanaka C, Banno M, Horio T, Nakamura S, Nakahama H, Yoshihara F, Inenaga T, Miyata T, Kawano Y: Thiazide-sensitive  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  cotransporter gene, C1784T, and adrenergic receptor  $\beta_3$  gene, T727C, may be gene polymorphisms susceptible to the antihypertensive effect of thiazide diuretics. *Hypertens Res*, 27: 821-833, 2004.
- 8) Miwa Y, Takiuchi S, Kamide K, Yoshii M, Horio T, Tanaka C, Banno M, Miyata T, Sasaguri T, Kawano Y: Identification of gene polymorphism in lipocalin-type prostaglandin D synthase and its association with carotid atherosclerosis in Japanese hypertensive patients. *Biochem Biophys Res Commun*, 322: 428-433, 2004.

- 9) Miwa Y, Tsushima M, Arima H, Kawano Y, Sasaguri T: Pulse pressure is an independent predictor of the progression of atherosclerotic calcification in patients with controlled hyperlipidemia. *Hypertension*, 43: 536-540, 2004.
- 10) Shi Y, Yoshihara F, Nakahama H, Goto R, Sada M, Kawano Y, Moriyama T, Yazawa T, Ichimaru N, Takihara S, Kangawa K: Mycophenolate mofetil prevents autoimmune glomerulonephritis and alterations of intrarenal adrenomedullin in rats. *Eur J Pharmacol*, 489: 127-133, 2004.
- 11) Shioji K, Nishioka J, Naraba H, Kokubo Y, Mannami T, Inamoto N, Kamide K, Takiuchi S, Yoshii M, Miwa Y, Kawano Y, Miyata T, Miyazaki S, Goto Y, Nonogi H, Tago N, Iwai N: A promoter variant of the ATP-binding cassette transporter A1 gene alters the HDL cholesterol level in the general Japanese population. *J Hum Genet*, 49: 141-147, 2004.
- 12) Suzuki M, Takamisawa I, Suzuki K, Hiuge A, Horio T, Yoshimasa Y, Harano Y: Close association of endothelial dysfunction with insulin resistance and carotid wall thickening in hypertension. *Am J Hypertens*, 17: 228-232, 2004.
- 13) Suzuki Y, Horio T, Hayashi T, Nonogi H, Kitamura K, Eto T, Kangawa K, Kawano Y: Plasma adrenomedullin concentration is increased in patients with peripheral arterial occlusive disease associated with vascular inflammation. *Regul Pept*, 118: 99-104, 2004.
- 14) Suzuki Y, Horio T, Nonogi H, Hayashi T, Kitamura K, Eto T, Kangawa K, Kawano Y: Adrenomedullin as a sensitive marker for coronary and peripheral arterial complications in patients with atherosclerotic risks. *Peptides*, 25: 1321-1326, 2004.
- 15) Takami Y, Horio T, Iwashima Y, Takiuchi S, Kamide K, Yoshihara F, Nakamura S, Nakahama H, Inenaga T, Kangawa K, Kawano Y: Diagnostic and prognostic value of plasma brain natriuretic peptide in non-dialysis-dependent CRF. *Am J Kidney Dis*, 44: 420-428, 2004.
- 16) Takiuchi S, Fujii H, Kamide K, Horio T, Nakatani S, Hiuge A, Rakugi H, Ogihara T, Kawano Y: Plasma asymmetric dimethylarginine and coronary and peripheral endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Am J Hypertens*, 17: 802-808, 2004.
- 17) Takiuchi S, Kamide K, Miwa Y, Tomiyama M, Yoshii M, Matayoshi T, Horio T, Kawano Y: Diagnostic value of carotid intima-media thickness and plaque score for predicting target organ damage in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens*, 18: 17-23, 2004.

- 18) Takiuchi S, Mannami T, Miyata T, Kamide K, Tanaka C, Kokubo Y, Koyama Y, Inamoto N, Katsuya T, Iwai N, Kawano Y, Ogihara T, Tomoike H: Identification of 21 single nucleotide polymorphisms in human hepatocyte growth factor gene and association with blood pressure and carotid atherosclerosis in the Japanese population. *Atherosclerosis*, 173: 301-307, 2004.
- 19) Tanaka C, Kamide K, Takiuchi S, Kawano Y, Miyata T: Evolution of the Lys 198 Asn and -134 del A genetic polymorphisms of the endothelin-1 gene. *Hypertens Res*, 27: 367-371, 2004.
- 20) Tokudome T, Horio T, Fukunaga M, Okumura H, Hino J, Mori K, Yoshihara F, Suga S, Kawano Y, Kohno M, Kangawa K: Ventricular nonmyocytes inhibit doxorubicin-induced myocyte apoptosis: involvement of endogenous endothelin-1 as a paracrine factor. *Endocrinology*, 145: 2458-2466, 2004.
- 21) Tokudome T, Horio T, Soeki T, Mori K, Kishimoto I, Suga S, Yoshihara F, Kawano Y, Kohno M, Kangawa K: Inhibitory effect of C-type natriuretic peptide (CNP) on cultured cardiac myocyte hypertrophy: interference between CNP and endothelin-1 signaling pathways. *Endocrinology*, 145: 2131-2140, 2004.
- 22) Tokudome T, Horio T, Yoshihara F, Suga S, Kawano Y, Kohno M, Kangawa K: Different effects of high glucose and insulin on cultured cardiac myocyte hypertrophy and fibroblast proliferation. *Metabolism*, 53: 710-715, 2004.

**【総説】**

- 1) Kamide K, Takiuchi S, Miyata T, Hanai S, Kawano Y, Tomoike H: Single nucleotide polymorphisms analysis of hypertension relating to the effect of antihypertensive drugs. *Jpn Heart J*, 44 (Suppl.): S69-S93, 2003 (issued 2004).
- 2) Kamide K, Tuck ML: Renin-angiotensin system and vasculature – Focusing on insulin's action – (review). *Int Congr Ser*, 1262: 462-465, 2004.

研究業績（和文）

**【原著】**

- 1) 出浦照國, 宮崎三宏, 内田健三, 阪口勝彦, 河野雄平: 腎実質性高血圧症入院患者における Nitrendipine の血圧日内変動に及ぼす影響: 携帯式自動血圧計による検討. *日本腎臓学会誌*, 46: 434-441, 2004.

**【総説】**

- 1) 稲永隆, 河野雄平: 腎動脈狭窄に対する Intervention (State of the Art).

- 臨床高血圧, 10 : 16-28, 2004.
- 2) 神出計, 河野雄平, 宮田敏行 : 高血圧の薬剤ゲノム学研究. *Bio Clinica*, 19 : 810-815, 2004.
  - 3) 神出計, 河野雄平, 宮田敏行 : 高血圧に対する SNP 解析 : 高血圧感受性遺伝子の同定とテーラーメイド医療への応用. *循環器専門医*, 12 : 251-256, 2004.
  - 4) 神出計, 滝内伸, 河野雄平 : 腎動脈ドプラ検査の意義. *INNERVISION*, 19 (12) : 70-74, 2004.
  - 5) 神出計, 楽木宏実 : メタボリックシンドローム 高血圧. *日本臨床*, 62:1104-1107, 2004.
  - 6) 河野雄平 : 大多数の高血圧患者に食塩 7g 以下を指導すべきか? -肯定的立場から. *Medicina*, 41 : 106-107, 2004.
  - 7) 河野雄平 : 降圧薬の多剤併用療法. *治療学*, 38 : 167-170, 2004.
  - 8) 河野雄平 : 高血圧の個別管理と集団管理. *日本循環器病予防学会誌*, 39:132-138, 2004.
  - 9) 河野雄平 : 第 2 JATE : 高齢者高血圧に対する降圧薬治療の効果に関する調査研究 II. *循環器科*, 55 : 460-462, 2004.
  - 10) 佐々木修, 服部憲明, 井上典子, 中浜肇, 澤田徹, 河野雄平 : 腎性貧血改善と脳循環・代謝に対する功罪 : オピニオン 2. *臨床透析*, 20 : 940-943, 2004.
  - 11) 鈴木ちぐれ, 滝内伸, 河野雄平 : アルコール制限. *血圧*, 11 : 151-155, 2004.
  - 12) 中浜肇, 河野雄平 : 腎性高血圧症の診療. *日本医事新報*, No. 4195:37-41, 2004.
  - 13) 中村敏子 : 腎疾患を伴う高血圧. *高血圧*, *日本臨床* 62 巻増刊号, 3 : 452-459, 2004.
  - 14) 中村敏子, 河野雄平 : 家庭血圧と 24 時間血圧の日常診療での生かし方. *Medical Practice*, 21 : 190-194, 2004.
  - 15) 堀尾武史 : ナトリウム利尿ペプチドファミリーの心筋局所因子としての肥大、リモデリング抑制作用. *心臓*, 36 : 43-46, 2004.

- 16) 堀尾武史：ナトリウム利尿ペプチド 薬理作用と生理作用 心保護作用. 臨床分子内分泌学 1, 日本臨床, 62 (増刊号 9) : 65-68, 2004.
- 17) 堀尾武史, 河野雄平: 仮面高血圧 逆白衣現象の機序と特徴. 血圧, 11:798-801, 2004.
- 18) 吉原史樹, 河野雄平: 高血圧治療における利尿薬の評価. 循環器科, 55:251-257, 2004.

#### 【著書】

- 1) 稲永隆, 河野雄平：血管拡張薬. 知っておくべき高血圧の知識, 腎と透析 57 巻増刊号, 二瓶宏監修, 北村建樹, 塩之入洋, 飯野靖彦, 木村健二郎編集, 東京医学社 : 307-310, 2004.
- 2) 稲永隆, 河野雄平：DRASTIC (Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative). DATA UPDATE 循環系 (第 3 版), 山口徹, 日和田邦男, 斎藤康編集, 先端医学社 : 248-249, 2004.
- 3) 神出計：代謝症候群、代謝症候群の診断と治療. 予防とつきあい方シリーズ - 高血圧・糖尿病, 荻原俊男監修, メジカルレビュー社 : 180-183, 2004.
- 4) 河野雄平：運動で脳梗塞を防ぐ. 別冊 NHK きょうの健康, 山口武典総監修, 日本放送出版協会 : 56-64, 2004.
- 5) 河野雄平：血圧の自己管理. 知っておきたい循環器病あれこれ 43, 循環器病研究振興財団 : 2004.
- 6) 河野雄平：白衣高血圧と仮面高血圧：家庭血圧による診断と管理. 高血圧診療のコツと落とし穴, 島田和幸編集, 中山書店 : 10-11, 2004.
- 7) 河野雄平, 山口武典：AII 受容体拮抗薬における脳保護作用とその臨床的根拠をみる. AII 受容体拮抗薬のすべて第 3 版, 荻原俊男, 菊池健次郎, 猿田享男, 島本和明, 日和田邦男, 宮崎瑞夫編集, 先端医学社 : 88-93, 2004.
- 8) 滝内伸, 河野雄平：アルコールとタバコについての注意点. 高血圧診療のコツと落とし穴, 島田和幸編集, 中山書店 : 124-125, 2004.
- 9) 中浜肇, 河野雄平：利尿薬. 腎臓ナビゲーター, 浦信行, 柏原直樹, 熊谷裕生, 竹内和久編集, メディカルレビュー社 : 214-215, 2004.
- 10) 中村敏子：妊娠高血圧症. 新しい診断と治療の ABC 20, 循環器 3 高血圧症,

最新医学社：221-229，2004.

- 11) 中村敏子，河野雄平：悪性高血圧. 知っておくべき高血圧の知識，腎と透析 57 巻増刊号，二瓶宏監修，北村建樹，塩之入洋，飯野靖彦，木村健二郎編集，東京医学社：222-224，2004.
- 12) 藤井秀毅，河野雄平：非薬物療法. シミュレーション内科「高血圧を探る」，島田和幸編，永井書店：49-52，2004.
- 13) 吉原史樹，河野雄平：アスピリンとの併用はできますか. ファーマナビゲーターシリーズ「ARB」編，熊谷裕生，小室一成，堀内正嗣，森下竜一編集，メディカルレビュー社：224-227，2004.

## 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ている。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。

### (2004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。
- 糖尿病と耐糖能障害（I G T）に合併する冠動脈疾患の 2 次予防に対する多施設介入臨床研究（D I A N A 研究）。（C C U 部門宮崎俊一医長との共同研究）
- メタボリックシンドロームの疫学、臨床研究に関する多施設共同研究。（「心血管病の新しい疾患単位としてのメタボリックシンドロームに関する研究」）

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Fujimoto M, Masuzaki H, Tanaka T, Yasue S, Tomita T, Okazawa K, Fujikura J, Chusho H, Ebihara K, Hayashi T, Hosoda K, Nakao K: An angiotensin II AT1 receptor antagonist, telmisartan augments glucose uptake and GLUT4 protein expression in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett*, 576: 492-497, 2004.
- 2) Norisada N, Masuzaki H, Fujimoto M, Inoue G, Hosoda K, Hayashi T, Watanabe M, Muraoka S, Yoneda F, Nakao K: Antidiabetic and adipogenic properties in a newly synthesized thiazolidine derivative, FPFS-410. *Metabolism*, 53: 1532-1537, 2004.
- 3) Shimizu W, Horie M, Ohno S, Takenaka K, Yamaguchi M, Shimizu M, Washizuka T, Aizawa Y, Nakamura K, Ohe T, Aiba T, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Towbin JA, Priori SG, Kamakura S: Mutation site-specific differences in arrhythmic risk and sensitivity to sympathetic stimulation in the LQT1 form of congenital long QT syndrome: multicenter study in Japan. *J Am Coll Cardiol*, 44(1): 117-125, 2004.
- 4) Shimizu W, Noda T, Takaki H, Nagaya N, Satomi K, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Sunagawa K, Echigo S, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Nakamura K, Ohe T, Towbin JA, Priori SG, Kamakura S: Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT1, LQT2, and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*, 3: 276-283, 2004.
- 5) Suzuki M, Takamisawa I, Suzuki K, Hiuge A, Horio T, Yoshimasa Y, Harano Y: Close association of endothelial dysfunction with insulin resistance and carotid wall thickening in hypertension. *Am J Hypertens*, 17: 228-232, 2004.

【総説】

- 1) Okigaki M, Yoshimasa Y: Receptor Tyrosine Kinase. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*, 4: 181-190, 2004.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 益崎裕章, 藤本宗也, 中尾一和: インスリン抵抗性の発現における脂肪細胞の病態的意義. *ホルモンと臨床*, 52: 1177-1182, 2004.
- 2) 宮本恵宏: eNOS の遺伝子、産生調節機構、生理活性. *日本臨床*, 62: 451-454, 2004.

## 外科心臓血管部門

### (研究活動の概要)

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

#### 【心臓外科 A】

- 1) 人工心肺を使用しない心拍動下冠状動脈バイパス術(OPCAB) 関連
  - OPCAB と通常の CABG との無作為比較試験 (JOCRI-study)
  - OPCAB 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) 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
- 3) 虚血性心筋症に対する左室形成術の検討
- 4) 術後早期の心房細動の予防と治療
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 弁形成術および弁置換術後の遠隔成績の検討
- 8) 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
- 9) 弁膜症再手術の手術成績
- 10) 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
- 11) 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)
- 12) ロボット医療支援システムを使用した心臓外科手術
- 13) 骨髄間葉系細胞移植による虚血性心疾患の治療

## 【心臓外科B】

- 1) より安全な人工心肺を用いない Fontan 手術に関する研究
- 2) Fontan 術後遠隔期における不整脈とその外科治療に関する研究
- 3) 先天性冠動脈異常に対する外科治療の研究
- 4) 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
- 5) 複雑先天性心疾患に対する修復術後長期遠隔成績に関する研究
- 6) 房室錯位に対する外科治療に関する研究 (Double Switch operation)
- 7) Ross 手術の中期遠隔成績に関する研究
- 8) 臓器錯位症候群に対する外科治療の研究
- 9) 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

## 【血管外科】

- 1) 大動脈基部置換術
  - A) 自己弁温存大動脈基部再建術に関する検討
    - Marfan 症候群症例における早期手術適応の試み
    - 急性 A 解離症例に対する適応拡大
    - David I 手術の改良と早期・中期成績
  - B) 高安病に対する大動脈基部置換の遠隔成績： 単独大動脈弁置換との対比
- 2) 弓部大動脈置換術関連
  - A) 順行性選択的脳灌流法を用いた弓部大動脈全置換術
    - 超低体温下手術と中等度低体温手術の RCT 比較試験 (厚生科研：JSTAR)
    - 右腋窩動脈送血 + stepwise 遠位側吻合の有用性
    - 急性 A 型大動脈解離症例への拡大適応の有用性：遠隔期残存解離に及ぼす効果 (h e m i arch 置換との比較検討)
    - 複雑 (広範) 弓部大動脈病変例および慢性 B 型大動脈合併例への応用：elephant trunk 法を用いた trans l o c a t e d total arch replacement の有用性
    - 残存下行大動脈病変に対するステントグラフト内挿術の有用性
  - B) 左腋窩動脈灌流を用いた左開胸下 open proximal anastomosis の有用性
- 3) 胸部下行、胸腹部大動脈置換における対麻痺の防止対策
  - 弓部近傍大動脈遮断による脳梗塞発生の検討
  - 従来の MRA に加え、術前 MD-CT による Adamkiewicz 動脈の同定の有用性
  - 術中 MEP による脊髄虚血モニタリング法の確立と有用性：信頼性(偽陽性、偽陰性)に関する検討
  - 脳脊髄ドレナージの有用性
- 4) 腹部大動脈瘤置換術
  - 小切開手術の可能性と有用性
  - 積極的分枝再建の効果
  - 手術成績の比較検討：レジデント vs スタッフ
  - 困難な腹部大動脈瘤に対する治療戦略
- 5) 末梢血管手術

- 放射線科とのハイブリッド手術：手術+PTA
- 6) 肺血栓塞栓症に対する外科治療
  - 急性肺血栓塞栓症に対する緊急外科治療成績の検討
  - 慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症に外科治療成績：遠隔成績と運動機能評価

## 【ICU】

外科系集中治療科では心臓外科術後の集中治療に従事しているが、呼吸管理・循環管理など集中治療に関連した臨床研究を行っている。

- 1) ヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia: HIT) の実態と対策を把握するために多施設共同観察研究に参画している。
- 2) 循環と呼吸の相互作用：心拍動によって人工呼吸器が受ける影響、すなわち誤作動や換気量モニタリング障害について研究を行っている。
- 3) 先天性心疾患術後児における最適な呼吸器離脱法を探求・研究している。
- 4) 術後呼吸不全に対する肺保護戦略について研究している。
- 5) 呼気ガス分析を用いた心機能評価法の問題点について研究している。

## 【臓器移植部及び再生医療部との合同研究】

- 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) 冠動脈及び末梢血管に対する細胞移植療法に関する研究

## （2004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)の有用性を高齢者・狭小血管においてもあきらかとした。また、OPCABと通常のCABGとの無作為比較試験(JOCRI-study)の成果を発表した。
- 僧帽弁手術を行った患者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】

- 臓器錯位症候群に対する心外導管を用いた機能的修復術における指摘左室圧について報告した。
- 特殊な疾患(特殊形態の総肺静脈還流異常症、三尖弁閉鎖症合併総動脈幹遺残症)に対する外科治療につき報告した。
- 心室中隔欠損症における大動脈弁変形について報告した。

## 【血管外科】

- Marfan 症候群症例や急性 A 型大動脈症例に対する改良型自己弁温存大動脈基部再建の有用性を報告した。
- 高安病の大動脈基部病変合併例に対するスカート法を用いた大動脈基部置換の良好な長期遠隔成績について報告した。
- 順行性選択的脳灌流法を用いた弓部大動脈全置換術において、必ずしも従来からの超低体温下手術の必要性はなく、逆に超低体温における弊害も考えられ、中等度低温手術の安全性と有用性を報告したが、より厳密に検証すべく RCT 下に比較試験を開始している（厚生科研：JSTAR）
- この5年間の右腋窩動脈送血を用いた順行性脳灌流下、s t e p w i s e 吻合を併用した全弓部置換の有用性を報告した。
- Elephant trunk 法、ステントグラフト内挿術などを用いた広範囲大動脈病変に対する治療戦略の有用性について報告した。
- 急性、慢性肺血栓塞栓に対する外科治療の比較的良好な早期、遠隔成績について報告した。

## 【ICU】

- ヘパリン起因性血小板減少症（heparin-induced thrombocytopenia: HIT）の実態と対策を把握するために多施設共同観察研究に参画している。
- 循環と呼吸の相互作用：心拍動によって人工呼吸器が受ける影響のうち、換気量モニタリング障害について報告した。
- 先天性心疾患術後児における最適な呼吸器離脱法として、持続気道内圧陽圧法（CPAP 法）の有用性について報告した。
- 術後呼吸不全の典型として慢性肺血栓塞栓症に対する肺保護戦略について研究を継続している。
- 呼気ガス分析を用いた心機能評価法の問題点、特に自発呼吸がある際の精度低下、呼吸努力に対する負荷について報告した。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Fukushima S, Kobayashi J, Tagusari O, Bando K, Niwaya K, Nakajima H, Ishida M, Kitamura S: Rationale of off-pump coronary artery bypass grafting for left main trunk disease. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*, 52(12): 560-566, 2004.
- 2) Hamamoto M, Suga M, Nakatani T, Takahashi Y, Abe Y, Inamori S, Yagihara T, Kitamura S: Urge-8 an Anti-Neutrophil antibody, attenuates acute lung injury induced by cardiopulmonary bypass. *Eur Surg Res*, 29-32, 2004.
- 3) Hamamoto M, Suga M, Nakatani T, Takahashi Y, Sato Y, Inamori S, Yagihara T, Kitamura S: Phosphodiesterase type 4 inhibitor prevents acute lung injury induced by cardiopulmonary bypass in a rat model. *Eur J Cardiothorac Surg*, 25: 833-838, 2004.
- 4) Imanaka H, Takeuchi M, Tachibana K, Nishimura M: Exhaled tidal volume overstimulation in mechanically ventilated patients with large cardiogenic oscillation. *Crit Care Med*, 32(7): 1546-1549, 2004.
- 5) Imanaka H, Takeuchi M, Tachibana K, Nishimura M: Expiratory tidal volume displayed on Bird 8400 STi can exceed the preset tidal volume due to cardiogenic oscillation: A lung model study. *J Anesth*, 18: 313-315, 2004.
- 6) Imanaka H, Takeuchi M, Tachibana K, Takauchi Y, Nishimura M: Changes in respiratory pattern during continuous positive airway pressure in infants after cardiac Surgery. *J Anesth*, 18: 241-249, 2004.
- 7) Ishida M, Kobayashi J, Tagusari O, Bando K, Niwaya K, Nakajima H, Fukushima S, Kitamura S: Comparison of off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting in midterm results. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*, 52(5): 240-246, 2004.
- 8) Ishida M, Tomita S, Nakatani T, Fukuhara S, Hamamoto M, Nagaya N, Ohtsu Y, Suga M, Yutani C, Yagihara T, Yamada K, Kitamura S: Bone marrow mononuclear cell transplantation had beneficial effects on doxorubicin- induced cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant*, 23(4): 436-445, 2004.
- 9) Kitamura S: (Correspondence) Modification of bycaval anastomosis for orthotopic cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg*, 78: 1130, 2004.
- 10) Kitamura S: Advances in Kawasaki disease bypass surgery for coronary artery obstruction. *Prog Pediatr Cardiol*, 19(2): 137-177, 2004.

- 11) Kitamura S: Discussion to Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA: Patencies of 2,127 arterial to coronary conduits over 15 years. *Ann Thorac Surg*, 77: 93-101, 2004.
- 12) Kitano M, Watanabe K, Yagihara T, Echigo S: Total anomalous pulmonary venous return with the circular pulmonary venous connection outcome of common pulmonary venous agenesis. *Pediatr Cardiol*, 25(4): 427-428, 2004.
- 13) Koh M, Yagihara T, Uemura H, Kagisaki K, Kitamura S: Functional biventricular repair using left ventricle-pulmonary artery conduit in patients with discordant atrioventricular connections and pulmonary outflow tract obstruction – Does conduit obstruction maintain tricuspid valve function. *Eur J Cardiothorac Surg*, 26: 767-772, 2004.
- 14) Matsuura K, Kobayashi J, Tagusari O, Bando K, Niwaya K, Nakajima H, Yagihara T, Kitamura S: Rationale for off-pump coronary revascularization to small branches- Angiographic study of 1283 anastomoses in 408 patients-. *Ann Thorac Surg*, 77: 1530-1534, 2004.
- 15) Nakajima H, Kobayashi J, Bando K, Yasumura Y, Nakatani S, Kimura S, Niwaya K, Tagusari O, Kitamura S: Consequence of atrial fibrillation and risk of embolism after percutaneous mitral commissurotomy: The necessity of the maze procedure. *Ann Thorac Surg*, 78(3): 800-805, 2004.
- 16) Nakajima H, Kobayashi J, Tagusari O, Bando K, Niwaya K, Kitamura S: Competitive flow in arterial composite grafts and effect of graft arrangement in off-pump coronary revascularization. *Ann Thorac Surg*, 78: 481-486, 2004.
- 17) Nakajima H, Uemura H, Kobayashi J, Kagisaki K, Yagihara T, Kitamura S: Modified cavoatriotomy for combined PAPVC repair and maze procedure. *Ann Thorac Surg*, 77: 2226-2227, 2004.
- 18) Nishida T, Suchodolski K, Schettino GPP, Sedeek KA, Takeuchi M, Kacmarek RM: Peak volume history and peak pressure- volume curve pressures independently affect the shape of the pressure- volume curve of the respiratory pattern. *Crit Care Med*, 32(6): 1358-1364, 2004.
- 19) Numata S, Fujisato T, Niwaya K, Ishibashi-Ueda H, Nakatani T, Kitamura S: Immunological and histological evaluation of decellularized allograft in a pig model: Comparison with cryopreserved allograft. *J Heart Valve Dis*, 13(6): 984-990, 2004.
- 20) Numata S, Uemura H, Kagisaki K, Yagihara: Tricuspid atresia with common arterial

trunk: Successful treatment using fontan procedure. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 3: 161-162, 2004.

- 21) 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. *Ann Thorac Surg*, 78(4): 1304-1311, 2004.
- 22) Tagusari O, Ogino H, Kobayashi J, Bando K, Niwaya K, Minatoya K, Sasaki H, Ohkita Y, Ando M, Yagihara T, Kitamura S: Should the transverse aortic arch be replaced simultaneously with aortic root replacement for anuloaortic ectasia in marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 127(5): 1373-1380, 2004.
- 23) Tomita H, Arakaki Y, Ono Y, Yamada O, Yagihara T, Echigo S: Severity indices of right coronary cusp prolapses and aortic regurgitation complicating ventricular septal defect the outlet septum- Which defect should be closed. *Circ J*, 68(2): 139-143, 2004.

#### 研究業績（和文）

##### 【原著】

- 1) 荻野 均, 松田 均, 湊谷謙司, 佐々木啓明, 張 益明, 八木原俊克, 北村惣一郎: 腹部大動脈瘤破裂に対する緊急手術成績. *脈管学*, 44 : 287-290, 2004.
- 2) 小林順二郎: 僧帽弁疾患と Maze 手術. *Heart View*, 8 (11) : 112-114, 2004.
- 3) 小林順二郎: 低侵襲外科手術 (CABG) VS. インターベンション (PCI) 高齢者における OPCAB. *Heart View*, 8 (4) : 49-85, 2004.
- 4) 竹内宗之, 多喜純也, 林 克彦, 東 将浩, 橘 一也, 高内裕司, 今中秀光: 異なった時期に肺保護戦略を開始した ARDS の 2 症例—早期肺保護戦略の重要性—. *麻酔*, 53 (5) : 514-521, 2004.
- 5) 知久正明, 西上和宏, 林富貴雄, 荻野 均, 松田 均, 湊谷謙司, 佐々木啓明, 中谷武嗣, 田口明彦, 宮田茂樹, 亀井政孝, 田中良一, 盛 英三, 宮武邦夫, 友池仁暢: バージャー病の難治性潰瘍に対する骨髄細胞移植の治療効果. *脈管学*, 44 : 191-197, 2004.
- 6) 松成泰典, 今中秀光, 高内裕司, 竹内宗之, 橘 一也: 難治性心室細動に対し経皮的心肺補助装置による心肺蘇生が成功した 1 症例. *麻酔*, 53(7) : 795-798, 2004.

- 7) 八木原俊克：先天性心疾患についての質問。「ナースがこたえる心臓の病気，200の質問」ハートナーシング 2004年春季増刊，220：192-200，2004.

【総説】

- 1) 今中秀光：呼吸不全の循環管理. 救急医学，28（10）：1242-1248，2004.
- 2) 今中秀光：人工呼吸起因肺障害「ARDSのすべて」. 医学のあゆみ別冊，165-169，2004.
- 3) 今中秀光：挿管下陽人工呼吸の実際：全身管理のポイントと人工呼吸中の合併症対策「非侵襲的陽圧人工呼吸と挿管下陽圧人工呼吸」. 臨床医，30（6）：1352-1355，2004.
- 4) 北村惣一郎，中谷武嗣：第39回日本移植学会の報告. 汲泉，23-25，2004.
- 5) 北村惣一郎：マルファン症候群 私のOpe録. Cardiovascular Med-Surg，6（1）：133-136，2004.
- 6) 北村惣一郎：血管外科指導医へ；求めるもの，求められるもの. 日本血管外科学会雑誌，13（2）：111，2004.
- 7) 北村惣一郎：心臓移植（21世紀の新しい外科治療）. 現代医療，36（1）：64-71，2004.
- 8) 中嶋博之，坂東 興，八木原俊克：特集低侵襲心臓血管手術の現状と将来. 循環器科，55（6）：528-533，2004.
- 9) 中嶋博之，坂東 興，八木原俊克：特集弁膜症手術における新しい展開 成人Ross手術. 循環器科，55（2）：146-151，2004.
- 10) 中谷武嗣，花谷彰久：心臓移植療法のパラダイムシフト. 治療，86：2147-2155，2004.
- 11) 中谷武嗣，花谷彰久：補助人工心臓，心臓移植時のBrain Attack. Cardiovascular Med-Surg，6（4）：499-502，2004.
- 12) 中谷武嗣，富田伸司：骨髄幹細胞の心筋細胞への分化. 生体の科学，55：334-337，2004.
- 13) 中谷武嗣：ここまできた人工心臓. 知っておきたい循環器病あれこれ，42：2-16，2004.

- 14) 中谷武嗣：重症心不全治療における心臓移植について．循環制御，25：105，2004.
- 15) 中谷武嗣：体外設置式補助人工心臓．Clinical Engineering，15：480-486，2004.
- 16) 中谷武嗣：補助循環と心臓移植．Current Therapy，22：175-180，2004.
- 17) 中谷武嗣：補助循環をどう活かすか？．Heart View，9：100-103，2004.
- 18) 坂東 興，川俣和弥，八木原俊克，千葉嘉英：胎児心臓手術．現代医療，36（1）：202-208，2004.
- 19) 坂東 興，中谷武嗣：LVAS．ハートナーシング，17（3）：81-85，2004.
- 20) 坂東 興：特集アカデミックサーજャンとフィジシヤンの教育（1）外科：Academic Cardiac Surgeon の教育 Developing Academic Cardiac Surgeon. Cardiovascular Med-Surg，6（1）：60-63，2004.

#### 【著書】

- 1) 今中秀光：心臓移植手術の麻酔管理．術後管理「心臓血管麻酔マニュアル」，真下節・榎田浩史・野村実編集，中外医学者：340-342，2004.
- 2) 荻野 均，松尾 汎，田中良一，東 将浩，大北 裕，湊谷謙司，田鎖 治，由谷親夫：症例編 胸部大動脈瘤 II 腹部大動脈瘤 III 大動脈解離（解離性第動脈瘤）．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：165-223，2004.
- 3) 小林順二郎：急性心筋梗塞に対する心拍動下 CABG 胸部外科の指針．胸部外科，南江堂：1085-1092，2004.
- 4) 小林順二郎：感染性心内膜炎：外科．新・心臓病診療プラクティス 2 心疾患の手術適応と至適時期，赤坂隆史・吉川純一編集，文光堂：191-195，2004.
- 5) 高内裕司：心臓血管手術と輸血管理：輸血管理法．心臓血管麻酔マニュアル，真下 節・榎田浩史・野村 実編集，中外医学社：216-219，2004.
- 6) 田鎖 治，坂東 興：感染性心内膜炎についての質問 14．ナースがこたえる心臓の病気，上田裕一監修，メディカ出版：216-225，2004.

- 7) 田鎖 治, 山崎祥子, 中谷武嗣: 9 経皮的心肺補助装置から補助人工心臓への移行. 新版 経皮的心肺補助法 PCPS の最前線, 松田 暉監修, 秀潤社: 133-139, 2004.
- 8) 中谷武嗣: 人工心臓の現状と将来. 新・心臓病診療プラクティス 2 心疾患の手術適応と至適時期, 赤坂隆史, 吉川純一, 笠貫 宏, 土師一夫, 別府慎太郎, 松崎益徳 編集, 文光堂: 358-390, 2004.
- 9) 中谷武嗣: レジストリー. 新版 経皮的心肺補助法 PCPS 最前線, 松田 暉監修, 秀潤社: 141-148, 2004.
- 10) 坂東 興, 寺崎貴光: 弁膜症疾患の手術適応と至適時期 高齢者大動脈弁置換狭窄の手術適応—何歳まで対応?—. 新・心臓病診療プラクティス心疾患の手術適応と至適時期, 赤坂隆史・吉川純一編集, 文光堂: 165-167, 2004.

## 外科脳血管部門

### (研究活動の概要)

脳血管外科では、国内有数の豊富な症例をもとに、治療困難な脳血管障害に対する直達手術、血管内手術の最良の治療選択を確立することをテーマとした臨床活動、臨床研究に精力を注ぐとともに、bedside から発生したテーマを解決しうる治療法の開発に向けて、活発な基礎研究を行っています。

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)が進行しており、バイパス術の出血予防に対する効果について有望な結果が得られつつあります。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した JET study の結果を踏まえて、新たに宮本部長を主任研究者とした「内頸動脈閉塞症にともなう血行力学的脳梗塞の発症予防に関する研究」(Japanese EC/IC bypass Trial-2)が厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患等総合研究事業として、3年の予定で開始されました。また同じく宮本部長を主任研究者として、脳動脈瘤に対する血管内治療における抗血小板剤の意義に関する研究「脳動脈瘤に対する血管内手術に関する研究」が開始されました。

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、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。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。

## (2004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、JET-2 study および JAM trial では、全国からの軽症脳虚血や出血発症もやもや病の症例登録を行っており、バイパス術の脳卒中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。

血管内治療では、これまで対象とされ難かった複雑な形の動脈瘤に対して、「ダブルマイクロカテーテル テクニック」という手法を確立しました。また従来問題とされてきた塞栓性合併症に関する研究を通して、周術期の抗血小板療法の問題を提起しました。前述の JACE trial により、エビデンスレベルの高い結果が得られるものと思います。

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。

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) Kikuta K, Miyamoto S, Kataoka H, Satow T, Yamada K, Hashimoto N: Use of the prone oblique position in surgery for posterior fossa lesions. *Acta Neurochir(wien)*, 146: 1119-1124, 2004.
- 2) Kikuta K, Nozaki K, Takahashi JA, Miyamoto S, Kikuchi H, Hashimoto N: Postoperative evaluation of microsurgical resection for cavernous malformations of the brainstem. *J Neurosurg*, 101: 607-612, 2004.
- 3) Kinoshita M, Ikeda A, Matumoto R, Begum T, Usui K, Yamamoto J, Matuhashi M, Takayama M, Mikuni N, Takahashi J, Miyamoto S, Shibasaki H: Electric stimulation on human cortex suppresses fast cortical activity and epileptic spikes. *Epilepsia*, 457: 787-791, 2004.
- 4) Matsuhashi M, Ikeda A, Ohara S, Matsumoto R, Yamamoto J, Takayama M, Satow T, Begum T, Usui K, Nagamine K, Mikuni N, Takahashi J, Miyamoto S, Fukuyama H, Shibasaki H: Multisensory convergence at human temporo-parietal junction-epicortical recording of evoked responses. *Clin Neurophysiol*, 115: 1145-1160, 2004.
- 5) Matumoto R, Ikeda A, Nagamine T, Matsuhashi M, Ohara S, Yamamoto J, Toma K, Mikuni N, Takahashi J, Miyamoto S, Fukuyama H, Shibasaki H: Subregions of human MT complex revealed by comparative MEG and direct electrocorticographic recordings. *Clin Neurophysiol*, 115: 2056-2065, 2004.
- 6) Miyamoto S, Kataoka H, Ikeda A, Takahashi J, Mikuni N, Usui K, Takayama M, Satow T, Hashimoto N: A combined subtemporal and transventricular / transchoroidal fissure approach to medial temporal lesions. *Neurosurgery*, 54 : 1162-1169, 2004.
- 7) Miyamoto S, Mikuni N, Yamada K, Takahashi J.A, Hashimoto N: Radical resection for intrinsic midbrain pilocytic astrocytoma:report of two cases. *Acta Neurochir(wien)*, 147: 93-97, 2004.
- 8) Ohara S, Ikeda A, Kunieda T, Yazawa S, Taki J, Nagamine T, Taki W, Miyamoto S, Hashimoto N, Shibasaki H: Propagation of tonic posturing in supplementary motor area(SMA)seizures. *Epilepsy Res*, 179-187, 2004
- 9) Satow T, Ikeda A, Hayashi N, Yamamoto J, Takayama M, Matsuhashi M, Mikuni N, Takahashi J, Shibasaki H, Miyamoto S, Hashimoto N: Surgical treatment of seizures from the peri-Sylvian area perinatal insult. a case report of ictal hypersalivation. *Acta Neurochir ( Wien )*, 146: 1021-1026, 2004.

- 10) Satow T, Ikeda A, Yamamoto J, Begum T, Duy Thuy D, Matsubishi M, Mima T, Nagamine T, Baba K, Mihara T, Inoue Y, Miyamoto S, Hashimoto N, Shibasaki H: Role of primary sensorimotor cortex and supplementary motor area in volitional swallowing : a movement-related cortical potential study. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 287: G459-470, 2004.
- 11) Soeda A, Sakai N, Iihara K, Nagata I: Reply to comments on " 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 Am J Neuroradiol*, 25: 160, 2004.
- 12) Soeda A, Sakai N, Sakai H, Iihara K, Nagata I: Endovascular treatment of asymptomatic cerebral aneurysms : anatomic and technical factors related to ischemic events and coil stabilization. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 44: 456-466, 2004.
- 13) Yamada N, Hayashi K, Murao K, Higashi M, Iihara K: Time-of-Flight MRI angiography targeted to coiled intracranial aneurysms is more sensitive to residual flow than is digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*, 25: 1154-1157, 2004.
- 14) Yanamoto H, Xue J-H , Miyamoto S, Nagata I, Nakano Y, Murao K, Kikuchi H: Homozygous BDNF alleles are required for the development of infarct tolerance following induced spreading depression in mice. *Soc Neurosci*, 30: 681-682, 2004.
- 15) Yanamoto H, Xue JH, Miyamoto S, Nagata I, Nakano Y, Murao K, Kikuchi H: Spreading depression induces long-lasting brain protection against infarcted lesion development via BDNF gene-dependent mechanism. *Brain Res*, 1019: 178-188, 2004.

