

目 次

序

病 院

内科心臓血管部門 (不整脈)	1
(肺血管疾患、慢性心不全)	8
(虚血・血管グループ)	21
(心臓血管内科D)	26
(心臓リハビリテーション)	30
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)	33
(脳血管内科B、S C U)	41
内科高血圧腎臓部門	46
内科動脈硬化・代謝部門	53
外科心臓血管部門	57
外科脳血管部門	73
麻 酔 科	77
小 児 科	80
周 産 期 科	84
放射線診療部	88
予防検診部	96
検 査 部 門	102
病 理 部 門	109
薬 剤 部	112
看 護 部	114
臨床研究開発部	118

研究所

病 因 部	121
生 化 学 部	129
心臓生理部	138
脈管生理部	146
循環分子生理部	151
疫 学 部	154
薬 理 部	157
循環器形態部	160
バイオサイエンス部	163
共通実験室	168
実験動物管理室	169
研究機器管理室	170

(先進医工学センター)

循環動態機能部	172
人工臓器部	179
再生医療部	182
生体工学部	190
放射線医学部	197
先進治療機器開発室	206
先進診断機器開発室	207
研究評価室	210

業績年報掲載基準	213
掲載雑誌略名一覧表	214

序

国立循環器病センター業績年報第 26 号をお届けいたします。この業績集は、2005 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、1977 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あります。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、2005 年 10 月に開設した「臨床研究センター」では、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に貢献しています。

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。2004 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、人工臓器及び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、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 12 月末現在で 251 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。また、昨年 6 月には「SPECT 機能画像解析パッケージ」の開発で産学官連携功労者に贈られる科学技術政策担当大臣賞を受賞しました。本賞の受賞により内閣府等が主催する産学官連携功労者表彰の受賞は 3 年連続となりました。

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。

2007 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)

(研究活動の概要)

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

まず、不整脈疾患については、これまで頻脈性・致死性不整脈の病態及び機序の解明、並びに治療法の開発を臨床研究のテーマとし、WPW症候群、心室頻拍、QT延長症候群等において先駆的な研究の報告を行ってきた。近年では不整脈治療の主力が薬物療法から、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。また両室ペースメーカを用いた心室再同期療法(CRT)が重症心不全の治療に用いられるようになり、慢性心不全症例の管理が重要な研究課題となっている。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。今年度は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例、低心機能例に対し、103例にICDを、217例にペースメーカを、14例にCRTを植込んだ。さらに来年度からは、除細動機能を有する両室ペースメーカ(CRT-D)が保険償還される予定であり、心不全グループと協力して難治性心不全・不整脈の治療・管理にさらに積極的に取り組む予定である。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, Noda T, Miyoshi S, Ding WG, Zankov FP, Toyoda F, Matsuura H, Horie M, Sunagawa K: Cellular and ionic mechanism for drug-induced long QT syndrome and effectiveness of verapamil. *J Am Coll Cardiol*, 45: 300-307, 2005.
- 2) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Riera ARP, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A: Brugada syndrome - report of the second consensus conference. *Heart Rhythm*, 2: 429-440, 2005.
- 3) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Riera ARP, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A: Brugada syndrome: Report of the second consensus conference. *Circulation*, 111: 659-670, 2005.
- 4) Maekawa K, Saito Y, Ozawa S, Adachi-Akahane S, Kawammoto M, Komamura K, Shimizu W, Ueno K, Kamakura S, Kamatani N, Kitakaze M and Sawada J: Genetic polymorphisms and haplotypes of the human cardiac sodium channel α subunit gene (SCN5A) in japanese and their association with arrhythmia. *Ann Hum Genet*, 69: 413-428, 2005.
- 5) Noda T, Shimizu W, Suyama K, Tobiume T, Satomi K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Coexistence of the permanent form of junctional reciprocating tachycardia and atrial tachycardia. *Circ J*, 69: 1003-1006, 2005.
- 6) Noda T, Shimizu W, Taguchi A, Aiba T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Malignant entity of idiopathic ventricular fibrillation and polymorphic ventricular tachycardia initiated by premature extrasystoles originating from the right ventricular outflow tract. *J Am Coll Cardiol*, 46: 1288-1294, 2005.
- 7) Otomo K, Nakagawa E, Satomi K, shimizu W, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Assessment of ability of activation mapping by duodecapolar catheter to diagnose complete isthmus block utilizing electroanatomical mapping system. *J Interv Card Electrophysiol*, 14: 183-192, 2005.
- 8) Saeki M, Saito Y, Jinno H, Sai K, Hachisuka A, Kaniwa N, Ozawa S, Kawamoto M, Kamatani N, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Komamura K, Kotake T, Morishita H, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Sawada J: Genetic variations and haplotypes of UGT1A4 in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet*, 20:

144-151, 2005.

- 9) Satomi K, Shimizu W, Takaki H, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Response of beat-by-beat QT variability to sympathetic stimulation in the LQT1 form of congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*, 2: 149-154, 2005.
- 10) Satomi K, Shimizu W: Implications and problems of the sudden cardiac death in heart failure trial. *Future Cardiology*, 1: 599-603, 2005.
- 11) Shimizu W, Aiba T, Kamakura S: Genotype-phenotype correlations in Brugada syndrome. *J. Electrocardiol*, 38: 74, 2005.
- 12) Shimizu W, Aiba T, Kamakura S: Mechanisms of disease: current understanding and future challenges in Brugada syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2: 408-414, 2005.
- 13) Shimizu W: Acquired forms of the Brugada syndrome. *J. Electrocardiol*, 38: 22-25, 2005.
- 14) Shimizu W: The Brugada syndrome -An update-. *Intern Med*, 44: 1224-1231, 2005.
- 15) Shimizu W: The long QT syndrome: Therapeutic implications of a genetic diagnosis. *Cardiovasc Res*, 67: 347-356, 2005.
- 16) Shimizu W, Aiba T, Antzelevitch C: Specific therapy based on the genotype and cellular mechanism in inherited cardiac arrhythmias Long QT syndrome and Brugada syndrome. *Curr Pharm Des*, 11: 1561-1572, 2005.
- 17) Soyama A, Saito Y, Hanioka N, Maekawa K, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Ueno K, Goto Y, Kimura H, Katoh M, Sugai K, Saitoh O, Kawai M, Ohnuma T, Ohtsuki T, Suzuki C, Minami N, Kamatani N, Ozawa S, Sawada J: Single nucleotide polymorphisms and haplotypes of CYP1A2 in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet*, 20: 24-33, 2005.
- 18) 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-H1185, 2005.
- 19) Yagi S, Tsuda E, Shimizu W, Kurita T, Seguchi O, Nonogi H, Kamakura S: Two adults requiring implantable defibrillators because of ventricular tachycardia and left

ventricular dysfunction caused by presumed Kawasaki disease. *Circ J*, 69: 870-874, 2005.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 鎌倉史郎, 里見和浩, 須山和弘, 清水渉, 栗田隆志, 相原直彦: 長期治療におけるソタロールとアミオダロンの使い分け. *心電図*, 25: 56-64, 2005.

【総説】

- 1) 相原直彦: Brugada 症候群の臨床像と鑑別診断. *カレントセラピー*, 23: 48-52, 2005.
- 2) 相原直彦: わかりつつある Brugada 症候群. *内科*, 95: 529-535, 2005.
- 3) 相庭武司, 清水渉: 危険性の高い不整脈とは. *Medicina*, 42: 558-562, 2005.
- 4) 栗田隆志: 植込み型除細動器 (ICD) の適応と実際. *臨床医*, 31: 214-220, 2005.
- 5) 栗田隆志: 心臓突然死の病態からみた予知・予防. *心臓*, 37: 4-13, 2005.
- 6) 栗田隆志: 致死的心室性不整脈に対する治療. *Heart View*, 9: 1431-1437, 2005.
- 7) 栗田隆志: 突然死の一次予防. *呼吸と循環*, 53: 401-409, 2005.
- 8) 栗田隆志: 非薬物治療における電気生理検査 植込み型除細動器と電気生理検査. *Heart View*, 9: 196-201, 2005.
- 9) 栗田隆志: 不整脈に対する治療薬の使い方 突然死高リスク例の同定と治療戦略 薬物治療とその限界. *Medical Practice*, 22: 987-995, 2005.
- 10) 里見和浩, 鎌倉史郎: 続発性心筋症 (サルコイドーシスなど). *Heart View*, 9: 160-165, 2005.
- 11) 里見和浩, 栗田隆志, 清水渉, 須山和弘, 相原直彦, 鎌倉史郎: アミオダロンと他療法との併用 Electrical storm に対するアミオダロンと III 群抗不整脈薬の併用. *Progress in Medicine 臨増 第 9 回アミオダロン研究会講演集*, 25: 1571-1576, 2005.
- 12) 清水渉: 遺伝性 QT 延長症候群 遺伝子型と表現型の関連. 別冊・医学のあゆみ

イオンチャンネル最前線 update, 277-283, 2005.

- 13) 清水渉, 相庭武司, 鎌倉史郎: ST-T 波と心室性不整脈. 心臓, 37: 523-529, 2005.
- 14) 清水渉, 相庭武司: 心室性頻脈性不整脈の再発予防. MEDICAL DIGEST, 54: 47-56, 2005.
- 15) 清水渉: 遺伝子情報に基づいた不整脈治療. 循環器病研究の進歩, 26: 71-81, 2005.
- 16) 清水渉: 遺伝子多型と不整脈. 最新医学, 60: 2280-2285, 2005.
- 17) 清水渉: 遺伝性致死性不整脈. 進歩する心臓研究, 25: 11-18, 2005.
- 18) 清水渉: 臨床研究の進歩 先天性 QT 延長症候群の遺伝子型と表現型. カレントセラピー, 23: 53-57, 2005.
- 19) 清水渉: 不整脈の背景 —イオンチャンネル病と不整脈—. Heart View, 9: 19-25, 2005.
- 20) 永井啓行, 鎌倉史郎: 危険な不整脈の見分け方. Heart View, 9: 1343-1347, 2005.
- 21) 野田崇, 栗田隆志: 心電図波形とカテーテルアブレーションへの向き不向き. Mebio, 22: 30-43, 2005.
- 22) 野田崇, 清水渉: 急性期を乗り切ったら 知っておくべきこと 3. QT 延長症候群 その病態と突然死予防. 臨床医, 31: 183-186, 2005.

【著書】

- 1) 相原直彦: 心不全と心室性不整脈. 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC 28 期外収縮・発作性頻拍, 井上博 編集, 最新医学社: 215-221, 2005.
- 2) 相原直彦: 突然死と関連する心電図異常. 新 目でみる循環器病シリーズ 1 心電図, 村川裕二編集, MEDICAL VIEW: 120-129, 2005.
- 3) 相原直彦: 不整脈の緊急治療. 見て慣れて覚える心電図ガイド, 北風政史 編集, 医学芸術社: 60-64, 2005.
- 4) 相原直彦: 心不全と心室性不整脈. 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC

- 28 期外収縮・発作性頻脈, 井上博 編集, 最新医学社: 215-221, 2005.
- 5) 相庭武司, 清水渉: ジギタリス中毒. 内科疾患診療マニュアル, 富野康日己, 中外医学社: 166-169, 2005.
 - 6) 相庭武司, 清水渉: 緊急対応が必要な危険な不整脈. 見て慣れて覚える心電図ガイド, 北風政史 編集, 医学芸術社: 36-47, 2005.
 - 7) 相庭武司, 清水渉: 肥大型心筋症と不整脈. 心不全と不整脈ー慢性心不全の生命予後改善の為に, 笠貫宏, 松崎益徳, 南江堂: 91, 96, 2005.
 - 8) 鎌倉史郎, 里見和浩, 須山和弘, 清水渉, 栗田隆志, 相原直彦: 長期治療におけるソタロールとアミオダロン使い分け. 循環器薬物治療実践シリーズIV, 新III群抗不整脈薬ソタロールとニフェカラントをどう使うか, 中谷晴昭, 三田村秀雄, 有田真, ライフメディコム: 43-53, 2005.
 - 9) 鎌倉史郎: Brugada 症候群の予後ーわが国の登録調査より. 不整脈2005, メディカルレビュー社: 166-176, 2005.
 - 10) 鎌倉史郎: QT 延長症候群・CPVT. 新目で見える循環器病シリーズ 19 心臓ペースメーカー・植込み型除細動器, 相澤義房, メジカルレビュー: 250-256, 2005.
 - 11) 鎌倉史郎: なぜ心電図検査が必要か. 見て慣れて覚える心電図ガイド, 北風政史編集, 医学芸術社: 8-11, 2005.
 - 12) 鎌倉史郎: 診断・検査の進め方. 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC 28 期外収縮・発作性頻拍, 井上博 編集, 最新医学社: 51-58, 2005.
 - 13) 栗田隆志: 緊急性のない不整脈の診断と対処. 見て慣れて覚える心電図ガイド, 北風政史 編集, 医学芸術社: 48-59, 2005.
 - 14) 栗田隆志: 植込み型除細動器(ICD)の適応診断と効果. 心不全と不整脈 慢性心不全の生命予後改善のために, 笠貫宏, 松崎益徳 編集, 南江堂: 185-192, 2005.
 - 15) 栗田隆志: 心筋梗塞後の心室頻拍・心室細動に対するカテーテルアブレーションの将来. Annual Review 循環器 2005, 矢崎義雄, 山口徹, 高本真一, 中沢誠(編), 中外医学社: 205-210, 2005.
 - 16) 栗田隆志: 心筋梗塞後の心室頻拍/心室細動に対するカテーテルアブレーション

ヨンの将来. Annual Review 循環器 2005, 中外医学社: 205-210, 2005.

- 17) 里見和浩, 栗田隆志, 庭屋和夫: ICD 植込みの実際. 新目で見える循環器病シリーズ 19 心臓ペースメーカー・植込み型除細動器, 相澤義房, メジカルレビュー: 188-202, 2005.
- 18) 清水渉: QT 延長症候群. 内科疾患診療マニュアル, 富野康日己, 中外医学社: 163-165, 2005.
- 19) 清水渉: QT 延長症候群. 目で見える循環器病シリーズ 7 不整脈, 小川聡, MEDICAL VIEW: 335-344, 2005.
- 20) 清水渉: QT 延長症候群. 最新医学別冊 新しい診断と治療の A B C 28 期外収縮・発作性頻拍, 井上博 編集: 199-206, 2005.
- 21) 清水渉: 薬物と心電図異常. 新 目でみる循環器病シリーズ 心電図, 村川裕二編集, メジカルビュー社: 84-95, 2005.
- 22) 清水渉: QT 延長症候群. 最新医学別冊 新しい診断と治療の A B C 28 期外収縮・発作性頻脈, 井上博 編集, 最新医学社: 199-206, 2005.
- 23) 須山和弘: 見分けにくい心電図. 見て慣れて覚える心電図ガイド, 北風政史 編集, 医学芸術社: 176-193, 2005.
- 24) 横川美樹, 栗田隆志, 鎌倉史郎: 植込み型除細動器 (ICD) ・自動体外式除細動器 (AED). 目で見える循環器病シリーズ 7 不整脈, 小川聡, メジカルビュー社: 185-194, 2005.

内科心臓血管部門

(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. 肺血管疾患

従来より右心不全を主徴とする原発性肺高血圧法 (PPH) や慢性肺血栓塞栓症/肺高血圧型 (CTEPH), Eisenmenger症候群などの難治性肺高血圧症に対して、その病態評価と治療法の確立を目指し活動を行ってきた。ただ2005年はグループスタッフ数が2名となり、臨床の水準を保つことに集中し、研究面で成果の出せない一年となったことは否定できない。

臨床の面では、従来PPHに対する内科的治療はprostacyclin持続静注法が主であったが、2005年4月に新たにEndothelin受容体拮抗薬のBosentanがPPHの治療薬として承認された。そこで我々は積極的にBosentanをPPH、及びこの類縁疾患であるPAH (肺動脈性肺高血圧症) に投与し、現在良い成績が得られつつある。今年度は上記の理由で、結果を論文にすることは出来なかったが、2006年には良い成績が得られるよう努力したい。

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が、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る。肺動脈血栓内膜摘除術に関しては、内科・心臓外科の良好な連携により術後の病状改善は著明である。

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。このため私どものグループでは成人先天性心疾患例も積極的に関与し、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。

2. 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やカテコラミン使用中の症例が入院中であり、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 β 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日常的に行われるようになった。

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、年間の心臓超音波検査施行例も20,000例を越え国内外において指導的立場にある。また、新しい心臓超音波検査手法である三次元エコーやストレインなどを推進するとともに、有田町での検診において600例の検査を行い3例(0.5%)に未治療の重篤な心疾患を見つけている。

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。実際にかかる解析から α グルコシダーゼ阻害薬やヒスタミンH2レセプター拮抗薬といった心不全とは無関係であると考えられてきた薬剤が、心不全を改善することを見出し、英文雑誌に投稿している。

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や新規カテゴリーの強心薬「貼付剤型強心薬」の開発など、現在心不全診断・治療へのトランスレーションに向けて実際に動き出している。

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。

（2005年の主な研究成果）

- 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。肺血管疾患についてこれまで研究所バイオサイエンス部と共同してPPHの原因遺伝子と考えられるBMPR2遺伝子変異の解析を行い、2005年にはその結果を発表できた（Morisaki H, Nakanishi N, Kyotani S, et al: Hum Mutat, 23: 632, 2004）。現在はさらに症例の蓄積を行い新たな知見が集積しつつあり、この一部を2006年の米国胸部疾患学会（ATS）で発表した。
- 慢性心不全についても英文論文の発表を行っている。まず、検査法の主体である心エコーの分野では、組織ドプラ法を用いた研究等を行いその成果を国内外の学

会で発表し、うち幾つかは英文誌に掲載または掲載予定である。また2005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 β 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 α 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し得ること（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。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予定症例数の1200例を超えるエントリーを得た。現在収集されたデータの解析中であり、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年に論文化されたのに続き、かかる手法による成果であるヒスタミンH2レセプター遮断薬が心不全症例においてBNPおよびNYHA心機能分類を改善させることを臨床的に確認し論文化している。

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

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Abe H, Nakatani S, Kanzaki H, Hasegawa T, Miyatake K: The structural and dynamic recognition of discrete subaortic stenosis by real-time three-dimensional transthoracic echocardiography. *J Echocardiogr*, 3: 48-49, 2005.
- 2) Asanuma H, Minamino T, Sanada S, Ogita H, Kim J, Fujita M, Hirata A, Tsukamoto O, Ogai A, Node K, Tomoike H, Kitakaze M: A calcium channel blocker amlodipine increases coronary blood flow via both adenosine- and NO-dependent mechanisms in ischemic hearts. *J Mol Cell Cardiol*, 39: 605-614, 2005.
- 3) Bando K, Kasegawa H, Okada Y, Kobayashi J, Kada A, Shimokawa T, Nasu M, Nakatani S, Niwaya K, Tagusari O, Nakajima H, Hirata M, Yagihara T, Kitamura S: Impact of preoperative and postoperative atrial fibrillation on outcome after mitral valvuloplasty for nonischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 129: 1032-1040, 2005.
- 4) Chiu CZ, Nakatani S, Zhang G, Tachibana T, Ohmori F, Yamagishi M, Kitakaze M, Tomoike H, Miyatake K: Prevention of left ventricular remodeling by long-term corticosteroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol*, 95: 143-146, 2005.
- 5) Fujii H, Takiuchi S, Kamide K, Horio T, Niizuma S, Tanaka N, Hashimoto S, Nakatani S, Fukagawa M, Kawano Y: Clinical implications of assessing coronary flow velocity reserve and plasma endothelin-1 in hypertensive patients. *Hypertens Res*, 28 : 911-916, 2005.
- 6) Fujita M, Minamino T, Asanuma H, Sanada S, Hirata A, Wakeno M, Myoishi M, Okuda H, Ogai A, Okada K, Tsukamoto O, Koyama H, Hori M, Kitakaze M. Aldosterone nongenomically worsens ischemia via PKC-dependent pathways in hypoperfused canine hearts. *Hypertension*, 46(1): 113-117, 2005.
- 7) Fukumoto K, Kobayashi T, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Ueno K. Stereoselective effect of amiodarone on the pharmacokinetics of racemic carvedilol. *Drug Metab Pharmacokinet*, 20: 423-427, 2005.
- 8) Hasuda T, Okano Y, Yoshioka T, Nakanishi N, Shimizu M: Pulmonary pressure-flow relation as a determinant factor of exercise capacity and symptoms in patients with regurgitant valvular heart disease. *Int J Cardiol*, 99: 403-407, 2005.
- 9) Hirata A, Minamino T, Asanuma H, Sanada S, Fujita M, Tsukamoto O, Wakeno M,

- Myoishi M, Okada K, Koyama H, Komamura K, Takashima S, Shinozaki Y, Mori H, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M: Erythropoietin just before reperfusion reduces lethal arrhythmia and infarct size via phosphatidylinositol-3 kinase-dependent pathway in canine hearts. *Cardiovasc Drugs Ther*, 19: 33-40, 2005.
- 10) Iida O, Nanto S, Uematsu M, Morozumi T, Kotani J, Awata A, Onishi T, Ito N, Oshima F, Minamiguchi H, Kitakaze M, Nagata S. Cilostazol reduces target lesion revascularization after percutaneous transluminal angioplasty in the femoropopliteal artery. *Circ J*, 69: 1256-1259, 2005.
- 11) Ikeda S, Kurose K, Jinno H, Sai K, Ozawa S, Hasegawa R, Komamura K, Kotake T, Morishita H, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Tamura T, Yamamoto N, Kunitoh H, Yamada Y, Ohe Y, Shimada Y, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Saito Y, Sawada J: Functional analysis of four natural occurring variants of human constitutive androstane receptor (CAR). *Mol Genet Metab*, 86: 314-319, 2005.
- 12) Iwahashi N, Nakatani S, Kakuchi H, Yamagishi M, Fukuchi K, Ishida Y, Hirooka K, Koretsune Y, Ueta C, Shirasaka T, Kitakaze M: Cardiac tumor as an initial manifestation of acquired immunodeficiency syndrome (case report), *Circ J*, 69: 243-245, 2005.
- 13) Izawa H, Murohara T, Nagata K, Isobe S, Asano H, Amano T, Ichihara S, Kato T, Ohshima S, Murase Y, Iino S, Obata K, Noda A, Okumura K, Yokota M: Mineralocorticoid receptor antagonism ameliorates left ventricular diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a pilot study. *Circulation*, 112: 2940-2945, 2005.
- 14) Kashima A, Funahashi M, Fukumoto K, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Ueno K: Pharmacokinetic characteristics of amiodarone in long-term oral therapy in Japanese Population. *Biol Pharm Bull*, 28: 1934-1938, 2005.
- 15) Kataoka M, Nagaya N, Satoh T, Itoh T, Murakami S, Iwase T, Miyahara Y, Kyotani S, Sakai Y, Kangawa K, Ogawa S: A long-acting prostacyclin agonist with thromboxane inhibitory activity for pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 172: 1575-1580, 2005.
- 16) Kato M, Ogura K, Miake J, Sasaki N, Taniguchi S, Igawa O, Yoshida A, Hoshikawa Y, Murata M, Nanba E, Kurata Y, Kawata Y, Ninomiya H, Morisaki T, Kitakaze M, Hisatome I. Evidence for the Proteasomal degradation to Kv1.5 channel protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 337: 343-348, 2005.