【総説】

- 1) The Japaan Adult Moyamoya Trial Group: Study design for a prospective randomized trial of extracranial-intracranial bypass sugery for adults with moyamoya disease and hemorrhagic onset. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 44: 218-219, 2004.

【著書】

- 1) Xue J-H, Yanamoto H, Nagata I, Zhang Z, Kikuchi H: Increased expression of nNOS following cortical spreiding depression in rat brain. *Maturation Phenomenon in Cerebral Ischemia*(Ed. by Buchan A M, Ito U, Colbourne F, Kuroiwa T, Klatzo I), Springer: 333-334, 2004.
- 2) Yanamoto H, Nagata I, Xue J-H, Zhang Z, Murao K, Iihara K, Kikuchi H: Persistent

neuroprotection against focal cerebral ischemia by cortical spreading depression in mice. Maturation Phenomenon in Cerebral Ischemia V (Ed. by Buchan A M, Ito U, Colbourne F, Kuroiwa T, Klatzo I), Springer: 321-322, 2004.

#### 研究業績（和文）

##### 【原著】

- 1) 五十嵐敏明, 古俵孝明, 矢野育子, 奥田真弘, 宮本享, 菊田健一郎, 橋本信夫, 乾賢一: チオペンタール血中濃度測定と脳死判定時の緊急体制システムの整備. TDM 研究, 21 : 313-319, 2004.
- 2) 高田英和, 飯原弘二, 村尾健一, 高橋淳, 林克彦, 中畠教夫, 森本将史, 坂井信幸, 永田泉, 宮本享: 冠動脈疾患を合併した無症候性内頸動脈狭窄症に対する治療方針. 脳卒中の外科, 32 : 437-442, 2004.
- 3) 竹内宗之, 多喜純也, 林克彦, 東将浩, 橘一也, 高内裕司, 今中秀光: 異なった時期に肺保護戦略を開始した ARDS の 2 症例-早期肺保護戦略の重要性-. 麻酔, 53 : 514-521, 2004.
- 4) 林克彦, 村尾健一: Broad neck aneurysm に対する塞栓術の工夫 -double microcatheter technique. 脳神経外科速報, 14 : 138-143, 2004.
- 5) 宮本享, 片岡大治, 佐藤徹: 脊髄動静脈奇形の診断と治療. 脳卒中の外科, 32 : 1-6, 2004.
- 6) 山本順一, 池田昭夫, 佐藤岳史, 松橋眞生, 馬場好一, 山根文孝, 三原忠紘, 宮本享, 堀智勝, 滝和郎, 橋本信夫, 柴崎浩: 運動関連脳電位 (MRCP) による眼球運動関連皮質野のマッピング. 臨床脳波, 10 : 629-635, 2004.

##### 【総説】

- 1) 高田英和, 宮本享: 血管手術による再発予防. 脳と循環, 9 : 43-46, 2004.
- 2) 中畠教夫, 宮本享: 脳血管外科治療の新しい展開. 循環器病研究の進歩, xxv : 44-51, 2004.
- 3) 林克彦: 脳腫瘍・脳動静脈奇形の血管内治療. BRAIN NURSING, 20 : 95-101, 2004.
- 4) 山田圭介, 宮本享: 生体呼吸性高分子を用いた人工硬膜. 月刊 臨床神経科学 CLINICAL NEUROSCIENCE, 22 : 1452-1453, 2004.

## 【著書】

- 1) 飯原弘二，永田泉：未破裂脳動脈瘤 -外科的治療. 脳神経外科学大系 出血性脳血管障害(児玉南海雄)，中山書店：278-289，2004.
- 2) 飯原弘二：脳血管撮影. 脳神経外科学大系 閉塞性脳血管障害（橋本信夫），中山書店：66-81，2004.
- 3) 飯原弘二：大動脈炎症候群及び類縁の自己免疫疾患. 脳神経外科学大系 閉塞性脳血管障害（橋本信夫），中山書店：377-392，2004.
- 4) 飯原弘二，宮本享，村尾健一，永田泉：解離性椎骨動脈瘤の治療における OA-PICA Bypass 術. The Mt. Fuji Workshop on CVD, 22：64-67，2004.
- 5) 飯原弘二：脳血管障害：頭頸部・頭蓋内閉塞性病変（常識）. 脳神経外科の常識非常識(谷諭) 三輪書店：84-93，2004.
- 6) 飯原弘二：脳血管障害（非常識）. 脳神経外科の常識非常識(谷諭)，三輪書店：2-8，2004.
- 7) JAM Trial Group: Japan Adult Moyamoya Trial in 2003. The 22nd Meeting of The Mt. Fuji Workshop on CVD, 22：27-29，2004.
- 8) 林克彦：脳血管障害：血管内治療（常識）. 脳神経外科の常識非常識（谷諭），三輪書店：114-124，2004.
- 9) 林克彦：脳血管障害：血管内治療（非常識）. 脳神経外科の常識非常識（谷諭），三輪書店：9-10，2004.
- 10) 宮本享，片岡大治：脊髄血管障害. 脳神経外科学大系 出血性脳血管障害，中山書店，8：439-446，2004.
- 11) 宮本享，森本将史：顕微鏡下手術のための脳神経外科解剖VXII. 第18回微小脳神経外科解剖セミナー（2004年5月16日）講演集，23-，2004.
- 12) 村尾健一：ダブルマイクロカテーテルテクニック. 症例から学ぶ脳血管内手術 改訂2版(滝和郎，小宮山雅樹，坂井信幸，寺田友昭，中原一郎)，メディカ出版：146-152，2004.

## 麻 醉 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、○虚血性心疾患の手術死亡率および合併症発症率改善のための多施設共同研究の計画および破裂性脳動脈瘤クリッピング術における塩酸ランジオロール投与の有用性についての多施設共同研究の計画と新たに多施設共同研究を2件計画した。①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）を立ち上げ、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た。②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、心臓血管外科手術における人工心肺中に、ヘモグロビン濃度が低下すると平均光路長が増加し、その影響があることを証明した。虚血性心疾患の手術死亡率および合併症発症率改善のための多施設共同研究については、その研究計画を作成し準備を完成した。

### (2004年の主な研究成果)

- Adrenomedullin が肺循環によってどのように影響を受けるかを人工心肺前中後で検討した。人工心肺前には、matute Adrenomedullin および intermediate Adrenomedullin はそれぞれ肺循環により 30%および 20%減少した。しかし、人工心肺終了直前の肺循環が再開されたときには、この減少は生じなかった。そして、手術終了前の胸骨閉鎖時には matute Adrenomedullin の減少が増強されていた。その理由は現在のところ不明である。
- 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) Yoshitani K, Kawaguchi M, Tatsumi K, Sasaoka N, Kurumatani N, Furuya H:  
Intravenous administration of flurbiprofen does not affect cerebral blood flow velocity and cerebral oxygenation under isoflurane and propofol anesthesia. *Anesth Analg*, 98(2): 471-476, 2004 Feb.
- 2) Kamei M, Hayashi Y, Kikumoto K, Kawai Y, Kangawa K, Kuro M, Minaminoals N:  
Effect of cardiopulmonary bypass on pulmonary clearance of adrenomedullin in humans. *Acta Anaesthesiol Scand*, 48: 980-985, 2004.
- 3) Kawano Y, Kawaguchi M, Inoue S, Horiuchi T, Sakamoto T, Yoshitani K, Furuya H, Sakaki T: Jugular bulb oxygen saturation under propofol or sevoflurane/nitrous oxide anesthesia during deliberate mild hypothermia in neurosurgical patients. *J Neurosurg Anesthesiol*, 16(1): 6-10, 2004 Jan.

## 研究業績（和文）

### 【原著】

- 1) 加藤晴登, 佐々岡紀之, 吉谷健司, 鈴木敦裕, 古家仁: 高濃度セボフルラン吸入による麻酔導入が左室収縮機能・拡張能に及ぼす影響. *麻酔*: 53 (1) 34-39, 2004.
- 2) 下田孝司, 佐々岡紀之, 山口綾子, 吉谷健司, 鈴木敦裕, 古家仁: 小児鼠径ヘルニア根治術における腸骨鼠径・腸骨下腹神経ブロックーロピバカイン投与量の検討ー. *麻酔*: 53 (11) 1259-1262, 2004.

### 【総説】

- 1) 内田 整: BIS モニター. オペネーシング, 19: 630-635, 2004.
- 2) 内田 整: Palm の上手な使い方. *クリニカルプラクティス*, 23: 1002-1005, 2004.
- 3) 大西佳彦: これからの心臓外科麻酔におけるモニタリングー肺動脈カテーテルの有用性についてー. *Cardiovascular Anesthesia*, 8: 103-105, 2004.
- 4) 大西佳彦: 妊婦と人工心肺. *Cardiovascular Anesthesia*, 8: 99-101, 2004.

### 【著書】

- 1) 内田 整: 学会でPalmを活用する. 一歩進んだPalm 医療に活用するための実践テクニック, 栗飯原輝人編, 羊土社: 133-138, 2004.

- 2) 内田 整：心臓血管麻酔マニュアル．真下 節ほか編，中外医薬社：2004.
- 3) 内田 整：自動麻酔記録の技術的側面．麻酔・集中治療とテクノロジー2003，尾崎 眞ほか編，克誠堂出版：1-4，2004.
- 4) 内田 整：Microsoft Excel のコツ．麻酔・集中治療とテクノロジー2003，尾崎 眞ほか編，克誠堂出版：70-79，2004.
- 5) 内田 整：薬物動態からみた超短時間作用性 $\beta$ 1遮断薬の投与方法．LiSA, 11：586-591，2004.
- 6) 大西佳彦：各種心臓血管手術の麻酔管理 弁疾患．心臓血管麻酔マニュアル，中外医学社：244-255，2004.
- 7) 大西佳彦：心臓移植手術の麻酔管理．心臓血管麻酔マニュアル，中外医学社：328-335，2004.
- 8) 大西佳彦：人工心肺離脱後の麻酔について．臨床麻酔 Q&A (I)，真興交易：15-16，2004.
- 9) 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，中外医学社：220-234，2004.
- 10) 亀井政孝：未分画ヘパリン (ヘパリンナトリウム、ヘパリンカリウム)．医薬品等適性使用推進施行事業一麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン一改訂第2版，日本麻酔科学会：294-298，2004.
- 11) 亀井政孝 低分子ヘパリン(ダルテパリンナトリウム、レバパリンナトリウム、パルナパリンナトリウム)．医薬品等適性使用推進施行事業一麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン一改訂第2版，日本麻酔科学会：298-300，2004.
- 12) 亀井政孝，宮田茂樹：研修医の素朴な疑問に答えます 4 なぜ出血量の何倍もの輸液剤が必要なのか．LiSA Life Support and Anesthesia Vol.11 No.3，メディカル・サイエンス・インターナショナル：216-217，2004.
- 13) 亀井政孝，宮田茂樹：研修医の素朴な疑問に答えます 4 なぜ輸血用製剤は生理食塩水と混合するか．LiSA Life Support and Anesthesia Vol.11 No.3，メディカル・サイエンス・インターナショナル：218-219，2004.
- 14) 亀井政孝，宮田茂樹：アルブミンは有用？．LiSA Life Support and Anesthesia Vol.11 No.3，メディカル・サイエンス・インターナショナル：220-221，2004.

- 15) 亀井政孝, 畔政和 : To the Editor OPCAB に硬膜外麻酔は推奨できない. LiSA Life Support and Anesthesia Vol.11 No.8, メディカル・サイエンス・インターナショナル : 858-859, 2004.
- 16) 吉谷健司 : 近赤外線分光法について. 臨床麻酔, 真興交易 : 28(4) : 781-782, 2004.

## 小 児 科

### (研究活動の概要)

小児ならびに成人の先天性心疾患、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、多施設共同研究を継続している。また、先天性心疾患術後患者は、原疾患の状態によって、術後も様々なハンディキャップを負うことがある。これらの患者の病態についても、種々の方法で臨床研究を実施している。

主要な臨床研究のテーマは以下の項目である。

- 1) 大血管の狭窄に対するカテーテルインターベンションの短・長期予後
- 2) 小児心疾患における運動負荷時の心肺応答
- 3) 川崎病による冠動脈障害
- 4) 流出路中隔欠損における大動脈障害と長期予後

### (2004年の主な研究成果)

- Fontan 術後症例において、神経体液因子の活動性は亢進しているが、心臓自立神経の活動性は NYHA 心機能分類や神経体液因子の活動性とは関連性がなかった。術式で分類すると、心房肺動脈吻合では利尿ペプチドが高値を示し、大静脈肺動脈吻合では動脈血酸素飽和度が神経体液因子の活動性に大きく影響していて、いずれも 2 室型修復術後の心不全例の神経体液因子の活動性や神経体液因子の活動性と相違がみられた。
- 短絡量が少ない流出路中隔欠損における大動脈弁閉鎖不全ならびにバルサルバ洞破裂の観点から閉鎖術の適応を検討すると、右冠尖変形係数(RCCD) $<0.3$ 、右/左冠尖径値 $<1.3$  且つ大動脈閉鎖不全が極く少量であれば、閉鎖術は不要である。
- 超高速 CT による心筋虚血の評価で、川崎病による冠動脈狭窄病変において、心筋虚血は心内膜側から進行することが示唆された。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Echigo S, Nakazawa M, Shinohara T, Sasaki A, Fukushima N, Kado H, Niwa K, Ooyama K, Yokota M, Iwamoto M, Nagashima M, Nakamura Y: Arrhythmias Late After Repair of Tetralogy of Fallot-A Japanese Multicenter Study-. *Circ J*, 68 : 126-130, 2004.
- 2) Endoh H, Tsukano S, Ishikawa Y, Takamuro M, Tsuda E, Ono Y, Arakaki Y, Echigo S, Tanaka R, Takamiya M, Naito H: Usefulness of electron beam computed tomography for quantitative estimation of myocardial ischemia in patients. *Pediatr Int*, 46(6): 704-710, 2004.
- 3) Kitano M, Watanabe K, Yagihara T, Echigo S: Total Anomalous Pulmonary Venous Return with the Circular Pulmonary Venous Connection, Outcome of Common Pulmonary Venous Agenesis. *Pediatr Cardiol*, 25(4): 427-428, 2004.
- 4) Miyazaki A, Ono Y, Yutani C, Echigo S: Case Report: Fatal Ventricular Tachycardia Exacerbated by Fever in a Child. *Pediatr Cardiol*, 25: 545-547, 2004.
- 5) Ohuchi H, Ohashi H, Takasugi H, Yamada O, Yagihara T, Echigo S: Restrictive ventilatory impairment and arterial oxygenation characterize rest and exercise ventilation in patients after the Fontan operation. *Pediatr Cardiol*, 25: 513-521, 2004.
- 6) Ohuchi H, Ohashi H, Watanabe K, Yamada O, Yagihara T, Echigo S: Blood pressure dynamics during simulated ventricular tachycardia in patients after right ventricular outflow tract reconstruction mainly for tetralogy of Fallot compared with patients after ventricular septal defect closure. *Am J Cardiol*, 1:93(11):1445-1448, 2004.
- 7) Ohuchi H, Takasugi H, Ohashi H, Yamada O, Watanabe K, Yagihara T, Echigo S: Abnormalities of neurohormonal and cardiac autonomic nervous activities relate poorly to functional status in Fontan patients. *Circulation*, 26: 110(17):2601-2608, 2004. (Epub 2004 Oct )
- 8) Tomita H, Arakaki Y, Ono Y, Yamada O, Yagihara T, Echigo S: Severity indices of right coronary cusp prolapse and aortic regurgitation complicating ventricular septal defect in the outlet septum – Which defect should be closed ? -. *Circ J*, 68: 139-143, 2004.
- 9) Tsuda E, Kitamura S, and the cooperative study of Japan: National survey of coronary artery bypass grafting for coronary stenosis caused by Kawasaki disease in Japan. *Circulation* , 110 : (Suppl 1) II 61-II66, 177-182, 2004.

- 10) Watanabe K, Fukuchi K, Echigo S: Early Sympathetic Reinnervation Demonstrated by Iodine-123 Metaiodobenzylguanidine Imaging in a Child after Cardiac Transplantation. *Pediatr Cardiol*, 25: 568-569, 2004.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 廣田正志, 津田悦子, 黒寄健一, 越後茂之, 田鎖治, 小林順二郎, 北村惣一郎, 内藤博昭: 冠動脈バイパス手術を施行した石灰化巨大冠動脈瘤のある 52 歳症例について—川崎病冠動脈障害との比較. *Prog Med*, 24: 1689-1693, 2004.

【総説】

- 1) 越後茂之: 改善への提言—研修環境・教育(3). *Cardiovascular Med-Surg*, 6: 76-78, 2004.
- 2) 越後茂之: PDAのカテーテル治療はどこまで進歩したか?—現状と将来性—. *新・心臓病診療プラクティス 2*. 心疾患の手術適応と至適時期, 244-245, 2004.
- 3) 越後茂之: 小児の臨床薬理学 循環器薬  $\alpha$  遮断薬、 $\beta$  遮断薬. *小児科診療*, 67: 300-305, 2004.
- 4) 越後茂之: Fallot四徴症 疾患・症状別. 今日の治療と看護(改訂第2版) 1378-1379, 2004.
- 5) 大内秀雄: 先天性心疾患術後と自律神経機能. *Annual Review 循環器*, 73-79, 2004.
- 6) 塚野真也: 先天性心疾患における画像診断. *日本小児循環器学会雑誌*, 20:83-85, 2004.
- 7) 山田 修: 血中 6-Keto-PGF 1  $\alpha$  値の部位別測定値. *Progress in Medicine*, 24: 307-309, 2004.
- 8) 山田 修: 血行動態指標に何を求めるか—なぜ駆出率(EF)は生き残るのか?. *日本小児循環器学会雑誌*, 20: 430-431, 2004.
- 9) 山田修: 小児心エコーの計測法「疾患により何を測ればよいのか」. *心エコー*, 5: 106-112, 2004.

**【著書】**

- 1) 津田悦子, 越後茂之: 川崎病. 循環器疾患最新の治療 2004-2005, 山口徹、堀正二編, 南江堂: 129-132, 2004.

## 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、国際学会、第20回 Fetus as a Patient の福岡で開催を主導した。第2回胎児治療研究会は当科の主催で2004年11月に吹田市開催した。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。

これらの業績が認められ、胎児治療としては初めて、2004年11月に胎児尿路-羊水腔シャント術が高度先進医療として承認された。

### (2004年の主な研究成果)

昨年に続き2004年の原著論文は、ワイドバンドドプラ技術(ダイナミックフロー)の胎児心疾患診断領域への応用研究に関する論文が多い。また、この論文の中には、海外からの短期留学の医師によってかかれたものが含まれる。

産婦人科超音波診断のアトラスを当科の主導で発行した。現在の産婦人科超音波診断の集大成を行った著書である。

大阪大学、兵庫県立大学と共同で、多重チューブ式制御型カテーテルを職務発明した。この発明は、胎児採血、胎児治療に使用するカテーテルの開発研究から生じたものである。特許としては、胎児採血や胎児治療に限定せず、全てのカテーテル検査、治療に加えて、工業的利用も念頭においたものとなった。

### (2004年知的財産申請・取得状況)

- 1) 千葉喜英, 古荘純次 (大阪大学), 堀尾裕幸 (兵庫県立大学): 2004年12月17日 特許出願 (特願 2004-366481): 多重導管、多重導管駆動装置、及び多重導管駆動システム。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Augusto L, Chiba Y, Endo S, Ishihara Y: Prenatal Diagnosis of Double Outlet Right Ventricle Using Advanced Dynamic Flow. J Med Ultrasound,11: 115-117, 2003 (issued 2004).
- 2) Hsu CY, Chiba Y, Fukui O, Sasaki Y, Miyashita S: Counterclockwise Barber-Pole Sign on Prenatal Three-Dimensional Power Doppler Sonography in a Case of Duodenal Obstruction without Intestinal Malrotation. J Clin Ultrasound, 32: 86-90, 2004.
- 3) Kawamata K, Watanabe K, Chiba Y, Okada Y, Kohno Y: Functional Aortic Stenosis Diagnosed in Fetal Period. Fetal Diagn Ther, 19: 106-110, 2004.
- 4) Miyashita S, Chiba Y: Prenatal Demonstration of Major Aortopulmonary Collateral Arteries with Tetralogy of Fallot and Pulmonary Atresia. Fetal Diagn Ther, 19: 100-105, 2004.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 川俣和弥：心疾患患者の妊娠．循環器科，55：381-386，2004.

【総説】

- 1) 千葉喜英：胎児心疾患の診断と管理．日本医師会雑誌，132：685-687，2004.
- 2) 宮下進，千葉喜英：妊娠32週未満のIUGR児における胎児アシドーシス評価-胎児心拍陣痛図、超音波所見、胎児血pHの関係および、妊娠週数による信頼性についての検討-．周産期学シンポジウム，22：109-119，2004.

【著書】

- 1) 川俣和弥：胎児心臓．産婦人科超音波診断アトラス，千葉喜英編著，ベクトル・コア：18-23，2004.
- 2) 川俣和弥：頻拍型不整脈．産婦人科超音波診断アトラス，千葉喜英編著，ベクトル・コア：340-343，2004.
- 3) 千葉喜英：超音波；連続波とパルス波．産婦人科超音波診断アトラス，千葉喜英編著，ベクトル・コア：36，2004.
- 4) 千葉喜英：超音波断層法の基本原理．産婦人科超音波診断アトラス，千葉喜英編著，ベクトル・コア：37-39，2004.

- 5) 千葉喜英：ラベリング．産婦人科超音波診断アトラス，千葉喜英編著，ベクトル・コア：40-41，2004.
- 6) 千葉喜英：ドプラ法．産婦人科超音波診断アトラス，千葉喜英編著，ベクトル・コア：42-45，2004.
- 7) 千葉喜英：ドプラ法・Mモード法を用いた各種指標．産婦人科超音波診断アトラス，千葉喜英編著，ベクトル・コア：46-51，2004.
- 8) 千葉喜英：妊娠初期胎芽死亡．産婦人科超音波診断アトラス，千葉喜英編著，ベクトル・コア：146-149，2004.
- 9) 千葉喜英：両側尿路障害、下部尿路閉鎖の自然経過．産婦人科超音波診断アトラス，千葉喜英編著，ベクトル・コア：229，2004.
- 10) 千葉喜英：閉塞性尿路障害に対する尿路一羊水腔シャント手術．産婦人科超音波診断アトラス，千葉喜英編著，ベクトル・コア：231，2004.
- 11) 千葉喜英：排尿機能障害．産婦人科超音波診断アトラス，千葉喜英編著，ベクトル・コア：232，2004.
- 12) 千葉喜英：多嚢腎．産婦人科超音波診断アトラス，千葉喜英編著，ベクトル・コア：233-234，2004.
- 13) 千葉喜英：polycystic kidney/ Potter sequence．産婦人科超音波診断アトラス，千葉喜英編著，ベクトル・コア：235，2004.
- 14) 千葉喜英：非免疫性胎児水腫の原因と転帰．産婦人科超音波診断アトラス，千葉喜英編著，ベクトル・コア：261-265，2004.
- 15) 千葉喜英：胎児水腫と心機能．産婦人科超音波診断アトラス，千葉喜英編著，ベクトル・コア：266-267，2004.
- 16) 千葉喜英：前置胎盤と前置絨毛．産婦人科超音波診断アトラス，千葉喜英編著，ベクトル・コア：289-292，2004.
- 17) 千葉喜英：胎児治療と社会的認知．産婦人科超音波診断アトラス，千葉喜英編著，ベクトル・コア：314-315，2004.
- 18) 千葉喜英：わが国の胎児治療の普及．産婦人科超音波診断アトラス，千葉喜英編著，ベクトル・コア：316-319，2004.

- 19) 千葉喜英：閉塞性尿路障害．産婦人科超音波診断アトラス，千葉喜英編著，ベクトル・コア：324-325，2004.
- 20) 千葉喜英：ダブルバスケットカテーテル使用マニュアル．産婦人科超音波診断アトラス，千葉喜英編著，ベクトル・コア：326-329，2004.
- 21) 千葉喜英：胎児の腎機能測定．産婦人科超音波診断アトラス，千葉喜英編著，ベクトル・コア：230，2004.

## 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、○カテーテル診療部門、○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。(前年からの継続課題を含む)

#### 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 の画像表示・解析法に関する研究
- ・ 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)
- ・ 成人虚血性心疾患症例における CTA による冠動脈狭窄検出精度の検討 (多施設共同研究)
- ・ 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
- ・ 造影 CT による心筋虚血評価の研究
- ・ 肺動脈閉鎖症例における肺動脈成分および大動脈-肺動脈側副血行路描出に関する研究 (小児科等との共同研究)
- ・ 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 CT 像と病理所見の対比研究 (病理部門との共同研究)
- ・ 拡張性動脈病変 (動脈瘤) の拡大進行と予後予測要因の研究
- ・ CT による心筋組織性状の定量的評価法の開発研究 (研究所との共同研究)

#### 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/バイアビリティ評価
- ・ 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（病理部門等との共同研究）
- ・頸動脈プラークの MR 像と臨床像との対比研究（脳内科等との共同研究）
- ・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

3) カテーテル診療関係・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）
- ・カテーテル検査の満足度・小児カテ時の患者固定・ガンマナイフ治療時の頭部安楽性に関する研究（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) 核医学関係

(1) 心臓研究

- ・拡張型心筋症の  $\beta$  受容体遮断薬治療に対する核医学検査の応用の研究
- ・冠動脈造影像と心筋血流 SPECT 像の三次元融合画像表示法の開発とその臨床応用
- ・心不全および心サルコイドーシスへの  $^{18}\text{F}$ -FDG PET の応用の研究
- ・血管壁の活動性炎症病変の検出における  $^{18}\text{F}$ -FDG PET の有用性検討
- ・予防的核医学研究： $^{13}\text{N}$ -ammonia PET による心筋血流予備能計測の高脂血症・糖尿病患者への応用研究
- ・核医学検査技術の改良に関する研究

(2) 脳研究

- ・脳 SPECT 定量測定ソフトウェア開発（研究所との共同研究）
- ・脳主幹動脈閉塞性病変による高次脳機能の病態と予防的治療に関する研究

**（2004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 表示法を、頭部・頸部血管のみでなく体部血管に広く応用し、その有用性を学会等で発表した。

- ・冠動脈 CTA について、院内の複数科との共同で Feasibility と有用性に関する臨床研究を行い、現状での適応を検討した。
  - ・冠動脈 CTA の狭窄病変検出精度についての多施設共同研究（代表；慶応大学放射線科）を開始し、初期結果を得た。
  - ・頸動脈壁プラークの CT 診断について、病理部門等との共同研究から CT 所見と病理所見の対応を明らかにし、学会等で発表した。
- MRI 関係：
- ・心臓研究では、遅延造影 MR 法について、急性期～亜急性期虚血性心筋障害の重症度判定における有用性、各種心筋疾患での障害評価における有用性を明らかにし、学会等で発表した。
  - ・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 の有用性を論文および国際学会（北米放射線学会 2004）等で発表した。
  - ・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組織学的には出血を伴うプラークであること、臨床的には脳虚血エピソードと関連することを明らかにし、国際学会（ISMRM 2004）等で発表した。
  - ・大阪大学等との共同研究で、PC 法の画像からの動脈内の流線表示プログラム作成に関与した。
- カテーテル診療関係・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定し、研究会等で発表した。
  - ・大動脈ステントグラフト治療について、成果を研究会等で発表した。
  - ・微小血管造影法については、装置導入とともに臨床応用を開始し、良好な初期成果を得て、これを研究会等で発表した。
  - ・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、微小血管造影法への応用が検討された。
- 心臓核医学
- ・拡張型心筋症の  $\beta$  受容体遮断薬治療に対する核医学検査の応用指針として、 $^{123}\text{I}$ -MIBG の心臓クリアランス解析による交感神経機能評価と心電図同期心筋血流 SPECT による左室 reverse remodeling の観察を提唱した。この二成果を米国核医学会で報告した。日本 ME 学会シンポジウムでも採り上げられた。
  - ・当センター技師の開発で米国核医学会の技師部門で最優秀論文賞を獲得した「心筋 SPECT と冠動脈造影の融合画像表示法」を広く臨床応用し、その成果は心臓病学会のビジュアルワークショップで報告した。
  - ・心不全での心筋代謝不全の重症度評価への  $^{18}\text{F}$ -FDG PET の利用、心サルコイドーシスのステロイド治療への  $^{18}\text{F}$ -FDG PET の利用について、その成果を日本核医学会、日本心臓核医学会（シンポジウム）で報告した。
  - ・大動脈解離、大動脈炎症候群、人工血管植え込み例で、活動性血管病変の検出における  $^{18}\text{F}$ -FDG PET の有用性を検討した。感染性動脈瘤の診断における意義について、米国核医学会で報告した。
  - ・予防医学への核医学の貢献をテーマとして、 $^{13}\text{N}$ -ammonia PET による心筋血流予

備能計測を高脂血症患者ならびに糖尿病患者に適用し、冠動脈硬化の早期診断ならびにスタチン治療・食後高血糖改善薬（アカルボース）の効果判定における有用性を検討した。

- ・ 技術分野では、外部線源による吸収補正法を SPECT 検査に導入して、診断能の改善を確認した。
- 脳核医学
  - ・ 研究所（放射線医学部）との共同研究にて、散乱補正、減弱補正のプログラムを組み込んだ脳 SPECT 定量測定ソフトウェア(Q-SPECT)を開発した。
  - ・ 「脳主幹動脈閉塞性病変による高次脳機能の病態と予防的治療に関する研究：Japanese EC/IC bypass Trial, JET study」（循委託研究、主任研究者：岩手医大 小川 彰教授）に参画し、脳血管疾患患者への治療を無作為法にて薬物療法と外科療法に振り分け、2年の追跡調査で脳血流 SPECT による脳血流改善を比較検討した。その結果、脳血流障害の中等度ならびに重症例で外科療法の有効性を明らかにすることができた。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Endoh H, Tsukano S, Ishikawa Y, Takamuro M, Tsuda E, Ono Y, Arakaki Y, Echigo S, Tanaka R, Takamiya M, Naito H: Usefulness of electron beam computed tomography for quantitative estimation of myocardial ischemia in patients. *Pediatr Int*, 46(6): 704-10, 2004.
- 2) Fukuchi K, Yasumura Y, Kiso K, Hayashida K, Miyatake K, Ishida Y: Gated myocardial SPECT to predict response to  $\beta$ -blocker therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Nucl Med*, 45: 527-531, 2004.
- 3) Fukuchi K, Tatsumi M, Ishida Y, Oku N, Hatazawa J, Wahl RL: Radionuclide imaging metabolic activity of brown adipose tissue in a patient with pheochromocytoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 112: 601-603, 2004.
- 4) Hirano M, Yamasaki K, Kitazawa R, Kitazawa S, Okada H, Katafuchi T, Sakurai T, Kondoh T, Ohbayashi C, Maeda S, Sugimura K, Tamura S: Imaging of fine structure of bone sample with high coherent X-ray beam and high spatial resolution detector. *Radiat Med*, 22: 56-59, 2004.
- 5) Ito H, Kanno I, Kato C, Sasaki T, Ishii K, Ouchi Y, Iida A, Okazawa H, Hayashida K, Tsuyuguchi N, Ishii K, Kuwabara Y, Senda M: Database of normal human cerebral blood flow, cerebral blood volume, cerebral oxygen extraction fraction and cerebral metabolic rate of oxygen measured by positron emission tomography with  $^{15}\text{O}$ -labelled carbon dioxide or water, carbon monoxide and oxygen: a multicentre study in Japan. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 31: 635-643, 2004.
- 6) Komamura K, Higashi M, Yamada N : Improvement of cardiac hypertrophy and ventricular function in a man with Fabry disease by treatment with recombinant  $\alpha$ -galactosidase A. *Heart*, 90(6): 617, 2004.
- 7) Moriwaki H, Uno H, Nagakane Y, Hayashida K, Miyashita K, Naritomi H: Losartan, an angiotensin II ( $\text{AT}_1$ ) receptor antagonist, preserves cerebral blood flow in hypertensive patients with a history of stroke. *J Hum Hypertens*, 18: 693-699, 2004.
- 8) Nishimura Y, Fukuchi K, Katafuchi T, Sagou M, Oka H, Ishida Y, Murase K: Superimposed display of coronary artery on gated myocardial perfusion scintigraphy. *J Nucl Med*, 45: 1444-1449, 2004.
- 9) Sakuragi S, Takaki H, Taguchi A, Suyama K, Kurita T, Shimizu W, Kawada T, Ishida Y, Ohe T, Sunagawa K: Diagnostic value of the recovery time-course of ST slope on

exercise ECG in discriminating false-from true-positive ST-segment depressions. *Circ J*, 68: 915-922, 2004.

- 10) Seike Y, Hashikawa K, Oku N, Moriwaki H, Yamamoto H, Fukuchi K, Watanabe Y, Matsumoto M, Horii M, Nishimura T: Evaluation of the use of a standard input function for compartment analysis of  $[^{123}\text{I}]$  iomazenil data: factors influencing the quantitative results. *Ann Nucl Med*, 18: 563-572, 2004.
- 11) Taguchi A, Matsuyama T, Moriwaki H, Hayashi T, Hayashida K, Nagatsuka K, Todo K, Mori K, Stern DM, Soma T, Naritomi H: Circulating CD34-positive cells provide an index of cerebrovascular function. *Circulation*, 109: 2972-2975, 2004.
- 12) Todo K, Moriwaki H, Higashi M, Kimura K, Naritomi H: A Small Pulmonary Arteriovenous Malformation as a Cause of Recurrent Brain Embolism. *AJNR Am J Neuroradiol*, 25: 428-430, 2004.
- 13) Watanabe K, Fukuchi K, Echigo S: Early Sympathetic reinnervation demonstrated by Iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging in a child after cardiac transplantation. *Pediatr Cardiol*, 25: 568-569, 2004.
- 14) Yamada N, Hayashi K, Murao K, Higashi M, Iihara K: Time-of-Flight MR Angiography Targeted to Coiled Intracranial Aneurysms Is More Sensitive to Residual Flow than Is Digital Subtraction Angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*, 25: 1154-1157, 2004.

#### 研究業績（和文）

##### 【原著】

- 1) 石田良雄：冠血行再建術治療と核医学. *循環器専門医*, 11 : 65-72, 2004.
- 2) 片渕哲朗：核医学における CAD. *医用画像情報学会雑誌*, 21 : 62-63, 2004.
- 3) 玄 富翰, 森脇 博, 来 真希子, 林田孝平, 成富博章：三次元的表面投射法 (3D-SSP) をもちいた脳血流 SPECT が病巣部位の検出に有用であった急性期脳梗塞の 1 例. *臨床神経学*, 44 : 626-629, 2004.
- 4) 竹内崇之, 多喜純也, 林 克彦, 東 将浩, 橘 一也, 高内裕司, 今中秀光：異なった時期に肺保護戦略を開始した ARDS の 2 症例. *麻酔*, 53 (5) : 514-521, 2004.
- 5) 西村圭弘：心臓核医学の技術的課題－画像アーチファクトとその対策－. *動態核医学*, 22 : 15-20, 2004.

- 6) 廣田正志, 津田悦子, 黒寄健一, 越後茂之, 田鎖 治, 小林順二郎, 北村惣一郎, 内藤博昭: 冠動脈バイパス手術を施行した石灰化巨大冠動脈瘤のある 52 歳症例について-川崎病冠動脈障害との比較-. Progress in Medicine, 24(7) : 1689-1693, 2004.
- 7) 村川圭三, 片渕哲朗, 村上 剛, 菊池 敬, 池田 秀, 丸 繁勘, 高橋延和 : Gated SPECT の現状. 核医学技術, 24 : 41-44, 2004.
- 8) 村川圭三 : Gated SPECT における心機能解析ソフトウェアの比較. 日本放射線技術学会雑誌, 60 : 328-331, 2004.

#### 【総説】

- 1) 石田良雄 : 心筋の血流・生化学イメージング-心不全診療への貢献-. 細胞, 36 : 13-16, 2004.
- 2) 石田良雄 :  $\beta$  遮断薬による心不全治療への  $^{123}\text{I}$ -MIBG イメージングの適用. Mebio, 21 : 118-120, 2004.
- 3) 石田良雄, 福地一樹, 宮崎俊一, 桜木 悟 : たこつぼ型心筋症における冠循環異常. Heart View, 8 : 25-29, 2004.
- 4) 今北 哲 : 血管イメージングの現状と将来展望 : CT Angiography (CTA). 映像情報 Medical, 3 : 310, 2004.
- 5) 田中良一 : CT の高精細化, 血管造影の画像処理技術に注目. 新医療, 3月号 : 162-163, 2004.
- 6) 田中良一, 東 将浩, 荻野 均, 栗林幸夫, 高宮 誠 : 大動脈ステントグラフトの現状と問題点. 臨床放射線, 49(13) : 1807-1812, 2004.
- 7) 田中良一, 内藤博昭 : 下肢血行障害の画像診断. MB Orthop, 17(12) : 1-7, 2004.
- 8) 田中良一, 佐々木啓明 : 外科医の求める画像診断 腹部. 臨床画像, 20(9) : 1089-1097, 2004.
- 9) 田中良一 : 特集 : 造影 CT における至適造影剤投与方法を探る ; 大血管領域における造影 CT-撮影と読影-. 映像情報 Medical, 36(8) : 798-801, 2004
- 10) 内藤博昭, 長束一行, 今北 哲 : 血管イメージングの現状と将来展望 : 頸動脈

疾患. 映像情報 Medical, 36(3) : 310, 2004.

- 11) 内藤博昭:CT, MRI で心臓を診る-心臓 CT の撮り方, 診かた. Heart View, 8(7) : 620-625, 2004.
- 12) 内藤博昭 : 国内施設紹介 : 国立循環器病センター放射線診療部. Radiology Frontier, 7(4) : 312-313, 2004.
- 13) 東 将浩, 田中良一 : 【特集】どこまでわかる? 急性腹症の CT 診断 : 血管系疾患. 画像診断, 24(5) : 631-639, 2004.
- 14) 東 将浩 : マルチ CT を循環器で活用する. 新医療, 10月号 : 64-66, 2004.
- 15) 林田孝平, 堀田義雄, 福島和人, 福地一樹 : ダイアモックス負荷と脳虚血. 分子脳血管病, 3 : 71-76, 2004.
- 16) 福地一樹 : 核医学による心筋蘇生能評価を中心に. INNERVISION, 19 : 26-28, 2004.
- 17) 山田直明 : 心臓の造影 MRI. CARDIAC PRACTICE, 15(3) : 235-239, 2004.
- 18) 山田直明 : 頸動脈粥状硬化の質的診断について. Vascular Lab, 1(1) : 61-67, 2004.
- 19) 横山博典 : 心血管撮影における動画対応ネットワーク構築のノウハウ. 日本放射線技術学会雑誌, 60 : 918-926, 2004.

#### 【著書】

- 1) 石田良雄:第4章 診断法各論 3. 心筋代謝イメージング. 心臓ナビゲーター, 浅田祐士郎, 江頭健輔, 甲斐久史, 古森公浩, 佐田政隆, 室原豊明編集, メジカルビュー社 : 174-175, 2004.
- 2) 石田良雄 : 臨床編Ⅱ 新しい心臓核医学検査とエビデンス 3. <sup>18</sup>F-FDG. 心臓核医学エビデンス, 西村恒彦, 西村重敬企画・編集, メジカルセンス:117-121, 2004.
- 3) 石田良雄 : 心筋梗塞から動脈硬化へ : 心臓核医学の新たな挑戦. 予防医学の時代における核医学診療, 西村恒彦編集, 日本核医学会総会事務局 : 7-13, 2004.
- 4) 犬伏正幸, 石田良雄 : Ⅱ 心・大血管 Ⅱ・3 核医学. 画像鑑別診断クイック

- リファレンス 2 胸部・心・乳腺・救急, 榎林 勇, 吉田祥二, 中尾宣夫編集, 金芳堂 : 67-84, 2004.
- 5) 岡 尚嗣 : 2. PET の原理 2. PET データ収集. クリニカル PET 一望千里, 西村恒彦, 佐治英郎, 飯田秀博編集, メジカルビュー社 : 18-27, 2004.
  - 6) 田中良一 : I. 閉塞性動脈硬化症とは? <2>どんな症状があるのか? ② どうして見つけるか? 「何処が悪いのか?」は画像診断で. やさしい閉塞性動脈硬化症の自己管理, 松尾 汎編集, 医薬ジャーナル社 : 28-31, 2004.
  - 7) 田中良一 : I. 閉塞性動脈硬化症とは? <3>どう治療するか? ④カテーテルによる治療. やさしい閉塞性動脈硬化症の自己管理, 松尾 汎編集, 医薬ジャーナル社 : 59-62, 2004.
  - 8) 内藤博昭 : 第 13 章画像診断の進歩 4. 循環器の多次元画像診断. 心臓病-診断と治療の最前線, 細田瑳一、篠山重威、北村惣一郎監修, 先端医療シリーズ, 28 : 298-302, 2004
  - 9) 福地一樹 : 4. クリニカル PET の臨床 3. 心臓 FDG-PET. クリニカル PET 一望千里, 西村恒彦, 佐治英郎, 飯田秀博編集, メジカルビュー社 : 151-161, 2004.
  - 10) 福地一樹 : III. 心不全 D-4. 心筋バイアビリティーの評価 4.  $^{201}\text{Tl}$  安静時-再分布法. 症例から学ぶ ACC/AHA/ASNC の 心臓核医学ガイドライン -ガイドラインにもとづく国内 67 症例を呈示・解説-, 中田智明, 近森大志郎企画・編集, メジカルセンス : 128-129, 2004.
  - 11) 福地一樹 : IV 救急 IV・10 救急 (緊急) 核医学. 画像鑑別診断クイックリファレンス 2 胸部・心・乳腺・救急, 榎林 勇, 吉田祥二, 中尾宣夫編集, 金芳堂 : 139-143, 2004.
  - 12) 山田直明 : 9 : 閉塞性脳血管障害 2 章 診断・検査法 : MRI. 脳神経外科学大系, 橋本信夫編集, 中山書店 : 54-65, 2004.

## 循環器病予防検診部（集団検診部）

### （研究活動の内容）

循環器病予防検診部（集団検診部）では、1) 吹田市保健センター、吹田市医師会との協力の下で市民の無作為抽出者を対象に基本健康診査および循環器疾患に関連する研究項目を実施している。また、厚生省多目的コホート研究、NIPPON DATA コホート、岩手県北コホート研究、日本動脈硬化予防基金共同研究などの共同研究を展開し、循環器疾患危険因子の探索と循環器疾患発症や死亡などへの寄与に関する研究を実施している。吹田市民を対象とした前向き研究では研究項目として頸部超音波検査、安静時代謝量測定および体脂肪検査を実施している。ミレニアム・ゲノム・プロジェクトの最終年度として、平成 14, 15 年度に受診しなかった対象者についてデータを取得し、3 年間で総計 3,967 名（同意率 95%）の高血圧関連遺伝子に関するデータを集計し、遺伝子タイピングを実施した。また脳卒中・心筋梗塞の発症を悉皆的に把握するための環境整備を実施した。

厚生労働科学補助金健康科学総合研究による糖尿病ハイリスク者に対する長期効果に関する研究では、共同研究施設 45、参加者総数 442 名を獲得し、6 ヶ月の重点指導を完了し長期支援群と観察群への割付が完了した。今後更に 4 年間継続し長期支援の有効性を証明する予定である。循環器病政策医療ネットワークを通じ循環器疾患の臨床評価指標の作成と評価に関する研究を平成 18 年度までの計画で開始した。

### （2004 年の研究成果）

#### 1) ミレニアム・ゲノムプロジェクト研究

##### a) 高血圧における遺伝素因と生活習慣の相互作用に関する研究

吹田市無作為抽出住民を対象としたデータの解析により高血圧発症に於ける遺伝素因と生活習慣の相互作用に関する検討を行い、飲酒習慣（6 SNPs）、肥満（6 SNPs）、塩分摂取（7 SNPs）について有意な関連を報告し、特許申請をした。

##### b) 遺伝子多型を利用した高血圧症の遺伝子診断方法および試薬

高血圧症を予知または検出するための試薬として、高血圧に相関を示した 9 遺伝子の遺伝子多型の使用を考え、これらの特許申請をした。

##### c) 遺伝子多型を利用した生活習慣との交互作用による動脈硬化症予防方法

過剰飲酒（5 SNPs）、喫煙（1 SNP）、定期的運動（2 SNPs）、塩分過剰摂取（1 SNP）、高血圧症（4 SNPs）について生活習慣要因との交互作用があり、動脈硬化予防のためのテーラーメイド医療に利用できることを考え特許申請をした。

##### d) GPR91、99 の遺伝子多型を利用した動脈硬化診断

GPR91、GPR99 の遺伝子多型は動脈硬化との関係があり、今後の動脈硬化予防のためのテーラーメイド医療に利用できることを考え、これらの特許出願をした。

## 2) メタボリック症候群と生命予後に関する研究

吹田市無作為抽出住民のコホートデータを整備し、メタボリック症候群の総死亡への影響を検討したところ、若年者ではメタボリック症候群との関連はあるが高齢者では乏しいことが明かとなった。

## 3) 喫煙と脳卒中との関連

多目的コホートデータを用いて飲酒習慣と脳卒中との関連を報告し、禁煙によるリスクの低下および、くも膜下出血の危険因子としての重要性を報告した。

## 4) 飲酒習慣と脳卒中との関連

厚生労働省多目的コホートデータを用いて飲酒習慣と脳卒中の関連を報告し、多量飲酒が脳卒中、出血性脳梗塞に関連していることが明らかになった。

## 5) 高感度 CRP と喫煙習慣に関する研究

岩手県北コホートの開始時調査の解析により高感度 CRP は喫煙習慣により上昇するが、5年以上の禁煙により CRP が低下することがあきらかとなった。

## 6) 脳卒中・虚血性心疾患臨床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

生活習慣アンケートを実施し 36,048 例集めることが出来た。全ての年齢層で男女ともメタボリック・シンドロームと有意な関連を認めた項目は、「食べる量が多い」「早食い」「不規則な睡眠」であった。一方、遺伝子の同意数は、健診受診者 2,549 例、患者 329 例（脳梗塞 208 例、脳出血 44 例、未破裂動脈瘤 28 例、心筋梗塞 49 例）得られ、症例対照研究を実施した。

## （2004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：2004 年 2 月 6 日特許出願（特願 2004-30265）：アポリポプロテイン A5 遺伝子多型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
- 2) 小久保 喜弘，岡山 明，宮田 敏行，友池 仁暢，神出 計，河野 雄平：2004 年 9 月 2 日（特願 2004-255405）：遺伝子多型と生活習慣との組み合わせを利用した動脈硬化症のリスクの診断法
- 3) 小久保 喜弘，岡山 明，宮田 敏行，友池 仁暢，神出 計，河野 雄平：2004 年 9 月 2 日（特願 2004-255361）：遺伝子多型と生活習慣との組み合わせを利用した高血圧症のリスクの診断法
- 4) 小久保 喜弘，岡山 明，宮田 敏行，友池 仁暢，神出 計，河野 雄平：2004 年 10 月 6 日（特願 2004-294318，2004-294319）：高血圧症のリスクの評価方法

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Iso H, Baba S, Mannami T, Sasaki S, Okada K, Konishi M, Tsugane S: JPHC Study Group: Alcohol consumption and risk of stroke among middle-aged men: the JPHC Study Cohort I. *Stroke*, 35: 1124-1129, 2004.
- 2) Iwai N, Mino Y, Hosoyamada M, Tago N, Kokubo Y, Endou H: A high prevalence of renal hypouricemia caused by inactive SLC22A12 in Japanese. *Kidney Int*, 66: 935-944, 2004.
- 3) Iwai N, Tago N, Yasui N, Kokubo Y, Inamoto N, Tomoike H, Shioji K: Genetic analysis of 22 candidate genes for hypertension in the Japanese population. *J Hypertens*, 22: 1119-1126, 2004.
- 4) Iwanaga Y, Ono K, Takagi S, Terashima M, Tsutsumi Y, Mannami T, Yasui N, Goto Y, Nonogi H, Iwai N: Association analysis between polymorphisms of the lymphotoxin- $\alpha$  gene and myocardial infarction in a Japanese population. *Atherosclerosis*, 172: 197-198, 2004.
- 5) Kamide K, Takiuchi S, Tanaka C, Miwa Y, Yoshii M, Horio T, Mannami T, Kokubo Y, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T: Three novel missense mutations of WNK4, a kinase mutated in inherited hypertension, in Japanese hypertensives: implication of clinical phenotypes. *Am J Hypertens*, 17: 446-9, 2004.
- 6) Kokubo Y, Inamoto N, Tomoike H, Kamide K, Takiuchi S, Kawano Y, Tanaka C, Katanosaka Y, Wakabayashi S, Shigekawa M, Hishikawa O, Miyata Y: Association of Genetic Polymorphisms of Sodium-Calcium Exchanger 1, NCX1, with Hypertension in a Japanese General Population. *Hypertens Res*, 27: 697-702, 2004 .
- 7) Kokubo Y, Kamide K, Inamoto N, Tanaka C, Banno M, Takiuchi S, Kawano Y, Tomoike H, Miyata T: Identification of 108 SNPs in TSC, WNK1, and WNK4 and their association with hypertension in a Japanese general population. *J Hum Genet*, 49: 507-515, 2004.
- 8) Mannami T, Iso H, Baba S, Sasaki S, Okada K, Konishi M, Tsugane S: Japan Public Health Center-Based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Disease Group: Cigarette smoking and risk of stroke and its subtypes among middle-aged Japanese men and women: the JPHC Study Cohort I. *Stroke*, 35: 1248-1253, 2004.
- 9) Ono K, Kokubo Y, Mannami T, Inamoto N, Shioji K, Iwai N: Heterozygous disruption of CMA1 does not affect blood pressure. *J Hypertens*, 22: 103-9, 2004.

- 10) Sakata T, Okamoto A, Mannami T, Matsuo H, Miyata T: Protein C and antithrombin deficiency are important risk factors for deep vein thrombosis in Japanese. *J Thromb Haemost*, 2: 528-530, 2004.
- 11) Sakata T, Okamoto A, Mannami T, Tomoike T, Miyata T: Prevalence of protein S deficiency in the Japanese general population: the Suita Study. *J Thromb Haemost*, 2: 1012-1013, 2004.
- 12) Sakata Y, Mannami T, Baba S, Kokubo Y, Kario K, Okamoto A, Kumeda K, Ohkura N, Katayama Y, Miyata T, Tomoike H, Kato H: Potential of free-form TFPI and PAI-1 to be useful markers of early atherosclerosis in a Japanese general population (the Suita Study): association with the intimal-medial thickness of carotid arteries. *Atherosclerosis*, 176: 355-360, 2004.
- 13) Shioji K, Kokubo Y, Goto Y, Nonogi H, Iwai N: An association analysis between genetic polymorphisms of matrix metalloproteinase-3 and methylenetetra- hydrofolate reductase and myocardial infarction in Japanese. *J Thromb Haemost*, 2: 527-8, 2004.
- 14) Shioji K, Kokubo Y, Mannami T, Inamoto N, Morisaki H, Mino Y, Tagoi N, Yasui N, Iwai N: Association between hypertension and the alpha-adducin, beta1-adrenoreceptor, and G-protein beta3 subunit genes in the Japanese population; the Suita study. *Hypertens Res*, 27: 31-7, 2004.
- 15) Shioji K, Mannami T, Kokubo Y, Goto Y, Nonogi H, Iwai N: An Association Analysis Between ApoA1 Polymorphisms and the HDL Cholesterol Level and Myocardial Infarction in Japanese. *J Hum Genet*, 49: 433-439, 2004.
- 16) Shioji K, Mannami T, Kokubo Y, Inamoto N, Takagi S, Goto Y, Nonogi H, Iwai N: Genetic variants in PCSK9 affect the cholesterol level in Japanese. *J Hum Genet*, 49: 109-14, 2004.
- 17) Shioji K, Nishioka J, Naraba H, Kokubo Y, Mannami T, Inamoto N, Kamide K, Takiuchi S, Yoshii M, Miwa Y, Kawano Y, Miyata T, Miyazaki S, Goto Y, Nonogi H, Tago N, Iwai N: A promoter variant of the ATP-binding cassette transporter A1 gene alters the HDL cholesterol level in the general Japanese population. *J Hum Genet*, 49: 141-7, 2004.
- 18) Tago N, Kokubo Y, Inamoto N, Naraba H, Tomoike H, Iwai N: A High Prevalence of Gitelman's Syndrome Mutations in Japanese. *Hypertens Res*, 27: 327-331, 2004.

- 19) Takiuchi S, Mannami T, Miyata T, Kamide K, Tanaka C, Kokubo Y, Koyama Y, Inamoto N, Katsuya T, Iwai N, Kawano Y, Ogihara T, Tomoike H: Identification of 21 single nucleotide polymorphisms in human hepatocyte growth factor gene and association with blood pressure and carotid atherosclerosis in the Japanese population. *Atherosclerosis*, 173: 301-307, 2004.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 阪田敏幸, 岡本章, 小久保喜弘, 岡山明, 宮田敏行, 松尾汎, 友池仁暢: 日本人における凝固制御因子および線溶因子の欠乏症頻度と年齢による量的変動 —吹田研究のデータから—. *循環器病研究の進歩*, 44: 79-88, 2004.
- 2) 阪田敏幸, 岡山明, 宮田敏行: 加齢による凝固制御因子および線溶因子の変動. *日本血栓止血学会誌*, 15: 343-348, 2004.
- 3) 阪田敏幸, 宮田茂樹, 岡本章, 万波俊文, 小久保喜弘, 加藤久雄, 宮田敏行: 遊離型外因系凝固インヒビターおよびプラスミノゲンアクチベーターインヒビター1の動脈硬化指標としての有利性とその性差: 吹田研究. *循環制御*, 25: 236-242, 2004.
- 4) 安井菜穂美, 小久保喜弘, 友池仁暢, 岩井直温: SCNN1B における common disease/rare allele 仮説の可能性の検討. *血圧*, 11: 289-293, 2004.

## 検査部門

### (研究活動の概要)

検査部門にあつては、○臨床検査部 ○輸血管理室 ○遺伝子検査 ○生理機能検査部の2部門4分野において研究を行っている。

臨床検査部では、検体検査室の統合化を図り、結果の一元化など総合検査室としての運営からいわゆる診察前検査を目指している。十分に精度管理され、且つ迅速な結果報告を最大の目標としており、併せて各種の検査情報発信等も目指している。

研究活動面では、循環器疾患の原因となる深部静脈血栓症の解明のため、プロテインC、アンチトロンビンおよびプロテインS欠乏症を血漿を用いて同定する方法を検討した。さらに、日本人一般住民や静脈血栓症患者におけるそれらの欠乏症頻度を求め、それらの欠乏症と静脈血栓症発症との関連の強さを検討した。また、心血管系疾患の発症を予防するために、初期動脈硬化のスクリーニング検査となる簡便で安価な方法を模索した。化学反応、酵素反応、免疫反応などの分析技術を利用した新しい検査法の開発、測定法の改良・工夫およびそれらの検査法による病態解明に関する研究を行っている。

輸血管理室では、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、その運用を行っています。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に関する研究を行っています。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。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いる。いくつかの血小板に関与する医師主導型臨床研究、治験を実施、もしくはそれらに参画している。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に対して7症例に対して実施し、良好な成績を収めています。また、末梢血を利用した再生治療についても検討を始めている。

具体的には以下のテーマで研究を進めている。

- 1) 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としての輸血管理システムの安全性と有効性に関する検討
- 2) Type&Screen systemによる輸血関連検査の効率化に関する研究(全国10施設による多施設共同研究:班長)
- 3) 血小板製剤の有効期限延長と安全性確保に関する研究(福島県立医大輸血・免疫移植部、大阪赤十字血液センターとの共同研究)
- 4) 心臓大血管外科再手術症例の血小板輸血不応症の発症頻度を知るために前向き観察研究を実施した。(心臓血管外科との共同研究)
- 5) adiponectin-deficiency miceを用いたアディポネクチンの抗血栓作用の検討
- 6) ADPレセプターであるP2Y<sub>12</sub>レセプター欠損患者における血小板機能の検討(以上3,4)大阪大学血液腫瘍科との共同研究)
- 7) ADAMTS13(von Willebrand factor cleaving protease)ノックアウトマウスの

血栓性の検討（国立循環器病センター研究所 病因部との共同研究）

- 8) ヘパリン起因性血小板減少症の実態と対策に関する研究（全国 13 施設による施設共同プロスペクティブコホート研究：班長）
- 9) 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治験（全国 20 施設による多施設共同医師主導治験）
- 10) 骨髄単核球ならびに末梢単核球を用いた再生治療の有効性の検討

生理機能検査部では、各種日常検査に関する検査技術、検査内容の水準向上を心がけることで、質の高い検査の提供、ひいては患者サービスの向上を目指している。また、新しい検査技術の開発、検査法の病態へのアプローチ法などの研究を行って、その技術や知識を院外に向けて発信し、普及に努めている。

## （2004年の主な研究成果）

### 【臨床検査部】

- 日本人一般住民におけるプロテイン C およびアンチトロンビン欠乏症の頻度を求め、深部静脈血栓症患者におけるそれぞれの頻度と比較することにより、これらの欠乏症が共に深部静脈血栓症の重大なリスクファクターであることを明らかにした。
- 日本人一般住民におけるプロテイン S 欠乏症の頻度を求め、プロテイン S 欠乏症がプロテイン C およびアンチトロンビン欠乏症に比べ高頻度にみられることを明らかにした。
- 心血管系疾患未発症者における内頸動脈分岐部での内膜中膜複合体（IMT）と遊離型外因系凝固インビヒターおよびプラスミノゲンアクチベーターインヒター-1（PAI-1）との関係を調べ、IMT と両因子、特に PAI-1 の間に密接な関係があることを見出した。その結果、PAI-1 が初期動脈硬化の指標として有用であることが明らかとなった。
- 日本人一般住民における遊離型プロテイン S 抗原量を測定し、遊離型プロテイン S 抗原量には各年代に性差が存在し、かつ加齢による変動にも性差が存在することを明らかにした。また、遊離型プロテイン S 抗原量の測定がプロテイン S 欠乏症の同定において有用であることを示した。

### 【輸血管理室】

- Advanced Information technology（イントラネットならびにバーコード）を用いた輸血管理システムについて、人の介入をできるだけ排除し、Fail safe/fool proof system としての有効性、効率性を証明し得た。
- 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改善点し、血液製剤の廃棄率減少に結びつけることができた。
- 現在、3 日間である濃厚血小板製剤の有効期限を 5 日間に延長することに、ほぼ

問題がないことを明らかとした。現在、実現に向けた検討を進めている。

- 心臓大血管外科再手術症例における抗 HLA 抗体保有率は約 50%に認められ、術前の抗 HLA 抗体測定的重要性を明確にした。
- 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測定系を用い、アディポネクチンの抗血栓性、ADAMTS13 (von Willebrand factor cleaving protease) ノックアウトマウスの血栓傾向(Thrombotic thrombocytopenic purpura:TTP のモデルマウスとして) を明らかにした。また、P2Y<sub>12</sub> レセプター欠損患者の血小板血栓形成能測定により、血小板活性化に果たす P2Y<sub>12</sub> レセプターの役割を明らかにした。
- 全国 13 施設による多施設共同観察研究にて、日本においても心臓血管外科術後には、欧米と同程度 (1~2%) の発症割合であることを明らかにしつつある。また、現時点でヘパリン起因性血小板減少症に対して本邦において薬事法上承認された治療薬は存在しない。この問題の解決のために、アルガトロバン (選択的抗トロンビン薬) を対象とした医師主導型治験 (全国 20 施設が参加) を実施している。今後、これらの結果をもとに、本邦におけるヘパリン起因性血小板の診断基準、治療指針を作成していく予定である。
- 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ならびに末梢単核球分離の方法を、血管外科、血管内科、麻酔科と共同し確立した。現在臨床試験を継続して進めている。

#### 【生理機能検査部】

- Brugada 症候群と不整脈源性右室異形成について、加算平均心電図を用い、体表面より伝導遅延電位 (LP) の周波数成分に差があるか否かを band pass filter の帯域を変化させて比較検討した。前者の LP には低周波数成分が多く含まれている結果が得られた。Brugada 症候群における LP 検出には低周波数帯域の filter を用いると陽性率が向上する可能性が示唆された。
- 経食道心エコー図検査におけるミダゾラム麻酔の有用性と安全性について、患者アンケートにより検討した。ミダゾラム投与は、鎮静効果で患者の苦痛を軽減させるだけでなく、探触子の挿入を容易にさせる効果があった。
- 心エコー検査における拡張機能の評価方法を、断層法、Mモード法、各種ドプラ法それぞれに記録や計測の注意点を解説した。
- 心エコー検査 (断層法とMモード法) において日常臨床でみられるアーチファクトの種類とその鑑別方法について概説した。
- 心エコー法を用いた三尖弁閉鎖不全評価の意義と方法を、その成因別に詳細に解説した。
- 最近関心を集めている血管エコー分野であるが、テクニックは未だ充分一般的となっていない。誤診を生じさせないための基本テクニックについて解説した。

研究業績(欧文)

【原著】

- 1) Miyata S, Kawai T, Yamamoto S, Takada M, Iwatani Y, Uchida O, Imanaka H, Sase K, Yagihara T, Kuro M: Network computer-assisted transfusion management system for accurate blood component-recipient identification at the bedside. *Transfusion*, 44: 364-372, 2004.
- 2) Sakata T, Okamoto A, Mannami T, Matsuo H, Miyata T: Protein C and antithrombin deficiency are important risk factors for deep vein thrombosis in Japanese. *J Thromb Haemost*, 2: 528-530, 2004.
- 3) Sakata T, Okamoto A, Mannami T, Tomoike H, Miyata T: Prevalence of protein S deficiency in the Japanese general population: The Suita Study. *J Thromb Haemost*, 2: 1012-1013, 2004.
- 4) Sakata T, Mannami T, Baba S, Kokubo Y, Kario K, Okamoto A, Kumeda K, Ohkura N, Katayama Y, Miyata T, Tomoike H, Kato H: Potencial of free-form TFPI and PAI-1 to be useful markers of early atherosclerosis in a Japanese general population (the Suita Study): association with the intimal-medial thickness of carotid arteries. *Atherosclerosis*, 176: 355-360, 2004.
- 5) Yoneda K: Rapid assay of human serum total phosphoglyceric acid mutase activity and application for clinical evaluation of acute myocardial infarction. *J Anal Bio-Sci*, 27: 391-396, 2004.
- 6) Yoneda K: Rapid inhibition assay of human serum phosphoglyceric acid mutase isoenzyme activity and application for clinical evaluation of acute myocardial infarction. *J Anal Bio-Sci*, 27: 397-402, 2004.

【総説】

- 1) Ohto H, Miyata S: Evaluation of stored platelets. *Vox Sang*, 86: 209-211, 2004.

研究業績(和文)

【原著】

- 1) 亀井政孝, 宮田茂樹: なぜ出血量の何倍もの輸液剤が必要か. *LiSA*, 11:216-217, 2004.
- 2) 亀井政孝, 宮田茂樹: アルブミン製剤は本当に有用?. *LiSA*, 11:220-221, 2004.
- 3) 阪田敏幸, 岡本章: STA ライアテストフリープロテイン S キットを用いた遊離型プロテイン S 抗原量の測定 遊離型プロテイン S 抗原量の加齢および性差によ

る変動. 医学と薬学, 51 : 167-172, 2004.

- 4) 知久正明, 西上和宏, 林 富貴雄, 荻野均, 松田均, 湊谷謙司, 佐々木啓明, 中谷武嗣, 田口明彦, 宮田茂樹, 亀井政孝, 田中良一, 盛英三, 宮武邦夫, 友池仁暢:バージャー病の難治性潰瘍に対する骨髓細胞移植の治療効果. 脈管学, 44 : 191-197, 2004.
- 5) 橋本修治:経食道心エコー図検査にけるミダゾラム麻酔併用の有用性. J Cardiol, 44 : 195-200, 2004.
- 6) 宮田茂樹, 亀井政孝:なぜ輸血用製剤は生理食塩水と混合するか. LiSA, 11 : 218-219, 2004.
- 7) 村上伊久子, 相原直彦, 橋本修治, 大西悦子, 田中教雄, 三枝光代, 増田喜一, 鎌倉史郎:Brugada 症候群における late potential の周波数成分の特徴 (ARVD との比較). 心臓, 36(Suppl. 1) : 15-17, 2004.
- 8) 森勝志, 山本賢, 米田孝司:フローサイトメトリーを用いた PRA (Panel Reactive Antibodies)測定試薬の検討. 医学検査, 53 : 57-61, 2004.
- 9) 米田孝司:梅毒迅速検査としての自動化と Western Immunoblot Assay による簡易診断の意義. 日本臨床検査自動化学会誌, 28 : 632-638, 2003.

#### 【総説】

- 1) 井門浩美:血管エコーのノウハウとテクニック 8. 腎動脈 検査のテクニック. INNERVISION, 19 : 69-72, 2004.
- 2) 久保田義則:血管エコーのノウハウとテクニック 7. 腹部血管 検査のテクニック. INNERVISION, 19 : 60-64, 2004.
- 3) 久保田義則:血管エコー・達人養成講座-スーパーテクニックからピットフォールまで-. Valcular Lab, 11 : 157-166, 2004.
- 4) 阪田敏幸, 岡山明, 宮田敏行:加齢による凝固制御因子および線溶因子の変動. 日本血栓止血学会誌, 15 : 343-348, 2004.
- 5) 阪田敏幸, 宮田茂樹, 岡本章, 万波俊文, 小久保喜弘, 加藤久雄, 宮田敏行:遊離型外因系凝固インヒビターおよびプラスミノゲンアクチベーターインヒビター1 の動脈硬化指標としての有用性とその性差. 循環制御, 25:236-242, 2004.

- 6) 阪田敏幸, 岡本章, 小久保喜弘, 岡山明, 宮田敏行, 松尾汎, 友池仁暢: 日本人における凝固制御因子および線溶因子の欠乏症頻度と年齢による量的変動 吹田研究のデータから. 循環器病研究の進歩, 25:79-88, 2004.
- 7) 佐藤洋: カテーテル検査合併症に対するエコー法の有用性. 心エコー, 5:154-161, 2004.
- 8) 仲宗根出: 美しいドプラ図を得るにはどうすればよいか 装置の設定と調節を中心に. 心エコー, 5:470-478, 2004.
- 9) 仲宗根出: 超音波と画像ネットワーク. 新医療, 31:64-66, 2004.
- 10) 増田喜一: 三尖弁閉鎖不全. 心エコー, 5:322-328, 2004.
- 11) 増田喜一: 断層法でのアーチファクト. 心エコー, 5:970-977, 2004.
- 12) 米田孝司: 深部静脈血栓症および肺塞栓血栓症の除外診断における VIDAS D-Dimer 測定の簡易診断. 生物試料分析, 27:363-370, 2004.

## 【著書】

- 1) 久保田義則: 下肢動脈超音波検査の進め方(手順)と計測法. 医歯薬出版, Medical Technology 別冊:75-82, 2004.
- 2) 久保田義則: 椎骨動脈の描出. 臨床のための頸動脈エコー測定法, 日本医事新報社:57-57, 2004.
- 3) 久保田義則: 閉塞性動脈硬化症とは? 「負担のない診断法でみる」. やさしい閉塞性動脈硬化症の自己管理, 医薬ジャーナル社:23-27, 2004.
- 4) 阪田敏幸: トロンビン, アンチトロンビン, トロンビン・アンチトロンビン複合体, 血液尿化学検査、免疫学的検査, 日本臨床, 62(Suppl12):626-628, 2004.
- 5) 増田喜一: アーチファクトのいろいろ. 新・心臓病プラクティス1心エコー図で診る, 文光堂:250-252, 2004.
- 6) 宮田茂樹: 血小板膜糖蛋白質 Ib-IX 複合体. 血液の辞典, 平井久丸, 押味和夫, 阪田洋一編, 朝倉書店:285-288, 2004.
- 7) 米田孝司: ホスホグリセリン酸ムターゼ, ビスホスホグリセリン酸ムターゼ. 広範囲 血液・尿化学検査、免疫検査(1巻)その数値をどう読むか. 第6版, 日

本臨床， 62 : 463-465, 2004.

- 8) 米田孝司：遺伝子検査. 臨床検査 Web 活用術 Medical Technology 別冊， 医歯薬出版 : 39-41, 2004.

## 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、心筋症、心移植、原発性肺高血圧に焦点をあてて、病理学的手法を中心に診断業務を一步進めた研究を心臓内科医等といっしょに行っています。

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) 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。
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 心筋梗塞後の修復起転をラットモデルを用いての検討。

### (2004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。ヒアルロン酸レセプターファミリーの接着分子である CD44 について肺組織での分布を検討し、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びらん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、脈管学会、病理学会にて発表した。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% がびらん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ロ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 11 例の移植例について虚血性心筋細胞傷害に

ついて発表した。

- 心筋梗塞後の修復起転をラットモデルを用いて検討し、細胞性レチノール結合蛋白が局在していることを証明した。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Fujii H, Tomita S, Nakatani T, Fukuhara S, Hanatani A, Ohtsu Y, Ishida M, Yutani C, Miyatake K, Kitamura S: A novel application of myocardial contrast echocardiography to evaluate angiogenesis by autologous bone marrow cell transplantation in chronic ischemic pig model. *J Am Coll Cardiol*, 43: 1299-1305, 2004.
- 2) Fukuhara S, Tomita S, Nakatani T, Ohtsu Y, Ishida M, Yutani C, Kitamura S: G-CSF promotes bone marrow cells to migrate into infarcted mice heart, and differentiate into cardiomyocytes. *Cell Transplant*, 43: 741-748, 2004.
- 3) Hao H, Hirota S, Ishibashi-Ueda H, Kushiro T, Kanmatsuse K, Yutani C: Expression of matrix Gla protein and osteonectin mRNA by human aortic smooth muscle cells. *Cardiovasc Pathol*, 13: 195-202, 2004.
- 4) Higashikata T, Yamagishi M, Sasaki H, Minatoya K, Ogino H, Ishibashi-Ueda H, Hao H, Nagaya N, Tomoike H, Sakamoto A: Application of real-time RT-PCR to quantifying gene expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis*, 177: 353-360, 2004.
- 5) Ishida M, Tomita S, Nakatani T, Fukuhara S, Nagaya N, Hamamoto M, Ohtsu Y, Yutani C, Yagihara T, Yamada K, Kitamura S: Bone marrow mononuclear cell transplantation improved cardiac function of rat doxorubicin-induced cardiomyopathy model. *J Heart Lung Transplant*, 23: 436-445, 2004.
- 6) Itoh T, Nagaya N, Murakami S, Fujii T, Iwase T, Ishibashi-Ueda H, Yutani C, Yamaguchi M, Kimura H, Kangawa K: C-Type natriuretic peptide ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Crit Care Med*, 170: 1204-1211, 2004.
- 7) Katakami N, Kaneto H, Hao H, Umayahara Y, Fujitani Y, Sakamoto K, Gorogawa S, Yasuda T, Kawamori D, Kajimoto D, Matsuhisa M, Yutani C, Hori M, Yamasaki Y: Role of Pim-1 in smooth muscle cell proliferation. *J Biol Chem*, 279: 54742-54749, 2004.
- 8) Mazzolai L, Duchosal MA, Korber M, Bouzourene K, Aubert JF, Hao H, Vallet V, Brunner HR, Nussberger J, Gabbiani G, Hayoz D. Endogenous angiotensin II induces atherosclerotic plaque vulnerability and elicits a Th1 response in ApoE<sup>-/-</sup> Mice. *Hypertension*, 44: 277-282, 2004.

- 9) Okada K, Minamino T, Tsukamoto Y, Liao Y, Tsukamoto O, Takashima S, Hirata A, Fujita M, Nagamachi Y, Nakatani T, Yutani C, Ozawa K, Ogawa S, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M: Prolonged endoplasmic reticulum stress in hypertrophic and failing heart after aortic constriction –Possible contribution of endoplasmic reticulum stress to cardiac myocyte apoptosis-. *Circulation*, 110: 705-712, 2004.
- 10) Okumura H, Nagaya N, Itoh T, Okano I, Hino J, Mori K, Tsukamoto Y, Ishibashi-Ueda H, Miwa S, Tambara K, Toyokuni S, Yutani C, Kangawa K: Adrenomedullin infusion attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through the phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt-dependent pathway. *Circulation*, 109: 242-248, 2004.
- 11) Pearson JT, Shirai M, Ito H, Tokunaga N, Tsuchimochi H, Nishiura N, Schwenke DO, Ishibashi-Ueda H, Akiyama R, Mori H, Kangawa K, Suga H, Yagi N: In situ measurements of crossbridge dynamics and lattice spacing in rat hearts by x-ray diffraction: sensitivity to regional ischemia. *Circulation*, 109: 2976-2979, 2004.
- 12) Sakuma M, Nakamura M, Nakanishi N, Miyahara Y, Tanabe N, Yamada N, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T, Shirato K: Inferior vena cava filter is a new additional therapeutic option to reduce mortality from acute pulmonary embolism. *Circ J*, 68: 816-821, 2004.
- 13) Shintaku M, Yutani C: Oligodendrocytes within astrocytes (“emperipolesis”) in the white matter in Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neuropathol*, 108: 201-206, 2004.
- 14) Suzuki A, Miyagawa-Tomita S, Komatsu K, Nakazawa M, Fukaya T, Baba K, Yutani C: Immunohistochemical study of apparently intact coronary artery in a child after Kawasaki disease. *Pediatr Int*, 46: 590-596, 2004.
- 15) Tomita S, Ishida M, Nakatani T, Fukuhara S, Hisashi Y, Ohtsu Y, Suga M, Yutani C, Yagihara T, Yamada K, Kitamura S: Bone marrow is a source of regenerated cardiomyocytes in doxorubicin-induced-cardiomyopathy, and GCSF enhances migration of bone marrow cells and attenuates cardiotoxicity of doxorubicin under electron microscopy. *J Heart Lung Transplant* 23: 577-584, 2004.

#### 研究業績（和文）

##### 【原著】

- 1) 緒方絢, 山西博道, 由谷親夫: Vulnerable plaque: 頭蓋外頸部動脈と頭蓋内脳外動脈. *脳と循環*, 9: 169-172, 2004.
- 2) 大田恵子, 池田善彦, 羽尾裕之, 植田初江, 由谷親夫, 京谷晋吾, 中西宣文, 永谷憲歳, 永澤浩志: 肺動脈が進行性に拡大し、巨大な瘤を呈した慢性肺血栓

塞栓症の1例. Therapeutic Research, 25 : 1264-1267, 2004.

- 3) 大田恵子, 由谷親夫: 二次性心筋症を病理・組織で診る. Heart View, 8:515-521, 2004.
- 4) 由谷親夫: 冠状動脈硬化症の Stary 分類. Angiology Frontier, 3:2-5, 2004.
- 5) 由谷親夫: 動脈解離の発生と予後についての病理学的アプローチ. Heart View, 8 : 445-449, 2004.
- 6) 由谷親夫: 血管領域におけるステント治療の病理. 臨床放射線, 49:1761-1770, 2004.

#### 【総説】

- 1) 植田初江, 中谷武嗣, 北村惣一郎: 心臓移植における病理の役割-当センター11例の心臓移植から-. 循環器病研究の進歩, 25 : 27-36, 2004.

#### 【著書】

- 1) 植田初江: フォローアップで再狭窄を認めた症例の初回 DCA 組織. 冠動脈インターベンション, 加藤修, 鈴木孝彦, 玉井秀男編集, 南江堂 : 87-90, 2004.
- 2) 植田初江: 4. その他 (A. 大動脈根部拡張症 B. 仮性動脈瘤). 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 : 25-28, 2004.
- 3) 植田初江: 大動脈瘤・大動脈解離の臨床と病理. 松尾汎 (編), 医学書院: 25-28, 2004.
- 4) 大田恵子, 由谷親夫: 心筋生検. 心臓ナビゲーター, 浅田祐士郎・江頭健輔・甲斐久史ほか (編), メディカルレビュー社 : 2004.
- 5) 緒方絢, 山西博道, 由谷親夫: 病理. 脳神経外科学体系, 橋本信夫 (編), 中山書店 : 9-17, 2004.
- 6) 由谷親夫: 大動脈瘤・大動脈解離の臨床と病理. 松尾汎 (編), 医学書院 : 9-11, 14-18, 2004.

## 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) 抗不整脈薬の薬物動態学的研究
- 3) 免疫抑制剤の薬物動態学的研究
- 4) 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
- 5) 循環器用薬の使用実態に関する調査研究。

### （2004年の主な研究成果）

- 心筋梗塞患者の使用薬剤について、1996年に調査し報告したが、その後出された新たなエビデンスやガイドラインがどのように使用薬剤に影響を及ぼしているかについて調査した。1996年の結果と比較したところ、国立循環器病センターにおける心筋梗塞の治療がこれらのエビデンスやガイドラインに従って変化してきていることが分かった。
- 塩酸チクロピジン<sup>®</sup>は、2度にわたり緊急安全性情報が発出された薬剤である。適正使用推進の観点から使用実態を調査した結果、緊急安全性情報の内容が十分遵守されていないことが分かった。処方オーダーリングシステムによる投与開始初期の日数制限や検査オーダーとのリンクによる検査の完全実施などの検討の必要性を指摘した。
- 心移植患者に用いられる免疫抑制剤であるミコフェノール酸は、その臨床効果がAUCと関連性が高いと言われているが、臨床的にルーチンでAUCを測定することは困難である。我々の検討では、投与2時間後値であるC<sub>2</sub>値がAUCと相関が高く、C<sub>2</sub>値の臨床的価値を検討する必要性が認められた。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Kiuchi Y, Terakawa N, Nakata T, Yamasaki K, Saito Y, Ito N, Okada K: Binding affinity of bunazosin, dorzolamide, and timolol to synthetic melanin. *Jpn J Ophthalmol*, 48: 34-36, 2004.
- 2) Takada M, Fukumoto K, Shibakawa M: Concomitant use of buffered and enteric-coated low-dose aspirin products and antisecretory drugs. *J Clin Pharm Ther*, 29: 183-187, 2004.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 小竹武, 高田充隆, 橋本博史, 和田恭一, 柴川雅彦: 副作用収集に及ぼす影響因子と問題点－国立病院、ナショナルセンターに対する調査結果と国立循環器病センターにおける副作用収集状況の分析－. *医療薬学*, 30 : 642-650, 2004.
- 2) 小竹武, 志目田由華, 田中一彦, 高田充隆, 柴川雅彦: 国立循環器病センターにおける薬剤管理指導に関する調査－パイロットスタディによる評価－. *医療薬学*, 30 : 185-190, 2004.
- 3) 寺川伸江, 中田智子, 山下保喜, 山崎邦夫, 木内良明, 塩谷易之, 斉藤喜博, 北村良雄, 赤野威彦: レボフロキサシン添加による自己血清点眼薬の防腐抗菌効果についての検討. *日本眼科紀要*, 55 : 702-705, 2004.
- 4) 和田恭一, 服部雄司, 高田充隆, 柴川雅彦: 処方オーダーリングシステムによる塩酸チクロピジンの適正使用の推進. *医療薬学*, 30 : 211-216, 2004.