- 17) Li Y, Minamino T, Tsukamoto O, Yujiri T, Shintani Y, Okada K, Nagamachi Y, Fujita M, Hirata A, Sanada S, Asanuma H, Takashima S, Horii M, Johnson GL, Kitakaze M: Ablation of MEK Kinase1 suppresses intimal hyperplasia by impairing smooth muscle cell migration and uPA expression in a mouse blood flow cessation model. *Circulation*, 111: 1672-1678, 2005.
- 18) Liao Y, Ogai A, Takashima S, Asakura M, Li Y, Asano Y, Shintani Y, Minamino T, Asanuma H, Kim J, Kitamura S, Tomoike H, Horii M, Kitakaze M: Benidipine, a long-acting calcium channel blocker, attenuates cardiac remodeling of pressure-overloaded mice. *Cardiovasc Res*, 65: 879-888, 2005.
- 19) Liao Y, Asakura M, Ogai A, Takashima S, Asano Y, Shintani Y, Minamino T, Asanuma H, Kim J, Kitamura S, Tomoike H, Horii M, Kitakaze M: Amlodipine ameliorates myocardial hypertrophy by inhibiting of EGFR phosphorylation. *Biochem Biophys Res Commun*, 327: 1083-1087, 2005.
- 20) Liao Y, Takashima S, Maeda N, Ouchi N, Komamura K, Shimomura I, Horii M, Matsuzawa Y, Funahashi T, Kitakaze M: Exacerbation of heart failure in adiponectin-deficient mice due to impaired regulation of AMPK and glucose metabolism. *Cardiovasc Res*, 67: 705-713, 2005.
- 21) Maekawa K, Saito Y, Ozawa S, Adachi-Akahane S, Kawamoto M, Komamura K, Shimizu W, Ueno K, Kamakura S, Kamatani N, Kitakaze M, Sawada J: Genetic polymorphisms and haplotypes of the human cardiac sodium channel alpha subunit gene (SCN5A) in Japanese and their association with arrhythmia. *Ann Hum Genet*, 69: 413-428, 2005.
- 22) Masaki M, Izumi M, Oshima Y, Kimura R, Sugiyama S, Nakaoka Y, Kuroda T, Terai K, Kitakaze M, Yamauchi-Takahara K, Kawase I, Hirota H: Smad1 protects cardiomyocytes from ischemia-reperfusion injury. *Circulation*, 111: 2752-2759, 2005.
- 23) Miki K, Maekura R, Hiraga T, Hirotani A, Hashimoto H, Kitada S, Miki M, Yoshimura K, Naka N, Motone M, Fujikawa T, Takashima S, Kitazume R, Kanzaki H, Nakatani S, Watanuki H, Tagusari O, Kobayashi J, Ito M: Infective tricuspid valve endocarditis with pulmonary emboli caused by campylobacter fetus after tooth extraction. *Intern Med*, 44: 1055-1059, 2005.
- 24) Miyamoto K, Nakatani S, Kanzaki H, Tagusari O, Kobayashi J: Detection of discrete subaortic stenosis by 3-dimensional transesophageal echocardiography. *Echocardiography*, 22: 783-784, 2005.

- 25) Nakamura M, Nakanishi N, Yamada N, Sakuma M, Miyahara Y, Okada O, Tanabe N, Kuriyama T, Kunieda T, Shirato K, Sugimoto T, Nakano T: Effectiveness and safety of the thrombolytic therapy for acute pulmonary thromboembolism: results of a multicenter registry in the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. *Int J Cardiol*, 99: 83-89, 2005.
- 26) Ohshima S, Isobe S, Izawa H, Nanasato M, Ando A, Yamada A, Yamada K, Kato TS, Obata K, Noda A, Nishizawa T, Kato K, Nagata K, Okumura K, Murohara T, Yokota M: Cardiac sympathetic dysfunction correlates with abnormal myocardial contractile reserve in dilated cardiomyopathy patients. *J Am Coll Cardiol*, 46: 2061-2068, 2005.
- 27) Saeki M, Saito Y, Jinno H, Sai K, Kaniwa N, Ozawa S, Komamura K, Kotake T, Morishita H, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Shirao K, Minami H, Ohtsu S, Yoshida T, Saijo N, Kamatani N, Sawada J: Genetic polymorphisms of UGT1A6 in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet*, 20: 85-90, 2005.
- 28) Saeki M, Saito Y, Jinno H, Sai K, Hachisuka A, Kaniwa N, Ozawa S, Kawamoto M, Kamatani N, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Komamura K, Kotake T, Morishita H, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Sawada J: Genetic variations and haplotypes of UGT1A4 in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet*, 20: 144-151, 2005.
- 29) Sakuma M, Nakamura M, Nakanishi N, Miyahara Y, Tanabe N, Yamada N, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T, Shirato K: Clinical characteristics, diagnosis and management of patients with pulmonary thromboembolism who are not diagnosed in the acute phase and not classified as chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*, 69: 1009-1015, 2005.
- 30) Satoh T, Kyotani S, Okano Y, Nakanishi N, Kunieda T: Descriptive patterns of severe chronic pulmonary hypertension by chest radiography. *Respir Med*, 99: 329-336, 2005.
- 31) Shigeyama J, Yasumura Y, Sakamoto A, Ishida Y, Fukutomi T, Itoh M, Miyatake K, Kitakaze M: Increased gene expression of collagen type I and III is inhibited by β -receptor blockade in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 26: 2698-2705, 2005.
- 32) Soyama A, Saito Y, Hanioka N, Maekawa K, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Ueno K, Goto Y, Kimura H, Katoh M, Sugai K, Saitoh O, Kawai M, Ohnuma T, Ohtsuki T, Suzuki C, Minami N, Kamatani N, Ozawa S, Sawada J: Single nucleotide polymorphisms and haplotypes of CYP1A2 in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet*, 20: 24-33, 2005.

- 33) Tanaka H, Miake J, Notsu T, Sonyama K, Sasaki N, Iisuka K, Kato M, Taniguchi S, Igawa O, Yoshida A, Shigemasa C, Hoshikawa Y, Kurata Y, Kuniyasu A, Nakayama H, Inagaki N, Nanba E, Shiota G, Morisaki T, Ninomiya H, Kitakaze M, Hisatome I: Proteasomal degradation of Kir6.2 channel proteins and its inhibition by a Na⁺ channel blocker aprindine. *Biochem Biophys Res Commun*, 331: 1001-1006, 2005.
- 34) Tsukamoto O, Asanuma H, Kim J, Minamino T, Takashima S, Ogai A, Hirata A, Fujita M, Shinozaki Y, Mori H, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M: A Role of opening of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels in the infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning via activation of protein kinase C in the canine heart. *Biochem Biophys Res Commun*, 338: 1460-1466, 2005.
- 35) Yamamoto H, Nakatani S, Hashimura K: Images in Cardiology: Löffler's endomyocarditis. *Heart*, 91: 135, 2005.
- 36) Yamamoto H, Nakatani S, Niwaya K, Ohnishi T, Uematsu M, Kitakaze M: Giant blood cyst of the mitral valve. Echocardiographic and intraoperative images. *Circulation*, 112: e341, 2005.

【著書】

- 1) Nakatani S, Kakuchi H: Portable echo in the emergency setting. *Emergency Echocardiography* (Ed by Neskovic AN, Flachskampf FA, Picard MH), Taylor & Francis Books Ltd: 49-54, 2005.
- 2) Nakatani S: Cardiac sources of embolism. *Emergency Echocardiography* (Ed by Neskovic AN, Flachskampf FA, Picard MH), Taylor & Francis Books Ltd: 55-64, 2005.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 中谷 敏：心原性脳塞栓症の塞栓源の診断—経食道心エコー検査—。 *神経内科*, 63: 232-237, 2005.
- 2) 中谷 敏：組織ドプラ法。 *循環器病研究の進歩*, 26: 24-31, 2005.

【総説】

- 1) 朝倉正紀, 北風政史：冠動脈の炎症とその機序。 *血管医学*, 6: 105-111, 2005.
- 2) 朝倉正紀, 北風政史：心不全における増殖因子HB-EGFの役割。 *Heart View*, 9:

- 201-205, 2005.
- 3) 朝倉正紀, 北風政史: 心不全における遺伝子発現プロファイル. 血管医学, 6: 17-22, 2005.
 - 4) 朝倉正紀, 北風政史: 動脈硬化性疾患の分子疫学の今後の展開. Atherothrombosis, 8: 1-4, 2005.
 - 5) 岡崎英俊, 北風政史: ARB間の違い—ARB 5種類の違い、使い分け—. Heart View, 9: 916-921, 2005.
 - 6) 岡崎英俊, 北風政史: VALUEで明らかになったARBの高血圧患者における心保護作用. 分子心血管病, 6: 287-292, 2005.
 - 7) 神崎秀明: 心不全の原因を探り、治療を考える 心室内伝導障害による心不全に対する再同期療法 (両室ペーシング). 心エコー, 6: 150-157, 2005.
 - 8) 神崎秀明: CRT—エコーからのアプローチ. 心臓, 37: 711-717, 2005.
 - 9) 神崎秀明: 心臓画像の三次元化—その到達点と問題点 3D心エコー法. 呼吸と循環, 53: 1005-1010, 2005.
 - 10) 神崎秀明: 協調運動と非協調運動の考え方. 心エコー, 6: 1130-1136, 2005.
 - 11) 神崎秀明, 中谷 敏: ストレイン・ストレインレートはどのような場合に行うか. 心エコー, 6: 462-472, 2005.
 - 12) 北風政史: 厳格な降圧と血管保護による脳・心血管疾患予防—ニフェジピンの予後改善効果を示したAction試験—. 医薬品情報 2005 保存版, BOX 20-23, 2005.
 - 13) 北風政史: 虚血心筋障害因子・保護因子—そのコンセプトと実際. LiSA: Life Support and Anesthesia, 12: 94-97, 2005.
 - 14) 北風政史: アデノシン—虚血性心疾患治療の新展開. Life Support and Anesthesia, 12: 128-132, 2005.
 - 15) 北風政史: hANP・NOの心血管保護作用—基礎的検討と臨床への展開—. 心臓, 37: 190-193, 2005.
 - 16) 北風政史, 朝倉正紀: 心血管保護から見た高血圧治療. 医学と薬学, 53:

- 697-704, 2005.
- 17) 金 智隆, 北風政史: 糖尿病治療薬と心血管疾患. 呼吸と循環, 53: 253-258, 2005.
 - 18) 金 智隆, 北風政史: 循環器専門医からみた糖尿病管理. Diabetes & Cardiovascular Disease, 1: 53-61, 2005.
 - 19) 京谷晋吾: 肺動脈性肺高血圧症の治療と右心不全. Therapeutic Research, 26: 1655-1659, 2005.
 - 20) 駒村和雄: 心機能低下をきたす病態・基礎疾患 内分泌疾患(甲状腺機能亢進症・末端肥大症). 実験 治療, 678: 96-102, 2005.
 - 21) 駒村和雄: 心筋マーカーの現状と展望. (財)博慈会 老人病研究所紀要, 14: 79-85, 2005.
 - 22) 真田昌爾, 北風政史: Ischemic Preconditioning と虚血耐性. Medicina, 42: 2086-2088, 2005.
 - 23) 瀬口 理, 北風政史: 虚血性心疾患. 臨床医, 31: 326-329, 2005.
 - 24) 瀬口 理, 北風政史: 急性冠症候群の病態. 呼吸と循環, 53: 7-14, 2005.
 - 25) 瀬口 理, 北風政史: 微小血管性狭心症について. クリニシアン, 52: 640-643, 2005.
 - 26) 中谷 敏: 負荷を加えて心不全を診る. 心エコー, 6: 166-172, 2005.
 - 27) 中谷 敏, 宮武邦夫: 感染性心内膜炎の疫学と最近の動向. Heart View, 9: 288-293, 2005.
 - 28) 中谷 敏: ハイリスク群の予防法について. Heart View, 9: 363-368, 2005.
 - 29) 中谷 敏: 弁膜症患者の病態評価と手術適応. 循環器専門医(増刊), 12: 51-57, 2005.
 - 30) 中谷 敏: 心エコーによる心機能評価. 診断と治療(増刊), 93: 211-226, 2005.

- 31) 中谷 敏：臨床医のための超音波診断アトラス 大動脈弁. 総合臨床, 54: 739-747, 2005.
- 32) 中谷 敏：両室ペーシングの適応決定と効果判定における心エコーの役割. 臨床と研究, 82: 1021-1024, 2005.
- 33) 中谷 敏：組織ドプラ法をわかりやすく解説する. Heart View, 9: 944-952, 2005.
- 34) 中西宣文：肺血栓塞栓症の診断と治療、慢性肺血栓塞栓症-疫学と診断. 呼吸器科, 7: 585-593, 2005.
- 35) 二藤部丈司, 中西宣文：緊急心電図診断；どこをどう見るか 救急患者の主訴と心電図診断 呼吸困難を主訴とする症例の心電図診断. 救急医学. 29: 267-271, 2005.
- 36) 古園 勉, 京谷晋吾, 田中順三, 岸田晶夫：ナノセラミック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, 25: 71-78, 2005.
- 37) 明石雅史, 大谷秀雄, 北風政史：Bedside evidence 心臓交感神経機能評価. 循環器科, 57: 539-543, 2005.
- 38) 山家健一, 北風政史, 安成憲一, 森泰清, 中尾正俊, 福田正博, 南都伸介：心血管疾患の連続性を断つ—標的臓器保護とRA系の関与—. 大阪府内科医会会誌. 14: 1-27, 2005.
- 39) 山本博之, 武田裕, 北風政史：ARB の臓器保護効果を検証する HF. Angiotensin Research, 2: 135-140, 2005.
- 40) 山本博之, 松村泰志, 武田 裕, 北風政史：レニン・アンジオテンシン系と心臓領域. 呼吸と循環, 53: 797-808, 2005.
- 41) 分野正敢, 北風政史：虚血性心筋症の病態. Ischemic Heart Disease (IHD) Frontier, 6: 21-27, 2005.
- 42) 分野正敢, 北風政史：アデノシンと循環器疾患. 高尿酸血症と痛風, 13: 114-121, 2005.

【著書】

- 1) 浅沼博司, 北風政史: β 遮断薬. 臓器保護を考慮したチャート式高血圧併用療法, 堀内正嗣, 浦 信行, 北風政史, 光山勝慶, 森下竜一編著, メディカルレビュー社: 20-23, 2005.
- 2) 安部晴彦, 神崎秀明: 心不全患者を診るためのカテーテル. 50 症例から学ぶ心不全, 北風政史・安村良男編著, ライフサイエンス出版: 164-168, 2005.
- 3) 岡崎英俊, 北風政史: ACE 阻害薬と ARB の併用は有効なのか. EBM 循環器疾患の治療, 三田村秀雄, 山科章, 川名正, 桑島巖編著, 中外医学社: 222-225, 2005.
- 4) 角地祐幸, 中谷 敏: 心不全患者を診るための心エコー. 50 症例から学ぶ心不全, 北風政史, 安村良男編集, ライフサイエンス出版: 158-163, 2005.
- 5) 神崎秀明: 経胸壁心エコー法・三次元心エコー法. 循環器疾患の画像診断, 医事出版社: 8-15, 2005.
- 6) 北風政史: 心臓の収縮と弛緩—その調節と破綻、そして治療—. メディカルサイエンス・インターナショナル: 1-191, 2005.
- 7) 北風政史: 虚血・再灌流障害. 酸化ストレスナビゲーター, 倉林正彦, 山岸昌一編著, メディカルレビュー社: 222-223, 2005.
- 8) 中谷 敏: エコーからみた心臓病学. 南江堂, 2005.
- 9) 中谷 敏: 収縮不全. 心エコー検査のピットフォール, 羽田勝征編著, 中外医学社: 94-100, 2005.
- 10) 中谷 敏: Marfan 症候群. 目で見える循環器病シリーズ 14 成人先天性心疾患, メディカルビュー社: 323-329, 2005.
- 11) 中谷 敏: 心エコー図・ドプラ法で予後を知る. 新・心臓病プラクティス 6 心不全に挑む・患者を救う, 筒井裕之, 松崎益徳, 吉川純一(編), 文光堂: 168-173, 2005.
- 12) 中谷 敏: 僧帽弁逆流の手術至適時期. 50 症例から学ぶ心不全, 北風政史, 安村良男編集, ライフサイエンス出版: 123, 2005.
- 13) 中谷 敏: 大動脈弁逆流の手術至適時期. 50 症例から学ぶ心不全, 北風政史, 安村良男編集, ライフサイエンス出版: 135, 2005.

- 14) 中谷 敏：スタチンと大動脈弁狭窄症. 50 症例から学ぶ心不全, 北風政史, 安村良男編集, ライフサイエンス出版: 136, 2005.
- 15) 中谷 敏:三尖弁逆流の手術適応. 50 症例から学ぶ心不全, 北風政史, 安村良男編集, ライフサイエンス出版: 142, 2005.
- 16) 中西 宣文:肺動脈性肺高血圧症. 日本呼吸器病学会/呼吸器疾患治療用薬品の適正使用を目的としたガイドライン 平成16年度報告書, 栗山喬之 編, 日本呼吸器病学会: 129-142, 2005.
- 17) 中野 敦, 北風政史: 第2章 慢性心不全の病理・病態生理—病態生理. 慢性心不全—新しい診断と治療のABC-33-, 堀正二, 最新医学社: 38-51, 2005.
- 18) 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, 2005.
- 19) 長谷川拓也, 中谷 敏: 肥大型心筋症. クリニカルナース Book 見て慣れて覚える心電図ガイド, 北風政史編集, 医学芸術社: 78-81, 2005.
- 20) 長谷川拓也, 中谷 敏: 拡張型心筋症. クリニカルナース Book 見て慣れて覚える心電図ガイド, 北風政史編集, 医学芸術社: 82-85, 2005.
- 21) 坂東 興, 中谷 敏: 移植弁機能不全. 新・心臓血管外科管理ハンドブック 国立循環器病センター心臓血管部門編, 南江堂: 220-223, 2005.
- 22) 坂東 興, 中谷 敏: 収縮性心膜炎. 新・心臓血管外科管理ハンドブック 国立循環器病センター心臓血管部門編, 南江堂: 247-248, 2005.

内科心臓血管部門

(虚血・血管グループ)

(研究活動の概要)

心臓血管内科としてCCU、E（血管）、緊急病棟からなり、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) 急性心筋梗塞症に対する末梢灌流保護
- 2) 難治性閉塞性動脈硬化症に対する再生医療の確立
- 3) 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
- 4) 心原性院外心停止の実態とその対策
- 5) 大規模臨床試験実施に向けて支援体制、システムの整備
- 6) 国際的に標準化された心肺蘇生法の普及と AED 普及

(2005年の主な研究成果)

- 急性心筋梗塞症に対する再灌流療法実施時に血栓吸引を実施し、その有用性と病理学的検討を行った。
- サイファーステントの全国レジストリーに参画し、安全性と有用性を検討予定。
- 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した。救命における第1発見者による心肺蘇生法の実施が生存率に寄与し、心臓マッサージのみでも有効であることから、キャンペーンや講習会の効果を検証し、今後心臓マッサージのみの CPR 普及を検討している。また、総務省との共同研究で、無線 LAN 使用による高速ハンドオーバー技術を使用し、救急隊とのモバイルテレメディシンの実証実験を行い、将来的な実用化を提言した。
- 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。2005年国際ガイドライン作成に参画し、国際的な連携をはかった。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Asaumi Y, Yasuda S, Morii I, Kakuchi H, Otsuka Y, Kawamura A, Sasako Y, Nakatani T, Nonogi H, Miyazaki S: Favourable clinical outcome in patients with cardiogenic shock due to fulminant myocarditis supported by percutaneous extracorporeal membrane oxygenation. *Eur Heart J*, 26: 2185-2192, 2005.
- 2) Iwanaga Y, Nishi I, Ono K, Takagi S, Tsutsumi Y, Ozaki M, Noguchi T, Takaki H, Iwai N, Nonogi H, Goto Y: Angiotensin-Converting Enzyme Genotype is Not Associated With Exercise Capacity or the Training Effect of Cardiac Rehabilitation in Patients After Acute Myocardial Infarction. *Circ J*, 69: 1315-1319, 2005.
- 3) Kajimoto K, Shioji K, Ishida C, Iwanaga Y, Kokubo Y, Tomoike H, Miyazaki S, Nonogi H, Goto Y, Iwai N: Validation of the Association Between the Gene Encoding 5-Lipoxygenase-Activating Protein and Myocardial Infarction in a Japanese Population. *Circ J*, 69: 1029-1034, 2005.
- 4) Kajimoto K, Shioji K, Tago N, Tomoike H, Nonogi H, Goto Y, Iwai N: Assessment of MEF2A Mutations in Myocardial Infarction in Japanese Patients. *Circ J*, 69: 1192-1195, 2005.
- 5) Kataoka Y, Yasuda S, Morii I, Otsuka Y, Kawamura A, Miyazaki S: Quantitative Coronary Angiographic Studies of Patients With Angina Pectoris and Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care*, 28: 2217-2222, 2005.
- 6) Otani H, Kagaya Y, Imahori Y, Yasuda S, Fujii R, Chiba M, Namiuchi S, Takeda M, Sakuma M, Watanabe J, Ido T, Nonogi H, Shirato K: Myocardial 11C-Diacylglycerol Accumulation and Left Ventricular Remodeling in Patients After Myocardial Infarction. *J Nucl Med*, 46: 553-559, 2005.
- 7) Otsuka Y, Nakamura M, Yasuda S, Kozuma K, Hara H, Morii I, Kawamura A, Sase K, Miyazaki S: Comparison of Pharmacokinetics of the Sirolimus-Eluting Stent in Japanese Patients with Those in American Patients. *J Cardiovasc Pharmacol*, 46: 468-473, 2005.
- 8) Tahara N, Takagi 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.

- 9) Yagi S, Tsuda E, Shimizu W, Kurita T, Seguchi O, Nonogi H, Kamakura S: Two adults requiring implantable defibrillators because of ventricular tachycardia and left ventricular dysfunction caused by presumed kawasaki disease. *Circ J*, 69: 870-874, 2005.

【著書】

- 1) Nishigami K, Nakatani T, Chiku M, Mori H: A novel micro-angiography detecting angiogenesis, Application for autologous bone marrow mononuclear cells transplantation in the patients with critical limb ischemia, *Cardiovascular Regeneration Therapies Using Tissue Engineering Approaches*, Mori H, Matsuda H Eds, Springer, Tokyo: 191-199, 2005.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 知久正明, 西上和宏, 竹下聡, 林富貴雄, 野々木宏, 荻野均, 中谷武嗣, 田中良一, 内藤博昭, 盛英三, 宮武邦夫, 友池仁暢, 北村惣一郎: 病院設置型微小血管造影装置による微小血管の評価. *脈管学*, 45: 965-971, 2005.
- 2) 宮本康二, 安田聡, 野口輝夫, 谷本貴史, 角地祐幸, 森井功, 川村淳, 中谷武嗣, 野々木宏, 後藤葉一, 宮崎俊一: 心タンポナーデを初発に左心不全および心内血栓が急性増悪した劇症型心筋炎の1例. *Journal of Cardiology*, 46: 25-31, 2005.

【総説】

- 1) 石見拓, 野々木宏, 平出敦: 心臓突然死の実態と今後の課題-ウツタイン大阪プロジェクトより-. *循環器専門医*, 13: 227-232, 2005.
- 2) 角地祐幸: 頻拍性不整脈. *救急医学*, 29: 786-791, 2005.
- 3) 川村淳, 宮崎俊一: 再狭窄の冠動脈造影所見. *Heart View*, 9: 13-19, 2005.
- 4) 竹下聡: 治療の歴史 血管新生療法. *治療学*, 39: 775-777, 2005.
- 5) 西上和宏: 超音波: 大動脈. *Vascular Lab(増刊)*, 2: 89-96, 2005.
- 6) 野々木宏: 国際CPRガイドライン改訂2005作成に学ぶ. *内科*, 96: 505-508, 2005.
- 7) 野々木宏: 心原性院外心停止への挑戦-救急医療最前線-企画にあたって. *Heart View*, 9: 6-7, 2005.

- 8) 野々木宏：わが国における心肺蘇生教育について：AHAに学ぶ. Heart View, 9: 1382-1386, 2005.
- 9) 宮崎俊一：冠動脈疾患例における糖尿病の重要性について-食後高血糖の役割-. 循環器病研究の進歩, 26: 47-53, 2005.
- 10) 安田聡, 片岡有, 宮崎俊一：糖代謝異常を合併した冠動脈疾患の特徴と診断. 心臓, 37: 273-275, 2005.
- 11) 安田聡, 片岡有, 宮崎俊一：冠動脈疾患と耐糖能障害(I G T). 呼吸と循環, 53: 977-980, 2005.
- 12) 安田聡, 宮崎俊一：糖尿病患者における冠動脈疾患の病態と特徴. 呼吸と循環, 53: 237-241, 2005.
- 13) 安田聡, 宮崎俊一：虚血性心疾患における耐糖能障害. 日本臨床, 63: 300-301, 2005.