【総説】

- 1) 井倉恵: 知っておきたい薬剤の知識 肺高血圧症に用いる薬剤の知識. *呼吸器ケア*, 2 : 713-719, 2004.
- 2) 高田充隆: 統計学を活用して臨床データを読む・使う 統計知識を活用して添付文書・インタビューフォームを読む. *薬局*, 55 : 2707-2713, 2004.
- 3) 和田恭一, 柴川雅彦: 臨床医のための新薬の知識 2004 ミコフェノール酸モフェチル. *臨床と薬物治療*, 23 : 382-383, 2004.
- 4) 和田恭一, 森下秀樹: 各疾患でよくみる長期投薬における薬学的管理 循環器疾患（慢性心不全）. *薬局*, 55 : 2513-2525, 2004.

## 看 護 部

### (研究活動の概要)

2004年は、第2回国立病院看護研究学会を当センター看護部が担当し、大阪の地で盛大に開催することができました。これは、様々な分野の研究を知る良い機会となり、今後の看護研究活動の推進に役立てることになりました。

看護部の研究活動はより循環器看護の専門性を追求したもの、看護技術の根拠を明らかにするもの、家族指導や支援に関するものや、看護師育成における工夫など、研究のテーマが幅広くなって参りました。臨床現場で直面するさまざまな問題をすどくとらえ、循環器看護の向上を願う思いの反映だと考えます。また、国内に留まらず海外の学会にも発表し、センターの看護が世界水準であることが確認できました。サウジアラビア3都市で臨床看護指導者能力強化のためにワークショップを開催し、看護管理や教育について情報提供し大変好評を得たことで、今後も継続する基盤を確立することができました。

これらの研究業績は、循環器看護の10年先を注視した取り組みであり、EBNを明らかにし、専門職として看護を追求し、センターの役割として情報発信をする必要性が再確認されました。

2004年行った看護研究の主要課題は以下のとおりです。

- 1) 研究助成による研究  
政策医療振興財団助成研究、循環器疾患看護研究振興財団研究等
- 2) 看護の専門性を発揮した研究  
日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本心臓病学会、日本移植学会、日本看護学会、日本心臓リハビリテーション学会、日本手術看護学会、集中治療学会等の発表
- 3) 医療事故防止に関する研究
- 4) 褥瘡予防に関する研究
- 5) 高度先駆的治療に関する研究
- 6) 心臓移植・臓器提供に関連する研究
- 7) 看護教育に関する研究
- 8) 看護管理に関する研究

### (2004年の主な研究成果)

- 看護ケアの改善・工夫としては、入浴とシャワー浴が循環・呼吸動態に及ぼす影響は必ずしも入浴がシャワー浴よりも負担が大きいとはいえないことがわかった。また、手術室やICUにおける体圧測定に基づいた除圧の有効性が褥創予防に効果を発している。
- 看護の専門性の発揮においては、ICUにおけるDPAPの加温加湿条件の検討、重症心不全患者への安全な腹臥位療法の施行条件、胸郭外陰圧式人工呼吸器装着に

関するマニュアル作成、先天性心疾患患者の抱える問題や女性の性に関する意識調査・家族に対する集団指導、ヒックマンカテーテル挿入中の感染防止について示唆が得られた。急性心筋梗塞症回復期心臓リハビリテーション、CCUのモニター監視業務の成果、SCUにおける不穏状態出現の要因を分析することによって、循環器の集中治療室に勤務する看護師の専門性の高さを明らかにできた。

- 心臓移植におけるレシピエント・コーディネーターの役割は、移植実施施設として日本で一番の実績を通して、心臓移植登録から移植後のフォローまでのポイントが整理された。また、心臓移植手術に携わる看護師の関わりが報告され、他施設の関係者へ貢献されるものとする。臓器提供に関する研究では、センター職員の臓器提供意思表示カードの保有状況の実態がわかり、今後の臓器提供対策室の活動に生かしていきたい。
- 医療事故防止に関しては、リスクラウンドによりリスクを顕在化させ、予防対策につながっている。
- 教育に関しては、手術室器械出し看護のビデオ・アシスト・トレーニングの効果、倫理的問題に焦点を当てた教育と教育方法・内容の工夫がされた。
- 看護管理については、看護度別患者選定基準の点数化について分析され、看護の量および質の保証につながる指標が見出された。

## 研究業績(和文)

### 【原著】

- 1) 大石美由紀, 神田貴絵, 藤内美保, 安部恭子: 健常成人における入浴とシャワー浴が循環・呼吸動態に及ぼす影響の比較. 日本看護学会論文集 35 回看護教育: 121-123, 2004.
- 2) 片山末野, 石田絹代, 中尾みどり, 川口智美, 北川純子, 尾上純子, 豊田百合子他: 狭心症・心不全に対する看護必要量の測定と評価. 医療の広場, 10:15-18, 2004.
- 3) 久保田知佳: 手術についての質問 11. ハートナーシング, 春季増刊: 228-241, 2004.
- 4) 下門すみえ: 国立循環器病センターにおける医療安全推進—日常業務に潜むリスクを顕在化させるリスクラウンド—. 看護展望, 29: 72-81, 2004.
- 5) 豊田百合子: 国立循環器病センター専門看護師(CVEN)認定システムの概要. ハートナーシング, 17: 60-64, 2004.
- 6) 松浦ゆきみ: Nurse の視点から急性心不全治療. ハートナーシング, 17:40-43, 2004.
- 7) 横山幸美, 下門すみえ: 全国脳疾患病棟 ヒヤリハット報告. BRAIN NURSING, 20: 110-115, 2004.

### 【著書】

- 1) 豊田百合子: 新人ナースのための ICU・CCU チェックリスト, メディカ出版: 2004.

## 病 因 部

### (研究活動の概要)

病因部には、○動脈硬化研究室、○脳血管障害研究室、○臨床病理研究室、○高血圧研究室、○細菌ウイルス研究室、○リウマチ研究室があります。これらの研究室は、血栓症、動脈硬化症、脂質代謝異常症、脳循環障害、高血圧症などを対象に研究を進めています。病因部では、分子生物学や生化学的手法に加え、発生工学や分子遺伝学的な手法を取り入れ、広く循環器病の制圧に挑んでいます。また、得られた知見を予防治法に応用する研究も進めています。

具体的には以下のテーマの研究を行っています。

- 1) 血栓症の遺伝的背景に関する研究
- 2) 血小板血栓、特に血栓性血小板減少性紫斑病に関する研究
- 3) 血栓症の危険因子である高ホモシステイン血症に関する研究
- 4) リポ蛋白リパーゼ遺伝子を用いた高トリグリセリド血症の早期成因診断法に関する研究
- 5) 高LDL血症に関する研究
- 6) 脳卒中に対する新たな治療戦略確立のための研究：特に拮延性抑制モデルや薬剤を用いた研究
- 7) 高血圧症の素因遺伝子の探索
- 8) 高血圧症とその合併症におけるナトリウム利尿ペプチドの機能に関する研究
- 9) 種々の循環器疾患における生体ガス診断システムの開発と臨床応用

### (2004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 の欠損症が原因である。我々は本邦で同定された 5 例の先天性 ADAMTS13 の遺伝子解析を行い、原因変異を同定し、それらの変異体を発現させて機能の消失を明らかにした。
- TTP の診断には ADAMTS13 の活性測定が重要であるが、従来法は手間と時間がかかった。我々は ADAMTS13 の基質であるフォンビルブランド因子 (VWF) の A2 ドメインのアミノ酸配列をもとに、73 残基から成る最小基質 VWF 73 を同定した。これを利用する測定法は 5 時間で結果が得られ、処理能力が大きく進歩した。
- マウスには ADAMTS13 のイントロン 23 にレトロトランスポゾンが挿入した系統 (BALB/c, C3H/He, C57BL/6) と挿入がない系統 (129/Sv) があることを明らかにした。挿入型の系統は、C 末端側約 400 残基を欠失した ADAMTS13 を発現し、挿入をもたない系統は、ヒトと同じドメイン構造をもつ ADAMTS13 を発現することが判明した。

- 血栓症の遺伝的背景に関する検討を進めた。一般住民約 4,500 名を対象にアンチトロンビン、プロテインC、プロテインSの活性を測定したところ、各因子の欠乏症はそれぞれ 0.15%、0.13%、1.12% と推定された。また、アンチトロンビンとプロテインCの欠乏症は、静脈血栓症の強い危険因子であることが判明した。
- 一般住民を対象に外因系凝固インヒビターとプラスミノーゲン活性化インヒビター1の血中濃度を測定したところ、これらは動脈硬化初期のマーカーとして有用であることが判明した。
- 高ホモシステイン血症は血栓症・動脈硬化症の危険因子である。我々はホモシステインで誘導される遺伝子 NDRG1 を同定していたが、この遺伝子の欠失マウスを作製しその表現型を調べた。NDRG1 はシュワン細胞に強く発現しており、欠失させることにより、末梢神経の変性をおこすことが明らかとなった。
- 高血圧等循環器疾患の遺伝子解析としてサイアザイド感受性 NaCl 共輸送体遺伝子、WNK1 遺伝子、WNK4 遺伝子に 108 個の 1 塩基多型 (SNP) を同定した。このうち、WNK4 の 1 個の SNP が高血圧と関連を示した。また、Na-Ca 交換体の遺伝子多型が高血圧と関連を示した。
- 頻度の低いアミノ酸変異と高血圧との関連に検討を加えるため、高血圧患者約 1,000 名を対象に WNK4 と上皮ナトリウムイオンチャネル (ENaC) の  $\beta$  と  $\gamma$  サブユニットの一部のシーケンスを解析し、幾つかのアミノ酸変異を同定した。
- プロスタグランジン D 合成酵素や肝細胞増殖因子 (HGF) の遺伝子多型を収集し、血圧や頸動脈肥厚との関連を検討した。
- 食塩感受性高血圧ラットである Dahl-S ラットの高血圧関連遺伝子を明らかにするため、Lewis ラットとの間で F2 ラットを作製し、両ラットの腎で発現量が異なる遺伝子を対象に F2 ラットを解析したところ、ピリドキシン 5'-リン酸酸化酵素が血圧値と関連を示した。

#### (B) 動脈硬化グループ

- 動脈硬化症への危険因子となる高トリグリセリド血症の原因遺伝子、リポ蛋白リパーゼ (LPL) 遺伝子変異の迅速な検出のため、PCR を行わないインベーター法を用いて LPL 遺伝子変異、22 種類を検出できる系を確立した。
- 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 (FND-electrochemical hybridization assay) を開発し、LPL 遺伝子変異を同時に多種類検出することに成功し、日常の臨床検査に利用できることを明らかにした。
- 動脈硬化惹起性高トリグリセリド血症の成因となるリポ蛋白リパーゼ (LPL) 分子異常の早期診断システムの開発およびシステムの高トリグリセリド血症に対するテーラーメイド予防医学への応用に関して総説としてまとめた。
- 高コレステロール血症の原因として最もよく知られている LDL レセプター (LDLR) 遺伝子変異がわが国の家族性高コレステロール血症 (FH) においてどのくらい寄与しているのかについて検討した。臨床症状、家系調査より FH ヘテロ接合体と診断された互いに血縁のない 202 症例において LDLR 遺伝子変異の有無を調べたところ、121 例 (60%) に LDLR 遺伝子変異が見出された。これらの中には比較的

高頻度な（各 5 例から 13 例存在した）変異が 8 種類あり、それらを合計すると全体の 1/3（67 例）に達した。その他の変異はほとんどが 1 例ずつにしか見られない minor 変異であり、わが国における LDLR 遺伝子変異の多様性が示された。

- 残りの 81 例(40%)については LDLR 遺伝子の全 coding 領域、exon-intron 境界領域およびプロモーター領域についてくまなく塩基配列を調べたが異常が見出されず、これらの症例は他の遺伝素因に基づくものと推察された。

### （C）脳血管グループ

- 脳虚血病態モデルとして、拡延性抑制 (spreading depression; SD) 誘発モデルと局所脳虚血モデルを用いて、虚血性脳卒中の病態解明、更には、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。
- 脳に対する特殊なストレス負荷は、致死性虚血に耐え得る状態、すなわち、生存能の増強作用をもたらす。この虚血耐性能獲得の細胞内機構解明のため、脳由来神経栄養因子 (BDNF) KO マウスを用いて、虚血耐性誘導性刺激である SD を負荷し、その後の局所脳虚血による脳傷害・病巣体積を計測した。その結果、Wild 群での虚血耐性獲得に比し、KO 群では、有意な梗塞巣サイズの縮小が見られなかった。さらに、虚血中の局所脳血流量には両群で差が認められなかった。すなわち、BDNF の脳内での発現が脳神経細胞の生存能の増強に寄与していることが明らかとなった。
- カルシウム拮抗剤と局所脳循環、および、脳保護効果との検討において、ある種の L 型チャネル作動性阻害剤をあらかじめ、あるいは、虚血後に与えたラットは、一過性局所脳虚血負荷後に出現する脳梗塞巣が有意に縮小することが明らかとなった（特許出願中）。
- ある種のセリンプロテアーゼ阻害剤は動脈硬化の進展を抑制する作用を有することが、マウスを用いた治療実験にて明らかとなった（特許出願中）。
- ラット SD モデルを用いた研究より、SD 誘発により、両側大脳皮質で発現が upregulation され、選択的 cyclooxygenase-2 (COX-2) 阻害薬投与により downregulation される遺伝子に S100A9 遺伝子があった (J Neurol Sci, 2005, in press)。
- サル局所脳虚血モデルを用いた研究より、24 時間虚血の経過中、血中 S100A9、S100A8/A9 濃度は非虚血群に比べて高値であり、24 時間虚血後、S100A8/9 が虚血脳組織で染色されていた。S100A9、S100A8/A9 は、Ca-binding protein である S100 family に属する蛋白であり、SD によって生じる NMDA 受容体を介した neuronal activity は、astrocytic Ca wave として SD 誘発反側側に伝搬しうる。S100A9 および S100A8/A9 は、虚血脳における神経ネットワークの再構築に関連する可能性がある。

### （D）高血圧グループ

- 日本における高血圧患者数は約 4 千万人といわれ、30 歳以上の男性の 5 割以上、女性は 4 割近くが高血圧と推定されています。この結果、毎年多額の医療費が費やされている国民病です。当研究室では、高血圧とその合併症の成因および病態の分子レベルでの解明を行っています。血圧調節をはじめとする生体の恒常性維持には種々の生理活性因子のネットワークバランスが関与していますが、その中で循環器

病センター生化学部で発見された新しい生理活性ペプチドを中心にして、循環系調節における意義とそれを応用した新しい治療法の開発を目指しています。すでに心臓から分泌される循環ホルモンであるナトリウム利尿ペプチドの受容体機能が正常の血圧調節に必須であることを証明しており、この受容体の働きが悪いと高血圧になりやすいことが考えられます。さらに、血圧とは別に心臓肥大や腎機能など高血圧に合併する臓器障害にもこの受容体機能が関与していることを明らかにしました。このことは、高血圧の遺伝的素因と合併症のおこりやすさに密接な関係があることを示唆するものです。さらに静脈内に投与したナトリウム利尿ペプチドが、種々の病態における心臓の肥大や線維化を直接抑制し、心臓機能を良くすることを証明いたしました。この結果をもとにさらに新しい治療法の開発につなげたいと思っています。

#### (E) 生体ガス診断グループ

- 循環器病にかかわる生活習慣病には糖尿病、高脂血症、高血圧など種々の疾患があげられます。これらの疾患を生体ガスにより簡便にスクリーニングまたはモニタリングするシステムや簡易型の皮膚ガス採取器具などを開発し、それらの臨床応用と実用化を目指しています。これらの独自に開発したシステムを用い、循環器病に関連する種々の生活習慣病における生体微量ガス成分の基礎的データを集積しつつあります。

#### (2004年の知的財産申請・取得状況)

- 1) 神出計，又吉哲太郎，滝内伸，河野雄平，宮田敏行：2004年9月1日特許出願：dCCBへの感受性の遺伝子診断に用いられる核酸分子
- 2) 小久保喜弘，宮田敏行，友池仁暢：2004年2月6日特許出願：アポリポプロテインA5遺伝子多型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
- 3) 小久保喜弘，岡山明，宮田敏行，友池仁暢，神出計，河野雄平：2004年9月2日特許出願：遺伝子多型と生活習慣との組み合わせを利用した動脈硬化症のリスクの診断法
- 4) 小久保喜弘，岡山明，宮田敏行，友池仁暢，神出計，河野雄平：2004年9月2日特許出願：遺伝子多型と生活習慣との組み合わせを利用した高血圧症のリスクの診断法
- 5) 小久保喜弘，岡山明，宮田敏行，友池仁暢，神出計，河野雄平：2004年10月6日特許出願：高血圧症のリスクの評価方法
- 6) 下内章人：2004年1月30日特許出願：表面ガス採取装置および方法

- 7) 高木敦子, 池田康行 : 2004 年 12 月 14 日特許出願 : 高トリグリセリド血症の成因となる 2 種類のリポタンパクリパーゼ (L P L) 遺伝子変異及びそれを利用した高トリグリセリド血症を診断するための L P L 変異検出キット
- 8) 柳本広二 : 2004 年 9 月 28 日特許出願 : 生体内局所膜電位制御方法
- 9) 柳本広二 : 2004 年 9 月 28 日特許出願 : 生体内神経栄養因子産生方法
- 10) 柳本広二 : 2004 年 11 月 2 日特許出願 : 虚血性脳傷害抑制剤
- 11) 柳本広二 : 2004 年 11 月 2 日特許出願 : 動脈硬化抑制剤

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Banno F, Kaminaka K, Soejima K, Kokame K, Miyata T: Identification of strain-specific variants of mouse Adamts13 gene encoding von Willebrand factor-cleaving protease. *J Biol Chem*, 279: 30896-30903, 2004.
- 2) Burchfield JG, Lennard AJ, Narasimhan S, Hughes WE, Wasinger VC, Corthals GL, Okuda T, Kondoh H, Biden TJ, Schmitz-Peiffer C: Akt mediates insulin-stimulated phosphorylation of Ndr2: evidence for cross-talk with protein kinase C theta. *J Biol Chem*, 279: 18623-18632, 2004.
- 3) Chan SL, Fu W, Zhang P, Cheng A, Lee J, Kokame K, Mattson MP: Herp stabilizes neuronal Ca<sup>2+</sup> homeostasis and mitochondrial function during endoplasmic reticulum stress. *J Biol Chem*, 279: 28733-28743, 2004.
- 4) Kaji T, Kuge Y, Yokota C, Tagaya M, Inoue H, Shiga T, Minematu K, Tamaki N: Characterisation of [<sup>123</sup>I]iomazenil distribution in a rat model of focal cerebral ischaemia in relation to histopathological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 31: 64-70, 2004.
- 5) Kamide K, Takiuchi S, Tanaka C, Miwa Y, Yoshii M, Horio T, Mannami T, Kokubo Y, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T: Three novel missense mutations of WNK4, a kinase mutated in inherited hypertension, in Japanese hypertensives: implication of clinical phenotypes. *Am J Hypertens*, 17: 446-449, 2004.
- 6) Kamide K, Tanaka C, Takiuchi S, Miwa Y, Yoshii M, Horio T, Kawano Y, Miyata T: Six missense mutations of the epithelial sodium channel β and γ subunits in Japanese hypertensives. *Hypertens Res*, 27: 333-338, 2004.
- 7) Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T: VWF73, a region from D1596 to R1668 of von Willebrand factor, provides a minimal substrate for ADAMTS-13. *Blood*, 103: 607-612, 2004.
- 8) Kokubo Y, Inamoto N, Tomoike H, Kamide K, Takiuchi S, Kawano Y, Tanaka C, Katanosaka Y, Wakabayashi S, Shigekawa M, Hishikawa O, Miyata T: Association of genetic polymorphisms of sodium-calcium exchanger 1 gene, NCX1, with hypertension in a Japanese general population. *Hypertens Res*, 27: 697-702, 2004.
- 9) Kokubo Y, Kamide K, Inamoto N, Tanaka C, Banno M, Takiuchi S, Kawano Y, Tomoike H, Miyata T: Identification of 108 SNPs in TSC, WNK1, and WNK4 and

- their association with hypertension in a Japanese general population. *J Hum Genet*, 49: 507-515, 2004.
- 10) Komamura K, Iwai N, Kokame K, Yasumura Y, Kim J, Yamagishi M, Morisaki T, Kimura A, Tomoike H, Kitakaze M, Miyatake K: The role of a common TNNT2 polymorphism in cardiac hypertrophy. *J Hum Genet*, 49: 129-133, 2004.
  - 11) Matayoshi T, Kamide K, Takiuchi S, Yoshii M, Miwa Y, Takami Y, Tanaka C, Banno M, Horio T, Nakamura S, Nakahama H, Yoshihara F, Inenaga T, Miyata T, Kawano Y: The thiazide-sensitive Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> cotransporter gene, C1784T, and adrenergic receptor-β3 gene, T727C, may be gene polymorphisms susceptible to the antihypertensive effect of thiazide diuretics. *Hypertens Res*, 27: 821-833, 2004.
  - 12) Matsumoto M, Kokame K, Soejima K, Miura M, Hayashi S, Fujii Y, Iwai A, Ito E, Tsuji Y, Takeda-Shitaka M, Iwadate M, Umeyama H, Yagi H, Ishizashi H, Banno F, Nakagaki T, Miyata T, Fujimura Y: Molecular characterization of ADAMTS13 gene mutations in Japanese patients with Upshaw-Schulman syndrome. *Blood*, 103: 1305-1310, 2004.
  - 13) 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 Neurol Sci*, 217: 151-155, 2004.
  - 14) Miwa Y, Takiuchi S, Kamide K, Yoshii M, Horio T, Tanaka C, Banno M, Miyata T, Sasaguri T, Kawano Y: Identification of gene polymorphism in lipocalin-type prostaglandin D synthase and its association with carotid atherosclerosis in Japanese hypertensive patients. *Biochem Biophys Res Commun*, 322: 428-433, 2004.
  - 15) Mizutani T, Yoshino M, Satake T, Nakagawa M, Ishimura R, Tohyama C, Kokame K, Kangawa K, Miyamoto K: Identification of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-inducible and -suppressive genes in the rat placenta: Induction of interferon-regulated genes with possible inhibitory roles for angiogenesis in the placenta. *Endocr J*, 51: 569-577, 2004.
  - 16) Okuda T, Higashi Y, Kokame K, Tanaka C, Kondoh H, Miyata T: Ndrp1-deficient mice exhibit a progressive demyelinating disorder of peripheral nerves. *Mol Cell Biol*, 24: 3949-3956, 2004.
  - 17) Okuda T, Sumiya T, Iwai N, Miyata T: Pyridoxine 5'-phosphate oxidase is a candidate gene responsible for hypertension in Dahl-S rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 313: 647-653, 2004.

- 18) Sakata T, Mannami T, Baba S, Kokubo Y, Kario K, Okamoto A, Kumeda K, Ohkura N, Katayama Y, Miyata T, Tomoike H, Kato H: Potential of free-form TFPI and PAI-1 to be useful markers of early atherosclerosis in a Japanese general population (the Suita Study): association with the intimal-medial thickness of carotid arteries. *Atherosclerosis*, 176: 355-360, 2004.
- 19) Sakata T, Okamoto A, Mannami T, Matsuo H, Miyata T: Protein C and antithrombin deficiency are important risk factors for deep vein thrombosis in Japanese. *J Thromb Haemost*, 2: 528-530, 2004.
- 20) Sakata T, Okamoto A, Mannami T, Tomoike H, Miyata T: Prevalence of protein S deficiency in the Japanese general population: the Suita Study. *J Thromb Haemost*, 2: 1012-1013, 2004.
- 21) Shioji K, Nishioka J, Naraba H, Kokubo Y, Mannami T, Inamoto N, Kamide K, Takiuchi S, Yoshii M, Miwa Y, Kawano Y, Miyata T, Miyazaki S, Goto Y, Nonogi H, Tago N, Iwai N: A promoter variant of the ATP-binding cassette transporter A1 gene alters the HDL cholesterol level in the general Japanese population. *J Hum Genet*, 49: 141-147, 2004.
- 22) Takiuchi S, Mannami T, Miyata T, Kamide K, Tanaka C, Kokubo Y, Koyama Y, Inamoto N, Katsuya T, Iwai N, Kawano Y, Ogihara T, Tomoike H: Identification of 21 single nucleotide polymorphisms in human hepatocyte growth factor gene and association with blood pressure and carotid atherosclerosis in the Japanese population. *Atherosclerosis*, 173: 301-307, 2004.
- 23) Tanaka C, Kamide K, Takiuchi S, Kawano Y, Miyata T: Evaluation of the Lys198Asn and -134delA genetic polymorphisms of the endothelin-1 gene. *Hypertens Res*, 27: 367-371, 2004.
- 24) Tokudome T, Horio T, Soeki T, Mori K, Kishimoto I, Suga S, Yoshihara F, Kawano Y, Kohno M, Kangawa K: Inhibitory effect of C-type natriuretic peptide (CNP) on cultured cardiac myocyte hypertrophy: interference between CNP and endothelin-1 signaling pathways. *Endocrinology*, 145: 2131-2140, 2004.
- 25) Wakai J, Takagi A, Nakayama M, Miya T, Miyahara T, Iwanaga T, Takenaka S, Ikeda Y, Amano M, Urata T: A novel method of identifying genetic mutations using an electrochemical DNA array. *Nucleic Acids Res*, 32: e141, 2004.
- 26) Yamamoto K, Yoshida H, Kokame K, Kaufman RJ, Mori K: Differential contributions

of ATF6 and XBP1 to the activation of endoplasmic reticulum stress-responsive cis-acting elements ERSE, UPRE and ERSE-II. *J Biochem (Tokyo)*, 136: 343-350, 2004.

- 27) Yanamoto H, Xue J-H, Miyamoto S, Nagata I, Nakano Y, Murao K, Kikuchi H: Homozygous BDNF alleles are required for the development of infarct tolerance following induced spreading depression in mice. *Soc. Neurosci*, 30: 681.2, 2004.
- 28) Yanamoto H, Xue J-H, Miyamoto S, Nagata I, Nakano Y, Murao K, Kikuchi H: Spreading depression induces long-lasting brain protection against infarcted lesion development via BDNF gene-dependent mechanism. *Brain Res*, 1019: 178-188, 2004.
- 29) Yokota C, Kaji T, Kuge Y, Inoue H, Tamaki N, Minematsu K: Temporal and topographic profiles of cyclooxygenase-2 expression during 24 h of focal brain ischemia in rats. *Neurosci Lett*, 357: 219-222, 2004.
- 30) Yokota C, Minematsu K, Hasegawa Y, Yamaguchi T: Long-term prognosis, by stroke subtypes, after a first-ever stroke: a hospital-based study over a 20-year period. *Cerebrovasc Dis*, 18: 111-116, 2004.

#### 【総説】

- 1) Kamide K, Takiuchi S, Miyata T, Hanai S, Kawano Y, Tomoike H: Single nucleotide polymorphisms analysis of hypertension relating to the effect of antihypertensive drugs. *Jpn Heart J*, 44: S69-S93, 2004.
- 2) Kokame K, Miyata T: Genetic defects leading to hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol*, 41: 34-40, 2004.
- 3) Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN: Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology*, 2004: 407-423, 2004.
- 4) Yokota C, Kuge Y, Hasegawa Y, Inoue H, Tagaya M, Abumiya T, Kito G, Tamaki N, Minematsu K: Neuronal cyclooxygenase-2 expression during spreading depression and focal brain ischemia. *脳循環代謝*, 16: 89-95, 2004.

#### 【著書】

- 1) Kuge Y, Kaji T, Hikosaka K, Yokota C, Seki K, Ohkura K, Shiga T, Minematsu K, Tamaki N: Analysis of neuronal and glial function in cerebral ischaemia: an approach with nuclear medicine (Eds. by Tamaki N and Kuge Y), *PET and Molecular Imaging: State of the art future perspectives*, Elsevier International Congress Series 1264

Radiology, Amsterdam: 44-52, 2004.

- 2) Xue J-H, Yanamoto H, Nagata I, Zhang Z, Kikuchi H: Increased expression of nNOS following cortical spreading depression in rat brain. *Maturation Phenomenon in Cerebral Ischemia V* (Eds. by Buchan A M, Ito U, Colbourne F, Kuroiwa T, Klatzo I), Springer: 333-334, 2004.
- 3) Yanamoto H, Nagata I, Xue J-H, Zhang Z, Murao K, Iihara K, Kikuchi H: Persistent neuroprotection against focal cerebral ischemia by cortical spreading depression in mice. *Maturation Phenomenon in Cerebral Ischemia V* (Eds. by Buchan A M, Ito U, Colbourne F, Kuroiwa T, Klatzo I) , Springer: 321-322, 2004.
- 4) Yokota C, Kuge Y, Hasegawa Y, Inoue Y, Tagaya M, Abumiya T, Kito G, Tamaki N, Minematsu K: Neuronal Cyclooxygenase-2 induction associated with spreading depression and focal brain ischemia in primates (Eds. by Tamaki N and Kuge Y), *PET and Molecular Imaging: State of the art future perspectives*, Elsevier International Congress Series 1264 Radiology, Amsterdam: 191-196, 2004.

#### 研究業績（和文）

##### 【総説】

- 1) 池田康行, 高木敦子, 岩永剛, 長野誠, 伊藤伸子, 服部浩明, 江頭徹: リポ蛋白質リパーゼ分子異常の早期診断システムの開発とその高トリグリセリド血症に対するテーラーメイド予防医学への応用. *Therapeutic Research* 25: 1427-1436, 2004.
- 2) 神出計, 河野雄平, 宮田敏行: 高血圧の薬剤ゲノム学研究. *BIO Clinica*, 19: 810-815, 2004.
- 3) 神出計, 河野雄平, 宮田敏行: 高血圧に対する SNP 解析-高血圧感受性遺伝子の同定とテーラーメイド医療への応用-. *循環器専門医*, 12: 251-256, 2004.
- 4) 岸本一郎, 臨床分子内分泌学 (1) ナトリウム利尿ペプチド受容体遺伝子改変動物. *日本臨床*, 62 (suppl.9) : 38-42, 2004.
- 5) 木村利奈, 宮田敏行: 凝固・線溶因子の遺伝子多型. *侵襲と免疫*, 13: 69-71, 2004.
- 6) 小亀浩市, 宮田敏行: 血栓性血小板減少性紫斑病. *Molecular Medicine*, 41: 1542-1548, 2004.
- 7) 阪田敏幸, 岡本章, 小久保喜弘, 岡山明, 宮田敏行, 松尾汎, 友池仁暢: 日本

人における凝固制御因子および線溶因子の欠乏症頻度と年齢による量的変動-吹田研究のデータから-。循環器病研究の進歩, 25 : 79-88, 2004.

- 8) 阪田敏幸, 岡山明, 宮田敏行: 加齢による凝固制御因子および線溶因子の変動. 日本血栓止血学会誌, 15 : 343-348, 2004.
- 9) 高木敦子, 池田康行: リポ蛋白リパーゼ (LPL). 日本臨床, 62 (suppl. 12) : 71-78, 2004.
- 10) 横田千晶, 峰松一夫: メタボリックシンドローム診療の実際, 脳血管障害におけるメタボリックシンドロームの EBM. 臨床医, 30 : 1773-1775, 2004.

#### 【著書】

- 1) 池田康行, 高木敦子: LPL と HTGL の動脈硬化症への関与. 別冊・医学のあゆみ, 「糖尿病・代謝症候群 2004-2006」, 門脇 孝・小川佳宏・下村伊一郎編著, 医歯薬出版 : 532-536, 2004.
- 2) 小亀浩市: 高ホモシステイン血症. 血液の事典, 平井久丸, 押味和夫, 坂田洋一編著, 朝倉書店 : 344-346, 2004.
- 3) 宮田敏行: 先天性プロテイン C 欠乏症と先天性プロテイン S 欠乏症. 血液の事典, 平井久丸, 押味和夫, 坂田洋一編著, 朝倉書店 : 342-344, 2004.

## 生 化 学 部

### (研究活動の概要)

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

具体的には以下のテーマの研究を行っています。

- 1) 新規成長ホルモン分泌促進ペプチド; グレリン (Ghrelin) の基礎および治療応用に関する研究
- 2) アドレノメデュリン (Adrenomedullin : AM) と PAMP による新しい循環調節機構の解明と治療応用に関する研究
- 3) ナトリウム利尿ペプチド・ファミリー (ANP, BNP, CNP) による循環調節機構の解明
- 4) 脳神経ペプチド; ニューロメジン U の新たな生理的意義の解明に関する研究
- 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

### (2004年度の主な研究成果)

- 1999年に発見したグレリンは、主に胃の内分泌細胞である X/A like cell から分泌され、成長ホルモン (GH) 分泌促進以外にも食欲促進やエネルギー代謝調節、循環調節など多様な機能により生体のホメオスタシスの維持に働くホルモンである。グレリンは、膵臓の $\alpha$ 細胞 (グルカゴン産生細胞) でも産生・分泌され、 $\beta$ 細胞の Ca シグナリングを介してインスリン分泌を抑制する可能性を示した。
- グレリンの病態生理的意義の検討により、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の低体重患者において高値を示すことを明らかにした。
- グレリンのヒトにおける治療応用の検討において、グレリンの慢性投与は慢性心不全患者の左室機能や運動耐用能を改善することが明らかになり、治療薬としての

可能性を示した。

- グレリンの構造と機能の解析の一環として、これまでに非哺乳類である両生類（カエル）グレリンの単離・構造決定を行っているが、今回、爬虫類（カメ）グレリンの構造解析により、構造と生理活性に関する新たな知見を得た。
- アドレノメデュリン (AM) については、AM 遺伝子欠損 (KO) マウスの解析により、血管再生に重要であることを明らかにしていた。今回、非ウイルス性ベクターとゼラチンを用いた AM 遺伝子導入が、ウサギ下肢虚血モデルにおいて強力な血管新生作用を示すことを明らかにした。
- AM の臨床応用に向けての疾患モデル動物を用いた検討により、AM の急性期における短時間の投与は、ラットの心筋虚血再灌流障害を著明に改善し、またこの効果が、虚血心筋のアポトーシス抑制や Akt 系を介する機序によるものであることを明らかにした。
- AM の臨床応用として、原発性肺高血圧症患者における AM の経肺吸入は、循環動態及び運動耐用能の改善において効果を有することを明らかにした。
- ナトリウム利尿ペプチド・ファミリーのうち、CNP は傷害血管の内膜肥厚を強力に抑制することから、その臨床応用が期待されている。今回、マウスのブレオマイシンによる肺線維化モデルにおいて、CNP 投与は線維化を抑制することを明らかにした。
- また、CNP 心筋非線維芽細胞において合成分泌されることを明らかにしているが、CNP はエンドセリン 1 のシグナル伝達系の抑制を介して、培養心筋細胞の肥大化抑制に働くことを明らかにした。
- ニューロメジン U (NMU) の生理的機能は長年不明であったが、最近、摂食抑制やストレス反応に働き、その機序として CRH-ACTH-コルチゾール系を介することを明らかにしている。今回、NMU の遺伝子欠損 (KO) マウスの解析を行った。その結果、NMU は摂食やエネルギー代謝の調節に重要な機能を有すること、また、サーカディアンリズムの調節にも関与し、NMU-KO マウスはヒトの生活習慣病モデルとなることが明らかになった。

## (2004年度の知的財産申請・取得状況)

- 1) 寒川賢治, 森健二, 宮里幹也, 児島将康 : 2004年12月24日特許出願 : 新規ポリペプチドおよびその用途

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Akamizu T, Takaya K, Irako T, Hosoda H, Teramukai S, Matsuyama A, Tada H, Miura K, Shimizu A, Fukushima M, Yokode M, Tanaka K, Kangawa K: Pharmacokinetics, safety, and endocrine and appetite effects of ghrelin administration in young healthy subjects. *Eur J Endocrinol*, 150: 447-455, 2004.
- 2) Chen L, Hashida S, Kitamura K, Eto T, Kangawa K, Serino R, Kis B, Yamashita H, Ueta Y: Disassociated increases of adrenomedullin in the rat cerebrospinal fluid and plasma after salt loading and systemic administration of lipopolysaccharide. *Peptides*, 25: 609-614, 2004.
- 3) Dezaki K, Hosoda H, Kakei M, Hashiguchi S, Watanabe M, Kangawa K, Yada T: Endogenous ghrelin in pancreatic islets restricts insulin release by attenuating Ca<sup>2+</sup> signaling in beta-cells: implication in the glycemic control in rodents. *Diabetes*, 53: 3142-3151, 2004.
- 4) Hanada R, Teranishi H, Pearson J T, Kurokawa M, Hosoda H, Fukushima N, Fukue Y, Serino R, Fujihara H, Ueta Y, Ikawa M, Okabe M, Murakami N, Shirai M, Yoshimatsu H, Kangawa K, Kojima M: Neuromedin U has a novel anorexigenic effect independent of the leptin signaling pathway. *Nat Med*, 10: 1067-1073, 2004.
- 5) Hanada T, Toshinai K, Date Y, Kajimura N, Tsukada T, Hayashi Y, Kangawa K, Nakazato M: Upregulation of ghrelin expression in cachectic nude mice bearing human melanoma cells. *Metabolism*, 53: 84-88, 2004.
- 6) Hiragushi K, Wada J, Eguchi J, Matsuoka T, Yasuhara A, Hashimoto I, Yamashita T, Hida K, Nakamura Y, Shikata K, Minamino N, Kangawa K, Makino H: The role of adrenomedullin and receptors in glomerular hyperfiltration in streptozotocin-induced diabetic rats. *Kidney Int*, 65: 540-550, 2004.
- 7) Hosoda H, Doi K, Nagaya N, Okumura H, Nakagawa E, Enomoto M, Ono F, Kangawa K: Optimum collection and storage conditions for ghrelin measurements: octanoyl modification of ghrelin is rapidly hydrolyzed to desacyl ghrelin in blood samples. *Clin Chem*, 50: 1077-1080, 2004.
- 8) Itoh T, Nagaya N, Fujii T, Iwase T, Nakanishi N, Hamada K, Kangawa K, Kimura H: A combination of oral sildenafil and beraprost ameliorates pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Crit Care Med*, 169: 34-38, 2004.
- 9) Itoh T, Nagaya N, Murakami S, Fujii T, Iwase T, Ishibashi-Ueda H, Yutani C,

- Yamagishi M, Kimura H, Kangawa K: C-type natriuretic peptide ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Crit Care Med*, 170: 1204-1211, 2004.
- 10) Itoh T, Nagaya N, Yoshikawa M, Fukuoka A, Takenaka H, Shimizu Y, Haruta Y, Oya H, Yamagishi M, Hosoda H, Kangawa K, Kimura H: Elevated plasma ghrelin level in underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 170: 879-882, 2004.
- 11) Kaiya H, Sakata I, Kojima M, Hosoda H, Sakai T, Kangawa K: Structural determination and histochemical localization of ghrelin in the red-eared slider turtle, *Trachemys scripta elegans*. *Gen Comp Endocrinol*, 138: 50-57, 2004.
- 12) Kamata S, Kamiyama M, Usui N, Kitayama Y, Okuyama H, Kubota A, Kangawa K: Is adrenomedullin involved in the pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Surg Int*, 20: 24-26, 2004.
- 13) Kamei M, Hayashi Y, Kikumoto K, Kawai Y, Kangawa K, Kuro M, Minamino N: Effect of cardiopulmonary bypass on pulmonary clearance of adrenomedullin in humans. *Acta Anaesthesiol Scand*, 48: 980-985, 2004.
- 14) Kanamoto N, Akamizu T, Tagami T, Hataya Y, Moriyama K, Takaya K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K: Genomic structure and characterization of the 5'-flanking region of the human ghrelin gene. *Endocrinology*, 145: 4144-4153, 2004.
- 15) Kojima H, Sakurai S, Uemura M, Satoh H, Nakashima T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H, Fukui H: Adrenomedullin contributes to vascular hyporeactivity in cirrhotic rats with ascites via a release of nitric oxide. *Scand J Gastroenterol*, 39: 686-693, 2004.
- 16) Komamura K, Tatsumi R, Miyazaki J, Matsumoto K, Yamato E, Nakamura T, Shimizu Y, Nakatani T, Kitamura S, Tomoike H, Kitakaze M, Kangawa K, Miyatake K: Treatment of dilated cardiomyopathy with electroporation of hepatocyte growth factor gene into skeletal muscle. *Hypertension*, 44: 365-371, 2004.
- 17) Miura H, Tsuchiya N, Sasaki I, Kikuchi M, Kojima M, Kangawa K, Hasegawa Y, Ohnami Y: Changes in plasma ghrelin and growth hormone concentrations in mature Holstein cows and three-month-old calves. *J Anim Sci*, 82: 1329-1333, 2004.
- 18) Mizutani T, Yoshino M, Satake T, Nakagawa M, Ishimura R, Tohyama C, Kokame K, Kangawa K, Miyamoto K: Identification of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin

- (TCDD)-inducible and -suppressive genes in the rat placenta: induction of interferon-regulated genes with possible inhibitory roles for angiogenesis in the placenta. *Endocr J*, 51: 569-577, 2004.
- 19) Murakami S, Nagaya N, Itoh T, Fujii T, Iwase T, Hamada K, Kimura H, Kangawa K: C-type natriuretic peptide attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 287: L1172-1177, 2004.
- 20) Nagaya N, Fujii T, Iwase T, Ohgushi H, Itoh T, Uematsu M, Yamagishi M, Mori H, Kangawa K, Kitamura S: Intravenous administration of mesenchymal stem cells improves cardiac function in rats with acute myocardial infarction through angiogenesis and myogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 287: H2670-2676, 2004.
- 21) Nagaya N, Kyotani S, Uematsu M, Ueno K, Oya H, Nakanishi N, Shirai M, Mori H, Miyatake K, Kangawa K: Effects of adrenomedullin inhalation on hemodynamics and exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 109: 351-356, 2004.
- 22) Nagaya N, Moriya J, Yasumura Y, Uematsu M, Ono F, Shimizu W, Ueno K, Kitakaze M, Miyatake K, Kangawa K: Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 110: 3674-3679, 2004.
- 23) Nagaya N, Yamamoto H, Uematsu M, Itoh T, Nakagawa K, Miyazawa T, Kangawa K, Miyatake K: Green tea reverses endothelial dysfunction in healthy smokers. *Heart*, 90: 1485-1486, 2004.
- 24) Nakahara K, Hanada R, Murakami N, Teranishi H, Ohgusu H, Fukushima N, Moriyama M, Ida T, Kangawa K, Kojima M: The gut-brain peptide neuromedin U is involved in the mammalian circadian oscillator system. *Biochem Biophys Res Commun*, 318: 156-161, 2004.
- 25) Nakahara K, Kojima M, Hanada R, Egi Y, Ida T, Miyazato M, Kangawa K, Murakami N: Neuromedin U is involved in nociceptive reflexes and adaptation to environmental stimuli in mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 323: 615-620, 2004.
- 26) Nakai Y, Hosoda H, Nin K, Ooya C, Hayashi H, Akamizu T, Kangawa K: Short-term secretory regulation of the active form of ghrelin and total ghrelin during an oral glucose tolerance test in patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol*, 150: 913-914, 2004.