【著書】

- 1) 武野正義, 宮崎俊一：急性冠症候群 (ACS). 見て慣れて覚える心電図ガイド, 北風政史, 医学芸術社: 66-69, 2005.
- 2) 武野正義, 宮崎俊一：狭心症. 見て慣れて覚える心電図ガイド, 北風政史, 医学芸術社: 70-73, 2005.
- 3) 知久正明, 西上和宏, 内藤博昭, 盛英三, 佐藤英一：画像解析-微小血管造影-. 遺伝子医学 MOOK 1 再生医療へのブレイクスルー(その革新技术と今後の方向性), 田畑泰彦 編集, メディカルドゥ: 223-227, 2005.
- 4) 野々木宏：心筋虚血と心筋壊死:その両極と境界線-主に臨床的見地から- 冠動脈疾患を診る I. 新心臓病診療プラクティス, 木村 一雄, 土師 一夫, 文光堂: 62-65, 2005.
- 5) 野々木宏：stunned myocardium と hibernating myocardium は別の病気か? 冠動脈疾患を診る I. 新心臓病診療プラクティス, 木村 一雄, 土師 一夫, 文光堂: 136, 2005.
- 6) 野々木宏：急性冠症候群 冠動脈疾患を診る II. 新心臓病診療プラクティス, 木村 一雄, 土師 一夫, 文光堂: 28-32, 2005.
- 7) 宮崎俊一：冠動脈病変の進行は予測できるか 冠動脈疾患を診る I. 新心臓

病診療プラクティス，木村 一雄，土師 一夫，文光堂：329-331，2005.

- 8) 宮崎俊一：無症候性心筋虚血 冠動脈疾患を診るⅡ．新心臓病診療プラクティス，木村一雄，土師 一夫，文光堂：18-22，2005.
- 9) 安田聡：ANP, BNP 冠動脈疾患を診るⅠ．新心臓病診療プラクティス，木村一雄，土師 一夫，文光堂：188-189，2005.

内科心臓血管部門

(心臓血管内科D)

(研究活動の概要)

心臓血管内科DグループはCCUと連携して虚血性心疾患の診療をおこなっており、CCUが急性冠症候群を担当しているのに対しDグループは虚血性心疾患慢性期の診療を担当し、そのほか心臓リハビリテーションや心臓MRIにも取り組んでいます。診療と研究の最終目標は、虚血性心疾患患者の長期予後とQOL(生活の質)の改善であり、それらを達成するために、循環器画像診断、虚血性心疾患および心不全の病態解明、個別病態に即した統合的治療、包括的心臓リハビリテーションを推進しています。

具体的な研究テーマ

- 1) 狭心症および心筋梗塞の病態と治療に関する研究
- 2) 心筋梗塞後左室リモデリングの予知および防止に関する研究
- 3) 心不全、特に拡張期心不全の病態と予後に関する研究
- 4) 心臓リハビリテーションの有効性に関する研究
- 5) 心不全患者の運動耐容能低下機序と運動療法効果に関する研究
- 6) わが国における心臓リハビリテーションの実態調査と普及促進に関する研究
- 7) MRIおよびRIを用いた心筋バイアビリティー評価に関する研究

(2005年の主な研究成果)

- 2000年以降、ミレニアムプロジェクトに積極的に参画し、主として高血圧および虚血性心疾患の発症に関連する遺伝子多型の検討を遂行してきた。プロジェクト自体は2004年度で終了したが、これまでの成果が引き続き論文化された。
- 急性心筋梗塞症回復期心臓リハビリテーションにおいて、運動耐容能およびその改善率がACE遺伝子多型から独立していることを明らかにした。
- 急性心筋梗塞症後の心臓リハビリテーションによるQOLおよび不安・抑うつ改善効果を、欧米およびわが国における5種類のQOL調査票を用いて詳細に検討した。
- このほか、非代償性心不全患者の退院後長期生存率が拡張期心不全と収縮期心不全の間で差がないこと、 β 遮断薬治療による拡張型心筋症の左室収縮機能改善は治療開始前の運動負荷時血圧反応から予測しうること、心不全に対する運動療法において経過中の心事故率は低いこと、わが国では外来通院型心臓リハビリテーションの普及率がきわめて低率であることなどを見出し、現在論文投稿準備中である。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Fukuchi K, Sasaki H, Yokoya T, Noguchi T, Goto Y, Hayashida K, Ishida Y: Ga-67 citrate and F-18 FDG uptake in spironolactone-induced gynecomastia. Clin Nucl Med, 30: 105-106, 2005.
- 2) Iwanaga Y, Nishi I, Ono K, Takagi S, Tsutsumi Y, Ozaki M, Noguchi T, Takaki H, Iwai N, Nonogi H, Goto Y: Angiotensin -Converting enzyme genotype is not associated with exercise capacity or the training effect of cardiac rehabilitation in patients after acute myocardial infarction. Circ J, 69: 1315-1319, 2005.
- 3) Kajimoto K, Shioji K, Tago N, Tomoike H, Nonogi H, Goto Y, Iwai N: Assessment of MEF2A mutations in myocardial infarction in Japanese patients. Circ J, 69: 1192-1195, 2005.
- 4) Kajimoto K, Shioji K, Ishida C, Iwanaga Y, Kokubo Y, Tomoike H, Miyazaki S, Nonogi H, Goto Y, Iwai N: Validation of association between the gene encoding 5-Lipoxygenase-Activating protein and myocardial infarction in a Japanese population. Circ J, 69: 1029-1034, 2005.
- 5) Okamura H, Goto Y, Terashima M, Takagi S, Ishibashi-Ueda H, Nonogi H: Reversible right ventricular hypertrophy due to cardiac sarcoidosis. Circulation, 111: e383-e384, 2005.
- 6) Suzuki S, Takai H, Yasumura Y, Sakuragi S, Takagi S, Tsutsumi Y, Aihara N, Sakamaki F, Goto Y: Assessment of quality of life with 5 different scales in patients participating in comprehensive cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction. Circ J, 69, 1527-1534: 2005.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 小西治美, 丸次敦子, 楠木沙織, 小林加代子, 福井教之, 宮田恵美子, 西功, 野口輝夫, 岩永善高, 大谷秀雄, 金 智隆, 相原直彦, 高木 洋, 後藤葉一: 急性心筋梗塞症回復期心臓リハビリテーションにおける参加回数減少傾向は高齢患者の増加によるものか? 心臓リハビリテーション, 10: 262-266, 2005.
- 2) 西 功, 古市晋一, 岩永善高, 野口輝夫, 金 智隆, 大谷秀雄, 相原直彦, 高木 洋, 後藤葉一: 心不全の運動療法における中途脱落の頻度とその理由に関する検討. 心臓リハビリテーション, 10: 267-271, 2005.

- 3) 宮本康二, 安田 聡, 野口輝夫, 谷本貴史, 角地佑幸, 森井 功, 川村 淳, 中谷武嗣, 野々木宏, 後藤葉一, 宮崎俊一: 心タンポナーデを初発に左心不全および心内血栓が急性憎悪した劇症型心筋炎の1例. *Journal of Cardiology*, 46: 25-31, 2005.
- 4) 元木博彦, 西 功, 塘 義明, 野口輝夫, 岩永善高, 安村良男, 高木 洋, 後藤葉一: 拡張型心筋症における β 遮断薬治療による左室収縮機能改善は治療前運動負荷時血圧上昇反応から予測しうる. *心臓*, 37(Suppl.2): 21-23, 2005.

【総説】

- 1) 後藤葉一: 心筋梗塞後のリハビリテーションの有用性と実際. *Medical Practice*, 22: 133-136, 2005.
- 2) 後藤葉一: 心臓リハビリテーションは冠動脈疾患患者の予後を改善するか? *EBM ジャーナル*, 6: 666-674, 2005.
- 3) 後藤葉一, 友池仁暢: 虚血性心筋症の疫学. *Ischemic Heart Disease(IHD) Frontier*, 6: 29-35, 2005.
- 4) 後藤葉一, 西 功, 野口輝夫, 岩永善高, 相原直彦, 金 智隆, 大谷秀雄, 高木 洋, 小西治美, 楠木沙織, 小林加代子, 丸次敦子: 心臓リハビリテーションにおける疾患管理: 現状と今後の課題. *心臓リハビリテーション*, 10: 182-186, 2005.
- 5) 古市晋一, 後藤葉一: 抗凝固薬および抗血小板薬. *Medical Practice*, 22: 1045-1050, 2005.

【著書】

- 1) 後藤葉一: 慢性心不全に対する運動療法は有効か? *Annual Review 循環器* 2005, 矢崎義雄, 山口徹, 高木真一, 中沢誠 編集, 中外医学社: 186-193, 2005.
- 2) 後藤葉一: 心不全の運動療法は予後と QOL を改善するか? *EBM 循環器疾患の治療 2006-2007*, 三田村秀雄, 川名正敏, 山科章, 桑島巖 編集, 中外医学社: 282-288, 2005.
- 3) 後藤葉一: ホスホジエステラーゼ阻害薬をどのように使うか. *新・心臓病診療プラクティス 6. 心不全に挑む・患者を救う*, 筒井浩之, 松崎益徳, 吉川純一 編集, 文光堂: 232-238, 2005.
- 4) 後藤葉一: 慢性心不全とは. *循環器 3 大疾患の病棟管理*, 櫻田春水・平沢邦

彦・後藤葉一編集，メディカ出版：184-197，2005.

- 5) 後藤葉一：リハビリテーション・運動療法. 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC33 循環器 5 慢性心不全，堀正二編集，最新医学社：149-157，2005.
- 6) 後藤葉一：急性期再灌流療法と運動療法. 循環器疾患のリハビリテーション，山田純生編集，三輪書店：30-33，2005.

内科心臓血管部門

(心臓リハビリテーション)

(研究活動の概要)

心臓リハビリテーション部門は、心疾患患者の社会復帰、QOL 向上、再発予防を目的として、運動療法・患者教育・カウンセリングを実施しています。主なスタッフが専任看護師 1 名でその他のスタッフは兼任または応援スタッフであるため部門独自の研究活動が十分とは言えない状況ですが、急性心筋梗塞症・心臓術後・心不全患者を対象として、心臓リハビリテーションへの参加率および継続率の向上、心臓リハビリテーションの QOL 改善効果、運動療法効果の病態生理学的機序の解明、心不全に対する運動療法の有効性、心臓リハビリテーションの全国的普及促進などをテーマとして研究活動に取り組んでいます。また生活習慣病に関して循環器予防部門(腎臓・高血圧、代謝内科など)と、閉塞性動脈硬化症に関して血管内科グループと連携して診療・研究を実施しています。

具体的な研究テーマ

- 1) 心臓リハビリテーションにおける運動療法効果の機序に関する研究
- 2) 心不全患者の運動耐容能低下機序と運動療法効果に関する研究
- 3) わが国における心臓リハビリテーションの実態調査と普及促進に関する研究
- 4) 心臓リハビリテーションの退院後継続率向上方策に関する研究
- 5) 心臓リハビリテーションの QOL 改善効果に関する研究

(2005年の主な研究成果)

- 急性心筋梗塞症回復期心臓リハビリテーションにおいて、運動耐容能およびその改善率が ACE 遺伝子多型から独立していることを明らかにした。
- 急性心筋梗塞症後の心臓リハビリテーションによる QOL および不安・抑うつ改善効果を、欧米およびわが国における 5 種類の QOL 調査票を用いて詳細に検討した。
- このほか、 β 遮断薬治療による拡張型心筋症の左室収縮機能改善は治療開始前の運動負荷時血圧反応から予測しうること、心不全に対する運動療法において経過中の心事故率は低いこと、わが国では外来通院型心臓リハビリテーションの普及率がきわめて低率であることなどを見出し、現在論文投稿準備中である。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Iwanaga Y, Nishi I, Ono K, Takagi S, Tsutsumi Y, Ozaki M, Noguchi T, Takaki H, Iwai N, Nonogi H, Goto Y: Angiotensin -Converting enzyme genotype is not associated with exercise capacity or the training effect of cardiac rehabilitation in patients after acute myocardial infarction. *Circ J*, 69: 1315-1319, 2005.
- 2) Suzuki S, Takai H, Yasumura Y, Sakuragi S, Takagi S, Tsutsumi Y, Aihara N, Sakamaki F, Goto Y: Assessment of quality of life with 5 different scales in patients participating in comprehensive cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction. *Circ J*, 69, 1527-1534: 2005.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 小西治美, 丸次敦子, 楠木沙織, 小林加代子, 福井教之, 宮田恵美子, 西功, 野口輝夫, 岩永善高, 大谷秀雄, 金 智隆, 相原直彦, 高木 洋, 後藤葉一: 急性心筋梗塞症回復期心臓リハビリテーションにおける参加回数減少傾向は高齢患者の増加によるものか? *心臓リハビリテーション*, 10: 262-266, 2005.
- 2) 西 功, 古市晋一, 岩永善高, 野口輝夫, 金 智隆, 大谷秀雄, 相原直彦, 高木 洋, 後藤葉一: 心不全の運動療法における中途脱落の頻度とその理由に関する検討. *心臓リハビリテーション*, 10: 267-271, 2005.
- 3) 元木博彦, 西 功, 塘 義明, 野口輝夫, 岩永善高, 安村良男, 高木 洋, 後藤葉一: 拡張型心筋症における β 遮断薬治療による左室収縮機能改善は治療前運動負荷時血圧上昇反応から予測しうる. *心臓*, 37(Suppl.2): 21-23, 2005.

【総説】

- 1) 後藤葉一: 心筋梗塞後のリハビリテーションの有用性と実際. *Medical Practice*, 22: 133-136, 2005.
- 2) 後藤葉一: 心臓リハビリテーションは冠動脈疾患患者の予後を改善するか? *EBM ジャーナル*, 6: 666-674, 2005.
- 3) 後藤葉一, 西 功, 野口輝夫, 岩永善高, 相原直彦, 金 智隆, 大谷秀雄, 高木 洋, 小西治美, 楠木沙織, 小林加代子, 丸次敦子: 心臓リハビリテーションにおける疾患管理: 現状と今後の課題. *心臓リハビリテーション*, 10: 182-186, 2005.

【著書】

- 1) 後藤葉一：慢性心不全に対する運動療法は有効か？ Annual Review 循環器 2005, 矢崎義雄, 山口徹, 高木真一, 中沢誠 編集, 中外医学社：186-193, 2005.
- 2) 後藤葉一：心不全の運動療法は予後と QOL を改善するか？ EBM 循環器疾患の治療 2006-2007, 三田村秀雄, 川名正敏, 山科章, 桑名巖 編集, 中外医学社：282-288, 2005.
- 3) 後藤葉一：リハビリテーション・運動療法. 最新医学別冊 新しい診断と治療の ABC33 循環器 5 慢性心不全, 堀正二編集, 最新医学社：149-157, 2005.
- 4) 後藤葉一：急性期再灌流療法と運動療法. 循環器疾患のリハビリテーション, 山田純生編集, 三輪書店：30-33, 2005.

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)

(研究活動の概要)

脳血管内科 A は、SCU (脳血管内科 B と共用) 及び 10 階西病棟 (一部、10 階東病棟も) における、脳血管障害の (超) 急性期並びに回復期診療を通じ、本疾患群の原因追求及び病態解析、新しい急性期診断・治療技術の開発とその応用に関する臨床研究を行っている。

2005 年 10 月、発症 3 時間以内の脳梗塞に対して、遺伝子組み換え組織型プラスミノゲンアクチベータであるアルテプラゼの適応拡大が承認された。1995 年に米国の大規模臨床研究でその有効性が証明され、翌 1996 年に「初の脳卒中特効薬」として米国 FDA で承認されてから 9 年以上が経過していた。この間、わが脳血管内科 A は、本薬の国内承認を目指した活動、臨床研究の中核的役割を果たしてきた。10 月の国内承認と同時に、日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会による「rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針」が公表されたが、本指針作成作業の大半は当科で行われた。本療法は当センターでも順調に実施され、予想以上に良好な結果が得られつつある。また、脳卒中急性期診療病棟である stroke unit の有効性に関する国内多施設共同調査を主催するなど、主として超急性期診断・治療に特化した臨床研究を展開した。

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、急性期リハビリテーション技術の開発研究を行っている。Stroke unit における病棟内リハビリテーションの重要性が示唆されているが、脳血管内科 A の中核病棟である 10 階西のカンファレンス・ルームを病棟内リハビリ室に改造することが決定された。

この他、厚生労働科学研究費補助金、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、全国調査や大規模臨床研究に参画した。2005 年 7 月には、第 24 回日本脳神経超音波学会及び第 12 回国際脳神経超音波学会を主催した。

2005 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 100 施設以上の協力で、急性期診療体制に関する前向き登録調査を行った。
- 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に参画した。

- 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）として参画した。
- 5) 厚生労働科学研究費補助金「脳血管障害の診断解析治療統合化システムの開発」：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「抗凝固薬・抗血小板薬の標的およびこれら薬剤を修飾するタンパク質・遺伝子の解析を通じた最適投与量の評価方法の標準化に関する研究」：分担研究者（峰松）として参画した。
- 7) 厚生労働科学研究費補助金「急性循環器疾患の発症登録による発症病態分析と要因解明および治療効果の評価および活用に関する研究」：分担研究者（峰松）として参画した。
- 8) 財団法人代謝異常治療研究基金指定課題「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（横田）、分担研究者（峰松）として参画した。
- 9) 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）。
- 10) 脳卒中急性期治療薬に関する多数の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。

（2005年の主な研究成果）

- 前年に引き続き、全国多施設共同脳梗塞前向き登録調査 Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC) の研究成果を国際誌に英文原著論文として発表した（3編）。
- 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する研究成果を英文原著論文として発表した。
- 循環器病研究委託費による「脳卒中急性期リハビリテーション」に関する前向き共同調査（班研究：主任研究者長谷川泰弘）の成果を英文原著論文として発表した。
- 厚生労働科学研究費補助金「超急性期脳塞栓症に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究」（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。
- 脳卒中の脳神経超音波診断，MR 画像診断にかかわる臨床研究を遂行し、それらの研究成果を、多くの英文・和文専門誌に発表した。
- 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、英文専門誌に発表した。
- 超急性期脳梗塞治療薬アルテプラーゼの国内治験 Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) 成績を、国内外の専門学会、専門誌で発表した。
- その他、急性期脳血管障害の成因や病態、診断、治療法、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) Abumiya T, Yokota C, Kuge Y, Minematsu K: Aggravation of hemorrhagic transformation by early intraarterial infusion of low-dose vascular endothelial growth factor after transient focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res*, 1049: 95-103, 2005.
- 2) Hasegawa Y, Yoneda Y, Okuda S, Hamada R, Toyota A, Gotoh J, Watanabe M, Okada Y, Ikeda K, Ibayashi S, for the Acute Stroke Rehabilitation Study Group. Holoday's effects on stroke outcome in acute stroke unit. *J Neurol Sci* (in press), 20: 325-331, 2005.
- 3) Isa K, Yasaka M, Kimura K, Nagatsuka K, Minematsu K: Transoral carotid ultrasonography for evaluating internal carotid artery occlusion. *Intern Med*, 44: 567-571, 2005.
- 4) Inoue T, Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T, for the Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC). A case-control analysis of intra-arterial urokinase thrombolysis in acute cardioembolic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 19: 225-228, 2005.
- 5) Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T, for the Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC): Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76: 679-683, 2005.
- 6) Kimura K, Minematsu K, Kazui S, Yamaguchi T, for the Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC): Mortality and cause of death after hospital discharge in 10,981 patients with ischemic stroke and transient ischemic attack. *Cerebrovasc Dis*, 19: 171-178, 2005.
- 7) Ogata J, Yonemura K, Kimura K, Yutani C, Minematsu K: Cerebral infarction associated with essential thrombocythemia: An autopsy case study. *Cerebrovasc Dis*, 19: 201-205, 2005.
- 8) Ogata T, Yasaka M, Yamagishi M, Seguchi O, Nagatsuka K, Minematsu K: Atherosclerosis found on carotid ultrasonography is associated with atherosclerosis on coronary intravascular ultrasonography. *J Ultrasound Med*, 24: 469-474, 2005.
- 9) Ogata T, Kimura K, Nakajima M, Naritomi H, Minematsu K: Diagnosis of middle cerebral artery occlusive lesions with contrast-enhanced transcranial color-coded real-time sonography in acute stroke. *Neuroradiology*, 47: 256-262, 2005.

- 10) Shiraishi A, Hasegawa Y, Okada S, Kimura K, Sawada T, Mizusawa H, Minematsu K. Highly diffusion-sensitized tensor imaging of unilateral cerebral arterial occlusive disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 26: 1498-1504, 2005.
- 11) Toyoda K, Okada Y, Minematsu K, Kamouchi M, Fujimoto S, Ibayashi S, Inoue T: Antiplatelet therapy is predictive of acute deterioration of intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 65: 1000-1004, 2005.
- 12) Yakushiji Y, Yasaka M, Takada T, Minematsu K: Serial transoral carotid ultrasonographic findings in extracranial internal carotid artery dissection. *J Ultrasound Med*, 24: 877-880, 2005.
- 13) Yasaka M, Ikeno K, Otsubo R, Oe H, Nagano K, Minematsu K: Right to left shunt evaluated at the aortic arch by contrast-enhanced transesophageal echocardiography. *J Ultrasound Med*, 24: 155-159, 2005.
- 14) Yasaka M, Sakata T, Naritomi H, Minematsu K: Optimal dose of prothrombin complex concentrate for acute reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res*, 115: 455-459, 2005.
- 15) Yasaka M, Otsubo R, Oe H, Minematsu K: Is stroke a paradoxical embolism in patients with patent foramen ovale? *Intern Med*, 44: 434-438, 2005.
- 16) Yokota C, Kuge Y, Inoue H, Tamaki N, Minematsu K: Bilateral induction of the S-100A9 gene in response to spreading depression is modulated by the cyclooxygenase-2 activity. *J Neurol Sci*, 234: 11-16, 2005.

【総説】

- 1) Minematsu K: EBM and current state in Japan of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Intern Med* 44: 369-371, 2005.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 牧浦倫子, 矢坂正弘, 峰松一夫: 抗凝固療法中患者の抜歯時の出血管理. *脳卒中*, 27: 424-427, 2005.
- 2) 峰松一夫, 松本昌泰: シンポジウム1 若年層における脳血管障害 Update. 座長の言葉. *臨床神経学*, 45: 841, 2005.
- 3) 矢坂正弘: 経食道心エコー図検査による卵円孔開存の評価. *Neurosonology*,

17: 46-49, 2005.

【総説】

- 1) 板橋亮, 峰松一夫: 心血管エマージェンシー. 意識障害で来院した患者に対する早期診断と初期診断—虚血性脳卒中. 内科, 96: 462-466, 2005.
- 2) 上原敏志, 峰松一夫: 心房細動による塞栓症の急性期治療. 治療学, 39: 405-409, 2005.
- 3) 上原敏志, 峰松一夫: 脳血管疾患における血栓溶解療法の適応と問題点. Medical Practice, 22: 1601-1605, 2005.
- 4) 大槻俊輔, 峰松一夫: 脳・心血管イベント予防に対するアスピリンの臨床的有用性(EBM)と新たな可能性. 脳卒中急性期におけるアスピリン. Progress in Medicine, 25: 389-393, 2005.
- 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, 2005.
- 6) 尾原知行, 峰松一夫: 患者と家族に説明するための疾患別今日の治療薬 脳梗塞. 看護実践の科学, 30: 4-7, 2005.
- 7) 粕谷潤二, 高田達郎, 峰松一夫: Treatment 血栓溶解療法. Vascular Lab, 2: 196-203, 2005.
- 8) 川瀬佳代子, 横田千晶: 妊娠と脳卒中. 性差と医療, 2: 1405-1410, 2005.
- 9) 高田達郎, 山口武典: 私の処方とそのねらい—血栓溶解薬の使い方—. 脳と循環, 10: 63-67, 2005.
- 10) 豊田一則: 心内膜炎による脳卒中. 脳と循環, 10: 27-31, 2005.
- 11) 中島誠, 矢坂正弘, 峰松一夫, 池田善彦, 植田初江, 山口武典: 総頸動脈起始部に可動性血栓を有し、急速悪化の経過をたどった脳塞栓症の1例. 脳と循環, 10: 131-135, 2005.
- 12) 長谷川泰弘: 脳梗塞の血栓溶解療法: 脳卒中専門科チームによる治療: ストローク・ユニット. 毎日ライフ, 36: 66-69, 2005.
- 13) 長谷川泰弘: 脳卒中診療のガイドライン(超急性期). MMJ, 1: 674-677, 2005.