- 27) Nakamura R, Kato J, Kitamura K, Onitsuka H, Imamura T, Cao Y, Marutsuka K, Asada Y, Kangawa K, Eto T: Adrenomedullin administration immediately after myocardial infarction ameliorates progression of heart failure in rats. *Circulation*, 110: 426-431, 2004.
- 28) Nishikimi T, Asakawa H, Iida H, Matsushita Y, Shibasaki I, Tadokoro K, Mori Y, Mori H, Mochizuki Y, Okamura Y, Miyoshi S, Kangawa K, Matsuoka H: Different secretion patterns of two molecular forms of cardiac adrenomedullin in pressure- and volume-overloaded human heart failure. *J Card Fail*, 10: 321-327, 2004.
- 29) Niu P, Shindo T, Iwata H, Iimuro S, Takeda N, Zhang Y, Ebihara A, Suematsu Y, Kangawa K, Hirata Y, Nagai R: Protective effects of endogenous adrenomedullin on cardiac hypertrophy, fibrosis, and renal damage. *Circulation*, 109: 1789-1794, 2004.
- 30) Okumura H, Nagaya N, Itoh T, Okano I, Hino J, Mori K, Tsukamoto Y, Ishibashi-Ueda H, Miwa S, Tambara K, Toyokuni S, Yutani C, Kangawa K: Adrenomedullin infusion attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway. *Circulation*, 109: 242-248, 2004.
- 31) Pearson J T, Shirai M, Ito H, Tokunaga N, Tsuchimochi H, Nishiura N, Schwenke D O, Ishibashi-Ueda H, Akiyama R, Mori H, Kangawa K, Suga H, Yagi N: In situ measurements of crossbridge dynamics and lattice spacing in rat hearts by x-ray diffraction: sensitivity to regional ischemia. *Circulation*, 109: 2976-2979, 2004.
- 32) Sakata I, Mori T, Kaiya H, Yamazaki M, Kangawa K, Inoue K, Sakai T: Localization of ghrelin-producing cells in the stomach of the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Zoolog Sci*, 21: 757-762, 2004.
- 33) Shi Y, Yoshihara F, Nakahama H, Goto R, Sada M, Kawano Y, Moriyama T, Yazawa K, Ichimaru N, Takahara S, Kangawa K: Mycophenolate mofetil prevents autoimmune glomerulonephritis and alterations of intrarenal adrenomedullin in rats. *Eur J Pharmacol*, 489: 127-133, 2004.
- 34) Shibata K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Makino Y, Makino I, Kawarabayashi T, Futagami K, Gomita Y: Regulation of ghrelin secretion during pregnancy and lactation in the rat: possible involvement of hypothalamus. *Peptides*, 25: 279-287, 2004.
- 35) Suzuki H, Masaoka T, Hosoda H, Nomura S, Ohara T, Kangawa K, Ishii H, Hibi T: Plasma ghrelin concentration correlates with the levels of serum pepsinogen I and

- pepsinogen I/II ratio--a possible novel and non-invasive marker for gastric atrophy. *Hepatology*, 51: 1249-1254, 2004.
- 36) Suzuki H, Masaoka T, Hosoda H, Ota T, Minegishi Y, Nomura S, Kangawa K, Ishii H: *Helicobacter pylori* infection modifies gastric and plasma ghrelin dynamics in Mongolian gerbils. *Gut*, 53: 187-194, 2004.
- 37) Suzuki Y, Horio T, Hayashi T, Nonogi H, Kitamura K, Eto T, Kangawa K, Kawano Y: Plasma adrenomedullin concentration is increased in patients with peripheral arterial occlusive disease associated with vascular inflammation. *Regul Pept*, 118: 99-104, 2004.
- 38) Suzuki Y, Horio T, Nonogi H, Hayashi T, Kitamura K, Eto T, Kangawa K, Kawano Y: Adrenomedullin as a sensitive marker for coronary and peripheral arterial complications in patients with atherosclerotic risks. *Peptides*, 25: 1321-1326, 2004.
- 39) Takami Y, Horio T, Iwashima Y, Takiuchi S, Kamide K, Yoshihara F, Nakamura S, Nakahama H, Inenaga T, Kangawa K, Kawano Y: Diagnostic and prognostic value of plasma brain natriuretic peptide in non-dialysis-dependent CRF. *Am J Kidney Dis*, 44: 420-428, 2004.
- 40) Takeno R, Okimura Y, Iguchi G, Kishimoto M, Kudo T, Takahashi K, Takahashi Y, Kaji H, Ohno M, Ikuta H, Kuroda Y, Obara T, Hosoda H, Kangawa K, Chihara K: Intravenous administration of ghrelin stimulates growth hormone secretion in vagotomized patients as well as normal subjects. *Eur J Endocrinol*, 151: 447-450, 2004.
- 41) Tokudome T, Horio T, Fukunaga M, Okumura H, Hino J, Mori K, Yoshihara F, Suga S, Kawano Y, Kohno M, Kangawa K: Ventricular nonmyocytes inhibit doxorubicin-induced myocyte apoptosis: involvement of endogenous endothelin-1 as a paracrine factor. *Endocrinology*, 145: 2458-2466, 2004.
- 42) Tokudome T, Horio T, Soeki T, Mori K, Kishimoto I, Suga S, Yoshihara F, Kawano Y, Kohno M, Kangawa K: Inhibitory effect of C-type natriuretic peptide (CNP) on cultured cardiac myocyte hypertrophy: interference between CNP and endothelin-1 signaling pathways. *Endocrinology*, 145: 2131-2140, 2004.
- 43) Tokudome T, Horio T, Yoshihara F, Suga S, Kawano Y, Kohno M, Kangawa K: Direct effects of high glucose and insulin on protein synthesis in cultured cardiac myocytes and DNA and collagen synthesis in cardiac fibroblasts. *Metabolism*, 53: 710-715, 2004.

- 44) Tokunaga N, Nagaya N, Shirai M, Tanaka E, Ishibashi-Ueda H, Harada-Shiba M, Kanda M, Ito T, Shimizu W, Tabata Y, Uematsu M, Nishigami K, Sano S, Kangawa K, Mori H: Adrenomedullin gene transfer induces therapeutic angiogenesis in a rabbit model of chronic hind limb ischemia: benefits of a novel nonviral vector, gelatin. *Circulation*, 109: 526-531, 2004.
- 45) Yamazaki M, Kobayashi H, Tanaka T, Kangawa K, Inoue K, Sakai T: Ghrelin-induced growth hormone release from isolated rat anterior pituitary cells depends on intracellular and extracellular Ca<sup>2+</sup> sources. *J Neuroendocrinol*, 16: 825-831, 2004.

【総説】

- 1) Hino J, Kangawa K, Matsuo H, Nohno T, Nishimatsu S: Bone morphogenetic protein-3 family members and their biological functions. *Front Biosci*, 9: 1520-1529, 2004.
- 2) Kojima M, Hosoda H, Kangawa K: Clinical endocrinology and metabolism. Ghrelin, a novel growth-hormone-releasing and appetite-stimulating peptide from stomach. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 18: 517-530, 2004.
- 3) Nagaya N, Kangawa K: Adrenomedullin in the treatment of pulmonary hypertension. *Peptides*, 25: 2013-2018, 2004.
- 4) Sugino T, Hasegawa Y, Kurose Y, Kojima M, Kangawa K, Terashima Y: Effects of ghrelin on food intake and neuroendocrine function in sheep. *Anim Reprod Sci*, 82-83: 183-194, 2004.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 赤水尚史, 五十子大雅, 細田洋司, 高屋和彦, 寒川賢治: 【臨床分子内分泌学 心血管内分泌代謝系】 グレリン グレリンのトランスレーショナルリサーチ 内分泌代謝疾患. *日本臨床*, 62 増刊9: 424-429, 2004.
- 2) 岡野紫, 寒川賢治: 【臨床分子内分泌学 心血管内分泌代謝系】 アドレノメデュリン 病態と疾患からみたアドレノメデュリン 敗血症性ショック. *日本臨床*, 62 増刊9: 276-279, 2004.
- 3) 寒川賢治: 【GPCRリガンドの探索と機能解析: 新しい生理機能の発見と創薬への応用】 新しいGPCRリガンド探索から見えてくる生命現象と創薬の未来. *細胞工学*, 23: 898-900, 2004.

- 4) 寒川賢治, 児島将康, 細田洋司 : 【臨床分子内分泌学 心血管内分泌代謝系】  
グレリン グレリンの発見と意義. 日本臨床, 62増刊9 : 317-323, 2004.
- 5) 寒川賢治, 南野直人, 松尾壽之 : 【臨床分子内分泌学 心血管内分泌代謝系】  
ナトリウム利尿ペプチド 基礎研究の進展 ナトリウム利尿ペプチドファミ  
リーの構造と機能. 日本臨床, 62 増刊9 : 10-17, 2004.
- 6) 寒川賢治 : 【心不全とBNP 診断と治療への応用】 ナトリウム利尿ペプチド研  
究の軌道. BIO Clinica, 19 : 488-493, 2004.
- 7) 児島将康, 花田礼子, 西芳寛, 寒川賢治 : 【GPCRリガンドの探索と機能解析 :  
新しい生理機能の発見と創薬への応用】 グレリンとニューロメジンU 成長  
ホルモン分泌促進・摂食調節・サーカディアンリズムの調節ペプチド. 細胞工  
学, 23 : 901-904, 2004.
- 8) 児島将康, 寒川賢治 : 【臨床分子内分泌学 心血管内分泌代謝系】 グレリン  
基礎研究の進展 グレリンの構造. 日本臨床, 62 増刊9 : 324-327, 2004.
- 9) 杉野利久 : 反芻動物のグレリン分泌と作用. 栄養生理研究会報, 48 : 19-34,  
2004.
- 10) 高屋和彦, 中尾一和, 寒川賢治 : 【臨床分子内分泌学 心血管内分泌代謝系】  
グレリン 病態と疾患からみたグレリン 成長と老化. 日本臨床, 62 増刊9 :  
414-416, 2004.
- 11) 高屋和彦, 中尾一和, 寒川賢治 : 【臨床分子内分泌学 心血管内分泌代謝系】  
グレリン 薬理作用と生理作用 グレリンと老化. 日本臨床, 62 増刊9 :  
377-379, 2004.
- 12) 高屋和彦, 中尾一和, 寒川賢治 : 【臨床分子内分泌学 心血管内分泌代謝系】  
グレリン 薬理作用と生理作用 グレリンと神経内分泌. 日本臨床, 62 増刊  
9 : 369-372, 2004.
- 13) 永谷憲歳, 寒川賢治 : 【臨床分子内分泌学 心血管内分泌代謝系】 グレリン  
グレリンのトランスレーショナルリサーチ 循環器疾患. 日本臨床, 62 増刊  
9 : 430-434, 2004.
- 14) 永谷憲歳, 寒川賢治 : 【臨床分子内分泌学 心血管内分泌代謝系】 アドレノ  
メデュリン 病態と疾患からみたアドレノメデュリン 肺高血圧症. 日本臨床,  
62 増刊9 : 264-268, 2004.

- 15) 永谷憲歳, 寒川賢治 : MT Seminar 心疾患とBNP. Medical Technology, 32 : 608-613, 2004.
- 16) 細田洋司, 寒川賢治 : 【新しいホルモン】 エネルギー代謝調節因子, グレリン. 医学のあゆみ, 210 : 233-237, 2004.
- 17) 細田洋司, 寒川賢治 : 【臨床分子内分泌学 心血管内分泌代謝系】 グレリン病態と疾患からみたグレリン 腫瘍. 日本臨床, 62 増刊9 : 421-423, 2004.
- 18) 細田洋司, 寒川賢治 : 【臨床分子内分泌学 心血管内分泌代謝系】 グレリン基礎研究の進展 グレリンの測定法. 日本臨床, 62 増刊9 : 354-356, 2004.
- 19) 細田洋司, 寒川賢治 : 【臨床分子内分泌学 心血管内分泌代謝系】 グレリン基礎研究の進展 グレリンの体内分布と発現調節. 日本臨床, 62 増刊9 : 336-339, 2004.
- 20) 細田洋司, 寒川賢治 : トピックス 内分泌 グレリン研究の最前線. Annu Rev 内分泌, 代謝, 2004 : 112-119, 2004.
- 21) 正岡建洋, 鈴木秀和, 福原誠一郎, 安孫子由佳, 細田洋司, 峯岸ゆり子, 野村幸子, 吉田昌, 寒川賢治, 北島政樹, 石井裕正 : 【消化器疾患の病態生理 胃・十二指腸潰瘍を中心に】 システアミン惹起十二指腸潰瘍とグレリン. Prog Med, 24 : 672-674, 2004.
- 22) 宮田篤郎, 菅原英輝, 岩田真一, 清水隆雄, 寒川賢治 : 【PACAP/VIPシグナル系-新しい創薬標的】 PACAP遺伝子の神経特異的発現調節機序. 日本薬理学雑誌, 123 : 235-242, 2004.
- 23) 村上昇, 中原桂子, 寒川賢治 : 【臨床分子内分泌学 心血管内分泌代謝系】 グレリン 薬理作用と生理作用 グレリンと胎児・新生児. 日本臨床, 62 増刊9 : 392-395, 2004.

## 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) マイクロダイアリ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ス法により心臓・副腎髄質ノルエピネフリン・アセチルコリン濃度測定を行い、生体内における自律神経機能の解析によって、生理機能・病態生理の解明を目指している。ダイアリス法によって測定されたノルエピネフリン・アセチルコリン濃度は、局所交感・副交感神経活動を反映しており、自律神経活動の指標となることを明らかにしてきた。本測定法によって交感・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、病態や神経伝達物質放出機序の解析に取り組んでいる。

#### 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。また、心筋を再生する技術についても再生医療部と共同で開発を行っている。

**（2004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)：

- ・心筋トロポニンとカルシウム感受性増強薬物との複合体の結晶構造を解明した。
- ・循環器形態部と共同で新規アクチン束化タンパク質および BAR ドメインタンパク質複数の構造解析に取り組み、構造決定に成功した。
- ・循環分子生理部と共同で Na/H 交換輸送体制御タンパク質 CHP2 複合体の結晶構造を解明した。
- ・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、構造解析を進行中である。

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：

- ・麻酔下ラット副腎髄質においてダイアリシス法によってアセチルコリン・カテコールアミン濃度を同時モニターし交感神経節前・節後神経終末における神経伝達物質の入力―出力関係を調べ、放出変調機序を明らかにした。
- ・麻酔下ラット副腎髄質をもちいて交感神経節前・節後神経終末における神経伝達物質の放出機序を調べ、それぞれの放出に対するカルシウムチャンネル・サブタイプの関与を明らかにした。
- ・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

ーゼ活性を測定する方法を開発し心筋・骨格筋のカテコールアミン代謝動態を解析した。

- ・心筋虚血時のカテコールメチルトランスフェラーゼの役割を調べた。もうひとつのカテコールアミン代謝経路であるモノアミン活性が減弱している虚血時には、過度のカテコールアミン上昇に対して抑制的に作用してい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  $300\ \mu\text{m}$  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 ( $60-200\ \mu\text{m}$ ) 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た (国際特許欧米アジア各国で審査中)。心筋組織を再生するために間葉系幹細胞のシートを利用する方法について再生医療部と共同研究を行い、成果を得つつある。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て、臨床試験を開始した。また次世代の微小血管造影装置の開発、とくに X 線源の開発を厚生労働科研費を原資として取り組んでいる。

## (2004年の知的財産申請・取得状況)

- 1) 盛英三, 田畑泰彦:2004年6月10日特許出願:Nucleic acid-containing complex

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Akiyama T, Yamazaki T, Mori H, Sunagawa K: Simultaneous monitoring of acetylcholine and catecholamine release in the in vivo rat adrenal medulla. *Neurochem Int*, 44: 497-503, 2004.
- 2) Akiyama T, Yamazaki T, Mori H, Sunagawa K: Effects of Ca<sup>2+</sup> channel antagonists on acetylcholine and catecholamine releases in the in vivo rat adrenal medulla. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 287: R161-R166, 2004.
- 3) Asanuma H, Minamino T, Sanada S, Takashima S, Ogita H, Ogai A, Asakura M, Liao Y, Asano Y, Shintani Y, Kim J, Shinozaki Y, Mori H, Node K, Kitamura S, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M:  $\beta$ -adrenoceptor blocker carvedilol provides cardioprotection via an adenosine-dependent mechanism in ischemic canine hearts. *Circulation*, 109: 2773-2779, 2004.
- 4) Asanuma H, Sanada S, Ogai A, Minamino T, Takashima S, Asakura M, Ogita H, Shinozaki Y, Mori H, Node K, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M: Methotrexate and MX-68, a new derivative of methotrexate, limit infarct size via adenosine-dependent mechanisms in canine hearts. *J Cardiovasc Pharmacol*, 43: 574-579, 2004.
- 5) Fujii T, Yamazaki T, Akiyama T, Sano S, Mori H: In vivo assessment of catechol-O-methyltransferase activity in rabbit skeletal muscle. *Auton Neurosci*, 111: 140-143, 2004.
- 6) Fujii T, Yamazaki T, Akiyama T, Sano S, Mori H: Extraneuronal enzymatic degradation of myocardial interstitial norepinephrine in the ischemic region. *Cardiovasc Res*, 64: 125-131, 2004.
- 7) Ikai A, Shirai M, Nishimura K, Ikeda T, Kameyama T, Ueyama K, Komeda M: Hypoxic pulmonary vasoconstriction disappeared in a rabbit model of cavopulmonary shunt. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 127: 1450-1457, 2004.
- 8) Nagaya N, Kyotani S, Uematsu M, Ueno K., Oya H., Nakanishi N, Shirai M, Mori H, Miyatake K, Kangawa K: Effects of adrenomedullin inhalation on hemodynamics and exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 109: 351-356, 2004.
- 9) Nagaya N, Fujii T, Iwase T, Ohgushi H, Itoh T, Uematsu M, Yamagishi M, Mori H, Kangawa K, Kitamura S: Intravenous administration of mesenchymal stem cells improves cardiac function in rats with acute myocardial infarction through

- angiogenesis and myogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 287: H2670-H2676, 2004.
- 10) Pang T, Hisamitsu T, Mori H, Shigekawa M, Wakabayashi S: Role of calcineurin B homologous protein in pH regulation by the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger 1: Tightly bound Ca<sup>2+</sup> ions as important structural elements. *Biochemistry*, 43: 3628-3636, 2004.
  - 11) Pearson JT, Sirai M, Ito H, Tokunaga N, Tsuchimochi H, Nishiura N, Schwenke DO, Ishibashi-Ueda H, Akiyama R, Mori H, Kangawa K, Suga H, Yagi N: In situ measurements of crossbridge dynamics and lattice spacing in rat hearts by X-ray diffraction. *Circulation* 109: 2976-2979, 2004.
  - 12) Sagae M, Sato E, Hayasi Y, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Obara H, Ichimaru T, Takayama K, Ido H: Monochromatic polycapillary imaging utilizing a computed radiography system. *Jpn J Med Phys*, 24: 78-85, 2004.
  - 13) Sanada S, Asanuma H, Minamino T, Node K, Takashima S, Okuda H, Shinozaki Y, Ogai A, Fujita M, Hirata A, Kim J, Asano Y, Mori H, Tomoike H, Kitamura S, Hori M, Kitakaze M: Optimal windows of stain use for immediate infarct limitation 5'-nucleotidase as another downstream molecule of phosphatidylinositol 3-kinase. *Circulation*, 110: 2143-2149, 2004.
  - 14) Sato E, Hayasi Y, Germer R, Murakami K, Koorikawa Y, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Ichimaru T, Obata F, Takahashi K, Sato S, Takayama K, Ido H: Weakly ionized plasma flash x-ray generator and its distinctive characteristics. *SPIE*, 5196: 383-392, 2004.
  - 15) Sato E, Hayasi Y, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Ichimaru T, Obata F, Takahashi K, Sato S, Takayama K, Ido H: Quasi-monochromatic polycapillary imaging utilizing a computed radiography system. *SPIE*, 5196: 412- 420, 2004.
  - 16) Sato E, Hayasi Y, Germer R, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Ichimaru T, Sato S, Takayama K, Ido H: Portable x-ray generator utilizing a cerium-target radiation tube for angiography. *J Electron Spectroscopy and Related Phenomena*, 137-140: 699-704, 2004.
  - 17) Sato E, Hayasi Y, Germer R, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Ichimaru T, Sato S, Takayama K, Ido H: Quasi-monochromatic parallel radiography utilizing a computed radiography system. *J Electron Spectroscopy and Related Phenomena*, 137-140: 705-711, 2004.
  - 18) Sato E, Hayasi Y, Germer R, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Ichimaru T, Sato S,

- Takayama K, Ido H: Sharp characteristic x-ray irradiation from weakly ionized linear plasma. *J Electron Spectroscopy and Related Phenomena*, 137-140: 713-720, 2004.
- 19) Sato E, Sagae M, Tanaka E, Hayasi Y, Germer R, Mori H, Kawai T, Ichimaru T, Sato S, Takayama K, Ido H: Quasi-monochromatic flash x-ray generator utilizing disk-cathode molybdenum tube. *Jpn J Appl Phys*, 43: 7324-7328, 2004.
- 20) Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Ichimaru T, Sato S, Takayama K, Ido H: Demonstration of enhanced K-edge angiography using a cerium target x-ray generator. *Med Phys*, 31: 3017-3021, 2004.
- 21) Sato E, Hayasi Y, Germer R, Koorikawa Y, Murakami K, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Ichimaru T, Obata F, Takahashi K, Sato S, Takayama K, Ido H: Weakly ionized cerium plasma radiography. *SPIE*, 5210: 12-21, 2004.
- 22) Sato E, Yamadera A, Sagae M, Ichimaru T, Morino N, Ikeda M, Sasaki C, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Ito F, Sato S, Takayama K, Ido H: Cerium x-ray spectra without filtering and their application to high-contrast angiography. *Ann Rep Iwate Med Univ Lib Arts and Sci*, 39: 1-9, 2004.
- 23) Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Ichimaru T, Sato S, Takayama K, Ido H: Bremsstrahlung x-ray spectra for enhanced K-edge angiography. *Ann Rep Iwate Med Univ Lib Arts and Sci*, 39: 11-17, 2004.
- 24) Sato E, Obata F, Takahashi K, Sato S, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Ichimaru T, Takayama K, Ido H: Extremely soft x-ray generator and its applications. *SPIE*, 5537: 38-44, 2004.
- 25) Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Ito F, Ichimaru T, Sato S, Takayama K, Ido H: Compact x-ray generator utilizing cerium-target tube for angiography. *SPIE*, 5537: 75-81, 2004.
- 26) Sato E, Hayasi Y, Germer R, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Ichimaru T, Takayama K, Ido H: Monochromatic flash x-ray generator utilizing disk-cathode silver tube. *SPIE*, 5537: 182-188, 2004.
- 27) Tokunaga N, Nagaya N, Shirai M, Tanaka E, Ishibashi-Ueda H, Harada-Shiba M, Kanda M, Ito T, Shimizu W, Tabata Y, Uematsu M, Nishigami K, Sano S, Kangawa K, Mori H: Adrenomedullin gene transfer induces therapeutic angiogenesis in a rabbit model of chronic hind limb ischemia - Benefits of a nonviral vector, gelatin. *Circulation*, 109: 526-531, 2004.

**【総説】**

- 1) Takeda S: Structure of the core domain of human cardiac troponin in the  $\text{Ca}^{2+}$ -saturated form. SPring-8 Research Frontiers 2003, 12-13, 2004.

研究業績（和文）

**【原著】**

- 1) 知久正明, 西上和宏, 林富貴夫, 荻野均, 松田均, 湊谷謙司, 佐々木啓明, 中谷武嗣, 田口明彦, 宮田茂樹, 亀井政孝, 田中良一, 盛英三, 宮武邦夫, 友池仁暢: バージャー病の難治性潰瘍に対する骨髄細胞移植の治療効. 脈管学, 44 : 191-197, 2004.
- 2) 宮原義典, 永谷憲歳, 盛英三: 遺伝子と細胞のハイブリッド化による血管新生の制御と微小血管造影法による新生血管の可視化. Biotherapy, 18 : 449-456, 2004.

**【総説】**

- 1) 知久正明, 西上和宏, 盛英三, 河合敏昭, 望月亮: 病院設置型微小血管造影装置の開発と臨床応用の可能性. 血管医学, 5 : 17-25, 2004.
- 2) 盛英三, 西上和宏, 永谷憲歳, 知久正明, 河合敏昭, 鈴木克彦, 谷岡健吉, 望月亮, 佐藤英一: 再生医療への応用を目指した微小血管造影法の開発. 循環器病研究の進歩, 25 : 52-59, 2004.

## 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、生理的なリ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。

### (2004年の主な研究成果)

本年度は以下のように、様々な病態関連因子によりLOX-1の発現が調節されていることを明らかにした。

血管内皮細胞においてC反応性蛋白(CRP)がLOX-1の発現を亢進させるとともに、その接着分子としての性質により、単球の血管内皮細胞への接着を促進することを示した。

LOX-1と炎症性分子であるCD40はそれぞれの活性化により互いの発現を増強し、協調的に働くことによって、血管内皮細胞でのエンドセリンの産生を促進することを明らかにした。

一酸化窒素の産生を血管内皮細胞やマクロファージで阻害することにより、LOX-1の発現が上昇することから、一酸化窒素によりLOX-1の発現が抑制されていることを明らかにした。

同種移植した心臓では、LOX-1の発現が上昇していることを明らかにし、移植片の拒絶反応にLOX-1が関与していることが示唆された。

高濃度のブドウ糖により、マクロファージでのLOX-1の発現が亢進する事を示し、高血糖下での泡沫細胞の形成にLOX-1が促進的に働いていることが示唆された。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Banno F, Kaminaka K, Soejima K, Kokame K, Miyata T: Identification of strain-specific variants of mouse Adamts13 gene encoding von Willebrand factor-cleaving protease. *J Biol Chem*, 279: 30896-30903, 2004.
- 2) Chan SL, Fu W, Zhang P, Cheng A, Lee J, Kokame K, Mattson MP: Herp stabilizes neuronal Ca<sup>2+</sup> homeostasis and mitochondrial function during endoplasmic reticulum stress. *J Biol Chem*, 279: 28733-28743, 2004.
- 3) Honjo M, Sawamura T, Hinagata J, Nakamura K, Sanada N, Tanihara H, Honda Y, Kiryu J: Expression of LOX-1, an oxidized low-density lipoprotein receptor, in choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol*, 122: 1873-1876, 2004.
- 4) Imanishi T, Hano T, Sawamura T, Nishio I: Oxidized low-density lipoprotein induces endothelial progenitor cell senescence, leading to cellular dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 31: 407-413, 2004.
- 5) Kakinuma T, Yasuda T, Nakagawa T, Hiramitsu T, Akiyoshi M, Akagi M, Sawamura T, Nakamura T: Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 mediates matrix metalloproteinase 3 synthesis enhanced by oxidized low-density lipoprotein in rheumatoid arthritis cartilage. *Arthritis Rheum*, 50: 3495-3503, 2004.
- 6) Kashiwakura Y, Watanabe M, Kusumi N, Sumiyoshi K, Nasu Y, Yamada H, Sawamura T, Kumon H, Takei K, Daida H: Dynamin-2 regulates oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis of vascular smooth muscle cell. *Circulation*, 110: 3329-3334, 2004.
- 7) Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T: VWF73, a region from D1596 to R1668 of von Willebrand factor, provides a minimal substrate for ADAMTS-13. *Blood*, 103: 607-612, 2004.
- 8) Komamura K, Iwai N, Kokame K, Yasumura Y, Kim J, Yamagishi M, Morisaki T, Kimura A, Tomoike H, Kitakaze M, Miyatake K: The role of a common TNNT2 polymorphism in cardiac hypertrophy. *J Hum Genet*, 49: 129-133, 2004.
- 9) Li L, Sawamura T, Renier G: Glucose enhances human macrophage LOX-1 expression: role for LOX-1 in glucose-induced macrophage foam cell formation. *Circ Res*, 94: 892-901, 2004.
- 10) Li L, Roumeliotis N, Sawamura T, Renier G: C-reactive protein enhances LOX-1

expression in human aortic endothelial cells: relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction. *Circ Res*, 95: 877-883, 2004.

- 11) Matsumoto M, Kokame K, Soejima K, Miura M, Hayashi S, Fujii Y, Iwai A, Ito E, Tsuji Y, Takeda-Shitaka M, Iwadate M, Umeyama H, Yagi H, Ishizashi H, Banno F, Nakagaki T, Miyata T, Fujimura Y: Molecular characterization of ADAMTS13 gene mutations in Japanese patients with Upshaw-Schulman syndrome. *Blood*, 103: 1305-1310, 2004.
- 12) Mizutani T, Yoshino M, Satake T, Nakagawa M, Ishimura R, Tohyama C, Kokame K, Kangawa K, Miyamoto K: Identification of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-inducible and -suppressive genes in the rat placenta: Induction of interferon-regulated genes with possible inhibitory roles for angiogenesis in the placenta. *Endocr J*, 51: 569-577, 2004.
- 13) Nishimura S, Akagi M, Yoshida K, Hayakawa S, Sawamura T, Munakata H, Hamanishi C: Oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) binding to lectin-like ox-LDL receptor-1 (LOX-1) in cultured bovine articular chondrocytes increases production of intracellular reactive oxygen species (ROS) resulting in the activation of NF-kappaB. *Osteoarthritis Cartilage*, 12: 568-576, 2004.
- 14) Okuda T, Higashi Y, Kokame K, Tanaka C, Kondoh H, Miyata T: Ndr1-deficient mice exhibit progressive demyelinating disorder of peripheral nerves. *Mol Cell Biol*, 24: 3949-3956, 2004.
- 15) Pavan L, Hermouet A, Tsatsaris V, Therond P, Sawamura T, Evain-Brion D, Fournier T: Lipids from oxidized low-density lipoprotein modulate human trophoblast invasion: involvement of nuclear liver X receptors. *Endocrinology*, 145: 4583-4591, 2004.
- 16) Sakurai K, Cominacini L, Garbin U, Fratta Pasini A, Sasaki N, Takuwa Y, Masaki T, Sawamura T: Induction of endothelin-1 production in endothelial cells via co-operative action between CD40 and lectin-like oxidized LDL receptor (LOX-1). *J Cardiovasc Pharmacol*, 44: S173-S180, 2004.
- 17) Smirnova I, Sawamura T, Goligorsky MS: Upregulation of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) in endothelial cells by nitric oxide deficiency. *Am J Physiol Renal Physiol*, 287: F25-F32, 2004.
- 18) Smirnova I, Kajstura M, Sawamura T, Goligorsky MS: Asymmetric dimethylarginine upregulates LOX-1 in activated macrophages: role in foam cell formation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 287: H782-H790, 2004.

19) Suga M, Sawamura T, Nakatani T, Kitamura S: Expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in allografted hearts. *Transplant Proc*, 36: 2440-2442, 2004.

20) Yamamoto K, Yoshida H, Kokame K, Kaufman RJ, Mori K: Differential contributions of ATF6 and XBP1 in activating endoplasmic reticulum stress-responsive cis-acting elements ERSE, UPRE and ERSE-II. *J Biochem (Tokyo)*, 136: 343-350, 2004.

【総説】

1) Kokame K, Miyata T: Genetic defects leading to hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol*, 41: 34-40, 2004.

【著書】

1) Sawamura T: LOX-1, a lectin-like oxidized LDL receptor identified from endothelial cells, in endothelial dysfunction. *International Congress Series 1262*: 531-534, 2004.

研究業績（和文）

【総説】

1) 小亀浩市, 宮田敏行: 血栓性血小板減少性紫斑病. *Molecular Medicine*, 41: 1542-1548, 2004.

【著書】

1) 小亀浩市: 高ホモシステイン血症. *血液の事典*, 平井久丸, 押味和夫, 坂田洋一編著, 朝倉書店: 344-346, 2004.

2) 沢村達也: レクチン様酸化LDL受容体LOX-1を介した血管内皮細胞-血小板相互作用, *血小板生物学*, メディカルレビュー社: 63-70, 2004.

## 循環分子生理部

### (研究活動の概要)

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

具体的な研究テーマは以下のものである。

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

### (2004年の主な研究成果)

- 心臓に発現する 1 型  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換輸送体 (NHE1) と相互作用する 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。この CHP に結合する  $\text{Ca}^{2+}$  は  $\text{Ca}^{2+}$  センサーとしてではなく、構造安定性を保つ役割をもつことを見出した。また、NHE1 の C 末細胞質領域のダイマー形成能を解明した。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 (NCX) の活性を阻害することを示し、心不全発症に NCX の活性阻害が大きく関わるという実験的証拠を得た (発表は 2005 年)。また高血圧にリンクする NCX 遺伝子の SNP を発見した。
- 心筋症および筋ジストロフィーを自然発症する BI014.6 ハムスター筋細胞では、ジストロフィン (Dys) 複合体の一員であるサルコグリカンを経験的に欠損している。シントロフィンは Dys 複合体の構成分子であるが、その筋肉内局在が細胞骨格系によって制御されていることを発見した。こうした筋変性疾患では、 $\text{Ca}^{2+}$  透過性を示し且つ伸展刺激により活性化される非特異性カチオンチャネル TRPV2 (GRC) が活性化状態にあることを見出し、その病態的意義を明らかにした (発表は 2005 年)。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Hisamitsu T, Pang T, Shigekawa M, Wakabayashi S: Dimeric Interaction between the Cytoplasmic Domains of the  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  Exchanger NHE1 Revealed by Symmetrical Intermolecular Cross-Linking and Selective Co-Immunoprecipitation. *Biochemistry*, 43: 11135-11143, 2004.
- 2) Iwata Y, Sampaolesi M, Shigekawa M, Wakabayashi S: Syntrophin is an actin-binding protein the cellular localization of which is regulated through cytoskeletal reorganization in skeletal muscle cells. *Eur J Cell Biol*, 83: 555-565, 2004.
- 3) Kokubo Y, Inamoto N, Tomoike H, Kamide K, Takiuchi S, Kawano Y, Tanaka C, Katanosaka Y, Wakabayashi S, Shigekawa M, Hishikawa O, Miyata T: Association of Genetic Polymorphisms of Sodium-Calcium Exchanger 1 Gene, NCX1, with Hypertension in a Japanese General Population. *Hypertens Res*, 27: 697-702, 2004.
- 4) Pang T, Hisamitsu T, Mori H, Shigekawa M, Wakabayashi S: Role of Calcineurin B Homologous Protein in pH Regulation by the  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  Exchanger 1: Tightly Bound  $\text{Ca}^{2+}$  Ions as Important Structural Elements. *Biochemistry*, 43: 3628-3636, 2004.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 岩田裕子, 片野坂友紀, 若林繁夫, 重川宗一:  $\text{Ca}^{2+}$ -permeable カチオンチャネルと筋変性. *ゲノム医学*, 4: 35-43, 2004.
- 2) 若林繁夫, 久光 隆, 厩 天翔:  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交換輸送体: 生体プロトン環境を制御するイオントランスポータ. *Otology Japan*, 14: 262-267, 2004.

## 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・調査をゲノムと環境の立場から行っています。

- 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) 環境化学物質と動脈硬化
- 4) 心不全の病態生理の解明

### (2004年の主な研究成果)

- 組織中アンジオテンシン生成に関与するとされるキマーゼにノンセンス変異が存在することを見出した。しかしながらこの変異と循環器疾患の間には相関が無く、キマーゼ遺伝子が組織アンジオテンシン生成に関与する可能性は低いと思われた。
- 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虚血性心疾患の関連を明らかにした。
- PCSK9遺伝子が日本人のコレステロールレベルに影響を与えることを見出した。
- ABCA1遺伝子が日本人のHDLコレステロールレベルに影響を与えることを見出した。
- SLC12A3遺伝子の機能喪失によるジテルマン症候群の頻度が日本人で高いことを見出した。機能が喪失するアレル頻度は3%程度であり、日本人16人に一人がヘテロ保因者である。
- APOA1遺伝子領域が日本人のHDLコレステロールレベルに影響を与えること、心筋梗塞の素因となることを明らかにした。
- ラット染色体1番、10番、12番に食塩感受性高血圧遺伝子が存在することを見出した。
- 22種類の高血圧素因候補遺伝子と高血圧の関連を、吹田スタデーを対象に調査した。多重比較問題の克服が困難であり、原因遺伝子を確定することは困難であることを示した。
- SLC22A12遺伝子の機能喪失による腎性低尿酸血症の頻度が、日本人において、約3%と高いことを明らかにした。腎性低尿酸血症は運動誘発性腎不全の素因である。
- 自動車排気ガス中のナノ粒子のひとつ、カーボンブラックが内皮細胞障害作用のあることを見出した。
- 本年度は蛍光測光の可能な高速液体クロマトグラフィーを使用したATP, ADP, AMP, Adenosineの同時高感度測定法を確立した。ヒト及び動物血清中での測定が可能になり心不全との関連を解析した。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Iwai N, Mino Y, Hosoyamada M, Tago N, Kokubo Y, Endou H: A high prevalence of renal hypouricemia caused by inactive SLC22A12 in Japanese. *Kidney Int*, 66: 935-944, 2004.
- 2) Iwai N, Tago N, Yasui N, Kokubo Y, Inamoto N, Tomoike H, Shioji K: Genetic analysis of 22 candidate genes for hypertension in the Japanese population. *J Hypertens*, 22: 1119-1126, 2004.
- 3) Iwanaga Y, Ono K, Takagi S, Terashima M, Tsutsumi Y, Mannami T, Yasui N, Goto Y, Nonogi H, Iwai N: Association analysis between polymorphisms of the lymphotoxin- $\alpha$  gene and myocardial infarction in a Japanese population. *Atherosclerosis*, 172: 197-198, 2004.
- 4) Kojima S, Iwai N, Tago N, Ono K, Ohmi K, Tsujimoto G, Takagi S, Miyazaki S, Nonogi H, Goto Y: p53Arg72Pro polymorphism of tumor suppressor protein is associated with luminal narrowing after coronary stent placement. *Heart*, 90: 1069-1070, 2004.
- 5) Komamura K, Iwai N, Kokame K, Yasumura Y, Kim J, Yamagishi M, Morisaki T, Kimura A, Tomoike H, Kitakaze M, Miyatake K: The role of a common TNNT2 polymorphism in cardiac hypertrophy. *J Hum Genet*, 49: 129-133, 2004.
- 6) Okuda T, Sumiya T, Iwai N, Miyata T: Pyridoxine 5'-phosphate oxidase is a candidate gene responsible for hypertension in Dahl-S rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 313: 647-653, 2004.
- 7) Ono K, Goto Y, Takagi S, Baba S, Tago N, Nonogi H, Iwai N: A promoter variant of the heme oxygenase-1 gene may reduce the incidence of ischemic heart disease in Japanese. *Atherosclerosis*, 173: 315-319, 2004.
- 8) Ono K, Kokubo Y, Mannami T, Inamoto N, Shioji K, Iwai N: Heterozygous disruption of CMA1 does not affect blood pressure. *J Hypertens*, 22: 103-109, 2004.
- 9) Shioji K, Kokubo Y, Goto Y, Nonogi H, Iwai N: An association analysis between genetic polymorphisms of matrix metalloproteinase-3 and methylenetetrahydrofolate reductase and myocardial infarction in Japanese. *J Thromb Haemost*, 2: 527-528, 2004.
- 10) Shioji K, Kokubo Y, Mannami T, Inamoto N, Morisaki H, Mino Y, Tago N, Yasui N,

- Iwai N: Association between hypertension and the  $\alpha$ -adducin,  $\beta$ 1-adrenoreceptor and G-protein  $\beta$ 3 subunit genes in the Japanese population; the Suita Study. *Hypertens Res*, 27: 31-37, 2004.
- 11) Shioji K, Mannami T, Kokubo Y, Goto Y, Nonogi H, Iwai N: An association analysis between ApoA1 polymorphisms and the high-density lipoprotein (HDL) cholesterol level and myocardial infarction (MI) in Japanese. *J Hum Genet*, 49: 433-439, 2004.
  - 12) Shioji K, Mannami T, Kokubo Y, Inamoto N, Takagi S, Goto Y, Nonogi H, Iwai N: Genetic variants in PCSK9 affect the cholesterol level in Japanese. *J Hum Genet*, 49: 109-114, 2004.
  - 13) Shioji K, Nishioka J, Naraba H, Kokubo Y, Mannami T, Inamoto N, Kamide K, Takiuchi S, Yoshii M, Miwa Y, Kawano Y, Miyata T, Miyazaki S, Goto Y, Nonogi H, Tago N, Iwai N: A promoter variant of the ATP-binding cassette transporter A1 gene alters the HDL cholesterol level in the general Japanese population. *J Hum Genet*, 49: 141-147, 2004.
  - 14) Tago N, Kokubo Y, Inamoto N, Naraba H, Tomoike H, Iwai N: A high prevalence of Gitelman's syndrome mutations in Japanese. *Hypertens Res*, 27: 327-331, 2004.
  - 15) Takiuchi S, Mannami T, Miyata T, Kamide K, Tanaka C, Kokubo Y, Koyama Y, Inamoto N, Katsuya T, Iwai N, Kawano Y, Ogihara T, Tomoike H: Identification of 21 single nucleotide polymorphisms in human hepatocyte growth factor gene and association with blood pressure and carotid atherosclerosis in the Japanese population. *Atherosclerosis*, 173: 301-307, 2004.

## 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。これらの成果をもとに知的電子デバイスを循環器疾患の治療に応用する循環バイオニック医学の研究を進めています。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。

また、心筋症・心不全に対する新規診断・治療の開発を基礎・臨床両面から行っています。その手段として、心筋症・心不全モデル動物での遺伝子・蛋白レベルでの病態生理解明や増殖因子など各種生理活性物質の遺伝子導入などによる新規治療法の開発を行い、これらを臨床レベルにトランスレーションする試みを行っています。同時に病院外来病棟業務を通じて、心臓移植を補完しうる新規心不全治療法の共同開発に関し逆トランスレーションを行い、研究所レベルでの病態解明・治療法改良の試みを行っています。

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 (内科心臓血管部門との共同研究)

- 12) 心筋疾患発症の分子的機序（循環分子生理部との共同研究）
- 13) 不整脈を主体とする循環器疾患感受性遺伝子・薬剤反応性遺伝子多型の病態生理学的意義の研究（内科心臓血管部門、国立医薬品食品衛生研究所との共同研究）
- 14) 脳血管障害患者に対する再生医療的手法を用いた治療法の開発

### （2004年の主な研究成果）

- 左心機能の重要な指標である前負荷-心拍出仕事量関係を簡便に推定する方法を開発して推定法の精度を確認した。
- 血圧の維持、安定化に重要な動脈圧反射のはたらきを統合的に説明できる数学モデルを開発し、動脈圧反射の血圧依存性を予測することに成功した。
- 交感神経終末におけるノルエピネフリンの再吸収阻害によって動脈圧反射ゲインが低下し、血圧の調節速度が遅くなることを明らかにした。
- 筋機械受容器反射と動脈圧受容器反射の中枢での統合様式が、閾値を伴った加算モデルで説明できることを示した。
- 筋機械受容器からの求心性入力が動脈圧受容器反射の動的ゲインを増加させることによって、血圧制御を高速化している可能性を示した。
- 足三里への低周波鍼刺激は、血圧の安定化機構を維持しつつ血圧を低下させる作用があることを発見した。鍼刺激は血圧の安定化機構に影響を及ぼさないことから、安全に循環器疾患の治療に展開できることが示唆された。
- 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、腹部を支配する迷走神経は急性期生命予後の改善にあまり関与していないことを明らかにした。
- ラット迷走神経刺激によるバイオニック心不全治療のメカニズムとして、バゾプレッシンの分泌抑制と高張食塩水の摂取抑制効果が関与することを明らかにした。
- バイオニック慢性心不全治療に必要な電子回路を小型、省電力、外部制御可能にした。
- 高精度心臓シミュレータの開発に関して、心臓モデルから体表面心電図を再現できるように胸郭のモデル化を行い、臨床で観察される正常および不整脈時の心電図を精度良く再現することに成功した。
- Brugada 症候群モデルにおける心室細動の発生には、右室心外膜側の近接した細胞間における活動電位再分極過程の不均一性が関与し、さらにその維持には伝導異常が強く関係することを高解像度光マッピング法によって解明した。
- アセチルコリンが急性心筋虚血の致死性不整脈の誘発率を著しく低下させること、その抗不整脈的機序はアセチルコリンが虚血境界域の細胞間結合を維持することに起因することを電気生理学的な手法を用いて解明した。
- 急性心筋虚血モデルにおける心室細動興奮波の分裂のメカニズムを評価し、虚血に伴う伝導遅延および伝導ブロックが深く関わっていることを発見した。
- 2次元心筋数理モデルを用いて、二点同時オーバードライブペーシングによって効果的に致死性不整脈を停止するための条件を明らかにした。

- 心筋線維方向に貫壁性のねじれを設定した3次元心筋数理モデルにおいて、空間的スパイラル波に対するオーバードライブペーシングの効果をシミュレーションにより解明した。
- ヒトの後下壁の心筋梗塞急性期にみられる迷走神経刺激性の心臓抑制性の反射が、運動誘発性の一過性後下壁心筋虚血によっても惹起されることを明らかにした。
- 運動負荷回復期のST slopeの経時変化が、偽陽性ST低下と真陽性ST低下反応との鑑別に有用である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、周波数解析を用いた新たな定量評価法を開発し、従来に比べて高い精度の予後推定が可能となった。
- 心臓・血管系の機能を独自の循環平衡理論を用いてモデル化し、このモデルに基づいて重症急性心不全の治療（薬物による血行動態の正常化）をコンピュータ制御し、かつそれを完全に自動化するシステムを開発した。
- 動脈圧反射を人工的に制御することで、麻酔下ラットにおいて急性心筋梗塞後生存率が飛躍的に改善されることを示し、この治療効果に迷走神経が重要であることを明らかにした。
- 慢性心不全治療を目指した頸部吸引型の自律神経制御装置を開発し、麻酔下のイヌの心臓交感神経活動を目標値に制御することに成功した。
- 国産植込み型突然死防止装置の開発に向けて、現在の植込み型除細動器と同等の機能をテスト基板上に構築した。動物実験によって、心室細動を自動的に認識し高エネルギー通電によって除細動できることを確認し、植込み型除細動器の開発に必要な診断アルゴリズムと除細動回路の基盤技術を確立した。
- 肝細胞増殖因子の骨格筋への遺伝子電撃導入により心筋症モデルハムスターの心不全症状を軽減し得た（2004年9月8日ロイター通信社により世界にネット配信された）。（大阪大学医学部中村敏一研究室との共同研究）
- ファブリー病患者に対する $\alpha$ ガラクトシダーゼ補充療法により心肥大・心機能障害を軽減し得た。（当センター心臓血管内科との共同研究）
- 肥大型心筋症の発症遺伝子として知られながら、健常人でも半数に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事、心肥大予防の端緒となりうることを明らかにした。（当センター疫学部・心臓血管内科との共同研究）
- 新規カテゴリーの心筋刺激/保護薬剤「貼付剤型強心薬」の開発に動物実験にて成功し、特許出願した。
- 抗不整脈薬服用患者において薬剤反応性遺伝子の新規多型の存在とその生理活性への影響を以下の遺伝子に関して明らかにした（CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, UGT1A1, UGT2B4, UGT2B7, SLC22A1, SLC22A2, PXR, AHR）。（国立医薬品食品衛生研究所・当センター心臓血管内科との共同研究）
- 再現性が非常に高く、かつ長期の生存率も優れている脳梗塞モデルの作成に成功すると共に（特許申請中）、そのモデルを用いて脳梗塞後の血管再生が神経機能再生に必須であることを世界に先駆けて発表した。

(2004年の知的財産申請・取得状況)

- 1) 駒村和雄, 北風政史 : 2004年10月13日特許出願 2004-298853 : 貼付剤型強心薬
- 2) 田口明彦, 松山知弘, 他 : 2004年3月31日特許出願 2004-108500 : 脳梗塞疾患モデルマウス

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, Satomi K, Taguchi A, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Sunagawa K, Kamakura S: Excessive increase in QT interval and dispersion of repolarization predict recurrent ventricular tachyarrhythmia after amiodarone. *Pacing Clin Electrophysiol*, 27: 901-909, 2004.
- 2) Fukushima-Uesaka H, Maekawa K, Ozawa S, Komamura K, Ueno K, Shibakawa M, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Saito Y, Sawada J: Fourteen novel single nucleotide polymorphisms in the SLC22A2 gene encoding human organic cation transporter (OCT2). *Drug Metab Pharmacokinet*, 19: 239-244, 2004.
- 3) Fukushima-Uesaka H, Sai K, Maekawa K, Koyano S, Kaniwa N, Ozawa S, Kawamoto M, Kamatani N, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Ueno K, Minami H, Ohtsu A, Shirao K, Yoshida T, Saijo N, Saito Y, Sawada J: Genetic variations of the AHR gene encoding aryl hydrocarbon receptor in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet*, 19: 320-326, 2004.
- 4) Fukushima-Uesaka H, Saito Y, Watanabe H, Shiseki K, Saeki M, Nakamura T, Kurose K, Sai K, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Hanai S, 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, Kitamura Y, Kamatani N, Ozawa S, Sawada J: Haplotypes of CYP3A4 and their close linkage with CYP3A5 haplotypes in a Japanese population. *Hum Mutat*, 23: 100, 2004.
- 5) Hirayanagi K, Kamiya A, Iwase S, Mano T, Sasaki T, Oinuma M, Yajima K: Autonomic cardiovascular changes during and after 14 days of head-down bed rest. *Auton Neurosci*, 110: 121-128, 2004.
- 6) Hirayanagi K, Iwase S, Kamiya A, Sasaki T, Mano T, Yajima K: Functional changes in autonomic nervous system and baroreceptor reflex induced by 14 days of 6 degrees head-down bed rest. *Eur J Appl Physiol*, 92: 160-167, 2004.
- 7) Itoda M, Saito Y, Maekawa K, Hichiya H, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Ueno K, Ozawa S, Sawada J: Seven novel single nucleotide polymorphisms in the human SLC22A1 gene encoding organic cation transporter 1 (OCT1). *Drug Metab Pharmacokinet*, 19: 308-312, 2004.
- 8) 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.

- 9) 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.
- 10) Kashihara K, Kawada T, Li M, Sugimachi M, Sunagawa K: Bezold-Jarisch reflex blunts arterial baroreflex via the shift of neural arc toward lower sympathetic nerve activity. *Jpn J Physiol*, 54: 395-404, 2004.
- 11) Kashihara K, Kawada T, Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K: Adaptive predictive control of arterial blood pressure based on a neural network during acute hypotension. *Ann Biomed Eng*, 32: 1365-1383, 2004.
- 12) Kawada T, Uemura K, Kashihara K, Kamiya A, Sugimachi M, Sunagawa K: A derivative-sigmoidal model reproduces operating point-dependent baroreflex neural arc transfer characteristics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 286: H2272-H2279, 2004.
- 13) Kawada T, Miyamoto T, Uemura K, Kashihara K, Kamiya A, Sugimachi M, Sunagawa K: Effects of neuronal norepinephrine uptake blockade on baroreflex neural and peripheral arc transfer characteristics. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 286: R1110-R1120, 2004.
- 14) Komamura K, Higashi M, Yamada N: Improvement of cardiac hypertrophy and ventricular function in a man with Fabry disease by treatment with recombinant alpha-galactosidase A. *Heart*, 90: 617, 2004.
- 15) Komamura K, Iwai N, Kokame K, Yasumura Y, Kim J, Yamagishi M, Morisaki T, Kimura A, Tomoike H, Kitakaze M, Miyatake K: The role of a common TNNT2 polymorphism in cardiac hypertrophy. *J Hum Genet*, 49: 129-133, 2004.
- 16) Komamura K, Tatsumi R, Miyazaki J, Matsumoto K, Yamato E, Nakamura T, Shimizu Y, Nakatani T, Kitamura S, Tomoike H, Kitakaze M, Kangawa K, Miyatake K: Treatment of dilated cardiomyopathy with electroporation of hepatocyte growth factor gene into skeletal muscle. *Hypertension*, 44: 365-371, 2004.
- 17) Koyano S, Kurose K, Saito Y, Ozawa S, Hasegawa R, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Nakajima T, Matsumoto K, Akasawa A, Saito H, Sawada J: Functional characterization of four naturally occurring variants of human pregnane X

- receptor (PXR): one variant causes dramatic loss of both DNA binding activity and the transactivation of the CYP3A4 promoter/enhancer region. *Drug Metab Dispos*, 32: 149-154, 2004.
- 18) 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.
- 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.
- 20) Miyamoto T, Inagaki M, Takaki H, Kawada T, Yanagiya Y, Sugimachi M, Sunagawa K: Integrated characterization of the human chemoreflex system controlling ventilation, using an equilibrium diagram. *Eur J Appl Physiol*, 93: 340-346, 2004.
- 21) Miyamoto T, Kawada T, Yanagiya Y, Inagaki M, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K: Cardiac sympathetic nerve stimulation does not attenuate dynamic vagal control of heart rate via alpha-adrenergic mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 287: H860-H865, 2004.
- 22) Murayama N, Soyama A, Saito Y, Nakajima Y, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Kimura H, Goto Y, Saitoh O, Katoh M, Ohnuma T, Kawai M, Sugai K, Ohtsuki T, Suzuki C, Minami N, Ozawa S, Sawada J: Six novel nonsynonymous CYP1A2 gene polymorphisms: catalytic activities of the naturally occurring variant enzymes. *J Pharmacol Exp Ther*, 308: 300-306, 2004.
- 23) Noda T, Shimizu W, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Classification and mechanism of Torsade de Pointes initiation in patients with congenital long QT syndrome. *Eur Heart J*, 25: 2149-2154, 2004.
- 24) Noda T, Suyama K, Shimizu W, Satomi K, Otomo K, Okamura H, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Ventricular tachycardia with figure eight pattern originating from the right ventricle in a patient with cardiac sarcoidosis. *Pacing Clin Electrophysiol*, 27: 561-562, 2004.
- 25) Okamura K, Tanaka H, Yagita Y, Saeki Y, Taguchi A, Hiraoka Y, Zeng L, Colman DR, Miki N: Cadherin activity is required for activity-induced spine remodeling. *J Cell Biol*, 167: 961-972, 2004.
- 26) Saeki M, Saito Y, Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Ohno A, Ozawa S, Ueno K, Kamakura

- S, Kamatani N, Komamura K, Kitakaze M, Sawada J: Single nucleotide polymorphisms and haplotype frequencies of UGT2B4 and UGT2B7 in a Japanese population. *Drug Metab Dispos*, 32: 1048-1054, 2004.
- 27) Sai K, Saeki M, Saito Y, Ozawa S, Katori N, Jinno H, Hasegawa R, Kaniwa N, Sawada J, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Kitamura Y, Kamatani N, Minami H, Ohtsu A, Shirao K, Yoshida T, Saijo N: UGT1A1 haplotypes associated with reduced glucuronidation and increased serum bilirubin in irinotecan-administered Japanese patients with cancer. *Clin Pharmacol Ther*, 75: 501-515, 2004.
- 28) Sakuragi S, Takaki H, Taguchi A, Suyama K, Kurita T, Shimizu W, Kawada T, Ishida Y, Ohe T, Sunagawa K: Diagnostic value of the recovery time-course of ST slope on exercise ECG in discriminating false-from true-positive ST-segment depressions. *Circ J*, 68: 915-922, 2004.
- 29) Shimizu W, Noda T, Takaki H, Nagaya N, Satomi K, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Sunagawa K, Echigo S, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Nakamura K, Ohe T, Towbin JA, Priori SG, Kamakura S: Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT1, LQT2, and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*, 1: 276-283, 2004.
- 30) Soyama A, Kubo T, Miyajima A, Saito Y, Shiseki K, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Ozawa S, Sawada J: Novel nonsynonymous single nucleotide polymorphisms in the CYP2D6 gene. *Drug Metab Pharmacokinet*, 19: 313-319, 2004.
- 31) Sugimachi M, Okamoto H, Hoka S, Sunagawa K: Faster oscillometric manometry does not sacrifice the accuracy of blood pressure determination. *Blood Press Monit*, 9: 135-141, 2004.
- 32) Taguchi A, Soma T, Tanaka H, Kanda T, Nishimura H, Yoshikawa H, Tsukamoto Y, Iso H, Fujimori Y, Stern DM, Naritomi H, Matsuyama T: Administration of CD34+ cells post-stroke enhances neurogenesis via angiogenesis in a mouse model. *J Clin Invest*, 114: 330-338, 2004.
- 33) Taguchi A, Matsuyama T, Moriwaki H, Hayashi T, Hayashida K, Nagatsuka K, Todo K, Mori K, Stern D, Soma T, Naritomi N: Circulating CD34-positive cells provide an index of cerebrovascular function. *Circulation*, 109: 2972-2975, 2004.
- 34) Tahara N, Takaki H, Taguchi A, Suyama K, Kurita T, Shimizu W, Miyazaki S, Kawada T, Sunagawa K: Pronounced HR variability after exercise in inferior

ischemia: evidence that the cardioinhibitory vagal reflex is invoked by exercise-induced inferior ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 288: H1179-1185, 2005. Epub 2004 Oct 21.

- 35) Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, Kamiya A, Jin Y, Kashihara K, Sunagawa K: A novel framework of circulatory equilibrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 286: H2376-H2385, 2004.
- 36) Uemura K, Kawada T, Sugimachi M, Zheng C, Kashihara K, Sato T, Sunagawa K: A self-calibrating telemetry system for measurement of ventricular pressure-volume relations in conscious, freely moving rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 287: H2906-H2913, 2004.
- 37) Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Miyamoto T, Sugimachi M, and Sunagawa K: Muscle mechanoreflex induces the pressor response by resetting the arterial baroreflex neural arc. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 286: H1382-1388, 2004.
- 38) Yanagiya Y, Sato T, Kawada T, Inagaki M, Tatewaki T, Zheng C, Kamiya A, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K: Bionic epidural stimulation restores arterial pressure regulation during orthostasis. *J Appl Physiol*, 97: 984-990, 2004.
- 39) Yasuda S, Goto Y, Takaki H, Asaumi Y, Baba T, Miyazaki S, Nonogi H: Exercise-induced hepatocyte growth factor production in patients after acute myocardial infarction: its relationship to exercise capacity and brain natriuretic peptide levels. *Circ J*, 68: 304-307, 2004.

#### 【著書】

- 1) Aiba T, Shimizu W: Basic mechanisms of Brugada syndrome as a cause of sudden cardiac death. *Clinical and Occupational Medicine, A handbook for occupational physicians* (Ed. by Abe H, Nakashima Y) Backhuys Publishers, Leiden the Netherlands: 47-59, 2004.

#### 研究業績（和文）

##### 【原著】

- 1) 駒村和雄, 花谷彰久, 神崎秀明, 金智隆, 橋村一彦, 中谷敏, 山岸正和, 北風政史, 塚野真也, 越後茂之, 庭屋和夫, 小林順二郎, 板東興, 八木原俊克, 中谷武嗣, 友池仁暢, 北村惣一郎, 宮武邦夫: わが国の心臓移植の現況と問題点—内科医の立場からみたわが国の心臓移植術前管理を中心に. *進歩する心臓研究*, 24 : 14-22, 2004.

- 2) 鈴木祥司, 高木洋, 塘義明, 野口輝夫, 大谷秀雄, 相原直彦, 安村良男, 後藤葉一: 急性心筋梗塞後の低左室機能患者の左室機能および神経体液因子に及ぼす運動強度の影響. 心臓リハビリテーション, 9 : 75-79, 2004.
- 3) 宮本忠吉, 高木洋, 稲垣正司, 川田徹, 柳谷雄介, 杉町勝, 砂川賢二: 運動時の呼吸化学調節フィードバックシステムの定量評価ー運動時換気決定機構解明への解析的アプローチ. 心臓, 36 : 24-26, 2004.

#### 【総説】

- 1) 駒村和雄: 心筋マーカーの現状と展望. 生物試料分析, 27 : 321-327, 2004.

#### 【著書】

- 1) 上村和紀, 杉町勝: 左室圧容積関係からみた心機能の評価. 新・心臓病診療プラクティス 3, 心機能を識る, 松崎益徳, 本郷実編, 文光堂: 194-203, 2004.
- 2) 川田徹, 砂川賢二: 心機能の神経性調節機序. 新・心臓病診療プラクティス 3, 心機能を識る, 松崎益徳, 本郷実編, 文光堂: 54-61, 2004.
- 3) 川田徹, 砂川賢二: 自律神経系の刺激による循環調節系を対象とした生体機能代行システムの開発ーバイオニック医学ー. BME, 18 : 21-28, 2004.
- 4) 駒村和雄, 宮武邦夫: 心ファブリー病の臨床症状. ファブリー病ー基礎から臨床までの最近の知見. 衛藤義勝監修, コメディカルエディター社: 2004.
- 5) 辻田有子, 駒村和雄: 心ファブリー病の症例紹介. ファブリー病ー基礎から臨床までの最近の知見. 衛藤義勝監修, コメディカルエディター社: 2004.

## 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

### (2004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。耐久性試験も開始し、1年を超える連続運転を実現しつつある
- 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。また、このコーティングを施した補助人工心臓も動物実験の結果、優れた抗血栓性を有していることが判り、厚生労働省からの製造承認を得ることができた。
- 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、製造承認を取得し、まもなく販売が開始され、この装置を使用した治療の普及と製品化の実現に貢献した。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Homma A, Taenaka Y, Tatsumi E, Takewa Y, Kamimura T, Naito H, Oshikawa M, Mizuno T, Shioya K, Lee HS, Tsukiya T, Kakuta Y, Katagiri N, Takano H, Kitamura S, Koshiji K, Shiba K, Fukui Y, Wakui H, Tsuchimoto K, Fukuda H: Current status of the National Cardiovascular Center totally implantable artificial heart system. SICE Annual Conference 2004 in Sapporo Proceeding, August 4-6: 436-441, 2004.
- 2) Lee HS, Tsukiya T, Homma A, Kamimura T, Tatsumi E, Taenaka Y, Kitamura S: A study on the Mechanism for Cavitation in the Mechanical Heart Valves with an Electrohydraulic Total Artificial Heart. JSME International Journal, 47: 1043-1048, 2004.
- 3) Lee HS, Tsukiya T, Homma A, Kamimura T, Takewa Y, Nishinaka T, Tatsumi E, Taenaka Y, Takano H, Kitamura S: Observation of cavitation in a mechanical heart valve in a total artificial heart. ASAIO J, 50: 205-210, 2004.
- 4) Lee HS, Tsukiya T, Homma A, Kamimura T, Takewa Y, Tatsumi E, Taenaka Y, Takano H, Kitamura S: Observation of cavitation bubbles in monoleaflet mechanical heart valves. J Artif Organs, 7: 121-127, 2004.
- 5) Lee HS, Taenaka Y, Kitamura S: Cavitation phenomenon in monoleaflet mechanical heart valves with electrohydraulic total artificial heart. Int J Artif Organs, 27: 779-786, 2004.
- 6) Mizuno T, Tatsumi E, Nishinaka T, Katagiri N, Oshikawa M, Naito H, Shirakawa Y, Tsukiya T, Homma A, Takewa Y, Takano H, Kitamura S, Taenaka Y: Observation of alveolar fibrosis in the goat following venoarterial bypass for up to 5 months using an extracorporeal membrane oxygenation. J Artif Organs, 7: 107-109, 2004.
- 7) Naito H, Takewa Y, Mizuno T, Ohya S, Nakayama Y, Tatsumi E, Kitamura S, Takano H, Taniguchi S, Taenaka Y: Three-Dimensional Cardiac Tissue Engineering Using a Thermoresponsive Artificial Extracellular Matrix . ASAIO J, 50: 344-348, 2004.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 片桐伸将, 舟久保昭夫, 築谷朋典, 巽 英介, 武輪能明, 妙中義之, 福井康裕, 高野久輝, 北村惣一郎: 血液-ガス層連立 CFD 解析による外部灌流中空糸膜型人工肺の酸素・炭酸ガス移動に関する研究. 膜型肺, 27: 17-22, 2004.
- 2) 片桐伸将, 舟久保昭夫, 築谷朋典, 巽 英介, 妙中義之, 武輪能明, 本間章彦,

福井康裕，高野久輝，北村惣一郎：人工肺用中空糸膜充填体モデルの血中ガス濃度分布に関する血液ガス反応を組み込んだ CFD 手法による解析．生体医工学シンポジウム 2004 講演予稿集，177-183，2004．

- 3) 太田 圭，市場晋吾，長野 修，氏家良人，土肥俊之：悪性リンパ腫化学療法中に合併した重症レジオネラ肺炎に対し ECMO を導入した一例．膜型肺，27：50-52，2004．
- 4) 白川幸俊，西中知博，巽 英介，片桐伸将，川瀬浩二，松田智昌，田中秀典，佐藤正喜，妙中義之：T-NCVC coating 小児用人工肺（P l a t i n u m - C u b e N C V C 2 0 0 0）を用いた小児用 ECMO システムの有効性及び安全性についての検討．膜型肺，27：46-49，2004．
- 5) 築谷朋典，巽 英介，片桐伸将，西中知博，武輪能明，妙中義之，高野久輝，北村惣一郎：遠心ポンプ一体型人工肺のディフューザーにおける溶血低減を目指した改良について．膜型肺，27：23-26，2004．
- 6) 本間章彦，妙中義之，巽 英介，武輪能明，上村匡敬，水野敏秀，塩谷恭子，李 桓成，築谷朋典，角田幸秀，片桐伸将，太田 圭，神作 麗，高野久輝，北村惣一郎，越地耕二，和久井秀樹，土本勝也，福田彰浩，山口秀明，塚原金二：電気油圧駆動式完全埋め込み型全人工心臓システムの開発．生体医工学シンポジウム 2004 講演予稿集，166-176，2004．
- 7) 水野敏秀，巽 英介，西中知博，片桐伸将，佐藤正喜，田中秀典，酒井一成，松田智昌，武輪能明，築谷朋典，本間章彦，北村惣一郎，高野久輝，妙中義之：長期 VA-ECMO が生体に与える影響の病理組織学的検討．膜型肺，27：53-56，2004．

#### 【総説】

- 1) 妙中義之：全置換型人工心臓．現代医療，36：143-148，2004．
- 2) 妙中義之：全置換型人工心臓．Clinical Engineering，15：493-498，2004．

#### 【著書】

- 1) 巽 英介：人工肺．第 3 版 繊維便覧，丸善：828-829，2004．

## 再生医療部

### (研究活動の概要)

再生医療部には、○細胞組織工学研究室 ○移植外科研究室 ○移植免疫研究室 ○機能再生研究室の4つの研究室があります。これらの研究室は前臨床から臨床応用までのいわゆるトランスレーショナルリサーチ（展開医療）に主眼をおいて組織再生、臓器移植、移植免疫に関する研究を行っています。骨髄間葉系幹細胞を用いた心筋血管再生療法やアドレノメデュリンなどの内因性ペプチドを用いた組織再生療法に関しては臨床試験を開始し、虚血性心疾患や拡張型心筋症を対象に安全性と有効性を検討しております。また次世代の臓器移植技術として、同種あるいは異種組織移植、及び人工材料と細胞を組み合わせたハイブリッド型組織について検討を行っています。また心移植後、腎移植後の慢性拒絶反応に関する研究を行っています。

具体的には以下のテーマの研究を行っています。

- 1) 骨髄間葉系幹細胞の移植による心筋血管再生療法に関する研究
- 2) アドレノメデュリンを用いた血管再生、心筋保護に関する研究
- 3) 脂肪幹細胞を用いた心筋血管の再生に関する研究
- 4) SLA 遺伝子の解析と SLA 遺伝子純系ミニブタ家系の樹立
- 5) 慢性拒絶反応と抗 HLA 抗体の相関に関する研究
- 6) 拒絶反応における Cd4 と抗 HLA 抗体に関する研究
- 7) 心・肺移植時の虚血再灌流障害に関する研究
- 8) 体外循環に起因する生体反応の制御に関する研究
- 9) 心移植後の慢性拒絶反応に関する研究
- 10) 脱細胞化組織を用いた再生型組織移植に関する研究
- 11) スキャフォールドと細胞を用いた人工心筋、骨格筋に関する研究
- 12) 生体内吸収性材料を用いた人工血管に関する研究

### (2004年の主な研究成果)

- 再生医療に関する研究を中心に欧米論文 24 本を発表した。
- 虚血性心疾患や拡張型心筋症を対象に骨髄間葉系幹細胞移植による心筋血管再生療法の臨床応用を開始した。
- 心臓血管内科、生化学部との共同研究で、急性心筋梗塞症患者を対象にアドレノメデュリンによる心筋保護治療の臨床応用を開始した。
- アドレノメデュリンの血管内皮分化誘導作用を見出し、脂肪組織から血管前駆細胞を創ることに成功した。
- SLA class I, II 遺伝子の塩基配列の決定を行い簡易解析方を開発すると共に SLA 遺伝子を固定化した医用ミニブタ家系を樹立した。
- 慢性拒絶反応に関する国際共同作業に参画し慢性拒絶反応が HLA class II 抗体により引き起こされること、および臓器移植における抗 HLA 抗体検索が拒絶反応診

断に重要なパラメーターであることを明らかにした。

- ミニブタから心臓弁、血管、及び気管組織を摘出し、超高静水圧を印加後に洗浄処理することでドナー由来細胞を完全に除去することができた。同種ミニブタに脱細胞肺動脈弁を置換移植したところ、移植6ヶ月後でも良好な弁機能を維持しており、弁葉先端部を除いてレシピエントの細胞が浸潤し、自己化されていることが認められた。
- 好中球活性化抑制による肺移植時虚血再灌流障害の軽減効果を動物モデルで検討した。また活性化プロテインCによる体外循環に伴う全身性炎症症候群や急性肺障害の軽減効果を動物モデルで検討した。

### (2004年の知的財産申請・取得状況)

- 1) 藤里俊哉，岸田晶夫，北村惣一郎：2004年7月2日PCT国際出願：生体組織への細胞注入方法および装置
- 2) 藤里俊哉，小越拓郎，菅 裕介，岸田晶夫，中谷武嗣，北村惣一郎：2004年8月18日PCT国際出願：立体表面を有する基質への均一な細胞播種装置および方法

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Kimura T, Okuno A, Miyazaki K, Furuzono T, Ohya Y, Ouchi T, Mutsuo S, Yoshizawa H, Kitamura Y, Fujisato T, Kishida A: Novel PVA-DNA nanoparticle prepared by ultra high pressure technology for gene delivery. *Mater Sci Eng C*, 24: 797-801, 2004.
- 2) Higashikata T, Yamagishi M, Sasaki H, Minatoya K, Ogino H, Ishibashi-Ueda H, Hao H, Nagaya N, Tomoike H, Sakamoto A: Application of real-time RT-PCR to quantifying gene expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis*, 177: 353-360, 2004.
- 3) Hamamoto M, Suga M, Nakatani T, Takahashi Y, Sato Y, Inamori S, Yagihara T, Kitamura S: Phosphodiesterase type 4 inhibitor prevents acute lung injury induced by cardiopulmonary bypass in a rat model. *Eur J Cardiothorac Surg*, 25(5): 833-838, 2004.
- 4) Hamamoto M, Suga M, Nakatani T, Takahashi Y, Abe Y, Inamori S, Yagihara T, Kitamura S: Urge-8, an Anti-Neutrophil Antibody, Attenuates Acute Lung Injury Induced by Cardiopulmonary Bypass. *International Proceedings (XXXIX Congress of the European Society for Surgical Research) E512C0223*: 29-32, 2004.
- 5) Hosoda H, Doi K, Nagaya N, Okumura H, Nakagawa E, Enomoto M, Ono F, Kangawa K: Optimum collection and storage conditions for ghrelin measurements: octanoyl modification of ghrelin is rapidly hydrolyzed to desacyl ghrelin in blood samples. *Clin Chem*, 50: 1077-1080, 2004.
- 6) Ishida M, Tomita S, Nakatani T, Fukuhara S, Hamamoto M, Nagaya N, Ohtsu Y, Suga M, Yutani C, Yagihara T, Yamada K, Kitamura S: Bone marrow mononuclear cell transplantation had beneficial effects on doxorubicin-induced cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant*, 23: 436-445, 2004.
- 7) Ishida M, Tomita S, Nakatani T, Kagawa K, Yamaguchi T, Suga M, Ohtsu Y, Yazawa H, Yagihara T, Kitamura S. Acute effects of direct cell implantation into the heart: a pressure-volume study to analyze cardiac function. *J Heart Lung Transplant*, 23(7):881-888, 2004.
- 8) Itoh T, Nagaya N, Murakami S, Fujii T, Iwase T, Ishibashi-Ueda H, Yutani C, Yamagishi M, Kimura H, Kangawa K: C-Type Natriuretic Peptide Ameliorates Monocrotaline-induced Pulmonary Hypertension in Rats. *Am J Respir Crit Care Med*,

170 (11): 1204-1211, 2004.