- 14) 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.
- 15) 峰松一夫: 血管疾患診断ガイドライン. -血管疾患診療の際に知っておくべき基礎知識-. Vascular Lab, 2: 109-112, 2005.
- 16) 峰松一夫: 「運動器の10年」世界運動の中での日本. Stroke unit 整備の重要性. THE BONE, 19: 397-401, 2005.
- 17) 峰松一夫: 脳卒中急性期の治療. 脳梗塞患者に対する血栓溶解薬静注療法のエビデンス. EBM ジャーナル, 6: 532-537, 2005.
- 18) 峰松一夫: わが国の脳卒中の変遷と現状-世界との比較から-. CURRENT THERAPY, 23: 964-967, 2005.
- 19) 峰松一夫: 脳血管障害と心疾患. 成人病と生活習慣病, 35: 533-538, 2005.
- 20) 峰松一夫: 「合併症をどう治療するか?」Q&A 脳梗塞の予防は?糖尿病患者における脳梗塞の予防についておしえてください. Q&A でわかる肥満と糖尿病, 4: 310-311, 2005.
- 21) 峰松一夫: 脳卒中医療の変貌. 脳卒中超急性期治療の現状と将来. 循環器科, 57: 336-341, 2005.
- 22) 峰松一夫: t-PA が開く新たな脳梗塞急性期治療の地平: 日本と世界における急性期血栓溶解療法の実状. Medio, 23: 16-26, 2005.
- 23) 薬師寺祐介, 峰松一夫: 脳梗塞患者で MRI-T2*強調画像上、微小脳出血 (Cerebral Microbleeds) が多発している場合には、再発予防としての抗血栓療法はどのようにしたらよいのでしょうか. 血栓と循環, 13: 237-239, 2005.
- 24) 矢坂正弘, 峰松一夫: Step-up Lwsson 若年性脳梗塞. -脳卒中専門医は心エコー図検査に何を期待するか-. 心エコー, 6: 256-266, 2005.
- 25) 矢坂正弘: 脳卒中の超音波診断-超音波検査の進め方とトピックス. 医学のあゆみ, 212: 587-594, 2005.
- 26) 矢坂正弘: 頸動脈 基本と実際. 総合臨床, 54(増刊): 862-871, 2005.
- 27) 矢坂正弘: アスピリン、抗血小板薬休薬のタイミング 抜歯、手術など. Progress in Medicine, 25: 404-410, 2005.

- 28) 矢坂正弘：脳卒中の予防 危険因子の管理 心房細動. 日本医師会雑誌, 133: 615-619, 2005.
- 29) 山本晴子, 峰松一夫：今、話題の性差医療と女性外来. 各疾患における性差医療 脳卒中と性差医療. 臨床と研究, 82: 1275-1279, 2005.
- 30) 横田千晶, 峰松一夫：内臓脂肪蓄積型肥満と脳卒中. 総合臨牀, 54: 1365-1371, 2005.
- 31) 横田千晶, 峰松一夫：血管病変からみた高トリグリセリド血症：脳血管病変. 循環 puls, 6: 7-9, 2005.
- 32) 横田千晶：局所脳虚血におけるプロスタグランジンの役割：神経受容体機能・脳循環代謝との関連. 心臓, 37: 1060-1061, 2005.
- 33) 横田千晶, 久下裕司, 井上裕康：Spreading depression による両側性 S100A9 遺伝子発現は、cyclooxygenase-2 活性に関連する. 代謝異常治療研究基金業績集, 32: 23-28, 2005.

【著書】

- 1) 上原敏志：病型別にみた脳梗塞の病変サイズ, 脳血管狭窄性病変の関係. 脳卒中データバンク 2005, 小林祥泰 (編), 中山書店, : 76-77, 2005.
- 2) 粕谷潤二, 峰松一夫：心原性脳塞栓症. 血栓症ナビゲーター, メディカルレビュー社: 138-139, 2005.
- 3) 川瀬佳代子, 峰松一夫：SPORTIF III. 血栓症ナビゲーター, メディカルレビュー社: 278-279, 2005.
- 4) 豊田一則：脳梗塞急性期の内科治療：重症度に応じたクリティカルパス作り. 専門医に学ぶ脳卒中クリティカルパスと医療連携, 岡田靖編, メディカルレビュー社: 42-45, 2005.
- 5) 豊田一則：脳梗塞の大規模臨床試験. 血栓性ナビゲーター, 池田康夫 他編, メディカルレビュー社: 300-301, 2005.
- 6) 長谷川泰弘, 峰松一夫：第1章 脳卒中クリティカルパスの現況と意義. 2) クリティカルパスとSCU体制・救急ネットワーク「専門医に学ぶ脳卒中クリティカルパスと医療連携」, 16-21, 2005.

- 7) 峰松一夫：線溶療法. 図説 血栓・止血・血管学. 血栓症制圧のために, 一瀬白帝 (編), 中外医学社: 686-690, 2005.
- 8) 峰松一夫：脳血管障害を伴う冠動脈疾患. 新・心臓病診療プラクティス冠動脈疾患を診るⅡ, 文光堂: 125-129, 2005.
- 9) 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.
- 10) 横田千晶, 今村剛, 清原裕, 峰松一夫：メタボリックシンドロームの疫学. メタボリックシンドロームでは脳血管障害も多いのですか? 肥満・メタボリックシンドローム診断ガイドンス, 片山茂裕, 宮崎滋編, メジカルビュー社: 47-49, 2005.

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、脳血管障害の診断法の発展、脳卒中急性期の新たな治療法の開発、脳血管障害例における再発・認知機能低下の阻止、の三者を大きなテーマとして臨床研究を行ってきた。その基本方針は現在でも同じである。診断法として従来から取り組んできたものは、超音波検査法、PET、SPECT、MRI、CT、脳磁図、血液診断法であるが、2005 年から新たに「指タップを用いた手の巧緻運動機能検査法」の検討を行っている。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。脳卒中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、MEG を用いた予測診断、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・慢性期の管理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、舌圧センサーを用いた嚥下機能評価に関する検討も行っている。2005 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) 指タップ検査法による手の巧緻運動障害評価に関する研究
- 5) 脳梗塞急性期の低脳温治療に関する研究
- 6) 穿通枝領域進行型脳梗塞の診断と治療に関する研究
- 7) 脳虚血に対する脳血管再生治療の実験的研究
- 8) 脳梗塞慢性期の血圧管理、脂質管理に関する研究
- 9) 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
- 10) 脳障害部位と嚥下障害の関係に関する研究

(2005年の主な研究成果)

- 脳梗塞急性期における MRI 拡散強調画像上、両側大脳半球に虚血性病変が多発性に認められる例の塞栓源を検討したところ、多発病巣のうち少なくとも一つが中等ないし大サイズである場合、塞栓源は心臓である可能性が高く、小病巣が多発している場合、塞栓源は大動脈弓ないし頸動脈にある可能性が極めて大であることを明らかにした。
- 脳梗塞発症後 6 時間以内に撮影された内頸動脈系初発脳梗塞の CT 所見を検討したところ、90 分以内 CT 画像においてレンズ核と島皮質の両者に早期虚血性変化がみられる例では保存的治療を行った場合でも、その後、血腫形成型の出

血性変化が高率に起きることを明らかにした。また、CT上の早期虚血性変化を示す部位はその後必ずしも梗塞に陥らず、一部可逆性であることを明らかにした。

- 当センターに入院した頭頸部動脈解離症例約100例と吹田市民約300例の比較対照試験を行った結果、高血圧症および血清低コレステロールが頭頸部動脈解離の独立した危険因子であることを明らかにした。約20-30年前の疫学データは低コレステロールが脳出血の危険因子であることを示しているが、最近のスタチンを用いた脂質治療ブームは、コレステロール値を可能な限り低下させるように世論を導いている。本研究は、やみくもにコレステロールを下降させる風潮に歯止めをかける成績を示した点で意義が大きい。
- 日立製作所との共同研究で作成した指タップ検査法を用いると、ラクナ梗塞などにより軽度な上肢の運動麻痺を有する患者の手の巧緻運動障害の程度を鋭敏に捉えることができることを示した。
- 虚血性脳血管障害患者の潜在性脳機能障害を検出するうえで脳磁図が極めて有用であることを示し、循環器病研究委託費15公-3「脳磁図(MEG)を用いた脳虚血による局所性機能異常の非侵襲的診断法に関する研究」班として脳血管障害患者に対する脳磁図検査ガイドラインを作成した。
- 東京大学、大阪大学、東北大学、札幌医科大学等と共同で全国3万例以上の高血圧症患者に対して降圧薬(ARB)投与を行いながら心疾患や脳卒中の発症に関する追跡調査を行った。その結果、我が国における高血圧治療と心疾患・脳卒中発症の関係に関する新たな知見をいくつか得ることができた。
- 慢性めまい感を訴える高齢者にMEGを行ってその所見をもとにめまい感老人を四つのタイプに分類できること(1側頭葉興奮型、2左右大脳半球間神経伝達遅延型、3混合型、4正常型)、タイプ1ではめまい感の治療に抗てんかん薬が著効すること、タイプ2では、抗てんかん薬は無効でむしろめまい感が悪化する例もあること、うつ状態や認知機能低下の例が多いこと等を明らかにした。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Ogata T, Kimura K, Nakajima M, Naritomi H, Minematsu K: Diagnosis of middle cerebral artery occlusive lesions with contrast-enhanced transcranial color-coded real-time sonography in acute stroke. *Neuroradiology*, 47: 256-262, 2005.
- 2) Ogata T, Yasaka M, Yamagishi M, Seguchi O, Nagatsuka K, Minematsu K: Atherosclerosis found on carotid ultrasonography is associated with atherosclerosis on coronary intravascular ultrasonography. *J Ultrasound Med*, 24: 469-474, 2005.
- 3) Otsuki M, Soma Y, Yoshimura N, Miyashita K, Nagatsuka K, Naritomi H: How to improve repetition ability in patients with Wernicke's aphasia: the effect of a disguised task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76: 733-735, 2005.
- 4) Saito K, Moriwaki H, Oe H, Miyashita K, Nagatsuka K, Ueno S, Naritomi H: Mechanisms of bihemispheric brain infarctions in the anterior circulation on diffusion-weighted images. *AJNR Am J Neuroradiol*, 26: 809-814, 2005.
- 5) Yakushiji Y, Terasaki Y, Otsubo R, Yasaka M, Oe H, Yamada N, Nishigami K, Naritomi H, Minematsu K: Brain embolism caused by a mobile aortic thrombus with iron deficiency anemia. *Cerebrovasc Dis*, 20: 475-478, 2005.
- 6) Yakushiji Y, Yamada K, Nagatsuka K, Hashimoto Y, Miyashita K, Naritomi H: A girdle-like tightening sensation misapprehended as abdominal splanchnopathy in a sarcoidosis patient. *Intern Med*, 44: 647-652, 2005.
- 7) Yasaka M, Otsubo R, Oe H, Minematsu K: Is stroke a paradoxical embolism in patients with patent foramen ovale? *Intern Med*, 44: 434-438, 2005.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 大江洋史, 神鳥明彦, 緒方邦臣, 宮下豪, 佐古田三郎, 成富博章: 聴覚誘発磁界計測による高齢者の認知機能低下予測に関する検討. *日本生体磁気学会誌 特別号 第20回日本生体磁気学会論文集*, 18: 112-113, 2005.
- 2) 杉山幸生, 森脇博, 今北哲, 山田直明, 田中正信, 成富博章: 視索近傍の石灰化病変により非共同性の同名性四分盲を呈した1例. *臨床神経学*, 45: 590-595, 2005.
- 3) 成富博章, 柿木隆介, 大平貴之, 梶田泰一, 鎌田恭輔, 川口秀明, 千葉喜英, 飛松省三, 吉峰俊樹: 脳血管障害患者に対する脳磁図検査ガイドライン. *脳*

卒中, 27: 445-456, 2005.

- 4) 森脇博, 岡崎周平, 藤堂謙一, 成富博章: CT に関する諸問題: 早期虚血変化を通じて. 脳卒中, 27: 633-638, 2005.

【総説】

- 1) 大江洋史, 成富博章: 慢性めまい症の中枢性病変と治療. 神経研究の進歩, 49: 273-281, 2005.
- 2) 大山直紀, 成富博章: 飲酒と脳卒中発症・再発の予防. 成人病と生活習慣病, 35: 441-447, 2005.
- 3) 下出淳子, 長束一行: 頸部エコー検査. 診断と治療, 93: 1589-1598, 2005.
- 4) 下出淳子: 脳神経外科のための超音波診断. 脳血管外科治療セミナー2005, 71-77, 2005.
- 5) 田口明彦: その他の新しい治療法 炭酸浴療法による血流改善. Burger 病専門誌ーバージャー病治療と看護総覧ー, 29-31, 2005.
- 6) 田口明彦: 自己幹細胞移植による血管再生療法. Burger 病専門誌ーバージャー病治療と看護総覧ー, 24-28, 2005.
- 7) 武信洋平, 成富博章: 心原性脳塞栓症. 救急・集中治療, 17: 367-372, 2005.
- 8) 寺崎泰和, 長束一行: 脳血管障害. Medicina, 42: 243-245, 2005.
- 9) 中嶋匡, 成富博章: 標準治療と最新治療ーメリット・デメリット高血圧性脳症. Clinical Neuroscience, 23: 1326-1327, 2005.
- 10) 長束一行: ルーチン検査. INNERVISION, 20: 53-55, 2005.
- 11) 長束一行: 血管 (頭頸部). INNERVISION, 20: 57-60, 2005.
- 12) 長束一行: 頸動脈疾患. 検査と技術, 33: 1482-1487, 2005.
- 13) 成富博章, 玄富翰: 脳梗塞慢性期に対する脳循環代謝改善薬のエビデンス. EBM ジャーナル, 6: 609-613, 2005.
- 14) 成富博章, 大江洋史, 小仲邦: 脳磁図による脳機能診断. 循環器病研究の進歩, 26: 32-39, 2005.

- 15) 成富博章：脳梗塞治療におけるスタチンの重要性．医学のあゆみ，212：778-781，2005.
- 16) 宮下光太郎：睡眠時無呼吸症候群と脳卒中リスク．血压，12：1189-1194，2005.
- 17) 宮下光太郎：特別講演Ⅱ「脳虚血のメカニズムと画像診断および治療」．日本放射線技術学会近畿部会雑誌，10：13-18，2005.
- 18) 宮下光太郎：脳出血，脳梗塞．レジデントノート，7：325-328，2005.
- 19) 森脇博，成富博章：脳血流量を保持する降圧薬：ARB ロサルタン．血压，12：14-15，2005.

【著書】

- 1) 石田良雄，福地一樹，木曾啓祐，森脇博，林富貴雄：核医学検査．新目でみる循環器病シリーズ 17 血管疾患を知る，松尾汎編集，メジカルビュー社：99-109，2005.
- 2) 大江洋史：慢性ふらつき感の客観的評価法．めまい診療のコツと落とし穴，高橋正紘編，中山書店：191-193，2005.
- 3) 森脇博：L. 中枢神経異常．新心臓血管外科管理ハンドブック，中島伸之，北村惣一郎，八木原俊克，公文啓二編集，南江堂：128-131，2005.

内科高血圧腎臓部門

(研究活動の概要)

内科高血圧腎臓部門では、高血圧および腎疾患に関する臨床研究を主体として多くの研究を行っている。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いる。さらに、病院の他部門や研究所、他施設との共同研究も行っている。2005年も研究活動は活発で多くの成果が得られ、多数の学会発表や論文発表を行うことができた。以下に主な研究を示す。

1) 高血圧の遺伝子研究

厚生労働科学研究費による「遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究 (GEANE Study)」を推進した。また、ミレニアム・ゲノム・プロジェクトおよびポストミレニアム研究の一部を担当し、高血圧関連遺伝子についての研究を推進した。

2) 高血圧の大規模臨床研究

厚生労働科学研究費および循環器病研究振興財団指定研究費による「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 (HOSP Study)」を継続した。当部門におけるサブスタディとして、脳、心、腎、頸動脈の臓器障害について調べた。また、複数の高血圧治療の大規模臨床研究を推進した。

3) 高血圧と血管・臓器障害に関する研究

高血圧患者の臓器障害を、24時間血圧や家庭血圧の面から検討した。また、インスリン抵抗性改善薬の心機能や血管機能への効果について研究した。さらに、腎動脈や頸動脈の超音波検査、脈波速度測定や脈波波形解析などにより、高血圧に関連した心血管系の詳細な評価を行った。

4) 血管作動性物質に関する研究

インスリン様成長因子やアドレノメデュリン、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の血管作動性物質について、心血管系や高血圧、腎疾患における役割を調べる基礎的および臨床的研究を行った。

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長期的に検討した。また、本態性高血圧患者や腎血管性高血圧患者における腎内の血行動態について調べ、治療効果との関連について検討した。

6) 循環器疾患と腎に関する研究

腹部大動脈瘤や閉塞性動脈硬化症の症例について、腎障害に関する因子を検討した。また、腎不全患者における心機能や心筋虚血の予後への影響を調べた。

7) 透析患者の循環器疾患と予後に関する研究

透析患者について、血中アドレノメデュリン、血圧管理、起立性低血圧、心電図QT dispersionなどを調べ、病態や予後に及ぼす影響を検討した。

(2005年の主な研究成果)

- 高血圧関連遺伝子について、染色体2番短腕の領域に注目し、ここに存在する心血管に発現が確認されている遺伝子の SNP を選別し関連解析を行い HPCAL1(Hippocalcin-like-1)と GREB1 (Gene regulated by estrogen in breast cancer) に存在する計 3 つの高血圧感受性 SNP を同定した。また、RGS2(Regulators of G-protein signaling 2)遺伝子に注目し、機能変化をもたらす可能性のある低頻度のミスセンスやフレーム・シフト SNP ならびに比較的頻度の高い複数の SNP が高血圧に関与する可能性を報告した。
- HOSP 研究のパイロットスタディの中間解析を行い、目標血圧別の各群は3年後も降圧目標を達成できていたことを確認した。またサブスタディでは、尿アルブミン排泄量は厳格な降圧群が緩和な降圧群より、ロサルタン群がアムロジピン群より減少することが示された。
- 耐糖能異常を有する本態性高血圧患者において、インスリン抵抗性改善薬が血糖コントロールとは独立して、左室拡張機能や血管内皮機能を改善することを明らかにした。
- 心筋内での内因性 IGF-1 のオートクリン・パラクリン作用を培養心筋、心線維芽細胞を用いて証明した。また、ナトリウム利尿ペプチド受容体欠損マウスにおいて、calcineurin-nuclear factor の心リモデリングへの関与を明らかにした。
- 腎血流超音波検査による腎内血行動態の評価が、アンジオテンシン受容体拮抗薬の腎保護効果の予測に有用であることを示した。
- 慢性腎不全患者において、ドブタミン負荷心エコーが心血管予後の予測に有用であることを示した。また、慢性腎不全患者における左室拡張機能障害に糖代謝異常が関与することを認めた。
- 透析患者において、血中アドレノメデュリンが心機能障害、血液量過剰および炎症を反映していることを明らかにした。また、透析患者における起立性低血圧は予後不良の因子であることを示した。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Fujii H, Kamide K, Miyake O, Abe T, Nagai M, Nakahama H, Horio T, Takiuchi S, Okuyama A, Yutani C, Kawano Y: Primary aldosteronism combined with preclinical Cushing's syndrome in an elderly patient. *Circ J*, 69: 1425-1427, 2005.
- 2) Fujii H, Nakahama H, Yoshihara F, Nakamura S, Inenaga T, Kawano Y: Life-threatening hyperkalemia during a combined therapy with the angiotensin receptor blocker candesartan and spironolactone. *Kobe J Med Sci*, 51: 1-6, 2005.
- 3) Fujii H, Takiuchi S, Kamide K, Horio T, Niizuma S, Tanaka N, Hashimoto S, Nakatani S, Fukagawa M, Kawano Y: Clinical implications of assessing coronary flow velocity reserve and plasma endothelin-1 in hypertensive patients. *Hypertens Res*, 28: 911-916, 2005.
- 4) Horio T, Maki T, Kishimoto I, Tokudome T, Okamura H, Yoshihara F, Suga S, Takeo S, Kawano Y, Kangawa K: Production and autocrine/paracrine effect of endogenous insulin-like growth factor-1 in rat cardiac fibroblasts. *Regul Pept*, 124: 65-72, 2005.
- 5) Horio T, Suzuki M, Takamisawa I, Hiuge A, Kamide K, Takiuchi S, Iwashima Y, Kihara S, Funahashi T, Yoshimasa Y, Kawano Y: Pioglitazone improves left ventricular diastolic dysfunction in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*, 18: 949-957, 2005.
- 6) Horio T, Suzuki M, Takamisawa I, Suzuki K, Hiuge A, Yoshimasa Y, Kawano Y: Pioglitazone-induced insulin sensitization improves vascular endothelial function in nondiabetic patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*, 18: 1626-1630, 2005.
- 7) Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Kida I, Ohishi M, Horio T, Ouchi N, Ohashi K, Kihara S, Funahashi T, Rakugi H, Ogihara T: Association of hypoadiponectinemia with smoking habit in men. *Hypertension*, 45: 1094-1100, 2005.
- 8) JATOS Study Group (Kawano Y as a member of Steering Committee): The Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients (JATOS): protocol, patient characteristics, and blood pressure during the first 12 months. *Hypertens Res* 28: 513-520, 2005.
- 9) Kamide K, Kokubo Y, Yang J, Tanaka C, Hamada H, Takiuchi S, Inamoto N, Banno M, Kawano Y, Okayama A, Tomoike H, Miyata T: Hypertension susceptibility genes on chromosome 2p24-p25 in a general Japanese population, *J Hypertens*, 23: 955-960,

2005.

- 10) Kamide K, Yang J, Kokubo Y, Takiuchi S, Miwa Y, Horio T, Tanaka C, Banno M, Nagura J, Okayama A, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T: A novel missense mutation, F826Y, in the mineralocorticoid receptor gene in Japanese hypertensives: implication of clinical phenotypes. *Hypertens Res*, 28: 703-709, 2005.
- 11) Miwa Y, Takiuchi S, Kamide K, Yoshii M, Horio T, Tanaka C, Banno M, Miyata T, Sasaguri T, Kawano Y: Insertion/deletion polymorphism in clusterin gene influences serum lipid levels and carotid intima-media thickness in hypertensive Japanese females. *Biochem Biophys Res Commun*, 331: 1587-1593, 2005.
- 12) Miyazato J, Horio T, Takiuchi S, Kamide K, Sasaki O, Nakamura S, Nakahama H, Inenaga T, Takishita S, Kawano Y: Left ventricular diastolic dysfunction in patients with chronic renal failure: impact of diabetes mellitus. *Diabet Med*, 22: 730-736, 2005.
- 13) Nakamura S, Ogata C, Aihara N, Sasaki O, Yoshihara F, Nakahama H, Inenaga T, Kimura G, Kawano Y: QTc dispersion in hemodialysis patients with cardiac complications. *Nephrology (Carlton)*, 10: 113-118, 2005.
- 14) Nishikimi T, Tadokoro K, Akimoto K, Mori Y, Ishikawa Y, Ishimura K, Horio T, Kangawa K, Matsuoka H: Response of adrenomedullin system to cytokine in rat cardiac fibroblasts: role of adrenomedullin as an antifibrotic autocrine factor. *Cardiovasc Res*, 66: 104-113, 2005.
- 15) Niizuma S, Nakahama H, Inenaga T, Yoshihara F, Nakamura S, Yoshii M, Kamide K, Horio T, Kawano Y: Asymptomatic renal infarction due to fibromuscular dysplasia in a young woman with 11 years of follow-up. *Clin Exp Nephrol*, 9: 170-173, 2005.
- 16) Ogata C, Kamide K, Suzuki Y, Sasaki O, Kubota Y, Sato H, Takiuchi S, Horio T, Inenaga T, Kawano Y: Evaluation of intrarenal hemodynamics by Doppler ultrasonography for renoprotective effect of angiotensin receptor blockade. *Clin Nephrol*, 64: 352-357, 2005.
- 17) Sasaki O, Nakahama H, Nakamura S, Yoshihara F, Inenaga T, Yoshii M, Kohno S, Kawano Y: Orthostatic hypotension at the introductory phase to hemodialysis predicts all-cause mortality. *Nephrol Dial Transplant*, 20: 377-381, 2005.
- 18) Soeki T, Kishimoto I, Okumura H, Tokudome T, Horio T, Mori K, Kangawa K: C-type natriuretic peptide, a novel antifibrotic and antihypertrophic agent, prevents cardiac remodeling after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 45: 608-616, 2005.