- 9) Itoh T, Nagaya N, Yoshikawa M, Fukuoka A, Takenaka H, Shimizu Y, Haruta Y, Oya H, Yamagishi M, Hosoda H, Kangawa K, Kimura H: Elevated plasma ghrelin level in underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 170: 879-882, 2004.
- 10) Itoh T, Nagaya N, Fujii T, Iwase T, Nakanishi N, Hamada K, Kangawa K, Kimura H: A combination of oral sildenafil and beraprost ameliorates pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Crit Care Med*, 169: 34-38, 2004.
- 11) Murakami S, Nagaya N, Itoh T, Fujii T, Iwase T, Hamada K, Kimura H, Kangawa K: C-type natriuretic peptide attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 287: L1172-1177, 2004.
- 12) Nagaya N, Moriya J, Yasumura Y, Uematsu M, Ono F, Shimizu W, Ueno K, Kitakaze M, Miyatake K, Kangawa K: Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting patients with chronic heart failure. *Circulation*, 110: 3674-3679, 2004.
- 13) Nagaya N, Yamamoto H, Uematsu M, Itoh T, Nakagawa K, Miyazawa T, Kangawa K, Miyatake K : Green tea reverses endothelial dysfunction in healthy smokers. *Heart*, 90: 1485-1486, 2004.
- 14) Nagaya N, Fujii T, Iwase T, Ohgushi H, Itoh T, Uematsu M, Yamagishi M, Mori H, Kangawa K, Kitamura S: Intravenous administration of mesenchymal stem cells improves cardiac function in rats with acute myocardial infarction through angiogenesis and myogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 287(6): H2670-2676, 2004.
- 15) Nagaya N, Kyotani S, Uematsu M, Ueno K, Oya H, Nakanishi N, Shirai M, Mori H, Miyatake K, Kangawa K: Effects of adrenomedullin inhalation on hemodynamics and exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 109: 351-356, 2004.
- 16) Numata S, Fujisato T, Niwaya K, Ishibashi-Ueda H, Nakatani T, Kitamura S: Immunological and histological evaluation of decellularized allograft in a pig model: Comparison with cryopreserved allograft. *J Heart Valve Dis*, 13: 984-990, 2004.
- 17) Okumura H, Nagaya N, Itoh T, Okano I, Hino J, Mori K, Tsukamoto Y, Ishibashi-Ueda H, Miwa S, Tambara K, Toyokuni S, Yutani C, Kangawa K: Adrenomedullin infusion

attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway. *Circulation*, 109: 242-248, 2004.

- 18) Shimizu W, Noda T, Takaki H, Nagaya N, Satomi K, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Sunagawa K, Echigo S, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Nakamura K, Ohe T, Towbin JA, Priori SG, Kamakura S. Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT1, LQT2, and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*. Sep, 1(3): 276-283, 2004.
- 19) Suga M, Sawamura T, Nakatani T, Kitamura S. Expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in allografted hearts. *Transplant Proc*, 36(8): 2440-2442, 2004.
- 20) Takao T, Tsujimura A, Sada M, Goto R, Koga M, Miyazawa Y, Matsumiya K, Yamada K, Takahara S, Okuyama A: Susceptibility gene for non-obstructive azoospermia in the HLA class II region: correlations with Y chromosome microdeletion and spermatogenesis. *Int J Androl*, 27: 37-41, 2004.
- 21) Tomita S, Ishida M, Nakatani T, Fukuhara S, Hisashi Y, Ohtsu Y, Suga M, Yutani C, Yagihara T, Yamada K, Kitamura S. Bone marrow is a source of regenerated cardiomyocytes in doxorubicin-induced cardiomyopathy and granulocyte colony-stimulating factor enhances migration of bone marrow cells and attenuates cardiotoxicity of doxorubicin under electron microscopy. *J Heart Lung Transplant*, 23(5): 577-584, 2004.
- 22) Tokunaga N, Nagaya N, Shirai M, Tanaka E, Ishibashi-Ueda H, Harada-Shiba M, Kanda M, Ito T, Shimizu W, Tabata Y, Uematsu M, Nishigami K, Sano S, Kangawa K, Mori H: Adrenomedullin Gene Transfer Induces Therapeutic Angiogenesis in a Rabbit Model of Chronic Hind Limb Ischemia. Benefits of a Novel Nonviral Vector, Gelatin. *Circulation*, 109: 526-531, 2004.

#### 【総説】

- 1) Nagaya N, Kangawa K: Adrenomedullin in the treatment of pulmonary hypertension. *Peptides*, 2511: 2013-2018, 2004.
- 2) Nagaya N: Drug therapy of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*, 4: 75-85, 2004.

#### 研究業績（和文）

##### 【原著】

- 1) 伊藤武文, 永谷憲歳, 濱田薫, 中西宣文, 寒川賢治, 木村弘 : Sildenafil と

Beraprost の併用療法による肺高血圧軽減効果の検討. Therapeutic Reserch, 25 : 59-61, 2004.

- 2) 伊藤武文, 永谷憲歳, 京谷晋吾, 大谷秀雄, 坂巻文雄, 木村弘, 中西宣文 : 原発性肺高血圧症における血漿 MCP-1 濃度の検討. Therapeutic Reserch, 25 : 62, 2004.
- 3) 永谷憲歳 : 肺高血圧症治療における再生医療の展望. Therapeutic Reserch, 25 : 80-82, 2004.
- 4) 大津義徳, 久容輔, 岩永健裕, 亀澤康裕, 矢澤肇, 天野純, 清水章, 佐田正晴, 山田和彦 : ミニブタ心移植における MHC クラス II 適合の重要性と免疫抑制剤短期投与の効果. 日本移植学会雑誌, 39 : 543-548, 2004.

#### 【総説】

- 1) 伊藤武文, 永谷憲歳 : 急性肺塞栓症の鑑別診断. 臨床医, 30 : 328-330, 2004.
- 2) 永谷憲歳 : 血管内皮前駆細胞を用いた肺高血圧治療. 医学のあゆみ, 208:614-618, 2004.
- 3) 永谷憲歳, 寒川賢治 : 心疾患と BNP. Medical Technology 別冊, 32 : 608-613, 2004.
- 4) 永谷憲歳 : 慢性肺高血圧症に対する遺伝子導入療法と再生医療の将来. Heart View, 8 : 105-111, 2004.
- 5) 永谷憲歳, 岩瀬俊, 宮原義典, 村上伸介, 宮武邦夫, 北村惣一郎 : 間葉系幹細胞移植による心筋血管再生治療. 循環器科, 56(4):357-360, 2004.
- 6) 永谷憲歳 : 心筋と血管を同時再生する再生医療. Bionics, 36-37, 2004.
- 7) 宮原義典, 永谷憲歳, 盛英三 : 遺伝子と細胞のハイブリッド化による血管新生の制御と微小血管造影法による新生血管の可視化. Biotherap, 18:449-456, 2004.

#### 【著書】

- 1) 岩瀬俊, 永谷憲歳 : アドレノメデュリンと細胞治療, 日本臨床, 株式会社日本臨床社 : 62 : 296-301, 2004.
- 2) 太田正穂, 柏瀬貢一, 小林賢, 酒巻建夫, 佐田正晴, 田中秀則, 中島文明, 成瀬妙子, 丸屋悦子, 安波道朗, 木村彰方 : 第 7 回 HLA-QC ワークショップレポ

- ート-濾紙サンプルからのタイピング評価-. 日本組織適合性学会誌, 11 : 54-64, 2004.
- 3) 柏瀬貢一, 太田正穂, 小林賢, 酒巻建夫, 佐田正晴, 田中秀則, 中島文明, 成瀬妙子, 丸屋悦子, 安波道朗, 木村彰方 : 7 回 HLA-QC ワークショップレポート-方法論別生データ検討-その他 (RFLP, SBT, SSCP, RSCA) -. 日本組織適合性学会誌, 11 : 52-54, 2004.
  - 4) 木村彰方, 太田正穂, 柏瀬貢一, 小林賢, 酒巻建夫, 佐田正晴, 田中秀則, 中島文明, 成瀬妙子, 丸屋悦子, 安波道朗 : 第 7 回 HLA-QC ワークショップレポート-経過-. 日本組織適合性学会誌, 11 : 25-28, 2004.
  - 5) 小林賢, 太田正穂, 柏瀬貢一, 酒巻建夫, 佐田正晴, 田中秀則, 中島文明, 成瀬妙子, 丸屋悦子, 安波道朗, 木村彰方 : 第 7 回 HLA-QC ワークショップレポート-方法論別生データ検討 (PCR-SSP) -. 日本組織適合性学会誌, 11 : 43-52, 2004.
  - 6) 酒巻建夫, 野田岳, 飯田好江, 山崎正明, 太田正穂, 柏瀬貢一, 小林賢, 佐田正晴, 田中秀則, 中島文明, 成瀬妙子, 丸屋悦子, 安波道朗, 木村彰方 : 第 7 回 HLA-QC ワークショップレポート-方法論別生データ検討 (PCR-SSO) -. 日本組織適合性学会誌, 11 : 38-42, 2004.
  - 7) 清水嘉人, 永谷憲歳 : 病態と疾患からみたグレリン 循環器疾患, 日本臨床. 株式会社日本臨床社 : 62 : 396-398, 2004.
  - 8) 田中秀則, 太田正穂, 柏瀬貢一, 小林賢, 酒巻建夫, 佐田正晴, 中島文明, 成瀬妙子, 丸屋悦子, 安波道朗, 木村彰方 : 第 7 回 HLA-QC ワークショップレポート-DNA タイピング結果表記と血清対応型表記-. 日本組織適合性学会誌, 11 : 67-74, 2004.
  - 9) 永谷憲歳 : 新 BNP と日常臨床. BNP と肺高血圧症・肺血栓塞栓症, 心機能異常の早期発見のために, 南江堂 : 139-152, 2004.
  - 10) 永谷憲歳, 寒川賢治 : 病態と疾患からみたアドレノメデュリン 肺高血圧症, 日本臨床, 株式会社日本臨床社 : 62 : 264-268, 2004.
  - 11) 永谷憲歳, 寒川賢治 : グレリンのトランスレーショナルリサーチ-循環器疾患-, 日本臨床, 株式会社日本臨床社 : 62 : 430-434, 2004.
  - 12) 永谷憲歳, 片岡雅晴 : 遺伝子-細胞ハイブリット治療, 遺伝子医学 MOOK, 田畑康彦編集, 株式会社メディカルドゥ : 273-277, 2004.

- 13) 中島文明, 太田正穂, 柏瀬貢一, 小林賢, 酒巻建夫, 佐田正晴, 田中秀則, 成瀬妙子, 丸屋悦子, 安波道朗, 木村彰方: 第7回 HLA-QC ワークショップレポート-クラス I データ正解率検討-. 日本組織適合性学会誌, 11:28-32, 2004.
- 14) 丸屋悦子, 太田正穂, 柏瀬貢一, 小林賢, 酒巻建夫, 佐田正晴, 田中秀則, 中島文明, 成瀬妙子, 安波道朗, 木村彰方: 第7回 HLA-QC ワークショップレポート-HLA-ClassII タイピングの評価-. 日本組織適合性学会誌, 11:32-37, 2004.
- 15) 安波道朗, 太田正穂, 柏瀬貢一, 小林賢, 酒巻建夫, 佐田正晴, 田中秀則, 中島文明, 成瀬妙子, 丸屋悦子, 木村彰方: 第7回 HLA-QC ワークショップレポート-LOH-. 日本組織適合性学会誌, 11:64-66, 2004.

## 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、および、研究機器開発試験室の3つの研究室があり、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、治療器具、および、治療システム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イスの開発
- 2) 生体-合成高分子ハイブリッド材料の開発と応用
- 3) 表面微細加工技術の開発と機能性ステント等への応用
- 4) ナノアパタイト複合材料による細菌感染を低減させる留置型カテーテルの開発
- 5) ナノ酸化チタン複合材料による非侵襲的抗菌システムの開発
- 6) ナノアパタイト複合材料による生物学的安全性に優れたグラフトの開発
- 7) 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
- 8) 光コヒーレンス断層法による脳微小循環と神経活動の時空間カップリングの解析
- 9) 近赤外光イメージング法による機能的MRI信号の解析
- 10) 生体血管や人工血管、内皮細胞のバイオメカニクス的研究

### (2004年の主な研究成果)

- ナノメートル領域の微小な振動により、細胞機能を制御する手法について、装置開発及び細胞種の選定を行った。樹立系の細胞より初代培養の細胞について、増殖促進効果のあることが明らかとなった。
- 新しい生体インターフェイスである有機・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さらに数種開発し、すでに確立した複合化の手法によって、実際の医療デバイス（経皮端子）のプロトタイプを作成し、評価した。
- 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、遺伝子送達用材料として応用を検討し、無機材料との組み合わせにより、機能を向上させる手法を開発した。
- 光コヒーレンス断層法（OCT）は、生体組織に対して数mmの深さにわたる断層像を10ミクロン程度の解像度で観察可能にする手法である。層構造やコラム構造など3次元構造を有する大脳皮質における神経-循環カップリングに関して、OCTによりミクロンスケールで解析することを目的としている。ラット脳切片の電気刺激に伴う神経細胞の興奮を2次元電極およびOCTシステムにより同時計測

することによって、刺激直後1秒以内に散乱光強度に正の変化が現れること、1-3秒後に変化が最大となることが確かめられた。

- 90年以來本研究室で開発してきた光ファイバ型レーザ流速計顕微鏡（FLDAM）は、微小血管における血流速度を高速高精度に計測可能なシステムである。本システムを用いて、ラット下肢電気刺激時の大脳皮質一次体性感覚野における軟膜微小血管血流を計測し、組織血流、ヘモグロビン酸素飽和度等の二次元分布と比較することにより、神経-循環カップリングの解析に成功した。
- 近赤外光イメージング法は、組織局所の血中ヘモグロビン量を二次元的にマップする手法である。脳賦活時に本手法と機能的MRI（fMRI）との同時計測を行い、近赤外計測のデータをもとにしたモデルを用いることによりfMRI信号変化が再現可能なことを示した。
- ナノアパタイトコート繊維からなる経皮ボタンを装着した長期留置型中心静脈カテーテルモデルの製造にまで至った。さらに初歩的なウサギによるインプラント試験により急性期における有用性を示した。また、抗菌性及び細胞接着性発現の最適化を図り、同時に発現できるナノ酸化チタン複合材料を創出した。
- ポリエステル製グラフトにナノアパタイトをコートすることにより、コラーゲン等生物由来タンパク質を用いることなく生物学的安全性に優れたグラフトを創出した。
- ジチオカルバメートによるイニフター重合法を用いて、鎖長の異なるポリマー（非イオン性親水性ポリマーおよび温度応答性ポリマー）をスペーサーに有するアルブミン表面を作成し、微細な表面構造を原子間力顕微鏡により観察した。抗血栓性表面および温度変化による自己洗浄能力を有する表面への応用の可能性を示すことができた。
- これまでに合成した温度応答性ゼラチン（（ポリ（*N*-イソプロピルアクリルアミド）グラフト化ゼラチン））の、生体内でゲル化する組織構築用材料への応用を行った。温度応答性ゼラチンの水溶液の体内への注入により生体内でゲル形成でき、細胞の足場として機能できることを示した。また、このゲル内で心筋細胞の三次元培養ができることを示した。
- 温度応答性生体高分子（ゼラチン、ヒアルロン酸）が、体内でゲル形成・析出する止血材および癒着防止材として機能することを示した。

## （2004年の知的財産申請・取得状況）

- 1) 古菌 勉, 岸田晶夫, 田中順三, 安田昌司, 吉岡昌宏, 糸田俊之, 土居潤一: 2004年4月13日特許出願: 象牙細管封鎖材
- 2) 古菌 勉, 岸田晶夫, 安田昌司: 2004年5月7日特許出願: 無機化合物複合体、および、その製造方法、並びに、医療用材料
- 3) 古菌 勉, 岸田晶夫, 田中順三, 安田昌司: 2004年5月7日特許出願: 経皮端子

- 4) 古菌 勉, 岡田正弘 : 2004 年 9 月 14 日特許出願 : セラミックス粒子群およびその製造方法、並びにその利用
- 5) 古菌 勉, 安田昌司 : 2004 年 11 月 4 日特許出願 : ハイブリット複合体およびその製造方法、並びにそれを用いた医療用材料

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Furuzono T, Kishida A, Tanaka J: Nano-scaled hydroxyapatite/polymer composite I. Coating of sintered hydroxyapatite particles on poly( $\gamma$ -methacryloxypropyl trimethoxysilane)-grafted silk fibroin fibers through chemical bonding. *J Mater Sci Mater Med*, 15: 19-23, 2004.
- 2) Furuzono T, Yasuda S, Kimura T, Kyotani S, Tanaka J, Kishida A: Nano-scaled hydroxyapatite/polymer composite IV. Fabrication and cell adhesion properties of a three-dimensional scaffold made of composite material with a silk fibroin substrate to develop a percutaneous device. *J Artif Organs*, 7: 137-144, 2004.
- 3) Korematsu A, Furuzono T, Yasuda S, Tanaka J and Kishida A: Nano-scaled hydroxyapatite/polymer composite II. Coating of sintered hydroxyapatite particles on poly(2-(o-[1'-methylpropylideneamino] carboxyamino) ethyl methacrylate)- grafted silk fibroin fibers through covalent linkage. *Mater Sci*, 39: 3221-3225, 2004.
- 4) Naito H, Takewa Y, Mizuno T, Ohya S, Nakayama Y, Tatsumi E, Kitamura S, Takano H, Taenaka Y: Three-dimensional cardiac tissue engineering using a thermoresponsive artificial extracellular matrix. *ASAIO J*, 50: 344-348, 2004.
- 5) Nakayama Y, Ishibashi-Ueda H, Takamizawa K: In Vivo Tissue-Engineered Small-Caliber Arterial Graft Prosthesis Consisting of Autologous Tissue (Biotube). *Cell Transplant*, 13: 439-449, 2004.
- 6) Ohya S, Nakayama Y, Matsuda T: In vivo evaluation of poly (N-isopropylacrylamide) (PNIPAM)-grafted gelatin as in situ-formable scaffold. *J Artif Organs*, 7: 181-186, 2004.
- 7) Satomura Y, Seki J, Ooi Y, Yanagida T, Seiyama A: In vivo imaging of the rat cerebral microvessels with optical coherence tomography. *Clin Hemorheol Microcirc*, 31: 31-40, 2004.
- 8) Seiyama A, Seki J, Tanabe HC, Sase I, Takatsuki A, Miyauchi S, Eda H, Hayashi S, Imaruoka T, Iwakura T, Yanagida T: Circulatory basis of fMRI signals: Relationship between changes in the hemodynamic parameters and BOLD signal intensity. *Neuroimage*, 21: 1204-1214, 2004.
- 9) Seki J, Satomura Y, Ooi Y: Velocity pulse advances pressure pulse by close to 45° in the rat pial arterioles. *Biorheology*, 41: 45-52, 2004.
- 10) T. Kimura, A. Okuno, K. Miyazaki, T. Furuzono, Y. Ohya, T. Ouchi, S. Mutuo, H.

Yoshizawa, Y. Kitamura, T. Fujisato, A. Kishida: Novel PVA-DNA nanoparticles prepared by ultra high pressure technology for gene delivery. *Materials Science & Engineering C*, 24: 797-801, 2004.

**【著書】**

- 1) Seki J, Satomura Y, Ooi Y, Yanagida T, Seiyama A: In vivo measurement of velocity profile in microvessels with optical coherence tomography, *Microcirc Ann* 2004, 20, (Ed. by Asano M & Yamamoto T), Nihon Igakukan, Tokyo: 93-94, 2004.

研究業績（和文）

**【総説】**

- 1) 古菌 勉, 京谷晋吾, 岸田晶夫, 田中順三: ナノセラミックス複合体による循環器系デバイスの創出: 細菌感染防止用経皮デバイスを目指して. *循環器病研究の進歩*, (通巻44号) VOL. XXV: 71-78, 2004.

**【著書】**

- 1) 古菌 勉, 田中順三, 岸田晶夫: 第1編バイオインターフェイス、第8章アパタイト単結晶体/ポリマー複合体界面の特性. *ナノバイオエンジニアリングマテリアル*, フロンティア出版: 85-94, 2004.

## 放射線医学部

### (研究活動の概要)

放射線医学部では、○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の基に、PET、SPECT および MRI などの最先端画像診断機器を使った新しい撮像技術や解析手法の開発研究を行っている。分子イメージングの推進と分子イメージングに基づく新規治療法の開発と国民健康への貢献を目指し、工学的な撮像技術と解析手法を開発し、独自の分子イメージングのプロープとその合成システムの開発、一方これらの技術を応用して種々の疾患の分子レベルでの病態を観察し、新規治療薬や再生医療などの評価研究を実施している。

具体的には以下のテーマの研究を行っている。

- 1) PET 検査の時間解像度を一桁向上させ、一回の検査のみで複数の分子機能、あるいは機能の動的変化をイメージングする方法を開発している。迅速な合成を実現するメカトロニクスを整備を行なう一方、これらを短時間間隔で連続投与した際の残存放射能濃度の分布を繰り返す動的解析理論と解析プログラムの開発を行っている。特に、脳梗塞の超急性期の診断にもとめられる超迅速かつ正確な PET 診断法の開発を行い、プレ臨床研究および臨床検査を支援する。
- 2) 比較的長時間になりがちな PET や SPECT 核医学検査、MRI 検査中に、被験者が動くことを許すような、優しい検査システムを開発している。PET においては検査中の被験者の体動を複数の CCD カメラでモニターし、これを補正する。脳検査および心筋血流量検査に適用できるシステムを構築し、臨床評価を実施している。MRI においても撮像情報を利用して体動を補正する方法の開発を行っている。また PET, MRI, SPECT, CT などの異なる機器から得られた画像を自動的に重ね合わせることを可能にする検査システムの開発も行っている。
- 3) 実験小動物を生かしたまま、繰り返し、その個体の分子レベルの機能を、高解像度 (数  $10\ \mu\text{m}$  ~ 数  $100\ \mu\text{m}$ ) でイメージングする装置の開発を行っている。また単なるイメージングではなく、心筋組織血流量や血管反応性に代表される生理的な機能画像を定量的に数値として計測するための方法論の整備を行っている。
- 4) MRI を用いた種々の機能画像の診断法・評価法の開発を行っている。Gd-DTPA 造影剤を用いた脳灌流画像の定量的な評価法、酸素摂取率画像の撮像シーケンスプログラムの開発を行う一方、高精度な拡散画像を撮像することで脳内の神経連絡の立体的可視化を行っている。
- 5) 従来は不可能と言われた 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を行っている。近年脳血管反応性の程度によって脳虚血の重症度が診断でき、この診断基準に基づいて血行再建バイパス術を実施することの妥当性が明らかになった。既存の SPECT 臨床診断装置を使って、機能画像を定量評価するための画像再構成および画像処理プログラムの開発を行っている。
- 6) 脳虚血のグレーディングと脳組織の可逆性の臨床診断には、現在 MRI などを使

った定性的パーフュージョン画像および拡散強調画像などが試みられているが、この生理学的背景は希薄である。また、脳虚血の後にどのような分子プロセスを経て細胞が不可逆的状态に至るのかについても明らかにはなっておらず、従って種々の治療法の開発も多く、仮説の基に試行錯誤が繰り返されているのが現実である。PET および MRI を使って、今までは観察ができなかった脳虚血時の分子レベルの病態を非侵襲的、正確かつ高感度で観察するための一貫したイメージング手法の整備を行っている。特に虚血時における酸素分子の供給低下がどのようなプロセスを経てクリティカルな細胞傷害につながるのか、またそのときの傷害に基づく細胞の機能変化をイメージング評価し、予後の予測と最適な治療法の選択に最適な診断クライテリアの樹立を目指す。限りなく臨床に近い脳虚血および梗塞を有する霊長類実験動物モデルを作成し、従来よりも一桁短い時間解像度で脳組織血流量と酸素代謝量、さらに組織酸素分圧に匹敵する生理量を画像化する技術を確立し、その上で脳梗塞超急性期から慢性期における新しい治療法を客観的に評価するシステム構築を行っている。

- 7) 遺伝子治療をはじめとする再生医療と新規薬剤の開発を支援するシステムの構築を行っている。難治性神経疾患（パーキンソン病カニクイザル）における間葉系幹細胞移植治療および肝増殖因子（HGF）を用いた神経保護作用の評価、脳梗塞モデルサルにおける骨髄由来単核球移植治療の効果、慢性心筋梗塞（心不全）モデルブタにおける筋芽細胞シート移植治療の評価などを実施している。
- 8) 当該研究部で開発した、従来の10分の1の時間で実施できる迅速なPET脳血流・酸素代謝量の検査を診療部に移植し、脳梗塞の診断に応用している。特に、重度な脳虚血領域の可逆性のエビデンスを提示する診断情報を提供している。

## （2004年の主な研究成果）

- 0-15 標識化合物を使って、従来は1時間以上を要していた組織血流量および酸素代謝量の検査を、5分間の検査のみで診断するPET診断システムの開発に成功し、臨床応用が開始された。脳虚血の本質的指標である酸素代謝量および酸素摂取率に関しては、今までの技術では長い検査時間を要していたが故に、発症急性期での利用が不可能であったが、これが可能になった。発症後早期の臨床画像の収集に成功し、発症の数日後の症例においても可逆性を示唆するデータが得られた。またカニクイザル脳梗塞モデルにおいてもPETデータの数値に依存して梗塞には至らない領域が存在することが確認できた。また脳梗塞の診断には従来から言われていたように単純に酸素摂取率（OEF）を指標とするだけでは不十分で、他に多くの分子プロセスが関与していることも確認された。従来指標の問題点を克服する新しい診断指標（Effective Oxygen Diffusibility, EOD）を提案し、その妥当性と意義の評価を行った。つまり脳梗塞発症直後においてOEFの上昇は重症度の指標となる。しかしその後のフォローアップによって梗塞にいたる場合と、至らない場合がある。EODの指標は、明確に組織の不可逆性に関係することが動物実験により明らかになり、組織酸素分圧に関与することが示唆された。
- 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

ムを、脳 PET 検査および心筋血流量 PET 検査に応用し、その効果を評価した。脳の場合には被験者の動きを剛体の動きでモデル化することで性格に補正できたが、胸部検査の場合には補正により健常人における局所毎の心筋血流量値の分散が上昇し、補正が結果を改悪する場合があることが示された。体動は非線形的であり、単純な剛体モデルに基づく補正に限界がある可能性が示唆された。また、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ことが可能になった。

- 再生医療の評価を PET で行うシステム構築を行った。難治性神経疾患の例であるパーキンソン病モデル MPTP カニクイザルを使った胚性幹細胞 (ES 細胞) 由来のドーパミン細胞を移植する再生医療において、これを PET を使ってイメージング評価する方法を構築した。ドーパミン合成を示す F-18 フルオロドーパ、前シナプス再吸収サイト受容体機能を示す C-11 標識 CFT、および後シナプス受容体機能を示す C-11 ラクロプライドのイメージングを行い、これと行動生理学的評価、および病理学的結果と比較した。これにより移植による神経細胞の正嫡が非侵襲的にイメージング評価できることを示した。また、片側性パーキンソン病モデルにおいて、MPTP 投与前に肝成長因子 (HGF) を投与した場合の保護機能評価が可能であることを示した。また、慢性期心筋梗塞モデルブタにおいて、筋芽細胞移植治療を実施し、その後の組織再生をイメージングする手法の構築を行った。本手法では、毛細血管が正常に保たれている組織の空間的広がり と絶対質量が定量評価できる。これを組織学的な解析と比較して正当性を確認した。
- 限りなく臨床に近い脳梗塞カニクイザルを作成する手技を開発した。サルに脳梗塞を発症させるためには従来では眼窩摘出後に中大脳動脈を結紮する手法が一般的であったが、動物倫理の問題点が指摘されてきた。今回の方法は、血管造影下に経内科的カテーテル手法を駆使し自家血凝固塊からなる塞栓子を血管へ選択的に注入・閉塞させるものである。塞栓子の大きさや形状を変化させることで局所性の脳梗塞や大脳基底核～皮質に及ぶ大きな脳梗塞まで作製可能で、多様な臨床病態を再現できる。tPA に代表される血栓溶解剤により再灌流が可能で、また塞栓子にはヨウド造影剤が混入されているので血管造影にて非侵襲的に確認もできる。また、視覚障害を伴わないので行動評価と PET、MRI での病態観察が可能である。PET を用いて脳虚血後、急性期から慢性期までの組織障害の広がり と可逆性について経時的に観察でき、新薬の評価においては画期的な効果が期待される。
- ブタ (家畜ブタおよびミニブタ) を用いた慢性心筋梗塞 (慢性心不全) モデルの構築に成功した。ブタの心筋梗塞においては、従来は急性期に致死に至る確率が高く、その作製手法は困難であったが、今回の方法で小規模～大規模に至る任意の重症度の心筋梗塞モデルを確実に再現性高く作成することが可能になった。具体的には、抹消血管を結殺したのちに主欠陥を慢性閉塞リングにて血管閉塞する。ブタの冠状動脈の分布・動脈内皮構造はヒトに類似していることから、心疾患の基礎的研究に有用であり、今まで基礎研究に汎用されてきたラットなどのげっ歯類では得られない情報を得ることが可能になる。急性～慢性期の心不全に対する治療薬や再生医療の評価に利用でき、製薬企業だけでなく大学や公的研究機関からの受託実施が可能と思われる。

- ラットやマウスなどの実験小動物の SPECT イメージング装置の開発に成功した。体軸方法約 5 cm の視野において焼く数百  $\mu\text{m}$  の解像度で機能イメージングが可能であり、さらに視野を小さくすることで解像度は数 10  $\mu\text{m}$  程度にまで向上できることが明らかになった。現在ラットやマウスの心筋血流量の定量評価法、および腫瘍の遠隔転移にかかるイメージング評価を実施している。
- 不安定なプラークのイメージングを F-18 標識フルオロデオキシグルコース (FDG) を用いて可能であることを確認した。FDG はブドウ糖代謝量のマーカーであり腫瘍組織によく集積することが知られているが、不安定なプラークにも集積する。今回 WHHL ウサギにおいて、不安定なプラークによく集積し、マクロファージの総数に比例した集積があることを確認した。イメージングにおいては X 線 CT 画像との融合処理を行い、血管およびプラーク部位の特定を可能にした。今後さらにプローブを工夫することで、高リスクな血管病変を早期に検出することが可能であり、これにより脳梗塞はじめとする循環器疾患の予防に貢献する可能性が示唆された。
- 定量的な SPECT 画像再構成を実現するプログラムパッケージ (QSPECT) の開発に成功した。正確な吸収補正と散乱線補正を組み込んだ初の定量画像解析パッケージである。得られた脳および心筋の画像から、従来は不可能とされた整理機能画像の定量化が可能になり、安静時組織血流量と血管反応性を同時に診断解析するプログラムパッケージ (DTARG) と合わせて、他施設評価研究を開始した。

#### (2004 年の知的財産申請・取得状況)

- 1) 飯田秀博, 猪股亨, 藤原守, 久富信之: 2004 年 3 月 29 日特許出願: 単一中性子の発生を軽減した小型サイクロトロン
- 2) 寺本昇, 大田洋一郎, 飯田秀博: 2004 年 9 月 13 日特許出願: 単一心筋梗塞モデルの作製方法およびキット
- 3) 林拓也, 寺本昇, 大田洋一郎, 飯田秀博: 2004 年 9 月 13 日特許出願: 単一動脈塞栓動物モデルの作製方法
- 4) 渡部浩司, 林拓也, 久富信之, 飯田秀博: 2004 年 10 月 21 日特許出願: 単一 PET 撮像による画像定量法

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Deloar HM, Watabe H, Kim KM, Aoi T, Kunieda E, Fujii H, Iida H: Optimization of the Width of the Photopeak Energy Window in the TDCS Technique for Scatter Correction in Quantitative SPECT. *IEEE Trans Nucl Sci* , 51: 625-630, 2004.
- 2) Fujita M, Varrone A, Kim KM, Watabe H, Zoghbi SS, Seneca N, Tiple D, Seibyl JP, Innis RB, Iida H: Effect of scatter correction on the compartmental measurement of striatal and extrastriatal dopamine D2 receptors using [123I]epidepride SPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 31: 644-654, 2004.
- 3) Hayashi T, Ohnishi T, Okabe S, Teramoto N, Nonaka Y, Watabe H, Imabayashi E, Ohta Y, Jino H, Ejima N, Sawada T, Iida H, Matsuda H, Ugawa Y: Long-term effect of motor cortical repetitive transcranial magnetic stimulation. *Ann Neurol*, 56: 77-85, 2004.
- 4) Hove JD, Iida H, Kofoed KF, Freiberg J, Holm S, Kelbaek H: Left atrial versus left ventricular input function for quantification of the myocardial blood flow with nitrogen-13 ammonia and positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 31: 71-76, 2004.
- 5) Jones AK, Watabe H, Cunningham VJ, Jones T: Cerebral decreases in opioid receptor binding in patients with central neuropathic pain measured by [11C]diprenorphine binding and PET. *Eur J Pain*, 8: 479-485, 2004.
- 6) Ogawa M, Ishino S, Mukai T, Asano D, Teramoto N, Watabe H, Kudomi N, Shiomi M, Magata Y, Iida H, Saji H: 18F-FDG Accumulation in Atherosclerotic Plaques: Immunohistochemical and PET Imaging Study. *J Nucl Med*, 45: 1245-1250, 2004.
- 7) Ohnishi T, Hayashi T, Okabe S, Nonaka I, Matsuda H, Iida H, Imabayashi E, Watabe H, Miyake Y, Ogawa M, Teramoto N, Ohta Y, Ejima N, Sawada T, Ugawa Y: Endogenous dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary motor cortex: an [11C]raclopride positron emission tomography study in anesthetized macaque monkeys. *Biol Psychiatry*, 55: 484-489, 2004.
- 8) Watabe H, Matsumoto K, Sakamoto S, Senda M, Iida H: [Development of method to estimate delay time for arterial input function with [15O] CO<sub>2</sub>-PET study using sinogram data and attenuation map]. *Kaku Igaku*, 41: 17-23, 2004.
- 9) Woo S, Watabe H, Choi Y, Kim K, Park C, Bloomfield MP, Iida H: Sinogram-based Motion Correction of PET Images Using Optical Tracking Motion Tracking System

and List-mode Data Acquisition. IEEE Trans Nucl Sci, 51: 782-788, 2004.

- 10) Zeniya T, Watabe H, Aoi T, Kim KM, Teramoto N, Hayashi T, Sohlberg A, Kudo H, Iida H: A new reconstruction strategy for image improvement in pinhole SPECT. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 31: 1166-1172, 2004.

【著書】

- 1) Enmi J, Hayashi T, Watabe H, Moriwaki H, Yamada N, Iida H: Measurement of cerebral blood flow with dynamic susceptibility contrast MRI and comparison with O-15 positron emission tomography. In: Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI (Iida H, Shah N, Hayashi T et al., eds), Amsterdam: Elsevier Science, 150-158, 2004.
- 2) Hayashi T, Kudomi N, Watabe H, Enmi J, Iida H: A physiological model for oxygen delivery and consumption, and effective oxygen diffusibility evaluated by PET. In: Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI (Iida H, Shah N, Hayashi T et al., eds), Amsterdam: Elsevier Science, 228-237, 2004.
- 3) Hayashi T, Ohnishi T, Okabe S, Teramoto N, Nonaka Y, Watabe H, Imabayashi E, Ohta Y, Jino H, Ejima N, Sawada T, Iida H, Matsuda H, Ugawa Y: Therapeutic mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) -a monkey PET study. In: PET and Molecular Imaging - State of the art and future perspectives (Tamaki K, Kuge Y, eds), Amsterdam: Elsevier Science, 186-190, 2004.
- 4) Inomata T, Fujiwara M, Iida H, Kudomi N, Miura I: Neutron reduction of the small cyclotron for production of oxygen-15-labeled gases. In: Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI (Iida H, Shah N, Hayashi T et al., eds), Amsterdam: Elsevier Science, 97-100, 2004.
- 5) Jino H, Kwachi N, Teramoto N, Ohta Y, Kudomi T, Hayashi T, Watabe H, Yokoyama I, Iida H: Adenosine-induced myocardial flow reactivity in pig as assessed with O-15 water PET. In: PET and Molecular Imaging - State of the art and future perspectives (Tamaki K, Kuge Y, eds), Amsterdam: Elsevier Science, 117-125, 2004.
- 6) Kim K, Watabe H, Hayashi T, Kudomi N, Iida H: Improved parametric images of blood flow and vascular volume by cluster analysis in H<sub>2</sub>(<sup>15</sup>O) brain PET study. In: Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI (Iida H, Shah N, Hayashi T et al., eds), Amsterdam: Elsevier Science, 79-83, 2004.
- 7) Koshino K, Kawachi N, Hayashi T, Watabe H, Hasegawa S, J. H, Iida H: Effects of motion correction on quantitation of myocardial blood flow with <sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O PET. In:

- Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI (Iida H, Shah N, Hayashi T et al., eds), Amsterdam: Elsevier Science, 106-110, 2004.
- 8) Kudomi N, Hayashi T, Teramoto N, Watabe H, Kawachi N, Ohta Y, Kim KM, Iida H: Rapid protocol for quantitative CMRO<sub>2</sub> and CBF using PET and O-15 labelled compounds. In: Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI (Iida H, Shah N, Hayashi T et al., eds), Amsterdam: Elsevier Science, 60-68, 2004.
  - 9) Miyake Y, Iida H, Hayashida K, Ishida Y: New method for the synthesis of <sup>15</sup>O-labeled carbon monoxide and <sup>15</sup>O-labeled dioxide for rapid supply in clinical use. In: Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI (Iida H, Shah N, Hayashi T et al., eds), Amsterdam: Elsevier Science, 93-96, 2004.
  - 10) Ogawa M, Mukai T, Ishino S, Teramoto N, Watabe H, Kudomi N, Shiomi M, Magata Y, Iida H, Saji H: Imaging of vulnerable atherosclerotic plaque with [<sup>18</sup>F]FDG-PET: animal atherosclerosis model study. In: Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI (Iida H, Shah N, Hayashi T et al., eds), Amsterdam: Elsevier Science, 266-268, 2004.
  - 11) Sato H, Enmi J, Hayashi T, Takei N, Iwadate Y, Abe S, Teramoto N, Kawachi N, Hattori M, Watabe H, Sawada T, Uchiyama K, Tsukamoto T, Nagasawa K, Iida H: Dynamic spectroscopy of hyperpolarized Xe-129 in rat lung. In: Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI (Iida H, Shah N, Hayashi T et al., eds), Amsterdam: Elsevier Science, 131-138, 2004.
  - 12) Watabe H, Koshino K, Bloomfield PM, Fulton RR, Iida H: Development of motion correction technique for PET study using optical tracking system. In: Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI (Iida H, Shah N, Hayashi T et al., eds), Amsterdam: Elsevier Science, 31-38, 2004.
  - 13) Zeniya T, Watabe H, Aoi T, Kim KM, Teramoto N, Hayashi T, Sohlberg A, Kudo H, Iida H: Image improvement in pinhole SPECT using complete data acquisition combined with statistical image reconstruction. In: Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI (Iida H, Shah N, Hayashi T et al., eds), Amsterdam: Elsevier Science, 101-105, 2004.