- 19) Tanaka C, Mannami T, Kamide K, Takiuchi S, Kokubo Y, Katsuya T, Kawano Y, Miyata T, Ogihara T, Tomoike H: Single nucleotide polymorphisms in the interleukin-6 gene associated with blood pressure and atherosclerosis in Japanese general population. *Hypertens Res*, 28: 35-41, 2005.
- 20) Tokudome T, Horio T, Kishimoto I, Soeki T, Mori K, Kawano Y, Kohno M, Garbers DL, Nakao K, Kangawa K: Calcineurin-nuclear factor of activated T cells pathway-dependent cardiac remodeling in mice deficient in guanylyl cyclase A, a receptor for atrial and brain natriuretic peptides. *Circulation*, 111: 3095-3104, 2005.
- 21) Yang J, Kamide K, Takiuchi S, Tanaka C, Banno M, Kokubo Y, Miwa Y, Yoshii M, Horio T, Okayama A, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T: Genetic variations of G-protein signaling 2 in hypertensive patients and in the general population. *J Hypertens*, 23: 1497-1505, 2005.
- 22) Yoshihara F, Horio T, Nakamura S, Yoshii M, Ogata C, Nakahama H, Inenaga T, Kangawa K, Kawano Y: Adrenomedullin reflects cardiac dysfunction, excessive Blood volume and inflammation in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 68: 1355-1363, 2005.
- 23) Yoshihara F, Nishikimi T, Okano I, Horio T, Tokudome T, Suga S, Matsuoka H, Kangawa K, Kawano Y: Upregulation of intracardiac adrenomedullin and its receptor system in rats with volume overload-induced cardiac hypertrophy. *Regul Pept*, 127: 239-244, 2005.
- 24) Yoshihara F, Suga S, Yasui N, Horio T, Tokudome T, Nishikimi T, Kawano Y, Kangawa K: Chronic administration of adrenomedullin attenuates the hypertension and increases renal nitric oxide synthase in Dahl salt-sensitive rats. *Regul Pept*, 128: 7-13, 2005.

【著書】

- 1) Horio T, Yoshihara F: Biological action of adrenomedullin. *Adrenomedullin in cardiovascular disease* (Ed by Nishikimi T), Springer, New York: 83-104, 2005.

研究実績（和文）

【原著】

- 1) 中村敏子：透析患者の血圧管理が予後に与える影響。日本透析医学会雑誌，38 卷 183-184，2005。
- 2) 新妻晋一郎，中濱肇，中村敏子，吉原史樹，加藤とあこ，稲永隆，中谷敏，河野雄平：慢性腎不全患者におけるドブタミン負荷心エコーによる心血管予

後予測. 日本透析医学会雑誌, 38: 1397-1402, 2005.

- 3) 藤井秀毅, 中濱肇, 吉原史樹, 中村敏子, 稲永隆, 滝内伸, 神出計, 堀尾武史, 河野雄平: 著名な高カリウム血症をきたした4例. Ther Res, 26: 1699-1701, 2005.

【総説】

- 1) 神出計, 河野雄平: 血行動態の加齢変化. 日本臨床, 63: 969-972, 2005.
- 2) 神出計, 河野雄平: 高血圧の薬理遺伝学. 血圧, 12: 855-860, 2005.
- 3) 神出計, 宮田敏行, 河野雄平: 高血圧個別化診療に向けた臨床介入試験とゲノム解析の現況と展望. 血管, 28 (NO.3): 79-85, 2005.
- 4) 神出計, 宮田敏行, 河野雄平: 高血圧個別化診療を目指したゲノム解析研究の現況と展望. 循環器病研究の進歩, 26: 54-60, 2005.
- 5) 神出計, 宮田敏行: 本態性高血圧と遺伝子多型 Molecular Medicine, 42: 895-902, 2005.
- 6) 神出計, 楽木宏実: 糖尿病性細小血管症の発症進展要因 - 高血圧 -. 日本臨床(増刊), 63: 98-102, 2005.
- 7) 河野雄平: 仮面高血圧: その診断と治療. EBM ジャーナル, 6: 226-228, 2005.
- 8) 河野雄平: 嗜好品と高血圧: アルコール, タバコ, コーヒーについて. 血圧, 12: 75-80, 2005.
- 9) 河野雄平: 早朝高血圧管理が予後に及ぼす影響をみる. 血圧, 12: 227-231, 2005.
- 10) 河野雄平: ABPM vs 家庭血圧測定: 家庭血圧測定優勢. 血圧, 12: 1290-1294, 2005.
- 11) 河野雄平: 白衣高血圧・仮面高血圧は治療すべきか: 治療すべき立場から. 臨床高血圧, 11: 120-128, 2005.
- 12) 河野雄平: 白衣高血圧と仮面高血圧. 血圧, 12: 996-998, 2005.
- 13) 友池仁暢, 宮田敏行, 森崎裕幸, 岩井直温, 河野雄平, 花井荘太郎, 花田裕典: ミレニアム・ゲノム・プロジェクト. 循環器病研究の進歩, 26: 2-23, 2005.

- 14) 中村敏子：血管石灰化の病理所見について-透析患者剖検例での検討- . The Bone, Vol. 19(2)： 155-159, 2005.
- 15) 堀尾武史, 河野雄平： 降圧療法からみた夜間・早朝血圧. BIO Clinica, 20: 136-141, 2005.
- 16) 堀尾武史, 河野雄平： 降圧薬の減量と中止. クリニカ, 32: 195-198, 2005.
- 17) 堀尾武史： 降圧薬の評価法-代理のエンドポイントは真のエンドポイントたりうるか 左室拡張能. 血圧, 12: 187-191, 2005.
- 18) 堀尾武史： 心不全： 診断と治療の進歩 I. 病因と病態生理 3. 心不全と循環ペプチド(RAA 系以外). 日本内科学会雑誌, 94: 201-207, 2005.
- 19) 又吉哲太郎, 河野雄平： 管理不良高血圧例／治療抵抗性高血圧例における服薬コンプライアンスの改善はどのような効果があるか. モダン フィジシャン, 25: 175-177, 2005.
- 20) 又吉哲太郎, 河野雄平： はじめてのライフスタイル指導. レジデントノート, 7: 1076-1081, 2005.
- 21) 吉原史樹, 河野雄平： 中高年期の高血圧： 性差と治療. 性差と医療, 2: 941-946, 2005.
- 22) 吉原史樹, 河野雄平： 高血圧の診療における非薬物療法の効果的な進め方. 臨床と研究, 82: 43-46, 2005.

【著書】

- 1) 神出計： インスリン抵抗性. 予防とつきあい方シリーズ - 高脂血症・肥満・動脈硬化, 荻原俊男監修, メディカルレビュー社: 156-157, 2005.
- 2) 神出計： 肥満と酸化ストレス. 予防とつきあい方シリーズ - 高脂血症・肥満・動脈硬化, 荻原俊男監修, メディカルレビュー社: 130-131, 2005.
- 3) 河野雄平： 血圧の自己管理 (改訂版). 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: 2005.
- 4) 河野雄平： 高血圧の治療. イヤーノート Selected Articles 2006, メディック・メディア: 485-492, 2005.

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。

（2005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た。症例対照研究を行い、有意性のあるいくつかの SNP（遺伝子）を同定した。（研究所バイオサイエンス部 森崎隆幸部長との共同研究）
- 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をルーチン化し、内皮機能障害と糖尿病、インスリン抵抗性、動脈硬化症の関連を検討した。

- 糖尿病と耐糖能障害（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) Abe K, Nakayama M, Yoshimura M, Nakamura S, Ito T, Yamamuro M, Sakamoto T, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Saito Y, Nakao K, Yasue H, Ogawa H : Increase in the transcriptional activity of the endothelial nitric oxide synthase gene with fluvastatin:a relation with -786T>C polymorphism. *Pharmacogenet Genomics*, 15: 329-336, 2005.
- 2) Fujikura J, Fujimoto M, Yasue S, Noguchi M, Masuzaki H, Hosoda K, Tachibana T, Sugihara H, Nakao K: Insulin-induced lipohypertrophy: Report of a case with histopathology. *Endocr J*, 52: 623-628, 2005.
- 3) Fujimoto M, Masuzaki H, Yamamoto Y, Norisada N, Imori M, Yoshimoto M, Tomita T, Tanaka T, Okazawa K, Fujikura J, Chusho H, Ebihara K, Hayashi T, Hosoda K, Inoue G, Nakao K: CCAAT/enhancer binding protein alpha maintains the ability of insulin-stimulated GLUT4 translocation in 3T3-C2 fibroblastic cells. *Biochim Biophys Acta*, 1745: 38-47, 2005.
- 4) Horio T, Suzuki M, Suzuki K, Takamisawa I, Hiuge A, Kamide K, Takiuchi S, Iwashima Y, Kihara S, Funahashi T, Yoshimasa Y, Kawano Y: Pioglitazone improves left ventricular diastolic function in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*; 18: 949-957, 2005.
- 5) Horio T, Suzuki M, Takamisawa I, Suzuki K, Hiuge A, Yoshimasa Y, Kawano Y: Pioglitazone-induced insulin sensitization improves vascular endothelial function in nondiabetic patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*, 18: 1626-1630, 2005.
- 6) Kouyama R, Suganami T, Nishida J, Tanaka M, Toyoda T, Kiso M, Chiwata T, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Fukamizu A, Horiuchi M, Hirata Y, Ogawa Y: Attenuation of diet-Induced weight gain and adiposity through increased energy expenditure in mice lacking angiotensin II type 1a receptor. *Endocrinology*, 146(8): 3481-3489, 2005.
- 7) Okazawa K, Yoshimasa Y, Miyamoto Y, Takahashi-Yasuno A, Miyawaki T, Masuzaki H, Hayashi T, Hosoda K, Inoue G, Nakao K: The haplotypes of the IRS-2 gene affect insulin sensitivity in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 68: 39-48, 2005.
- 8) Tanaka T, Hidaka S, Masuzaki H, Yasue S, Minokoshi Y, Ebihara K, Chusho H, Ogawa Y, Toyoda T, Sato K, Miyanaga F, Fujimoto M, Tomita T, Kusakabe T, Kobayashi N, Tanioka H, Hayashi T, Hosoda K, Yoshimatsu H, Sakata T, Nakao K:

Skeletal muscle AMP-activated protein kinase phosphorylation parallels metabolic phenotype in leptin transgenic mice under dietary modification. *Diabetes*, 54: 2365-2374, 2005.

- 9) Tanaka T, Masuzaki H, Ebihara K, Ogawa Y, Yasue S, Yukioka H, Chusho H, Miyanaga F, Miyazawa T, Fujimoto M, Kusakabe T, Kobayashi N, Hayashi T, Hosoda K, Nakao K: Transgenic expression of mutant peroxisome proliferator-activated receptor gamma in liver precipitates fasting-induced steatosis but protects against high-fat diet-induced steatosis in mice. *Metabolism*, 54: 1490-1498, 2005.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 槇野久士：糖尿病性腎症における遺伝子発現プロファイル. *内分泌・糖尿病科*, 20(3): 229-235, 2005.
- 2) 宮本恵宏, 吉政康直：生活習慣病と内臓脂肪蓄積型肥満. *総合臨床*, 54: 1327-1330, 2005.
- 3) 宮本恵宏, 吉政康直, 中尾一和：生活習慣病の遺伝学的検査 (genetic testing) と遺伝子検査 (gene-based testing) 概論. *日本臨床*, 増刊 63: 275-279, 2005.
- 4) 宮本恵宏：内臓脂肪蓄積の診断とその重要性. *肝・胆・膵*, 51: 809-815, 2005.
- 5) 森崎裕子, 吉政康直, 森崎隆幸, 千代豪昭：糖尿病の遺伝カウンセリングー専門医療をサポートするためにー. *ホルモンと臨床* 秋季増刊号, 53: 166-173, 2005.

外科心臓血管部門

(研究活動の概要)

心臓血管外科は心臓外科 A、心臓外科 B、血管外科、ICU の 4 部門において研究活動を行っている。心臓外科 A は 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、心臓外科 B は先天性心疾患、小児期の各種心大血管疾患、血管外科は大血管、末梢血管、肺血栓塞栓、ICU は急性期の集中治療を担当している。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、心臓移植、人工臓器などに関連した種々の実験的外科研究を行いトランスレーショナル・リサーチに取り組んでいる。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 の遠隔成績
 - ・ コンポジットグラフトの血流競合に関する研究
- 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
 - ・ 遠隔成績に及ぼす maze 手術の効果
 - ・ Maze 手術の低侵襲化に関する研究
- 6) 機械弁手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
 - ・ Patient prosthetic mismatch の研究
- 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
 - ・ David I 手術の更なる改良と中期成績の検討
 - B) Bentall 手術 273 例の長期遠隔成績の検討
- 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多施設協同研究 (厚生科研: JSTAR)
 - ・ 正中到達手術の安全性と有用性
 - ・ 複雑 (広範) 弓部大動脈病変に対する二期的手術の有用性と安全性
- 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
 - ・ Adamkiewicz 動脈の同定と MEP による脊髄虚血モニタリング法の有用性
 - ・ 脳脊髄ドレナージの有用性
- 4) 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
- 5) 心臓血管外科手術周術期の輸血療法に関する多施設協同 retrospective study (委託研究)
- 6) 急性大動脈解離の凝固系指標と手術成績との関連の研究 (政策医療 NW 研究)
- 7) 大血管疾患の救急システム構築に関する研究 (厚生科研)

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) 人工呼吸離脱後の呼吸補助法に関する研究
- 2) 低侵襲的心機能評価法の臨床的有用性に関する研究
- 3) 術後呼吸不全に対する肺保護戦略に関する研究
- 4) 心原性拍動によって人工呼吸器が受ける影響に関する研究
- 5) ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) の実態と対策に関する研究

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骨髄細胞移植療法に関する研究

（2005年の主な研究成果）

心臓外科 A

- 人工心臓を使用しない心拍動下冠動脈バイパス術(OPCAB)の有用性を通常のCABGとの無作為比較試験(JOCRI-study)で報告した。
- 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の予後の改善を報告し、成功するための患者因子を検討して、早期手術の重要性を報告した。
- OPCABにおけるコンポジットグラフトの血流競合を起こす因子とその予防法を報告した。

心臓外科 B

- フォンタン手術に用いた人工血管の中長期遠隔期の形態学的変化について報告した。
- 右房-肺動脈吻合によるフォンタン手術後遠隔期の心房性不整脈に対する治療としてのフォンタン変換術(TCPC conversion)の心電図変化から見た至適時期について報告した。
- フォンタン手術における追加的大動脈-肺動脈吻合の中長期成績について報告した。
- エプスタイン奇形に対する三尖弁形成術の治療成績について報告した。

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(reimplantation 法)の有用性を報告した。
- 人工弁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、中等度低体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)
- 右腋窩動脈送血を用いた順行性脳灌流下、stepwise吻合を併用した全弓部置換の有用性を報告した。
- 胸部下行、胸腹部大動脈手術における術前 Adams-Kiewicz 動脈の同定と術中 MEP の有用性について報告した。
- 慢性肺血栓塞栓に対する外科治療の良好な早期、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加している。
- 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。
- 呼吸機能障害のある患者において、人工呼吸離脱後の呼吸補助として非侵襲的人工呼吸が有用であることを報告した。
- 呼気ガス分析を用いた心機能評価法の臨床的問題点について明らかにした。
- 慢性肺血栓塞栓症術後に発生した再灌流性肺水腫に対してリクルートメント手技や肺保護戦略が有用であることを明らかにした。
- 心原性拍動によって人工呼吸器のモニタ機能が障害を受けることを明らかとした。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Adachi I: A general description for the cover illustration. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 130(1): 4A, 2005.
- 2) Adachi I, Kobayashi J, Nakajima H, Niwaya K, Ishibashi-Ueda H, Bando K, Tagusari O: Coronary embolism and subsequent myocardial abscess complicating ventricular aneurysm and tachycardia. *Ann Thorac Surg*, 80: 2366-2368, 2005.
- 3) Adachi I, Matsuda H, Ogino H, Minatoya K, Sasaki H, Yagihara T: A case of a true aneurysm of the brachial artery in a patient with a radio-cephalic fistula and cholesterol apheresis. *Eur J Vasc Endovasc Surg, ZJVZS*, 10: 117-119, 2005.
- 4) Adachi I, Ogino H, Imanaka H, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H: Aortic root replacement in a patient with pulmonary dysfunction caused by severe chest deformity associated with Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 130(1): 213-215, 2005.
- 5) Adachi I, Yagihara T, Kagisaki K, Hagino I, Ishizaka T, Koh M, Uemura H, Kitamura S: Fontan operation with a viable and growing conduit using pedicled autologous pericardial roll-Serial changes in conduit geometry-. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 130(6): 1517-1522, 2005.
- 6) Asaumi Y, Yasuda H, Morii I, Kakuchi H, Otsuka Y, Kawamura A, Sasako Y, Nakatani T, Nonogi H, Miyazaki S: Favourable clinical outcome in patients with cardiogenic shock due to fulminant myocarditis supported by percutaneous extracorporeal membrane oxygenation. *Eur Heart J*, 26(20): 2185-2192, 2005.
- 7) Bando K: Invited commentary. *Ann Thorac Surg*, 80(1): 28, 2005.
- 8) Bando K, Kasegawa H, Okada Y, Kobayashi J, Kada A, Simokawa T, Nasu M, Nakatani S, Niwaya K, Tagusari O, Nakajima H, Hirata M, Yagihara T, Kitamura S: Impact of preoperative and postoperative atrial fibrillation on outcome after mitral valvuloplasty for nonischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 129(5): 1032-1040, 2005.
- 9) Fukuhara S, Tomita S, Nakatani T, Fujisato T, Ohtsu Y, Ishida M, Yutani C, Kitamura S: Bone marrow cell-seeded biodegradable polymeric scaffold enhances angiogenesis and improves function of the infarcted heart. *Circ J*, 69(7): 850-857, 2005.
- 10) Fukuhara S, Tomita S, Nakatani T, Yutani C, Kitamura S: Endogenous bone-marrow-derived stem cells contribute only a small proportion of regenerated

- myocardium in the acute infarction model. *J Heart Lung Transplant*, 24: 67-72, 2005.
- 11) Fukushima S, Kobayashi J, Bando K, Niwaya K, Tagusari O, Nakajima H, Kitamura S: Late outcomes after isolated coronary artery bypass grafting for ischemic mitral regurgitation. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*, 53(7): 354-360, 2005.
 - 12) Fukushima S, Kobayashi J, Tagusari O, Bando K, Niwaya K, Nakajima H, Kitamura S: Early results of off-pump coronary artery bypass grafting for patients on chronic renal dialysis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*, 53(4): 186-192, 2005.
 - 13) Goto T, Kobayashi J, Nakajima H, Bando K, Niwaya K, Tagusari O, Nakatani T, Yagihara T, Kitamura S: Mitral valve repair and cryo-maze procedure in Ehlers-Danlos syndrome. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 13(2): 181-183, 2005.
 - 14) Hamamoto M, Imanaka H, Kagisaki K, Yagihara T, Kitamura S, Nishimura M: Is an increase in lactate concentration associated with cardiac dysfunction after the Fontan procedure?. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 11: 301-306, 2005.
 - 15) Itoh A, Kobayashi J, Tagusari O, Kitamura S: Aortic valve replacement concomitant with multiple extra-anatomical bypasses for a patient with aortic valve insufficiency having Takayasu's arteritis. *Eur J Cardiothorac Surg*, 27: 1114, 2005.
 - 16) Iwase T, Nagaya N, Fujii H, Itoh T, Murakami S, Matsumoto T, Kangawa K, Kitamura S: Comparison of angiogenic potency between mesenchymal stem cells and mononuclear cells in a rat model of hindlimb ischemia. *Cardiovasc Res*, 66: 543-551, 2005.
 - 17) Iwase T, Nagaya N, Fujii T, Itoh T, Ishibashi-Ueda H, Yamagishi M, Miyatake K, Matsumoto T, Kitamura S: Adrenomedullin enhances angiogenic potency of bone marrow transplantation in a rat model of hindlimb ischemia. *Circulation*, 111(3): 356-362, 2005.
 - 18) Kitano M, Yazaki S, Kimura K, Tomita H, Yagihara T, Echigo S: Mid-term results of endovascular stents for peripheral pulmonary artery stenosis in congenital heart disease. *Pediatr cardiol*, 21: 113-120, 2005.
 - 19) Kitano M, Yazaki S, Tomita H, Kimura K, Yagihara T, Echigo S: Steep Stent's angle to the reference vessel promotes neointima. *Department of Pediatrics and Cardiovascular Surgery. Congenital Cardiology Today*, 3: 1-5, 2005.
 - 20) Kobayashi J, Tashiro T, Ochi M, Yaku H, Watanabe G, Satoh T, Tagusari O, Nakajima

- H, Kitamura S, for the Japanese off-pump coronary revascularization investigation (JOCRI) study group: Early outcome of a randomized comparison of off-pump and on-pump multiple arterial coronary revascularization. *Circulation*, 112(9): 1338-1343, 2005.
- 21) Koh M, Yagihara T, Uemura H, Kagisaki K, Hagino I, Ishizaka T, Kitamura S: Long-term outcome of right ventricular outflow tract reconstruction using a handmade tri-leaflet conduit. *Eur J Cardiothorac Surg*, 27: 807-814, 2005.
- 22) Lee H, Taenaka Y, Kitamura S: Mechanism for cavitation in the mechanical heart valve with an artificial heart: Nucle and viscosity dependence. *Artif Organs*, 29(1): 41-46, 2005.
- 23) Lee H, Taenaka Y, Kitamura S: Mechanisms of mechanical heart valve cavitation in an electrohydraulic total artificial heart. *ASAIO J*, 51(3): 208-213, 2005.
- 24) Matsuda H, Ogino H, Sasaki H, Minatoya K, Yagihara T, Kitamura S: Successful in situ graft replacement and omentopexy for abdominal aortic stent graft infection after repeated placement for endoleak. *EJVES Extra*, 9: 116-117, 2005.
- 25) Matsuura K, Kobayashi J, Bando K, Niwaya K, Tagusari O, Nakajima H, Yagihara T, Kitamura S: Off-pump coronary artery bypass using only arterial grafts in elderly patients. *Ann Thorac Surg*, 80: 144-148, 2005.
- 26) Matsuura K, Ogino H, Kobayashi J, Ishibashi-Ueda H, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Bando K, Niwaya K, Tagusari O, Nakajima H, Yagihara T, Kitamura S: Surgical treatment of aortic regurgitation due to Takayasu arteritis: Long-term morbidity and mortality. *Circulation*, 112: 3707-3712, 2005.
- 27) Matsuura K, Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Yagihara T, Kitamura S: Multivariate analysis of predictors of late stroke after total aortic arch repair. *Eur J Cardiothorac Surg*, 28: 473-477, 2005.
- 28) Matsuura K, Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Yagihara T, Kitamura S: Surgical outcome of aortic arch repair for patients with Takayasu arteritis. *Ann Thorac Surg*, 2005.
- 29) Miki K, Maekura R, Hiraga T, Hirotsu A, Hashimoto H, Kitada S, Miki M, Yoshimura K, Naka N, Motone M, Fujikawa T, Takashima S, Kitazune R, Kanzaki H, Nakatani S, Watanuki H, Tagusari O, Kobayashi J, Ito M: Infective tricuspid valve endocarditis with pulmonary emboli caused by campylobacter fetus after tooth extraction. *Intern*

Med, 44(10): 1055-1059, 2005

- 30) Miyamoto K, Nakatani S, Kanzaki H, Tagusari O, Kobayashi J: Detection of discrete subaortic stenosis by 3-dimensional transesophageal echocardiography. *Echocardiography*, 22(9): 783-784, 2005.
- 31) Nagaya N, Kangawa K, Itoh T, Iwasa T, Murakami S, Miyahara Y, Fujii T, Uematsu M, Ohgushi H, Yamagishi M, Tokudome T, Mori H, Miyatake K, Kitamura S: Transplantation of mesenchymal stem cells improves cardiac function in a rat model of dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 112: 1128-1135, 2005.
- 32) Nagaya N, Mori H, Murakami S, Kanegawa K, Kitamura S: Adrenomedullin: Angiogenesis and gene therapy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 288(6): R1432-R1437, 2005.
- 33) Omoto R, Kyo S, Nishimura M, Matsuda H, Matsumiya G, Kitamura S, Nakatani T, Takamoto S, Ono M, Tabayashi K, Yozu R: Japanese multicenter clinical evaluation of the Heart Mate vented electric left ventricular assist system. *J Artif Organs*, 8(1): 34-40, 2005.
- 34) Saito S, Kobayashi J, Tagusari O, Bando K, Niwaya K, Nakajima H, Yamagishi M, Yagihara T, Kitamura S: Successful excision of a cystic tumor of the atrioventricular nodal region. *Circ J*, 69(10): 1293-1294, 2005.
- 35) Shiraishi S, Uemura H, Kagisaki K, Koh M, Yagihara T, Kitamura S: The off-pump Fontan procedure by simple cross-clamping the inferior caval vein. *Ann Thorac Surg*, 79: 2083-2088, 2005.
- 36) Tachibana K, Imanaka H, Takeuchi M, Nishida T, Takauchi Y, Nishimura M: Effects of reduced rebreathing time, in spontaneously breathing patients, on respiratory effort and accuracy in cardiac output measurement when using partial CO₂ rebreathing technique: a prospective observational study. *Crit Care*, 9: R569-R574, 2005.
- 37) Takahashi T, Ando M, Okita Y, Tagusari O, Hanafusa Y, Kitamura S: Redo aortic valve replacement with "porcelain" aorta in an aortitis patient. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 46(1): 77-79, 2005.
- 38) Takeuchi M, Imanaka H, Tachibana K, Ogino H, Ando M, Nishimura M: Recruitment maneuver and high positive end-expiratory pressure improve hypoxemia in patients after pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary thromboembolism. *Crit Care Med*, 33: 2010-2014, 2005.