#### 研究業績（和文）

##### 【原著】

- 1) 渡部浩司, 松本圭一, 坂本攝, 千田道雄, 飯田秀博: サイノグラムと吸収マップを用いた [<sup>15</sup>O] CO<sub>2</sub>-PET 検査における入力関数遅れ時間の推定法の開発. 核医学, 41:17-23, 2004.

**【著書】**

- 1) 猪股亨：PET 画像処理. In：クリニカル PET 一望千里（西村恒彦，佐治英郎，飯田秀博，eds），メジカルビュー社：28-42，2004.
  
- 2) 飯田秀博：PET 装置の進歩. In：クリニカル PET 一望千里（西村恒彦，佐治英郎，飯田秀博，eds），メジカルビュー社：164-167，2004.

## 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、脳ペプチドの解析、情報収集や表示法などの開発を進め、16 年度にはインターネットを通じてデータ公開を開始した。また、開発した高感度活性測定法や構造解析法を用いて、ブタ脳よりカルシトニン受容体刺激ペプチド(CRSP)を発見し、これが 3 種のペプチドより構成され、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)ファミリー内にサブファミリーを形成することを示した。他動物における CRSP の存在も証明し、その構造・活性相関について考察すると共に、薬理活性、生理機能などの解明に向けた研究を推進した。

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(PGI<sub>2</sub>)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)、PGI<sub>2</sub>合成酵素、TX合成酵素、PGE<sub>2</sub>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、PGI<sub>2</sub>やTXA<sub>2</sub>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新しい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と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リポ蛋白リパーゼ(LDL)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を行っている。常染色体性劣性高コレステロール血症(ARH)の原因遺伝子の作用機序に関して研究を進めた。

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) PGI<sub>2</sub>やTXA<sub>2</sub>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合成系酵素およびCOXの構造、遺伝子発現機構と生理的意義の解明
- 6) PGI<sub>2</sub>合成酵素遺伝子を用いる遺伝子治療法の開発
- 7) 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
- 8) 常染色体性劣性高コレステロール血症原因遺伝子の作用機序解析

## (2004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」の情報収集システムを用いてブタ及びマウス脳ペプチドの解析を進め、検出した10,000ペプチドと構造決定した500ペプチドの情報を、ホームページ(URL: [www.peptidome.org](http://www.peptidome.org))より公開した。規格化した2次元HPLC上での合成ペプチドの溶出位置、細胞を用いた生物活性情報などの収集も行なった。また、質量分析法を用いたペプチド解析用ソフトウェアの開発を、大阪大学蛋白質研究所と共同して進めた。
- カルシトニン(CT)受容体をCTより数百倍強く刺激するペプチド、CRSP-1をブタ脳より発見した。さらに遺伝子検索よりCRSP-2、CRSP-3を同定した。イヌ、ウシでも存在を確認し、ウマではCGRP-IとされていたペプチドがCRSP-1であることを確認した。CGRP類はC末端アミドが活性発現に必須であるが、構造的に類似するCRSP類では不要であり、機能的な違いが構造活性相関よりも明らかとなった。
- アドレノメデュリン(AM)の糖尿病、肝硬変などにおける意義を探ると共に、第2のAM(AM-2)の受容体特性などを検討した。また、非特異的反応の少ないGタンパク質共役型受容体検出法を確立し、モデル系での特異性確認とブタ脳におけるペプチド同定を学習院大学と共同して行った。
- 血管壁の肥厚や狭窄、虚血性腎症様病態を示すPGI<sub>2</sub>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変動していることを明らかにした。一方、ヒト血管内皮細胞において、細胞内PGI<sub>2</sub>がマウスとは異なる抗炎症性遺伝子の発現制御に関与していることを見出した。現在、標的分子への選択性の高い合成アゴニスト等を用い、ヒト血管壁細胞の新しい炎症制御メカニズムについて詳細な解析を行なっている。また同時に、組換え型PGI<sub>2</sub>合成酵素を作製し、純粋な本酵素の生化学的性質を明らかにした。
- 肝細胞増殖因子遺伝子導入は、ラットにおいて肺動脈肥厚抑制効果を示した。さらに、PGI<sub>2</sub>合成酵素遺伝子との同時導入により肺高血圧モデル動物の症状緩和が促進され、肺高血圧症への本合成酵素遺伝子の併用の有効性が示唆された(大阪大学・松田博士らとの共同研究)。
- 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、日本人におけるLDL遺伝子変異を集積し、新たに2種の変異を同定した。(病因部池田室長との共同)
- 高トリグリセリド血症の原因遺伝子の迅速検出のため、電気化学アレイを用いた新たな遺伝子診断技術の開発を行った。(病因部池田室長他との共同)
- 動脈硬化症の危険因子であるARHの原因と推定されたARH遺伝子のノックアウトマウスを解析し、ARH遺伝子が病因遺伝子であることを確認した。本ノックアウトマウスの培養肝細胞では、ARH非依存的に低密度リポ蛋白を取り込むことも明らかにした。(バイオサイエンス部斯波室長との共同)

## (2004年の知的財産申請・取得状況)

- 1) 高木敦子, 池田康行: 2004年12月14日出願、特願2004-360876: 高トリグリセリド血症の成因となる2種類のリポタンパクリパーゼ(LPL)遺伝子変異及びそ

れを利用した高トリグリセリド血症を診断するための LPL 変異検出キット

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Fernandez-De-Cossio J, Gonzalez LJ, Satomi Y, Betancourt L, Ramos Y, Huerta V, Amaro A, Besada V, Padron G, Minamino N, Takao T: Isotopica: a tool for the calculation and viewing of complex isotopic envelopes. *Nucleic Acids Res*, 32: W674-W678, 2004.
- 2) Fernandez-de-Cossio J, Gonzalez LJ, Satomi Y, Betancourt L, Ramos Y, Huerta V, Besada V, Padron G, Minamino N, Takao T: Automated interpretation of mass spectra of complex mixtures by matching of isotope peak distributions. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 18: 2465-2472, 2004.
- 3) Guan SM, Nagata H, Maeda K, Kuboniwa M, Minamino N, Shizukuishi S: Purification and characterization of a hemoglobin-binding outer membrane protein of *Prevotella intermedia*. *FEMS Microbiol Lett*, 235: 333-339, 2004.
- 4) Harada-Shiba M, Takagi A, Marutsuka K, Moriguchi S, Yagyu H, Ishibashi S, Asada Y, Yokoyama S: Disruption of autosomal recessive hypercholesterolemia gene shows different phenotype in vitro and in vivo. *Circ Res*, 95: 945-952, 2004.
- 5) Hiragushi K, Wada J, Eguchi J, Matsuoka T, Yasuhara A, Hashimoto I, Yamashita T, Hida K, Nakamura Y, Shikata K, Minamino N, Kangawa K, Makino H: The role of adrenomedullin and receptors in glomerular hyperfiltration in streptozotocin-induced diabetic rats. *Kidney Int*, 65: 540-550, 2004.
- 6) Kamei M, Hayashi Y, Kikumoto K, Kawai Y, Kangawa K, Kuro M, Minamino N: Effects of cardiopulmonary bypass on pulmonary clearance of adrenomedullin in humans. *Acta Anaesthesiol Scand*, 48: 980-985, 2004.
- 7) Katafuchi T, Hamano K, Minamino N: Identification, structural determination, and biological activity of bovine and canine calcitonin receptor-stimulating peptides. *Biochem Biophys Res Commun*, 313: 74-79, 2004.
- 8) Katafuchi T, Minamino N: Structure and biological properties of three calcitonin receptor-stimulating peptides, novel members of the calcitonin gene-related peptide family. *Peptides*, 25: 2039-2045, 2004.
- 9) Kojima H, Sakurai S, Uemura M, Satoh H, Nakashima T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H: Adrenomedullin contributes to vascular hyporeactivity in cirrhotic rats with ascites via a release of nitric oxide. *Scand J Gastroenterol*, 39: 686-693, 2004.

- 10) Kondo T, Kobayashi M, Tanaka J, Yokoyama A, Suzuki S, Kato N, Onozawa M, Chiba K, Hashino S, Imamura M, Minami Y, Minamino N, Asaka M: Rapid degradation of Cdt1 upon UV-induced DNA damage is mediated by SCFSkp2 complex. *J Biol Chem*, 279: 27315-27319, 2004.
- 11) Maeda K, Nagata H, Yamamoto Y, Tanaka M, Tanaka J, Minamino N, Shizukuishi S: Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase of *Streptococcus oralis* functions as a coadhesin for *Porphyromonas gingivalis* major fimbriae. *Infect Immun*, 72: 1341-1348, 2004.
- 12) Ono M, Sawa Y, Fukushima N, Suhara H, Nakamura T, Yokoyama C, Tanabe T, Matsuda H: Gene transfer of hepatocyte growth factor with prostacyclin synthase in severe pulmonary hypertension of rats. *Eur J Cardiothorac Surg*, 26: 1092-1097, 2004.
- 13) Takeda S, Okada T, Okamura M, Haga T, Ioyama-Tanaka J, Kuwahara H, Minamino N : The receptor-G $\alpha$  fusion protein as a tool for ligand screening: a model study using a nociceptin receptor-G $\alpha$ i2 fusion protein. *J Biochem (Tokyo)*, 135: 597-604, 2004.
- 14) Takei Y, Hyodo S, Katafuchi T, Minamino N: Fish-derived novel adrenomedullin in mammals: its structure and function. *Peptides*, 25: 1643-1656, 2004.
- 15) Wada M, Yokoyama C, Hatae T, Shimonishi M, Nakamura M, Imai Y, Ullrich V, Tanabe T: Purification and characterization of recombinant human prostacyclin synthase. *J Biochem (Tokyo)*, 135: 455-463, 2004.
- 16) Wakai J, Takagi A, Nakayama M, Miya T, Miyahara T, Iwanaga T, Takenaka S, Ikeda Y, Amano M: A novel method of identifying genetic mutations using an electrochemical DNA array. *Nucleic Acids Res*, 32: e141, 2004.

#### 研究業績（和文）

##### 【総説】

- 1) 池田康行, 高木敦子, 岩永 剛, 長野 誠, 伊藤伸子, 服部浩明, 江頭 徹 : リポ蛋白 リパーゼ分子異常の早期診断システムの開発とその高トリグリセリド血症に対するテーラーメイド予防医学への応用. *Therapeutic Research*, 25: 1427-1436, 2004.
- 2) 斯波真理子, 高木敦子, 横山信治, 山本 章 : Autosomal Recessive Hypercholesterolemia 家系の遺伝子解析. *The Lipid*, 15 : 394-398, 2004.
- 3) 高木敦子, 池田康行 : リポ蛋白リパーゼ (LPL). *日本臨床*, 62 : 71-78, 2004.

- 4) 南野直人, 桑原大幹, 松井泰子, 木原孝洋, 磯山-田中純子: ペプチドーム研究の最前線, 化学と生物, 42: 162-169, 2004.
- 5) 南野直人: アドレノメデュリンの体内分布と産生調節, 日本臨床, 62: Suppl. 9, 193-197, 2004.

**【著書】**

- 1) 池田康行, 高木敦子: LPL と HTGL の動脈硬化症への関与. 別冊・医学のあゆみ, 「糖尿病・代謝症候群 2004-2006」, 門脇 孝, 小川佳宏, 下村伊一郎編, 医歯薬出版株式会社: 532-536, 2004.

## 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。循環器形態部では血管内皮細胞・血管平滑筋細胞・心筋細胞の細胞内情報伝達、細胞—細胞間接着による情報伝達の制御メカニズムを研究しています。生活習慣病では様々な臓器（心臓・腎臓・脳・眼球など）の障害が起きますが、血管障害に起因する病態つまり、血管病の終末病態が臓器・組織障害を引き起こした病態であると考えられます。この血管障害のメカニズムを解明するとともに臓器保護特に心筋保護を誘導する情報伝達の解明を目指しています。さらには、障害に陥った臓器の再生メカニズムを明らかにすることで新たな治療方法の開発を創生することも検討しています。特に細胞間接着による情報伝達の活性化機構は細胞死を防ぐ重要な機能であるだけでなく、新生・再生細胞から細胞同士を結合して組織化するために不可欠であるためこの細胞間接着の制御機構を重点的に研究しています。

具体的には以下のテーマの研究を行っています。

- 1) Vascular endothelial cadherin (VE-cadherin)分子の細胞間接着制御メカニズムの検討、梗塞心筋における新生血管構築のためのVE-cadherinの機能の解明と骨髄から動員される血管内皮細胞のVE-cadherin発現の有無の検討
- 2) Platelet and endothelial cell adhesion molecule (PECAM-1)・VE-cadherinのチロシンリン酸化キナーゼFerの分子構造の決定
- 3) 心筋GAP結合の形成促進の分子メカニズムの解明特に低分子量GTP結合蛋白質Rap1による心筋細胞接着制御機構の解明
- 4) ドッキング蛋白質Gabファミリー分子の心筋細胞における機能の研究
- 5) 細胞骨格蛋白質ミオシン分子の力発生メカニズムの研究
- 6) アクチン束化蛋白質IRSp53の分子構造の決定と束化メカニズムの研究
- 7) 骨髄間葉系細胞の分化に必要な新規分泌蛋白質、或いは新規受容体の同定

### (2004年の主な研究成果)

- 低分子量GTP結合蛋白質Rap1による血管透過性の抑制メカニズムを明らかにした。cAMPはこれまでプロテインキナーゼAを介して細胞透過性を抑制すると考えられてきたがcAMPの新たな標的分子Epac (Rap1の活性化因子)の特異的活性化薬剤を用いてcAMP-Epac-Rap1シグナルが透過性の抑制に重要であることを明らかにした。
- Rap1が微小管に結合するRAPL分子と結合することで内皮細胞の運動の方向性を決定することを示した。血管新生には細胞の方向性をもった遊走が不可欠であり、これをRap1が制御していることを証明した。
- VE-cadherin プロモーターは胎児期に活性化されているが、成長とともに不活性化されるが、虚血部位では既存の血管内皮細胞で再活性化がおきることがわかった。

さらに興味深いことに、新生血管構築のために遊走してくる細胞の VE-cadherin のプロモーターも活性化されていることが明らかになった。虚血部位での VE-cadherin の発現と遊走細胞の VE-cadherin による細胞の接着が新生血管構築に働いている可能性を示唆する結果を得た。

- IRSp53 アクチン結合蛋白質が低分子量 GTP 結合蛋白質非依存性にアクチンの束化を促進することを明らかにした。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Akazawa H, Kudoh S, Mochizuki N, Takekoshi N, Takano H, Nagai T, Komuro I: A novel LIM protein Cal promotes cardiac differentiation by association with CSX/NkX2.5. *J Cell Biol*, 164: 395-405, 2004.
- 2) Endo A, Surks HK, Mochizuki S, Mochizuki N, Mendelsohn ME: Identification and characterization of zipper-interacting protein kinase as the unique vascular smooth muscle myosin phosphatase-associated kinase. *J Biol Chem*, 279: 42055-42061, 2004.
- 3) Ishida J, Hashimoto T, Hashimoto Y, Nishiwaki S, Iguchi T, Harada S, Sugaya T, Matsuzaki H, Yamamoto R, Shiota N, Okunishi H, Kihara M, Umemura S, Sugiyama F, Yagami K, Kasuya Y, Mochizuki N, Fukamizu A: Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo. *J Biol Chem*, 279: 26274-26279, 2004.
- 4) Kamioka Y, Fukuhara S, Hirofumi S, Nagashima K, Masuda M, Matsuda M, Mochizuki N: A novel dynamin-associating molecule, forming-binding protein 17, induces tubular membrane invaginations and participates in endocytosis. *J Biol Chem*, 279: 40091-40099, 2004.
- 5) Ohki T, Mikhailenko SV, Morales MF, Onishi H, Mochizuki N: Transmission of force and displacement within the myosin molecule. *Biochemistry*, 43: 13707-13714, 2004.
- 6) Onishi H, Mochizuki N, Morales MF: On the myosin catalysis of ATP hydrolysis. *Biochemistry*, 43: 3757-3763, 2004.
- 7) Yamagishi A, Masuda M, Ohki T, Onishi H, Mochizuki N: A Novel Actin Bundling/Filopodium-forming Domain Conserved in Insulin Receptor Tyrosine Kinase Substrate p53 and Missing in Ectostasis Protein. *J Biol Chem*, 279: 14929-14936, 2004.
- 8) Yoshizaki H, Ohba Y, Parrini MC, Dulyaninova NG, Bresnick AR, Mochizuki N, Matsuda M: Cell Type-specific Regulation of RhoA Activity during Cytokinesis. *J Biol Chem*, 279: 44756-44762, 2004.

## 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、○細胞生物学的研究室、○免疫応答研究室、○バイオテクノロジー特殊実験室、○細胞工学的研究室内の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・治療法が開発が行われ、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) 極微量生体試料の遺伝子発現定量化による循環器疾患の分子病態の理解
- 5) 循環器疾患モデル動物の作製とその解析
- 6) ナノ粒子を用いた遺伝子導入
- 7) ARH 遺伝子の機能解析

### (2004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マウス胚を用いて、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。2004年度には、既に確立し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利用して心筋分化の分子機構の解明を行い、細胞シグナル伝達系の一つである Wnt シグナルが心筋分化に重要な経路であり、とくに Wnt11 による非古典的経路の重要性を明らかにした。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。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、高血圧、高脂血症などについて疾患感受性遺伝子の解明を進め、疾患との関連多型が複数見いだされ、研究を推進している。また、遺伝性循環器疾患ことにマルファン症候群、原発性肺高血圧症について病因遺伝子の解析を進め、マルファン症候群の病因遺伝子として TGF $\beta$ 2 型受容体を同定したほか、原発性肺高血圧症における BMP2 型受容体の変異を同定した。

○循環器疾患に関係する遺伝子機能の解明をめざし、ヌクレオチド代謝関連遺伝子

などについて遺伝子改変モデル動物を複数樹立した。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ほか、RNA プロセッシングに関係すると考えられる Luc7L 遺伝子が筋分化に関与していることを明らかにした。

○極微量の生体試料における遺伝子発現を定量化するシステムを独自に開発し、様々な循環器疾患の分子病態の理解に役立てている。2004 年は、心不全患者に対する  $\beta$  ブロッカー療法は心筋コラーゲンの遺伝子発現を抑制すること、腹部大動脈瘤ではマトリックスメタロプロテアーゼの遺伝子発現が亢進していることを、明らかにした。

○樹立心筋培養細胞、心臓由来の繊維芽細胞を用い、心筋ならしめている遺伝子の探索を行うとともに、それらの遺伝子を用いた分化転換を試みています。また、発生工学（トランスジェニックマウス、ノックアウトマウス）を用いた疾患モデル動物の作製を行っている。

○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。in vivo で著明な遺伝子発現効率を持つ遺伝子導入ベクターの開発に成功している。

○Autosomal Recessive Hypercholesterolemia の原因遺伝子である ARH および Neuromedin U など、循環器疾患関連遺伝子の機能解析を、遺伝子改変動物を用いて行っている。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Cheng J, Imanishi H, Liu W, Nakamura H, Morisaki T, Higashino K, Hada T: Involvement of cell cycle regulatory proteins and MAP kinase signaling pathway in growth inhibition and cell cycle arrest by a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, etodolac, in human hepatocellular carcinoma cell lines. *Cancer Sci*, 95: 666-673, 2004.
- 2) Cheng J, Nakamura H, Imanishi H, Liu W, Morisaki T, Sugiyama T, Hada T: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands, 15-deoxy-Delta12,14-prostaglandin J2, and ciglitazone, induce growth inhibition and cell cycle arrest in hepatic oval cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 322: 458-464, 2004.
- 3) Harada-Shiba M, Takagi A, Marutsuka K, Moriguchi S, Yagyu H, Ishibashi S, Asada Y, Yokoyama S. Disruption of autosomal recessive hypercholesterolemia gene shows different phenotype in vitro and in vivo. *Circ Res*, 95: 945-952, 2004.
- 4) Higashikata T, Yamagishi M, Sasaki H, Minatoya K, Ogino H, Ishibashi-Ueda H, Hao H, Nagaya N, Tomoike H, Sakamoto A: Application of real-time RT-PCR to quantifying gene expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis*, 177: 353-360, 2004.
- 5) Iwamoto T, Kita S, Zhang J, Blaustein M P, Arai Y, Yoshida S, Wakimoto K, Komuro I, Katsuragi T: Salt-sensitive hypertension is triggered by Ca<sup>2+</sup> entry via Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger type-1 in vascular smooth muscle. *Nat Med*, 10: 1193-1199, 2004.
- 6) 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.
- 7) Kimura E, Hidaka K, Kida Y, Morisaki H, Shirai M, Araki K, Suzuki M, Yamamura K-I, Morisaki T: Serine-arginine-rich nuclear protein Luc71 regulates myogenesis in mice. *Gene*, 341: 41-47, 2004.
- 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) Manabe K, Miake J, Sasaki N, Furuichi H, Yano S, Mizuta E, Yamamoto Y, Hoshikawa Y, Yamazaki H, Tajima F, Shiota G, Nanba E, Ohgi S, Hidaka K, Morisaki

T, Kurata Y, Lee JK, Igawa O, Shigemasa C, Hisatome I: Developmental changes of Ni(2+) sensitivity and automaticity in Nkx2.5-positive cardiac precursor cells from murine embryonic stem cell. *Circ J*, 68: 724-726, 2004.

10) Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, Abifadel M, Harada N, Morisaki T, Allard D, Varret M, Claustres M, Morisaki H, Ihara M, Kinoshita A, Yoshiura K, Junien C, Kajii T, Jondeau G, Ohta T, Kishino T, Furukawa Y, Nakamura Y, Niikawa N, Boileau C, Matsumoto N: Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet*, 36: 855-860, 2004.

11) 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 Mutat*, 23: 632, 2004.

12) Terami H, Hidaka K, Katsumata T, Iio A, Morisaki T: Wnt11 facilitates embryonic stem cell differentiation to Nkx2.5 positive cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 325: 968-975, 2004.

13) Tokunaga N, Nagaya N, Shirai M, Tanaka E, Ishibashi-Ueda H, Harada-Shiba M, Kanda M, Ito T, Shimizu W, Tabata Y, Uematsu M, Nishigami K, Sano S, Kangawa K, Mori H. Adrenomedullin gene transfer induces therapeutic angiogenesis in a rabbit model of chronic hind limb ischemia. Benefits of a novel nonviral vector, gelatin. *Circulation*, 109: 526-531, 2004.

14) 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*, 41: e74, 2004.

【総説】

1) Sakamoto A: Electrical and ionic abnormalities in the heart of cardiomyopathic hamsters: In quest of a new paradigm for cardiac failure and lethal arrhythmia. *Mol Cell Biochem*, 259: 183-187, 2004.

【総説】

1) 日高京子, 森崎隆幸: E S細胞による心筋再生. *治療学*, 38: 1105-1108, 2004.

## 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。核磁気共鳴測定と同時に相補的なデータを得る目的で脳波、心電図、筋電図等の電氣的測定を行いましたが、これらは電氣的外部擾乱を測定空間に持ち込み、各磁気共鳴スペクトルを劣化させました。そこで、光学測定を試みました。生体中の血液と水による強い吸収のため近赤外領域光のみが生体深部の測定に用いることが出来ます。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、生体中のオキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビンだけでなく、マイナー成分の一酸化窒素ヘモグロビン(HbNO)や胆汁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してきました。また、細胞移植への応用を目的として、温阻血障害の加わった摘出臓器のバイアビリティを生体核磁気共鳴法を用いて評価し、単離細胞のバイアビリティとの比較を行いました。

### (2004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しており、無侵襲測定とは言えませんでした。体外から非観血的に測定するためには、光源強度の増加が永続的課題でした。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、その性能向上、及び、動作の安定化を図りました。
- 私達の開発した波長可変レーザーはTi サファイアレーザーを用いていますが、これによる発光成分にはTi サファイア結晶からの自発蛍光が含まれています。これを除去するため、これまでは波長非依存性のバンドパスフィルターを用いていましたが、不十分であることが判明しました。そこで、新たに共振器に変更を加え、波長可変能力自体を劣化させることなく蛍光成分を除去することに成功しました。
- 1型糖尿病の治療法として膵腎同時移植法が広く行われてきたが、より簡便な方法として、ランゲルハンス島移植が提唱されている。2000年にEdmonton Groupが発表したsteroid freeの免疫抑制法の導入により、移植膵島の生着率が飛躍的に向上した。しかし、ドナー不足や移植法の制約から、心停止ドナーからの温阻血障害臓器から膵島を単離するしかなく、その回収率は低く、費用も高くなり、治療の大きな制約になっている。これを解決するため、温阻血摘出膵臓のバイアビリティと単離膵島細胞のバイアビリティとの相関を調べ、移植細胞の生着率との比較を行いました。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Yoshikawa T, Suzuki Y, Kanashiro M, Li S, Goto T, Tanaka T, Kakinoki K, Sakai T, Tanioka Y, Fujino Y, Kuroda Y: Objective and rapid assessment of pancreas using 31P-nuclear magnetic resonance spectroscopy with two-layer cold storage method. *Transplantation*, 78: 78-82, 2004.
  
- 2) Yoshikawa T, Suzuki Y, Kanashiro M, Li S, Goto T, Tanaka T, Kakinoki K, Sakai T, Tanioka Y, Fujino Y, Kuroda Y: Objective and Rapid Assessment of Pancreas Graft Viability Using 31P-Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy Combined with Two-Layer Cold Storage Method. *Am J Transplant*, 4: 387, 2004.

## 実験動物管理室

### (研究活動の概要)

テーマ：スナネズミ (Mongolian Gerbil) の系統繁殖

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

成熟した同腹仔 (4～8 匹、雄 60 g 以上、雌 55 g 以上) を用い、一側総頸動脈の結さつを実施した後、72 時間の時点で「D 正セ率 (D: 動きが正常、正: 後脚のみで起立できる、セ: 眼球が輝いている)」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。

### (2004年の主な研究成果)

○ 1997 年 5 月 12 日から 2005 年 3 月 21 日までの 7 年 10 ヶ月で、646 回の実験を行った。これを 50 回 (最後は 46 回) の 13 群に分け、各群の世代、D 正セ率 100%を示すペアの数の推移を比較した。1 群 50 回の内、繁殖に適した 3 条件を満たした率は 1 群から 7 群まで 70～80%の間で増減していた。8～10 群では 83～89%と増加したが、11 群～13 群では、逆に 56～41%減少した。世代は 14 世代 (F14) に達していた。減少した理由は、腸内トリコモナス (*Trichomonas* spp) 及び腸内アメーバー (*Spiroplasma muris*) に感染したためと考えられる。

#### ○ 「スナネズミのてんかん様発作と Willis 動脈輪」

スナネズミは様々な刺激により、てんかん様発作を示す固体が観られ、かなり以前に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いわれている。14 世代に達した 1 組の繁殖群でケージ交換時に尾部を持って新しいケージに移動したところ、全身を強直させて、尻込みをする発作が観られた。道半ばの系統繁殖で、明確な結論は下されないうが、この系統において、てんかん様発作を起こす原因は、左右の脳動脈をつなぐ Willis 動脈輪の形成不全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生体医工学（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

### (2004年の主な研究成果)

- スーパーコンピュータ上の不整脈電気生理学的シミュレータを、遠隔地に設置したWebサーバを通してパラメータ設定や実行、結果確認を行うことができるシステムを開発した。
- 低エネルギーによる除細動を実現するため、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、細動現象の基本となるスパイラルリエントリーに対する局所的な電気刺激を用いた制御の可能性を示した。
- MRI画像より左室内腔・左室心筋・右室の3領域をそれぞれ形状・相対関係に注目して半自動的に抽出を行う手法について研究を行った。領域ごとに適切な動的輪郭モデル(Snakes)を用いることで、良好な抽出結果を得た。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Ashihara T, Namba T, Ikeda T, Ito M, Nakazawa K, Trayanova N: Mechanisms of Myocardial Capture and Temporal Excitable Gap During Spiral Wave Reentry in a Bidomain Model. *Circulation*, 109: 920-925, 2004.
- 2) Ashihara T, Namba T, Ito M, Ikeda T, Nakazawa K, Trayanova N: Spiral Wave Controlled by a Localized stimulation: A Bidomain Model Study. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 15 (2): 226-233, 2004.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 原口亮, 五十嵐健夫, 大和田茂, 八尾武憲, 難波経豊, 芦原貴司, 池田隆徳, 杉本喜久, 永田啓, 中沢一雄: スケマティックな3次元形状モデリングインタフェースを備えた心臓電気現象シミュレータ. 電子情報通信学会技術研究報告, 104(179) : 17-20, 2004.

【総説】

- 1) 中沢一雄, 原口亮, 芦原貴司, 八尾武憲, 難波経豊, 池田隆徳, 鈴木亨, 稲垣正司, 杉町勝, 五十嵐健夫: Virtual Heart: スーパーコンピュータでつくった仮想心臓 -心臓電気現象の包括的シミュレータ. 循環器病研究の進歩, 25(1) : 60-70, 2004.

## 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。

\* 上記基準に基づき最終的な掲載の可否決定は、業績集編集委員会で行う。

### 掲載雑誌略名一覧表

略 名	雜 誌 名
A)	
Acta Anaesthesiol Scand	Acta Anaesthesiologica Scandinavica
Acta Neurochir(wien)	Acta Neurochirurgica
Acta Neuropathol	Acta Neuropathologica
AJNR Am J Neuroradiol	AJNR. American Journal of Neuroradiology
Am J Cardiol	The American Journal of Cardiology
Am J Cardiovasc Drugs	American Journal of Cardiovascular Drugs
Am J Hypertens	American Journal of Hypertension
Am J Kidney Dis	American Journal of Kidney Diseases
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 Lung Cell Mol Physiol	American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology
Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol	American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology
Am J Physiol Renal Physiol	American Journal of Physiology. Renal Physiology
Am J Respir Crit Care Med	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine
Am J Transplant	American Journal of Transplantation
Anesth Analg	Anesthesia and Analgesia
Anim Reprod Sci	Animal Reproduction Science
Ann Biomed Eng	Annals of Biomedical Engineering

### 掲載雑誌略名一覧表

略 名	雜 誌 名
Ann Med	Annals of Medicine
Ann Neurol	Annals of Neurology
Ann Nucl Med	Annals of Nuclear Medicine
Ann Thorac Surg	The Annals of Thoracic Surgery
Arch Ophthalmol	Archives of Ophthalmology
Arthritis Rheum	Arthritis and Rheumatism
ASAIO J	ASAIO Journal
Atherosclerosis	Atherosclerosis
Auton Neurosci	Autonomic Neuroscience
B)	
Basic Res Cardiol	Basic Research in Cardiology
Best Pract Res Clin Endocrinol Metab	Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism
Biochem Biophys Res Commun	Biochemical and Biophysical Research Communications
Biochemistry	Biochemistry
Biol Psychiatry	Biological Psychiatry
Biorheology	Biorheology
Blood	Blood
Blood Press Monit	Blood Pressure Monitoring
Brain Res	Brain Research

### 掲載雑誌略名一覧表

略 名	雜 誌 名
C)	
Cancer Sci	Cancer Science
Cardiovasc Drugs Ther	Cardiovascular Drugs and Therapy
Cardiovasc Pathol	Cardiovascular Pathology
Cardiovasc Res	Cardiovascular Research
Cell Transplant	Cell Transplantation
Cerebrovasc Dis	Cerebrovascular Diseases
Circ J	Circulation Journal
Circ Res	Circulation Research
Circulation	Circulation
Clin Chem	Clinical Chemistry
Clin Exp Pharmacol Physiol	Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology
Clin Hemorheol Microcirc	Clinical Hemorheology and Microcirculation
Clin Neurophysiol	Clinical Neurophysiology
Clin Pharmacol Ther	Clinical Pharmacology and Therapeutics
Crit Care Med	Critical Care Medicine
D)	
Diabetes	Diabetes
Drug Metab Dispos	Drug Metabolism and Disposition
Drug Metab Pharmacokinet	Drug Metabolism and Pharmacokinetics

### 掲載雑誌略名一覧表

略 名	雜 誌 名
E )	
Encyclopedia of Endocrine Diseases	Encyclopedia of Endocrine Diseases
Endocr J	Endocrine Journal
Endocrinology	Endocrinology
Epilepsia	Epilepsia
Epilepsy Res	Epilepsy Research
Eur Heart J	European Heart Journal
Eur J Appl Physiol	European Journal of Applied Physiology
Eur J Cardiothorac Surg	European Journal of Cardio-Thoracic Surgery
Eur J Cell Biol	European Journal of Cell Biology
Eur J Endocrinol	European Journal of Endocrinology
Eur J Nucl Med Mol Imaging	European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
Eur J Pain	European Journal of Pain
Eur J Pharmacol	European Journal of Pharmacology
Eur Surg Res	European Surgical Research
Evid Based Cardiovasc Med	Evidence-Based Cardiovasc Med
Exp Clin Endocrinol Diabetes	Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes
F )	
FEBS Lett	FEBS Letters
FEMS Microbiol Lett	FEMS Microbiology Letters
Fetal Diagn Ther	Fetal Diagnosis and Therapy

### 掲載雑誌略名一覧表

略 名	雜 誌 名
Front Biosci	Frontiers in Bioscience
G )	
Gen Comp Endocrinol	General and Comparative Endocrinology
Gene	Gene
Gut	Gut
H )	
Heart	Heart
Heart Rhythm	Heart Rhythm
Hematology	Hematology
Hepatogastroenterology	Hepato-Gastroenterology
Hum Mutat	Human Mutation
Hypertens Res	Hypertension Research
Hypertension	Hypertension
I )	
IEEE Trans Nucl Sci	IEEE Transactions on Nuclear Science
Infect Immun	Infection and Immunity
Int Congr Ser	International Congress Series
Int J Artif Organs	The International Journal of Artificial Organs
Int J Cardiol	International Journal of Cardiology
Interact Cardiovasc Thorac Surg	Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery

## 掲載雑誌略名一覧表

略 名	雜 誌 名
Int J Androl	International Journal of Androlory
J )	
J Am Coll Cardiol	Journal of The American College of Cardiology
J Anesth	Journal of Anesthesia
J Anim Sci.	Journal of Animal Science
J Appl Physiol	Journal of Applied Physiology
J Artif Organs	Journal of Artificial Organs
J Biochem (Tokyo)	Journal of Biochemistry
J Biol Chem	The Journal of Biological Chemistry
J Card Fail	Journal of Cardiac Failure
J Cardiol	Journal of Cardiology
J Cardiothorac Surg	Journal of Cardiothoracic Surgery [Electronic Resource]
J Cardiovasc Electrophysiol	Journal of Cardiovascular Electrophysiology
J Cardiovasc Pharmacol	Journal of Cardiovascular Pharmacology
J Cell Biol	The Journal of Cell Biology
J Clin Invest	The Journal of Clinical Investigation
J Clin Pharm Ther	Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics
J Clin Ultrasound	Journal of Clinical Ultrasound
J Electron Spectroscopy and Related Phenomena	Journal of Electron Spectroscopy and Related Phenomena
J Heart Lung Transplant	The Journal of Heart and Lung Transplantation
J Heart Valve Dis	The Journal of Heart Valve Disease

## 掲載雑誌略名一覧表

略 名	雜 誌 名
J Hum Genet	Journal of Human Genetics
J Hum Hypertens	Journal of Human Hypertension
J Hypertens	Journal of Hypertension
J Mater Sci Mater Med	Journal of Materials Science. Materials in Medicine
J Med Genet	Journal of Medical Genetics
J Mol Cell Cardiol	Journal of Molecular and Cellular Cardiology
J Neurosci	The Journal of Neuroscience
J Neuroendocrinol	Journal of Neuroendocrinology
J Neurol Neurosurg Psychiatr	Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry
J Neurol Sci	Journal of the Neurological Sciences
J Neurosurg	Journal of Neurosurgery
J Neurosurg Anesthesiol	Journal of Neurosurgical Anesthesiology
J Nucl Med	Journal of Nuclear Medicine
J Med Ultrasound	Journal of Medical Ultrasound
J Pharmacol Exp Ther	The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics
J Stroke Cerebrovasc Dis	Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases
J Thorac Cardiovasc Surg	The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery
J Thromb Haemost	Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH
J Anal Bio-Sci	Journal of Analytical Bio-Science
Jpn Heart J	Japanese Heart Journal
Jpn J Appl Phys	Japanese Journal of Applied Physics

## 掲載雑誌略名一覧表

略 名	雜 誌 名
Jpn J Med Phys	Japanese Journal of Medical Physics
Jpn J Ophthalmol	Japanese Journal of Ophthalmology
Jpn J Physiol	Japanese Journal of Physiology
Jpn J Thorac Cardiovasc Surg	The Japanese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery
JSME International Journal	JSME International Journal
K)	
Kaku Igaku	Kaku Igaku
Kidney Int	Kidney International
M)	
Mater Sci	Material Science
Mater Sci Eng C	Materials Science & Engineering. C
Med Biol Eng Comput	Medical & Biological Engineering & Computing
Med Phys	Medical Physics
Metabolism	Metabolism
Mol Cell Biochem	Molecular and Cellular Biochemistry
Mol Cell Biol	Molecular and Cellular Biology
N)	
Nat Genet	Nature Genetics
Nat Med	Nature Medicine
Neurochem Int	Neurochemistry International

### 掲載雑誌略名一覧表

略 名	雜 誌 名
Neuroimage	Neuroimage
Neurol Med Chir (Tokyo)	Neurologia Medico-Chirurgica
Neurosci Lett	Neuroscience Letters
Neurosci Res	Neuroscience Research
Neurosurgery	Neurosurgery
Nucl Med Commun	Nuclear Medicine Communications
Nucleic Acids Res	Nucleic Acids Research
O)	
Osteoarthritis Cartilage	Osteoarthritis and Cartilage
P)	
Pacing Clin Electrophysiol	Pacing and Clinical Electrophysiology : PACE
Pediatr Cardiol	Pediatric Cardiology
Pediatr Int	Pediatrics International
Pediatr Surg Int	Pediatric Surgery International
Peptides	Peptides
Phys Med Biol	Physics in Medicine and Biology
Prog Pediatr Cardiol	Progress in Pediatric Cardiology
R)	
Radiat Med	Radiation Medicine
Rapid Commun Mass Spectrom	Rapid Communications in Mass Spectrometry

### 掲載雑誌略名一覧表

略 名	雜 誌 名
Regul Pept	Regulatory Peptides
S )	
Scand J Gastroenterol	Scandinavian Journal of Gastroenterology
Semin Hematol	Seminars in Hematology
Soc Neurosci	Society for Neuroscience
SPIE	The International Society for Optical Engineering
SPring-8 Research Frontiers	SPring-8 Research Frontiers
Stroke	Stroke
T )	
Thromb Haemost	Thrombosis and Haemostasis
Transfusion	Transfusion
Transplant Proc	Transplantation Proceedings
Transplantation	Transplantation
V )	
Vox Sang	Vox Sanguinis
Z )	
Zoolog Sci	Zoological Science