- 39) Tochii M, Ogino H, Sasaki H, Matsuda H, Minatoya K, Yagihara T, Kitamura S: Successful surgical treatment for aneurysm of splenic artery with anomalous origin. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 11(5): 346-349, 2005.
- 40) Tomita H, Arakaki Y, Ono Y, Yamada O, Yagihara T, Echigo S: Impact of non coronary cusp prolapse in addition to right coronary cusp prolapse in patients with a perimembranous ventricular septal defect. *Int J Cardiol*, 101: 279-283, 2005.

【総説】

- 1) Kitamura S: Does the internal thoracic artery graft have self-reparative ability?. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 130(6): 1494-1495, 2005.

【著書】

- 1) Fujisato T, Minatoya K, Yamazaki S, Meng Y, Niwaya K, Kishida A, Nakatani T, Kitamura S: Preparation and recellularization of tissue engineered bioscaffold for heart valve replacement. *Cardiovascular Regeneration Therapies Using Tissue Engineering Approaches* (Eds. Mori H, Matsuda H) Springer, Tokyo: 84-94, 2005.
- 2) Katsuda Y, Takeshita Y, Arima K, Saitoh Y, Imaizumi T, Asahara T, Nakatani T, Okano T, Kishida A, Ishibashi-Ueda H, Shin'oka T, Nagai R, Sawa Y, Komeda M, Takewa Y, Matsuda H, Mori H: Clinical survey of cell therapy in Japan. *Cardiovascular Regeneration Therapies Using Tissue Engineering Approaches* (Eds. Mori H, Matsuda H) Springer Tokyo: 183-189, 2005.
- 3) Nishigami K, Nakatani T, Chiku M, Mori H: A novel micro-angiography detecting angiogenesis, application for autologous bone marrow mononuclear cells transplantation in the patients with critical limb ischemia. *Cardiovascular Regeneration Therapies Using Tissue Engineering Approaches* (Eds. Mori H, Matsuda H) Springer Tokyo: 191-199, 2005.
- 4) Tomita S, Nakatani T: Regeneration of myocardium using bone marrow cells. *Cardiovascular Regeneration Therapies Using Tissue Engineering Approaches* (Eds. Mori H, Matsuda H) Springer Tokyo: 31-42, 2005.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 市川眞紀子, 橘 一也, 今中秀光, 竹内宗之, 高内裕司, 稲森紀子: 下肢虚血後再灌流障害により高ミオグロビン血症を呈したが、保存的治療により腎不全を回避できた1症例. *麻酔*, 54: 914-917, 2005.

- 2) 北野正尚, 矢崎 諭, 木村晃二, 富田 英, 八木原俊克, 越後茂之: 先天性心疾患に伴う末梢性肺動脈狭窄に対するステント留置の中期予後. 日本小児循環器学会雑誌, 21(2): 113-120, 2005.
- 3) 幸高真美, 相根弘史, 船越 弘, 中井一吉, 吉崎悦郎, 中谷武嗣, 千葉喜英: コバスR 試薬シクロスポリンでの血中濃度測定における基礎的検討ー心臓移植者での血中シクロスポリン濃度推移ー. 医学と薬学, 53: 483-489, 2005.
- 4) 阪本幸世, 橘 一也, 能見俊浩, 竹内宗之, 畔 政和, 今中秀光: 大動脈人工血管置換術後に多発性脳梗塞を伴った半身対麻痺を生じた1症例. 麻酔, 54: 183-186, 2005.
- 5) 田鎖 治, 小林順二郎: 冠状動脈バイパスグラフトの体外循環中の血流波形と開存性の関係: 討論 2. 胸部外科, 58(7): 525-526, 2005.
- 6) 柄井将人, 松田 均, 荻野 均, 湊谷謙司, 佐々木啓明, 稲福 斉, 今中秀光, 高内裕司, 竹内宗之, 橘 一也: 術後に腸管壊死、多臓器不全を合併した院外心肺停止腹部大動脈瘤破裂の一救命例. 日本心臓血管外科学会雑誌, 34(4): 268-271, 2005.
- 7) 松田 均, 荻野 均, 湊谷謙司, 佐々木啓明, 八木原俊克, 北村惣一郎: Elephant trunk 法を使用した Translocated total arch replacement 後の二期的ステントグラフト内挿術. 脈管学, 45: 577-581, 2005.
- 8) 松田 均, 荻野 均, 佐々木啓明, 湊谷謙司, 八木原俊克, 北村惣一郎: むずかしい腹部大動脈瘤の選択と治療成績-レジデント症例とスタッフ症例の比較-. 脈管学, 45: 477-480, 2005.
- 9) 宮本康二, 安田 聡, 野口輝夫, 谷本貴史, 角地祐幸, 森井 功, 川村 淳, 中谷武嗣, 野々木宏, 後藤葉一, 宮崎俊一: 心タンポナーデを初発に左心不全および心内血栓が急性増悪した劇症型心筋炎の1例. J Cardiol, 46: 25-31, 2005.

【総説】

- 1) 石坂 透, 八木原俊克: 心臓手術はどれほど「安全・安心」ですか?. 知っておきたい循環器病あれこれ, 51: 2-16, 2005.
- 2) 今中秀光, 竹内宗之, 橘 一也, 高内裕司, 稲森紀子, 西村匡司: 心原性振動により呼気1回換気量が過大評価されるー呼吸器と換気モードの影響ー. 麻酔, 54: 254-259, 2005.

- 3) 今中秀光：肺保護的人工呼吸管理. 臨床医, 31: 441-445, 2005.
- 4) 今中秀光, 竹内宗之: ALI/ARDS の人工呼吸管理. 救急・集中治療, 17: 1033-1041, 2005.
- 5) 北村惣一郎: Regulation of coronary perfusion; the role of serotonin and other products of platelet activation 第45回日本脈管学会総会ランチョンセミナー記念集. Angiology Frontier, 4(1): 83-88, 2005.
- 6) 北村惣一郎: わが国の専門医制の確立を目指して. 中間法人 日本専門医認定機構ニュース, 3: 1-3, 2005.
- 7) 北村惣一郎: 国民の知りたい医療情報提供のためにはわが国のデータベース基盤整備を急ぐ必要がある. 厚生労働統計通信, 28: 2, 2005.
- 8) 小林順二郎: 遠隔期開存性から見た OPCAB におけるグラフト選択」に対する Editorial Comment. 心臓, 37(1): 36-37, 2005.
- 9) 白倉亮太, 越後茂之, 中谷武嗣, 福嶋教偉, 宮本裕治: 心臓移植の課題. 今日の移植, 18: 325-337, 2005.
- 10) 中嶋博之, 小林順二郎, 田鎖 治, 北村惣一郎: 冠動脈バイパス術の進歩. 外科治療, 92: 447-452, 2005.
- 11) 中嶋博之, 小林順二郎, 八木原俊克, 北村惣一郎: ロボット補助心臓手術、現状、今後の展望. 循環器病研究の進歩, 26(1): 40-46, 2005.
- 12) 中谷武嗣, 永谷憲歳, 富田伸司: 心筋再生. 総合臨牀, 54: 91-97, 2005.
- 13) 中谷武嗣: 心不全の外科治療. Heart View, 9: 239-245, 2005.
- 14) 中谷武嗣: 治療の進歩 補助人工心臓. 日本内科学会雑誌, 94: 297-304, 2005.
- 15) 中谷武嗣, 花谷彰久: 補助人工心臓. ICUとCCU, 29: 265-273, 2005.
- 16) 中谷武嗣: 日本における心臓移植の現況. 今日の移植, 18: 287-293, 2005.
- 17) 中谷武嗣, 富田伸司, 永谷憲歳: 重症心不全に対する幹細胞による心筋再生療法の開発. 再生医療, 4: 399-403, 2005.

- 18) 中谷武嗣, 川西秀樹: 第 42 回日本人工臓器学会大会座長報告 ハイブリッド人工臓器の現状と未来. 人工臓器, 34: 39-40, 2005.
- 19) 中谷武嗣: 外科的アプローチで治す心臓移植. Heart View, 9: 1152-1155, 2005.
- 20) 中谷武嗣: 第 23 回日本心臓移植研究会～わが国の心臓移植待機者～. 欧米と比べて厳しい現状明らかに, Medical Tribune, 38: 4, 2005.
- 21) 坂東 興: 心臓外科医が行うインフォームド・コンセント. ハートナーシング, 18(7): 734-742, 2005.

【著書】

- 1) 今中秀光: 2. 呼吸モニタリング. 新 心臓血管外科管理ハンドブック, 国立循環器病センター心臓血管外科部門編, 南江堂: 32-38, 2005.
- 2) 今中秀光: C. 呼吸管理. 新 心臓血管外科管理ハンドブック, 国立循環器病センター心臓血管外科部門編, 南江堂: 62-75, 2005.
- 3) 今中秀光: E. 術後鎮痛・術後管理. 新 心臓血管外科管理ハンドブック, 国立循環器病センター心臓血管外科部門編, 南江堂: 84-90, 2005.
- 4) 今中秀光: C. 呼吸管理 2 呼吸理学療法. 新 心臓血管外科ハンドブック, 国立循環器病センター心臓血管外科部門編, 南江堂: 71-75, 2005.
- 5) 今中秀光, 竹内宗之: 画像により何がわかるか. CE 技術シリーズ 呼吸療法, 渡邊 敏・宮川哲夫編集, 南江堂: 64-74, 2005.
- 6) 今中秀光: グラフィックモニタ・各種モニタの見方. もっとも新しい人工呼吸ケア, 磨田裕編集, 学習研究社: 78-83, 2005.
- 7) 今中秀光: 9. 治療. ALI/ARDS 診療のためのガイドライン. 社団法人日本呼吸器学会 ARDS ガイドライン作成委員会編集, 秀潤社: 33-52, 2005.
- 8) 荻野 均: 「心臓手術の最前線」=医療の現場の現状とこれから=. 心を守る会, 1-9, 2005.
- 9) 鍵崎康治: 限外濾過. 新 心臓血管外科管理ハンドブック, 国立循環器病センター心臓血管外科部門編, 南江堂: 141-142, 2005.
- 10) 鍵崎康治: D. 非開心修復手術の管理. 新 心臓血管外科管理ハンドブック,

国立循環器病センター心臓血管外科部門編，南江堂：150-152，2005.

- 11) 鍵崎康治：G. 右-左短絡疾患の管理①～④. 新 心臓血管外科管理ハンドブック，国立循環器病センター心臓血管外科部門編，南江堂：168-170，2005.
- 12) 鍵崎康治：I. 乳児期・幼児期無輸血開心術の管理. 新 心臓血管外科管理ハンドブック，国立循環器病センター心臓血管外科部門編，南江堂：283-184，2005.
- 13) 鍵崎康治：K. 成人期の先天性心疾患開心術の管理. 新 心臓血管外科管理ハンドブック，国立循環器病センター心臓血管外科部門編，南江堂：187-188，2005.
- 14) 北村惣一郎，内山 充，乾 賢一：日本医薬品集 医療薬 2006 年版，【監修】日本医薬品集フォーラム（高久史麿，杉町圭蔵，北村惣一郎，内山 充，乾 賢一）（編），株式会社じほう：2005.
- 15) 小林順二郎：D. 術後出血と管理 1. 心タンポナーゼ. 新 心臓血管外科管理ハンドブック，国立循環器病センター心臓血管外科部門編，南江堂：80-81，2005.
- 16) 小林順二郎：A. 弁膜疾患の管理 6. 低侵襲弁手術. 新 心臓血管外科管理ハンドブック，国立循環器病センター心臓血管外科部門編，南江堂：223-226，2005.
- 17) 小林順二郎：B. 冠動脈疾患の管理 10. 低侵襲冠手術. 新 心臓血管外科管理ハンドブック，国立循環器病センター心臓血管外科部門編，南江堂：235-237，2005.
- 18) 小林順二郎：D. 特殊疾患 2. 肥大型閉塞性心筋症（HOCM）. 新 心臓血管外科管理ハンドブック，国立循環器病センター心臓血管外科部門編，南江堂：245-247，2005.
- 19) 小林順二郎：D. 特殊疾患 4. 心臓腫瘍. 新 心臓血管外科管理ハンドブック，国立循環器病センター心臓血管外科部門編，南江堂：248-249，2005.
- 20) 小林順二郎：Composite graft の適応と作成. 冠動脈外科の要点と盲点，監修 高本眞一 編集 竹内靖夫，文光堂：114-117，2005.
- 21) 小林順二郎：冠疾患手術の現状と将来展望. 心臓血管麻酔の進歩，255-265，2005.

- 22) 小林順二郎：心房細動の maze 手術. 50 症例から学ぶ心不全, 北風政史・安村良男, ライフシエンス出版: 117, 2005.
- 23) 高内裕司：F. 水、電解質、栄養管理. 新 心臓血管外科管理ハンドブック, 国立循環器病センター心臓血管外科部門編, 南江堂: 91-98, 2005.
- 24) 田鎖 治：D. 術前合併症とその対応. 新 心臓血管外科管理ハンドブック, 国立循環器病センター心臓血管外科部門編, 南江堂: 10-13, 2005.
- 25) 田鎖 治：5. 心嚢穿刺、ドレナージ、心膜切開術. 透析患者への外科的アプローチ 手術適応と術後管理, 119-122, 2005.
- 26) 田鎖 治：6. 心膜剥皮術. 透析患者への外科的アプローチ 手術適応と術後管理, 123-128, 2005.
- 27) 竹内宗之：3. 生化学的モニタリング (検査). 新 心臓血管外科管理ハンドブック, 国立循環器病センター心臓血管外科部門編, 南江堂: 38-40, 2005.
- 28) 竹内宗之, 今中秀光：急性呼吸障害の病態. ②呼吸器ケア 夏季増刊 コメディカルのための呼吸理学療法最新マニュアル, 神津玲監修, メディカ出版: 31-38, 2005.
- 29) 橘 一也：K. 消化器系合併症. 新 心臓血管外科管理ハンドブック, 国立循環器病センター心臓血管外科部門編, 南江堂: 121-127, 2005.
- 30) 中谷武嗣：f. 補助人工心臓. 新 心臓血管外科管理ハンドブック, 国立循環器病センター心臓血管外科部門編, 南江堂: 53-55, 2005.
- 31) 中谷武嗣：D. 特殊疾患 1. 拡張型心筋症 (DCM). 新 心臓血管外科管理ハンドブック, 国立循環器病センター心臓血管外科部門編, 南江堂: 244-245, 2005.
- 32) 中谷武嗣：補助循環の不整脈治療効果. 心不全と不整脈, 編集 笠貫 宏, 松崎益徳, 南江堂: 216-219, 2005.
- 33) 中谷武嗣：心臓移植手術. からだの科学増刊 高度先進医療, 編集 出月康夫, 日本評論社: 66-69, 2005.
- 34) 中谷武嗣：補助循環. 新・心臓病診療 プラクティス 5 冠動脈疾患を診る II, 編集 木村一夫, 土師一夫, 文光堂: 91-93, 2005.

- 35) 中谷武嗣：人工心臓. 体外循環と補助循環 2005 第 21 回教育セミナー 【編】
富澤康子, 145-153, 2005.
- 36) 中谷武嗣：補助人工心臓の適応とは. 新・心臓病診療プラクティス 6 心不全
に挑む・患者を救う, 編集 筒井裕之, 吉川純一, 松崎益徳, 文光堂:
330-335, 2005.
- 37) 中谷武嗣：補助循環の不整脈治療効果. 心不全と不整脈, 編集 笠貫 宏,
松崎益徳, 南江堂: 216-219, 2005.
- 38) 中谷武嗣：心不全の外科的治療. 循環器 3 大疾患の病棟管理 不整脈 急性
心筋梗塞心不全, 監修 住吉徹哉 編集 櫻田春水, 平沢邦彦, 後藤葉一,
メディカ出版: 241-245, 2005.
- 39) 中谷武嗣：補助人工心臓は確立された治療法か?. EBM 循環器疾患の治療
2006-2007, 編著 三田村秀雄, 山科 章, 川名正敏, 桑島 巖, 中外医学
社: 309-313, 2005.
- 40) 西田朋代, 今中秀光：肺血栓塞栓症. トピック 呼吸管理の新たな動向, 安
本和正編集, 真興交易: 52-67, 2005.
- 41) 庭屋和夫：ティッシュエンジニアリング法の心臓外科への応用 ②無細胞化
心臓弁. 心臓外科, 編集 新井達太, 医学書院: 611-616, 2005.
- 42) 庭屋和夫：C. 服用薬剤の術中・術後への影響および中止時期. 新 心臓血管
外科管理ハンドブック, 国立循環器病センター心臓血管外科部門編, 南江堂:
8-9, 2005.
- 43) 坂東 興, 稲盛修二：A. 人工心肺・③自己血回収装置. 新 心臓血管外科管
理ハンドブック, 国立循環器病センター心臓血管外科部門編, 南江堂: 20-21,
2005.
- 44) 坂東 興：A. 弁膜疾患の管理 4. 感染性心内膜炎(IE). 新 心臓血管外科管
理ハンドブック, 国立循環器病センター心臓血管外科部門編, 南江堂:
218-220, 2005.
- 45) 坂東 興, 中谷武嗣：A. 弁膜疾患の管理 5. 移植弁機能不全. 新 心臓血管
外科管理ハンドブック, 国立循環器病センター心臓血管外科部門編, 南江堂:
220, 2005.

- 46) 坂東 興, 中谷武嗣: D. 特殊疾患 3. 収縮性心膜炎. 新 心臓血管外科管理ハンドブック, 国立循環器病センター心臓血管外科部門編, 南江堂: 247-248, 2005.
- 47) 坂東 興, 稲盛修二: A. 人工心肺・③自己血回収装置. 新 心臓血管外科管理ハンドブック, 国立循環器病センター心臓血管外科部門編, 南江堂: 20-21, 2005.
- 48) 八木原俊克: C. 術後管理・総論. 新 心臓血管外科管理ハンドブック, 国立循環器病センター心臓血管外科部門編, 南江堂: 143-149, 2005.
- 49) 八木原俊克: 第二章 心臓手術にともなうこと 2. 心臓手術. 新版 心臓病児者の幸せのために, 全国心臓病の子供を守る会編: 155-211, 2005.
- 50) 八木原俊克: 第6章複合心奇形 ⑧単心室. 心臓外科, 【編】新井達太, 医学書院: 163-175, 2005.

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、基礎研究も行っています。

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、2004 年から 3 年の予定で開始され、2 年目を迎えました。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「JACE Trial」が進行しております。

基礎研究の主要なテーマとしては、虚血性神経細胞死の分子メカニズムとシグナル伝達機構および神経細胞保護について、研究を行っています。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、罹患率が依然横ばいであり、かつ死亡率が 50% と高い重要な疾患です。年間 50-60 例を治療しています。重症例については、現在も治療成績が不良で医療経済的にも、その治療戦略が問題となっています。脳血管攣縮の発生は術後管理の進歩にともない、その発生頻度は減少する傾向にありますが、なお後遺症を残す大きな要因となっています。当科では、重症例の選別、脳血管攣縮の発生や治療後の脳血流を評価するとともに、脳内科と協力して、TCCFI を用いた、脳血管攣縮の発生の把握に努めています。

(2005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、昨年と同等またはこれ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) Higashikata T, Yamagishi M, Higashi T, Nagata I, Iihara K, Miyamoto S, Ishibashi-Ueda H, Nagaya N, Iwase T, Tomoike H, Sakamoto A: Altered expression balance of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human carotid plaque disruption: results of quantitative tissue analysis using real-time RT-PCR method. *Atherosclerosis*, 185: 165-172, 2005.
- 2) Kawakami O, Miyamoto S, Hatano T, Yamada K, Hashimoto N, Tabata Y: Accelerated Embolization Healing of Aneurysms by Polyethylene Terephthalate Coils Seeded with Autologous Fibroblasts. *Neurosurgery*, 56: 1075-1081, 2005.
- 3) Kinoshita M, Ikeda A, Matsubishi M, Matsumoto R, Hitomi T, Begum T, Usui K, Takayama M, Mikuni N, Miyamoto S, Hashimoto N, Shibasaki H: Electric cortical stimulation suppresses epileptic and background activities in neocortical epilepsy and mesial temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol*, 116: 1291-1299, 2005.
- 4) Mikuni N, Takayama M, Satow T, Yamada S, Hayashi N, Nishida N, Taki J, Enatsu R, Ikeda A, Miyamoto S, Hashimoto N: Evaluation of adverse effects in intracarotid propofol injection for Wada test. *Neurology*, 65: 1813-1816, 2005.
- 5) Satow T, Nakazawa K, Ohta T, Hashimoto N: Techniques for Passing the PercuSurge Guardwire System Through Severe and Tortuous Stenotic Lesions. *Neurol Med Chir(Tokyo)*, 45: 116-122, 2005.
- 6) Usui K, Ikeda A, Takayama M, Matsubishi M, Satow T, Begum T, Kinoshita M, Miyamoto S, Hashimoto N, Nagamine T, Fukuyama H, Shibasaki H: Processing of Japanese morphogram and syllabogram in the left basal temporal area: Electrical cortical stimulation studies. *Brain Res Cogn Brain Res*, 24: 274-283, 2005.
- 7) Yamagishi M, Higashikata T, Ishibashi-Ueda H, Sasaki H, Ogino H, Iihara K, Miyamoto S, Nagaya N, Tomoike H, Sakamoto A: Sustained upregulation of inflammatory chemokine and its receptor in aneurysmal and occlusive atherosclerotic disease: results form tissue analysis with cDNA macroarray and realtime reverse transcriptional polymerase chain reaction methods. *Circ J*, 69: 1490-1495, 2005.
- 8) Yanamoto H, Miyamoto S, Tohnai N, Nagata I, Xue JH, Nakano Y, Nakajo Y, Kikuchi H: Induced Spreading Depression Activates Persistent Neurogenesis in the Subventricular Zone, Generating Cells With Markers for Divided and Early Committed Neurons in the Caudate Putamen and Cortex. *Stroke*, 36: 1544-1550, 2005.

【著書】

- 1) Iihara K, Murao K, Sakai N, Nagata I: Collateralization via Vasa Vasorum: A Determinant of Therapeutic Efficacy of Coil Embolization of the Thrombosed Giant Aneurysm of the Vertebral Artery. *Neurosurgery of Complex Vascular Lesions and Tumors* (Ed by Kobayashi S), Thieme: 97-100, 2005.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 高橋淳：呼吸管理. *ブレインナーシング*, 21: 703-710, 2005.
- 2) 野中裕康, 宮本享：脳（血管）障害と脊椎脊髄病変との鑑別. *脊椎脊髄ジャーナル*, 18: 432-435, 2005.
- 3) 宮本享, 飯原弘二, 高橋淳：EC-IC bypass の現状と未来へJET/JET-2/JAM trial 報告. *脳卒中*, 27: 481-486, 2005.
- 4) 宮本享, 佐藤徹：外科治療のイノベーションとその未来. *BIO Clinica*, 20: 883-887, 2005.
- 5) 宮本享, 高橋淳：感染性心内膜炎の外科的治療 非心臓外科治療（心内膜炎合併症としての脳外科領域の治療）. *Heart View*, 9: 358-362, 2005.
- 6) 宮本享, 野中裕康, 高橋淳：成人型もやもや病に対する外科治療. *救急医学*, 29: 1093-1097, 2005.
- 7) 宮本享, 川上理, 波多野武人, 山田圭介, 田畑康彦：動脈瘤の再生誘導カテーテル治療. *Drug Delivery System*, 20, 118-127, 2005.
- 8) 村尾健一, 佐藤徹：塞栓物質. *CLINICAL NEUROSCIENCE 別冊*, 23: 1102-1104, 2005.
- 9) 森久恵：Tube Angulation 法を用いた線量計画の検討. *定位的放射線治療*, 9: 133-138, 2005.

麻 醉 科

(研究活動の概要)

2005 年は主に手術室における臨床研究として、昨年度からの継続で、人工心肺を使用しない冠動脈バイパス手術での術後 β 遮断薬の種類における有用性の検討を多施設共同で、後ろ向きおよび前向きに検討をおこなっている。

経食道心エコー (TEE) による評価診断を確立するため、多くのデータを集積しており、年 2 回行われている講習会および全国規模の麻酔学会 3 回の計 5 回のセミナーに講師を派遣した。また、周術期 TEE は日本心臓血管麻酔学会において資格試験が年 1 回施行されており、昨年度は 4 名のスタッフが合格している。今年度も 3 名のスタッフおよびレジデントが合格した。

ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) は、人工心肺を使用する症例にとっては致死的な問題であり、当センターにおいてもこうした問題に対処するため、ヘパリン以外の抗凝固薬による人工心肺管理を 2 症例施行しており、輸血管理部と協力した体制で臨んでいる。

心臓外科手術、脳外科手術における最も重篤な合併症として脳障害が挙げられるが、こうした合併症を少しでも減少させ、予防するためには適切な周術期脳モニター法確立が望まれている。当センターでは近赤外分光法や経頭蓋的パルスドップラーなどによる脳モニターの有用性についても検討している。

(2005年の主な研究成果)

本年は、経食道心エコー、心臓麻酔管理そして輸血管理を中心とした著書が主である。著書は少ないが、 β 遮断薬および輸血管理の話が総説としてまとめられている。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Sawai T, Nohmi T, Ohnishi Y, Takauchi Y, Kuro M: Cardiac output measurement using the transesophageal Doppler method is less accurate than the thermodilution method when changing PaCO₂. *Anesth Analg*, 101(6): 1597-1601, 2005.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 新澤正秀, 能見俊浩, 都竹正信, 大西佳彦, 畔政和: 体外循環離脱時に塩酸ラシジオロールが有用であった閉塞性肥大型心筋症の1症例. *麻酔*, 54:785-787, 2005.

【総説】

- 1) 大西佳彦: 心臓血管麻酔でのβ遮断薬使用の実際. *臨床麻酔*, 29: 1439-1444, 2005.
- 2) 亀井政孝, 畔政和: 徹底分析: 輸血合併症、輸血によるトラブル症例2: 不適合輸血: 予防と早期発見が大切. *LiSA: Life Support and Anesthesia*, 12: 56-60, 2005.
- 3) 三浦倫一, 内田整, 畔政和: 脳を守れ!: 人工心肺では体外循環をしっかりと理解して麻酔管理を. *LiSA: Life Support and Anesthesia*, 12: 740-744, 2005.

【著書】

- 1) 内田整: 循環器に関するトラブル. *麻酔科診療プラクティス 17*, 弓削孟文編著, 文光堂: 39-43, 2005.
- 2) 大西佳彦: 妊婦における人工心肺手術. *心臓血管麻酔の進歩*, 野村実編著, 真興交易医書出版部: 323-330, 2005.
- 3) 大西佳彦: 術中経食道心エコーによる僧帽弁形成術の評価. *心臓外科手術と経食道心エコー*, 野村実編著, 克誠堂出版: 43-55, 2005.
- 4) 大西佳彦: 術中管理 術中経食道心エコー. *新心臓血管外科管理ハンドブック*, 国立循環器病センター心臓血管外科部門編, 南江堂: 25-27, 2005.
- 5) 大西佳彦: Off-pump 冠動脈手術の麻酔. *先端医療シリーズ 33 麻酔科の新しい流れ*, 後藤文夫編著, 先端医療技術研究所: 190-194, 2005.
- 6) 大西佳彦: 人工心肺を用いた冠動脈バイパス術. *麻酔科診療プラクティス 18*, 高崎真弓編著, 文光堂: 172-173, 2005.

- 7) 林輝行, 稲盛修二: 術中管理 人工心肺. 新心臓血管外科管理ハンドブック, 国立循環器病センター心臓血管外科部門編, 南江堂: 140-141, 2005.
- 8) 宮田茂樹, 亀井政孝: 術後出血と管理 輸血. 新心臓血管外科管理ハンドブック, 国立循環器病センター心臓血管外科部門編, 南江堂: 81-83, 2005.

小 児 科

(研究活動の概要)

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。先天性心疾患に対する心血管カテーテルインターベンションは、重要な治療手段となっているが、適応・長期予後・使用器具の選択など、いまだに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、治療方法と短・長期予後とを検討するために、前方視的観察研究や後方視的研究を計画し、多施設共同研究を行ってきたが、肺動脈狭窄や大動脈縮窄に対する治療ガイドラインを作成した。また、先天性心疾患術後患者は、自立神経や運動負荷時の反応が疾患によって相違がある。種々の疾患について検討を進めている。2005年から、肺血流増加型先天性心疾患を持つ新生児に対する、低酸素ガス吸入療法の臨床研究を開始した。この他、川崎病によって肝動脈障害を合併した患者について、長期予後を引き続き分析している。

主要な臨床研究のテーマは以下の項目である。

- 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
- 小児心疾患における自律神経と運動負荷時の心肺応答
- 肺血流増加型先天性心疾患に対する低酸素ガス吸入療法
- 川崎病による冠動脈障害

(2005年の主な研究成果)

- 先天性心疾患における肺動脈狭窄に対するステントの中長期予後では、内膜増殖によるステント内狭窄が大きな問題になっている。ステントについての中長期予後の分析から、ステントと狭窄血管のなす角度が大きいほどステントの断端部近傍に強い内膜増殖を認めることが明らかになった。
- 傍膜様部中隔欠損における大動脈弁無冠尖逸脱は、右冠尖逸脱を合併する場合、大動脈弁閉鎖不全進行の大きな要因となる。
- 冠動脈を合併した川崎病既往児において、初回の冠動脈造影所見で径 6mm 以上冠動脈を認める症例では、長期経過観察後に狭窄性病変が出現する可能性が高い。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Kitano M, Yazaki S, Tomita H, Kimura K, Yagihara T, Echigo S: Steep stent's angle to the reference vessel promotes neointima. *Congenital Cardiology Today*, 3: 1-5, 2005.
- 2) Ohuchi H, Hamamichi Y, Hayashi T, Watanabe T, Yamada O, Yagahara T, Echigo S: Post-exercise heart rate, blood pressure and oxygen uptake dynamics in pediatric patients with Fontan circulation, Comparison with patients after right ventricular outflow tract reconstruction. *Int J Cardiol*, 101: 129-136, 2005.
- 3) Ohuchi H, Hamamichi Y, Hayashi T, Watanabe T, Yamada O, Yagihara T, Echigo S: Negative chronotropic response to low-dose atropine is associated with parasympathetic nerve-mediated cardiovascular response in postoperative patients with congenital heart disease. *Int J Cardiol*, 99: 455-462, 2005.
- 4) Ohuchi H, Hayashi T, Yamada O, Echigo S: Estimation of Paco2 During Exercise in Children and Postoperative Pediatric Patients With Congenital Heart Disease. *CHEST*, 128: 3576-3584, 2005.
- 5) Takasugi H, Watanabe K, Ono Y, Echigo S: Improvement of Left Ventricular Function After Changing the Pacing Site in a Child with Isolated Congenital Complete Atrioventricular Block and Dilated Cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol*, 26(1): 87-89, 2005.
- 6) Tanaka T, Tomita H, Watanabe K, Echigo S: A case of aorto-right atrial tunnel associated with aortic and tricuspid atresia. *Pediatr Int*, 47: 466-468, 2005.
- 7) Tomita H, Arakaki Y, Ono Y, Yamada O, Yagihara T, Echigo S: Impact of non coronary cusp prolapse in addition to right coronary cusp prolapse in patients with a perimembranous ventricular septal defect. *Int J Cardiol*, 101: 279-283, 2005.
- 8) Tomita H, Yazaki S, Echigo S, Kimura K, Takamuro M, Horita N, Fuse S, Tsutsumi H: Late Distortion of the Original Palmaz Stent Implanted in Postoperative Lesions Associated With Congenital Heart Disease. *Catheter Cardiovasc Interv*, 65: 301-305, 2005.
- 9) Tsuda E, Kamiya T, Ono Y, Kurosaki K, Echigo S: Incidence of Stenotic Lesions Predicted by Acute Phase Changes in Coronary Arterial Diameter During Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol*, 26: 73-79, 2005.
- 10) Tsuda E, Kamiya T, Ono Y, Kimura K, Echigo S: Dilated coronary arterial

lesions in the late period after Kawasaki disease. *Heart*, 91: 177-182, 2005.

- 11) Tsuda E, Arakaki Y, Shimizu T, Sakaguchi H, Yoshimura S, Yazaki S, Echigo S: Changes in causes of sudden deaths by decade in patients with coronary arterial lesions due to Kawasaki disease. *Cadiol young*, 15: 481-488, 2005.
- 12) Tsuda E, Ishihara Y, Kawamata K, Tsukano S, Neki R, Echigo S, Chiba Y: Pregnancy and delivery in patients with coronary artery lesions caused by Kawasaki disease. *Heart*, 91: 1481-1482, 2005.
- 13) Yasuda K, Hayashi G, Ohuchi H, Ono Y, Yutani C, Echigo S: Dilated cardiomyopathy after pacemaker implantation in complete heart block. *Pediatr Int*, 47: 121-125, 2005.

【総説】

- 1) Ohuchi H: Cardiopulmonary response to exercise in patients with the Fontan circulation. *Cardiol Young*, 15(suppl): 39-44, 2005.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 羽二生尚訓，北野正尚，黒寄健一，渡辺健，津田悦子，塚野真也，越後茂之：両側眼球結膜充血がみられた心内膜炎の乳児例. *Progress in Medicine*, 25: 1773-1776, 2005.
- 2) 松尾真意，津田悦子，吉村真一郎，濱道裕二，黒寄健一，越後茂之（以上、国立循環器病センター小児科）川崎富作（日本川崎病研究センター）：20歳時の不明熱の既往から川崎病による冠動脈障害が疑われた48歳の症例. *Progress in Medicine*, 25(7): 1813-1817, 2005.

【総説】

- 1) 越後茂之：先天性心疾患に対するカテーテルインターベンションの現状と将来 リスクの回避. *循環器科*, 58(2): 189-195, 2005.
- 2) 越後茂之：心臓移植の現況 小児への道：日本小児循環器学会の活動. *今日の移植*, 18(3): 317-324, 2005.
- 3) 津田悦子，越後茂之：Current Opinion 川崎病既往のある患者の成人期の管理. *呼吸と循環*, 54: 195-198, 2005.
- 4) 矢崎諭，北野正尚：肺動脈狭窄のカテーテル治療；バルーン拡大術，ステント留置術. *循環器科*, 58(2): 162-168, 2005.

- 5) 山田修：血管拡張薬はどのようなときに使用したらいいのでしょうか？ 小児内科，37：1614-1618，2005.

【著書】

- 1) 越後茂之：先天性心疾患. ベッドサイドで使う心電図，北風政史編著，医学芸術社：114-119, 2005.
- 2) 渡辺健，富田英，越後茂之：各論 第1章 先天性心疾患の管理. A. 術前管理 新生児 新 心臓血管外科管理ハンドブック，国立循環器病センター心臓血管部門 編，南江堂：135-136, 2005.

周産期科

(研究活動の概要)

周産期科は、循環器病合併の助成に対する医療を中心に行っています。すなわち、循環器疾患を合併する妊娠・分娩をはじめとした、女性のクオリティ・オブ・ライフをより良いものとするため、臨床研究を中心に行っています。

具体的には以下のテーマの研究を行っています。

- 1) 循環器疾患合併女性の妊娠・出産・育児の安全性確保のためのガイドラインの確立
- 2) 臍帯血及び胎児付属物を用いた循環器病疾患に対する再生医療に関する研究
- 3) メタボリック・シンドロームの発症予防に資する胎児期・乳幼児期の関連要因の解明に関する研究
- 4) わが国の妊産婦における静脈血栓塞栓症と関連疾患の遺伝的素因に関する研究
- 5) わが国の乳幼児死亡と妊産婦死亡の分析と提言に関する研究
- 6) 分娩時リアルタイムマネージメント法による、治療的介入と医療スタッフの連携についての標準化に関する研究

(2005年の主な研究成果)

- 2005年は、部長交代の年であった。循環器疾患合併女性の妊娠・出産・育児の安全性確保のためのガイドラインの確立を目指して、過去の臨床データを解析するとともに、周産期科の外来・病棟業務の見直しを行った。その成果を、総説として発表した。
- 上記研究テーマに関して、科学研究費の申請、および倫理委員会への申請を行った。

研究業績(欧文)

【原著】

- 1) Egashira N, Tanoue A, Higashihara F, Fuchigami H, Sano K, Mishima K, Fukue Y, Nagai H, Takano Y, Tsujimoto G, Stemmelin J, Griebel G, Iwasaki K, Ikeda T, Nishimura R, Fujiwara M: Disruption of the prepulse inhibition of the startle reflex in vasopressin V1b receptor knockout mice: reversal by antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology*, 30: 1996-2005, 2005.
- 2) Egashira N, Iwasaki K, Akiyoshi Y, Takagaki Y, Hatip-Al-Khatib I, Mishima K, Kurauchi K, Ikeda T, Fujiwara M: Protective effect of Toki-shakuyaku-san on amyloid beta25-35-induced neuronal damage in cultured rat cortical neurons. *Phytother Res*, 19: 450-453, 2005.
- 3) Hatip-Al-Khatib I, Iwasaki K, Yoshimitsu Y, Arai T, Egashira N, Mishima K, Ikeda T, Fujiwara M: Effect of oral administration of zanapezil (TAK-147) for 21 days on acetylcholine and monoamines levels in the ventral hippocampus of freely moving rats. *Br J Pharmacol*, 145: 1035-1044, 2005.
- 4) Hayashi T, Iwai M, Ikeda T, Jin G, Deguchi K, Nagotani S, Zhang H, Sehara Y, Nagano I, Shoji M, Ikenoue T, Abe K: Neural precursor cells division and migration in neonatal rat brain after ischemic/hypoxic injury. *Brain Res*, 1038: 41-49, 2005.
- 5) Ikeda T, Mishima K, Aoo N, Liu A X, Egashira N, Iwasaki K, Fujiwara M, Ikenoue T: Dexamethasone prevents long-lasting learning impairment following a combination of lipopolysaccharide and hypoxia-ischemia in neonatal rats. *Am J Obstet Gynecol*, 192: 719-726, 2005.
- 6) Ikeda T, Iwai M, Hayashi T, Nagano I, Shoji M, Ikenoue T, Abe K: Limited differentiation to neurons and astroglia from neural stem cells in the cortex and striatum after ischemia/hypoxia in the neonatal rat brain. *Am J Obstet Gynecol*, 193: 849-856, 2005.
- 7) Ikeda T, Sameshima H, Kawaguchi H, Yamauchi N, Ikenoue T: Tourniquet technique prevents profuse blood loss in placenta accreta cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res*, 31: 27-31, 2005.
- 8) Katsuragi S, Ikeda T, Date I, Shingo T, Yasuhara T, Mishima K, Aoo N, Harada K, Egashira N, Iwasaki K, Fujiwara M, Ikenoue T: Implantation of encapsulated glial cell line-derived neurotrophic factor-secreting cells prevents long-lasting learning impairment following neonatal hypoxic-ischemic brain insult in rats. *Am J Obstet Gynecol*, 192: 1028-1037, 2005.

- 9) Katsuragi S, Ikeda T, Date I, Shingo T, Yasuhara T, Kenoue T: Grafting of glial cell line-derived neurotrophic factor secreting cells for hypoxic-ischemic encephalopathy in neonatal rats. *Am J Obstet Gynecol*, 192: 1137-1145, 2005.
- 10) Kawamata K, Watanabe K, Chiba Y: Prenatal diagnosis of congenitally corrected transposition of the great arteries. A case report. *Fetal Diagn Ther*, 20: 16-19, 2005.
- 11) Kawamata K, Chiba Y, Tanaka R, Higashi M, Nishigami K: Experience of temporary inferior vena cava filters inserted in the perinatal period to prevent pulmonary embolism in pregnant women with deep vein thrombosis. *J Vasc Surg*, 41: 652-656, 2005.
- 12) Mishima K, Ikeda T, Aoo N, Takai N, Takahashi S, Egashira N, Ikenoue T, Iwasaki K, Fujiwara M: Hypoxia-ischemic insult in neonatal rats induced slowly progressive brain damage related to memory impairment. *Neurosci Lett*, 376: 194-199, 2005.
- 13) Mishima K, Hayakawa K, Abe K, Ikeda T, Egashira N, Iwasaki K, Fujiwara M: Cannabidiol prevents cerebral infarction via a serotonergic 5-hydroxytryptamine_{1A} receptor-dependent mechanism. *Stroke*, 36: 1077-1082, 2005.
- 14) Noor J I, Ikeda T, Ueda Y, Ikenoue T: A free radical scavenger, edaravone, inhibits lipid peroxidation and the production of nitric oxide in hypoxic-ischemic brain damage of neonatal rats. *Am J Obstet Gynecol*, 193: 1703-1708, 2005.
- 15) Noor J I, Ikeda T, Mishima K, Aoo N, Ohta S, Egashira N, Iwasaki K, Fujiwara M, Kenoue T: Short-term administration of a new free radical scavenger, edaravone, is more effective than its long-term administration for the treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Stroke* 36: 2468-2474, 2005.
- 16) Sameshima H, Ikenoue T, Ikeda T, Kamitomo M, Ibara S: Association of nonreassuring fetal heart rate patterns and subsequent cerebral palsy in pregnancies with intrauterine bacterial infection. *Am J Perinatol*, 22: 181-187, 2005.

研究業績(和文)

【総説】

- 1) 川俣和弥, 渡辺 健: 胎児・新生児の心疾患 胎児心不全の治療. *周産期医学*, 35: 1037-1042, 2005.
- 2) 川俣和弥: 胎児疾患の管理 胎内治療の時代を迎えて. *胎内治療の適応と実際*. *臨床婦人科産科*, 59: 1233-1237, 2005.

- 3) 根木玲子：妊娠中の合併症 心疾患. 産科と婦人科, 72(suppl): 37-43, 2005.
- 4) 根木玲子：合併症妊娠 1. 心疾患・高血圧症合併妊娠. 産科と婦人科, 72: 1492-1498, 2005.
- 5) 根木玲子：循環器疾患 心不全. 臨床婦人科産科, 59: 508-509, 2005.
- 6) 根木玲子：循環器疾患 不整脈. 臨床婦人科産科, 59: 510-512, 2005.
- 7) 根木玲子：循環器疾患 高血圧. 臨床婦人科産科, 59: 513-515, 2005.

【著書】

- 1) 川俣和弥：心不全を防ぐ-妊娠したとき、何をなすべきか. 新・心臓病診療プラクティス 6, 文光堂: 183-185, 2005.

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、病理部門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
- ・ 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
- ・ 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
- ・ 位相コントラスト (PC) 法による心筋機能評価法の開発研究 (研究所との共同研究)

- ・ 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
- ・ 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）
- ・ Radial Scan 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（研究所との共同研究）

(2) その他

- ・ 疑似単色／高輝度 X 線を用いた病院設置型装置による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）
- ・ ガンマナイフ治療時の患者頸部～肩部の負担調査（カテ室看護師による）
- ・ AED 使用に対するコメディカルの意識調査（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) 臨床研究

- ・ 心不全の診断に関する研究
- ・ 心筋虚血の診断に関する研究
- ・ 血管病変の診断に関する研究
- ・ 脳循環障害の診断に関する研究

(2) 技術開発／トレーサ開発

- ・ 融合画像表示法（Fusion Imaging）の技術開発
- ・ SPECT 画像の吸収補正法の開発
- ・ Quantitative Gated SPECT（QGS）における技術開発研究
- ・ O-15 ガス PET の技術開発研究（研究所との共同研究）
- ・ C-11 MIQO を用いた PET 法の研究

（2005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 表示法を体部血管に広く応用し、その有用性を明らかにした。また新たに gradient MIP 表示法を開発し、これを北米放射線学会で発表（田中）して優秀論文賞を獲得した。

- ・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）を行い、16 列装置での診断精度を確定した。
- ・冠動脈 CTA の CABG 術後評価や川崎病での経過観察評価における有用性を検討した。
- ・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比を行い、脂質豊富なプラークは特に単純像で低 CT 値を示すこと、線維性被膜は造影後期相で良好に濃染されることを明らかにした。これらの成果を学会等で発表した。
- ・CT データを用いた大動脈形状の三次元計測ソフト開発に着手した。

○ MRI 関係：

- ・心臓研究では、遅延造影 MR 法について、急性期～亜急性期の虚血性心筋傷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。
- ・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、MPRAGE 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確定した。
- ・PC 法の画像からの動脈内の流線表示プログラム作成を進行した。
- ・PC 法による局所心筋機能評価法の開発研究を、研究所と共同で開始した。

○ 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、腎動脈狭窄に対する PTA および Cutting balloon 法の有効性を検証し、学会発表した。
- ・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（2004 年装置導入）については、下肢動脈再生治療例に対する臨床応用を継続し、初期成果を学会発表した。

○ 核医学・臨床研究：下記項目の研究を行い、成果を学会等で発表した。

- ・心不全診断の研究：
 - a. I-123 MIBG の心臓クリアランス解析による心臓交感神経活動計測と治療評価への応用
 - b. I-123 BMIPP による心筋組織障害の進展予測
 - c. Tc-99m MIBI の心臓クリアランス解析によるミトコンドリア機能障害の評価
 - d. F-18 FDG PET による心筋エネルギー代謝異常の評価とその診断応用
 - e. ECG-gated SPECT の拡張期心不全の診断への応用
 - f. 骨髄細胞移植の適応決定と効果判定への SPECT/PET 検査の応用
 - g. F-18 FDG PET による心サルコイドーシスの診断とステロイド治療効果の評価への応用

- 心筋虚血診断の研究：
 - a. Tc-99m MIBI による心筋バイアビリティ診断の精度に関する多施設共同研究
 - b. 冠血行再建術の適応決定における負荷心筋血流 SPECT の有用性に関する多施設共同研究
 - c. I-123 BMIPP による虚血性心筋症と拡張型心筋症の鑑別
- 血管病変診断の研究：
 - a. F-18 FDG PET による内頸動脈の不安定プラークの映像診断：MRI との融合画像診断
 - b. F-18 FDG PET による大動脈グラフト感染、炎症性大動脈瘤の診断
 - c. N-13 ammonia PET による血管内皮障害の診断と治療効果判定：高脂血症、糖尿病、LVAS 装着の心不全患者、たこつぼ型心筋症での検討
- 脳循環障害診断の研究：
 - a. O-15 gas PET 検査における脳酸素摂取率計測の診断的意義
 - b. F-18 FDG PET によるてんかんの診断

○ 核医学・技術開発／トレーサ開発

- 融合画像表示法については、冠動脈造影と負荷心筋血流 SPECT 画像の融合法開発に続き、内頸動脈プラーク診断のための MRI と FDG-PET の融合法開発に着手した。
- 外部線源トランスミッション CT の同時撮像による SPECT 画像の吸収補正法を開発した。
- 心不全診療における応用を目標とした QGS による左室拡張機能解析法、左室 asynchrony 解析法の開発研究を行った。
- O-15 ガス PET の検査時間短縮手法を研究所と共同で開発した。
- PARS 阻害薬の C-11 MIQO を用いた PET により、細胞死に至る領域を早期に検出できる可能性があり、これに関して急性および慢性虚血サルモデル解析に必要な血中代謝分析法を確立した。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Fukuchi K, Ishida Y, Higashi M, Tsunekawa T, Ogino H, Minatoya K, Kiso K, Naito H: Detection of aortic graft infection by fluorodeoxyglucose positron emission tomography: Comparison with computed tomographic findings. *J Vasc Surg*, 42: 919-925, 2005.
- 2) Fukuchi K, Sasaki H, Yokota T, Noguchi T, Goto Y, Hayashida K, Ishida Y: Ga-67 Citrate and F-18 FDG Uptake in Spironolactone-Induced Gynecomastia. *Clin Nucl Med*, 30: 105-106, 2005.
- 3) Iwahashi N, Nakatani S, Kakuchi H, Yamagishi M, Fukuchi K, Ishida Y, Hirooka K, Koretsune Y, Ueta C, Shirasaka T, Kitakaze M: Cardiac Tumor as an Initial Manifestation of Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Circ J*, 69: 243-245, 2005.
- 4) Kawamata K, Chiba Y, Tanaka R, Higashi M, Nishigami K: Experience of temporary inferior vena cava filters inserted in the perinatal period to prevent pulmonary embolism in pregnant women with deep vein thrombosis. *J Vasc Surg*, 41(4): 652-656, 2005.
- 5) Kurotobi S, Taniguchi K, Sano T, Naito H, Matsushita T, Kogaki S, Ichikawa H, Ozono K: Determination of Timing for Reoperation in Patients After Right Ventricular Outflow Reconstruction. *Am J Cardiol*, 95(11): 1344-1350, 2005.
- 6) Shigeyama S, Yasumura Y, Sakamoto A, Ishida Y, Fukutomi T, Itoh M, Miyatake K, Kitakaze M: Increased gene expression of collagen Types I and III is inhibited by β -receptor blockade in patients with dilated cardiomyopathy: *Eur Heart J*, 26: 2698-2705, 2005.
- 7) Yakushiji Y, Hasegawa Y, Fukuchi K, Nishigami K, Sasaki H, Ogino H, Ikeda Y, Minematsu K: Multiple acute ischemic brain lesions and increased Fluorodeoxyglucose uptake in the ascending aorta. *Cerebrovasc Dis*, 20: 480, 2005.
- 8) Yakushiji Y, Terasaki Y, Otsubo R, Yasaka M, Oe H, Yamada N, Nishigami K, Naritomi H, Minematsu K: Brain Embolism Caused by Mobile Aortic Thrombus with Iron Deficiency Anemia. *Cerebrovasc Dis*, 20: 475-478, 2005.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 遠山景子, 片渕哲朗, 松尾 悟, 杜下淳次, 山田勝彦: X線位相イメージングのマンモグラフィへの応用. *日本放射線技術学会雑誌*, 61: 245-252, 2005.

【総説】

- 1) 石田良雄：心大血管疾患における PET の将来. 臨床放射線, 50: 363-373, 2005.
- 2) 石田良雄：A 虚血性心疾患の診断 7.核医学による心筋虚血の診断. 診断と治療, 93: 65-80, 2005.
- 3) 石田良雄, 安村良男, 宮武邦夫: Bedside evidence 123I-MIBG イメージングによる β 遮断薬の評価. 循環器科, 57: 544-551, 2005.
- 4) 石田良雄, 福地一樹, 木曾啓祐: 循環器領域. 画像診断, 25: 1083-1095, 2005.
- 5) 石田良雄：心疾患の治療プロトコールにおける核医学検査の位置づけ. 日本医学放射線学会雑誌, 65: 1-9, 2005.
- 6) 石田良雄：心血管疾患の画像診断 Positron Emission Tomography (PET). Mebio, 22: 70-76, 2005.
- 7) 石田良雄：PET の幅広い臨床応用と目指して. PET 通信, 51: 1, 2005.
- 8) 石田良雄：目でみるページ・検査 心サルコイドーシスの PET. CARDIAC PRACTICE, 16: 319-322, 2005.
- 9) 岡 尚嗣: EBMに基づく核医学検査のあり方 -EBM手法に基づく放射線技術-. 日本放射線技術学会雑誌, 61: 1486-1489, 2005.
- 10) 片渕哲朗：学会の学術レベル向上のための提案とその問題点 5.学会の学術レベル向上のために -臨床現場にいる中堅の技術者として-. 日本放射線技術学会雑誌, 61: 455-458, 2005.
- 11) 木村晃二：体肺側副血行路に対する塞栓術. 循環器科, 58(2): 175-183, 2005.
- 12) 田中良一：腸骨動脈におけるインターベンション. Vascular Lab, 2(4): 431-437, 2005.
- 13) 田中良一：腸骨動脈領域におけるステント選択の考え方と Technical Tips. Clinical Today, 5: 2005.
- 14) 田中良一, 東 将浩, 今北 哲, 内藤博昭: マルチスライス CT の多様な展開 循環器領域における CT アンギオグラフィ-最新の画像処理技術を中心に-

DIGITAL MEDICINE, 5(4): 48-50, 2005.

- 15) 田中良一, 今北 哲, 松本和彦, 七戸金吾: 最新 CT/MRI データを活用した解析・CAD ソフト Clinical Report: 血管抽出ソフト. Rad Fan, 3(3): 89-90, 2005.
- 16) 西村圭弘, 福地一樹, 片渕哲朗, 岡 尚嗣, 佐合正義, 木曾啓祐, 石田良雄: 心臓核医学画像の三次元解析 心電図同期心筋 SPECT による心機能計測. 呼吸と循環, 53: 1025-1034, 2005.
- 17) 福地一樹, 石田良雄, 内藤博昭: 心臓核医学検査を診療に活かす 識る 7: FDG による動脈硬化イメージング-その有用性と限界-. Heart View, 9(6): 664-668, 2005.

【著書】

- 1) 石田良雄: VIII 心電図同期心プールシンチグラフィ. 新目でみる循環器病シリーズ 6 心臓核医学検査, 編集 西村恒彦, メジカルビュー社: 120-133, 2005.
- 2) 石田良雄: X ^{123}I -MIBG 心筋交感神経機能イメージング. 新目でみる循環器病シリーズ 6 心臓核医学検査, 編集 西村恒彦, メジカルビュー社: 152-167, 2005.
- 3) 石田良雄: X I $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識ピロリン酸心筋イメージング. 新目でみる循環器病シリーズ 6 心臓核医学検査, 編集 西村恒彦, メジカルビュー社: 170-176, 2005.
- 4) 石田良雄: A. 虚血性心疾患の診断 7. 核医学による心筋虚血の診断, 診断と治療 循環器疾患検査法, 編集 滝沢 始, 寺内康夫, 永田博司, 水野健彦, 田口淳一, 前村浩二, 診断と治療社: 65-80, 2005.
- 5) 石田良雄, 福地一樹, 木曾啓祐, 森脇 博, 林 富貴雄: II 血管疾患の診断法 核医学検査. 新目でみる循環器病シリーズ 17 血管疾患を知る, 編集 松尾 汎, メジカルビュー社: 99-109, 2005.
- 6) 石田良雄: 心不全患者にいかす診断法・治療法 3. 心不全患者を診るための核医学. 「50 症例から学ぶ心不全」, 編集 北風政史, 安村良男, ライフサイエンス出版: 169-177, 2005.
- 7) 今北 哲: 6. 血管疾患 頸動脈の MDCT. 心臓血管疾患の MDCT と MRI. 編集: 栗林幸夫, 佐久間 肇, 医学書院: 193-196, 2005.

- 8) 佐久間利治, 内藤博昭, 上甲 剛: 第1章 総説: 磁気共鳴映像法. 薬学生のための臨床化学, 後藤順一, 片山善章編集, 南江堂: 改訂第2版, 49-56, 2005.
- 9) 田中良一: 第II章疾患編 3. 心筋炎 1. 疾患概念と分類 2. 診断のポイント 3. 検査法の選択 MRI 症例 CT 症例. 心臓のMRIとCT, 編著: 似鳥俊明, 南江堂: 160-163, 2005.
- 10) 田中良一: 6. 血管疾患 肺動脈のMDCT(下肢静脈血栓の診断を含めて). 心臓血管疾患のMDCTとMRI, 編集: 栗林幸夫, 佐久間 肇, 医学書院: 197-203, 2005.
- 11) 田中良一: III血管疾患の治療 血管内治療. 新 目でみる循環器病シリーズ 17 血管疾患を知る, 編集: 松尾 汎, メジカルビュー社: 188-193, 2005.
- 12) 田中良一: 2. 胸部・心臓・大血管-心臓・大血管【正常編】【疾患編】. 診療放射線技師画像診断マスター・ノート, 監修: 土屋一洋, 編集: 土屋一洋, 荒川浩明, 兼松雅之, 新津 守, メジカルビュー社: 194-248. 2005.
- 13) 田中良一: 第一章臨床応用の実際 28. CT(末梢動脈). Vascular Lab(増刊)血管検査マニュアル, 編著 松尾 汎, MCメディア出版: 129-133, 2005.
- 14) 内藤博昭: 第I章総論 3. CTによる臨床応用の基礎 A. CTの心疾患応用の特徴. 心臓のMRIとCT, 編著: 似鳥俊明, 南江堂: 40-45, 2005.
- 15) 山田直明: MRIによるプラーク病変の評価-I. 通常用いられている撮像法、II. プラークの性状評価、III将来の課題. 糖尿病カレントライブラリー③糖尿病と動脈硬化, 編集: 柏木厚典, 文光堂: 145-149, 2005.
- 16) 山田直明, 内藤博昭: 頸動脈不安定プラークの可視化. 生活習慣病の最前線, 編集: 岡 芳和, 内山真一郎, 倉林正彦, 中山書店: 444-449, 2005.

予防検診部

(研究活動の概要)

予防検診部では、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四肢血圧大動脈脈波速度、体脂肪検査および70歳未満を対象として睡眠時無呼吸の有病率調査を実施している。コホート研究の追跡体制としては受診者の受診状況の確認と受診勧奨および転出者の予後追跡を行った。これらを元に1989年-1997年度のコホートデータ(第1次データセット)を作成し心電図所見、眼底所見およびメタボリック症候群の総死亡および脳卒中・心筋梗塞発症のリスクについてデータ解析を実施した。また厚生労働科学研究として吹田市住民を対象として脳卒中・急性心筋梗塞の地域発症登録体制を整備した。

厚生労働科学研究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が1年目を経過した。最終的に4年間継続し長期支援の有効性を証明する予定である。H16年度から引き続き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実施している。

(2005年の主な研究成果)

- 1) 心電図所見、眼底所見および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、心電図所見による心肥大の有無による脳卒中発症への影響を検討したところ、同じ血圧であっても心電図変化の有無により発症が異なること、眼底変化特に動脈硬化性変化が脳卒中発症と有意に関連していることが明らかとなった。更にメタボリック症候群の総死亡・脳卒中発症、急性心筋梗塞発症への影響を検討したところ、メタボリック症候群の構成因子数に応じて発症リスクが上昇していることが明らかとなった。
- 2) 大豆摂取と脳卒中との関連
多目的コホートデータを用いて大豆摂取と脳卒中との関連を報告し、大豆摂取による脳梗塞のリスク低下がみられ、イソフラボン摂取量ではより明確な関連が明らかとなり、更に閉経後にその関連が顕著であることを報告した。
- 3) NIPPON DATA80の解析による年齢階級別最大・最小血圧の影響
NIPPON DATA80の19年追跡データセットを用いて循環器疾患死亡に及ぼす最大

血圧・最小血圧の影響を検討したところ、75歳未満では最大血圧、最小血圧ともに有意なリスクであり寄与も同じ程度であった。一方最大血圧は開始時調査の年齢が75歳高齢者であっても有意なリスクであるが、最小血圧では有意ではなかった。

4) 人口動態統計による虚血性心疾患死亡の地域差に関する研究

人口動態統計の虚血性心疾患の都道府県別死亡率を用いて、都市部（東京・大阪）の虚血性心疾患死亡率（30-69歳、年齢調整）が1995年以降大きな変化がみられず年齢階級の若い世代ではむしろ有意に増加していること、都市部以外でも若い世代では低下傾向が見られないことを報告した。

5) 住民を対象とした重点的な健康教育に関する研究

住民を対象とした重点的な健康教育が2年間にわたるリスクファクターの低下と通常の保健活動を行った群と比較して外来医療費が有意に少ないことを、岩手県矢巾町との共同研究の成果として報告した。実施時に63歳未満の住民では医療費そのものの低下が観察され、健康教育は若年者を対象とした取り組みがより重要であることを示した。

6) 高血圧・高脂血症・糖尿病・肥満における遺伝素因と生活習慣の相互作用に関する研究

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、高脂血症、糖尿病、肥満等の生活習慣病と関連のある遺伝素因と生活習慣の相互作用に関する検討を行った。

7) 脳卒中に関連する遺伝子多型研究

国循に脳卒中で入院される患者を対象に生活習慣問診および遺伝子研究の協力を頂き、脳卒中と関連する遺伝子多型と生活習慣との関係に関する研究を行っている。

8) 睡眠時無呼吸症候群に関する研究

40-69歳の受診者を対象に、睡眠呼吸障害の検査を実施している。今年中の経過で約200名データ収集を終え、スクリーニング結果で睡眠時呼吸障害の可能性のある方が、男性で約14%、女性で約4%いた。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Horibe H, Kasagi F, Kagaya M, Matsutani Y, Okayama A, Ueshima H: The NIPPON DATA80 Research Group; Working Group of Electrocardiographic Coding for the National Survey of Circulatory Disorders, 1980. A nineteen-year cohort study on the relationship of electrocardiographic findings to all cause mortality among subjects in the national survey on circulatory disorders, NIPPON DATA80. *J Epidemiol*, 15: 125-134, 2005.
- 2) Kajimoto K, Shioji K, Ishida C, Iwanaga Y, Kokubo Y, Tomoike H, Miyazaki S, Nonogi H, Goto Y, Iwai N: Validation of the association between the gene encoding 5-lipoxygenase-activating protein and myocardial infarction in a Japanese population. *Circ J*, 69: 1029-1034, 2005.
- 3) Kamide K, Kokubo Y, Yang J, Tanaka C, Hanada H, Takiuchi S, Inamoto N, Banno M, Kawano Y, Okayama A, Tomoike H, Miyata T: Hypertension susceptibility genes on chromosome 2p24-p25 in a general Japanese population. *J Hypertens*, 23: 955-960, 2005.
- 4) Kamide K, Yang J, Kokubo Y, Takiuchi S, Miwa Y, Horio T, Tanaka C, Banno M, Nagura J, Okayama A, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T: A novel missense mutation, F826Y, in the mineralocorticoid receptor gene in Japanese hypertensives: its implications for clinical phenotypes. *Hypertens Res*, 28: 703-709, 2005.
- 5) Kokame K, Nobe Y, Kokubo Y, Okayama A, Miyata T: FRET-S-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13 assay. *Br J Haematol*, 129: 93-100, 2005.
- 6) Kokubo Y, Iwai N, Tago N, Inamoto N, Okayama A, Yamawaki H, Naraba H, Tomoike H: Association analysis between hypertension and CYBA, CLCNKB, and KCNMB1 functional polymorphisms in the Japanese population--the Suita Study. *Circ J*, 69: 138-142, 2005.
- 7) Miyamatsu N, Kadowaki T, Okamura T, Hayakawa T, Kita Y, Okayama A, Nakamura Y, Oki I, Ueshima H: Different effects of blood pressure on mortality from stroke subtypes depending on BMI levels: a 19-year cohort study in the Japanese general population—NIPPON DATA80. *J Hum Hypertens*, 19: 285-291, 2005.
- 8) Nagura J, Suzuki K, Hayashi M, Sakamoto T, Shindo K, Oishi H, Hayashi K, Ozasa K, Watanabe Y: Stroke Subtypes and Lesion Sites in Akita, Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 14: 1-7, 2005.

- 9) Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Kadowaki T, Okayama A, Ueshima H: Impact of hypertension on medical economics: A 10-year follow-up study of national health insurance in Shiga, Japan. *Hypertens Res*, 28: 859-864, 2005.
- 10) Nakamura M, Sakai T, Osawa M, Onoda T, Yonezawa S, Okayama A, Hiramori K: Comparison of positive cases for B-type natriuretic peptide and ECG testing for identification of precursor forms of heart failure in an elderly population. *Int Heart J*, 46: 477-487, 2005.
- 11) Nakamura Y, Ueshima H, Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, Tamaki S, Okayama A; NIPPON DATA80 Research Group: Association between fish consumption and all-cause and cause-specific mortality in Japan: NIPPON DATA80, 1980-99. *Am J Med*, 118: 239-245, 2005.
- 12) Naraba H, Kokubo Y, Tomoike H, Iwai N: Functional confirmation of Gitelman's syndrome mutations in Japanese. *Hypertens Res*, 28: 805-809, 2005.
- 13) Nishi N, Kurosawa M, Nohara M, Oguri S, Chida F, Otsuka K, Sakai A, Okayama A: Knowledge of and attitudes toward suicide and depression among Japanese in municipalities with high suicide rates. *J Epidemiol*, 15: 48-55, 2005.
- 14) Nishi N, Ogurii S, Onoda T, Nohara M, Inoue H, Okayama A: Knowledge of smoking-related risks and opinions on tobacco control by smoking status and education level in Japan. *Nippon Koshu Eisei Zasshi*, 52: 962-970, 2005.
- 15) Ohsawa M, Kato K, Itai K, Onoda T, Konda R, Fujioka T, Nakamura M, Okayama A; KAREN Study Group: Cardiovascular risk factors in hemodialysis patients: results from baseline data of kaleidoscopic approaches to patients with end-stage renal disease study. *J Epidemiol*, 15: 96-105, 2005.
- 16) Ohsawa M, Okayama A, Nakamura M, Onoda T, Kato K, Itai K, Yoshida Y, Ogawa A, Kawamura K, Hiramori K: CRP levels are elevated in smokers but unrelated to the number of cigarettes and are decreased by long-term smoking cessation in male smokers. *Prev Med*, 41: 651-656, 2005.
- 17) Ohsawa M, Okayama A, Sakata K, Kato K, Itai K, Onoda T, Ueshima H: Rapid increase in estimated number of persons with atrial fibrillation in Japan: an analysis from national surveys on cardiovascular diseases in 1980,1990 and 2000. *J Epidemiol*, 15: 194-196, 2005.

- 18) Okuda N, Ueshima H, Okayama A, Saitoh S, Nakagawa H, Rodriguez BL, Sakata K, Choudhury SR, Curb JD, Stamler J; INTERLIPID Research Group: Relation of long chain n-3 polyunsaturated fatty acid intake to serum high density lipoprotein cholesterol among Japanese men in Japan and Japanese-American men in Hawaii: the INTERLIPID study. *Atherosclerosis*, 178: 371-379, 2005.
- 19) Saito I, Okamura T, Fukuhara S, Tanaka T, Suzukamo Y, Okayama A, Ueshima H: A cross-sectional study of alcohol drinking and health-related quality of life among male workers in Japan. *J Occup Health*, 47: 496-503, 2005.
- 20) Segawa T, Nakamura M, Itai K, Onoda T, Okayama A, Hiramori K: Plasma B-type natriuretic peptide levels and risk factors for congestive heart failure in a Japanese general population. *Int Heart J*, 46: 465-475, 2005.
- 21) Tanaka C, Mannami T, Kamide K, Takiuchi S, Kokubo Y, Katsuya T, Kawano Y, Miyata T, Ogihara T, Tomoike H: Single nucleotide polymorphisms in the interleukin-6 gene associated with blood pressure and atherosclerosis in a Japanese general population. *Hypertens Res*, 28: 35-41, 2005.
- 22) Tanihara S, Hayakawa T, Oki I, Nakamura Y, Sakata K, Okayama A, Fujita Y, Ueshima H: NIPPON DATA Research Group. Proteinuria is a prognostic marker for cardiovascular mortality: NIPPON DATA 80, 1980-1999. *J Epidemiol*, 15: 146-153, 2005.
- 23) Yang J, Kamide K, Kokubo Y, Takiuchi S, Tanaka C, Banno M, Miwa Y, Yoshii M, Horio T, Okayama A, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T: Genetic variations of regulator of G-protein signaling 2 in hypertensive patients and in the general population. *J Hypertens*, 23: 1497-1505, 2005.
- 24) Yoshida M, Kita Y, Nakamura Y, Nozaki A, Okayama A, Sugihara H, Kasamatsu T, Hirose K, Kinoshita M, Ueshima H: Incidence of acute myocardial infarction in Takashima, Shiga, Japan. *Circ J*, 69: 404-408, 2005.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 岡山明, 高橋ヤエ, 西 信雄, 坂田清美: 個別健康支援プログラムの医療経済評価に関する研究—岩手県矢巾町における検討—. *日本医事新報*, 4248: 22-28, 2005.
- 2) 笠置文善, 児玉和紀, 早川岳人, 岡山明, 上島弘嗣, NIPPON DATA80 研究班: NIPPON DATA 80 を用いた健康評価チャート作成. 脳卒中および冠動脈疾患.

日本循環器病予防学会誌, 40: 22-27, 2005.

- 3) 友池仁暢, 宮田敏行, 森崎隆幸, 岩井直温, 河野雄平, 花井荘太郎, 花田裕典, 小久保喜弘, 岡山明, 加藤久雄: ミレニアム・ゲノム・プロジェクト. 循環器病研究の進歩, 26: 2-23, 2005.
- 4) 宮田敏行, 木村利奈, 阪田敏幸, 小久保喜弘: 血栓性素因の遺伝的背景. 脳卒中, 27: 542-546, 2005.

【総説】

- 1) 岡山明: 高コレステロール血症者に対する健康教育および保健事業の対策の有効性. 日本循環器病予防学会誌, 40: 212-218, 2005.
- 2) 岡山明, 小久保喜弘, 稲本望: 動脈硬化の性差の疫学. 動脈硬化予防, 4: 16-21, 2005.
- 3) 小久保喜弘: 生活習慣病と遺伝子多型 脂質代謝異常にかかわる遺伝子多型. ホルモンと臨床, 53: 921-928, 2005.
- 4) 小久保喜弘, 奈倉淳子: エビデンスに基づいた脳卒中治療 脳卒中の危険因子と予防. カレントセラピー, 23: 1030-1043, 2005.

【著書】(監修・編集含む)

- 1) 岡山 明, 吉政康直, 日高秀樹, 渡邊至, 宮本恵宏, 槇野久士, 高橋ヤエ, 上田博子, 富山明子, 辻恵子: コレステロールを下げる健康教育—教材を用いた実践的プログラム—, 岡山 明・岡村智教 共著, 上島弘嗣(監), 株式会社保健同人社: 2005.

検査部門

(研究活動の概要)

臨床検査部門では DPC への対応とともに、患者サービス向上の一環として検査体制の見直しや検査実施の迅速化に取り組んでいます。また、心臓移植に対するドナー評価やレシピエントの術後管理において必須の検査体制を構築し、診療よび研究活動を支援しております。その他、循環器疾患の原因となる深部静脈血栓症の研究、心筋マーカー測定法の評価、生化学・免疫分析装置の検討、臨床検査部門を基盤とした内分泌代謝疾患の療養指導ならびに臨床検査の標準化に関する研究、国立病院機構ならびに国立高度専門医療センター等における糖尿病診断検査に関する研究、心疾患関連ウイルスの遺伝子検査に関する研究、遺伝性心疾患の遺伝子診断に関する研究などを行っています。

輸血管理室では、適正で安全な輸血療法の確立のために、血小板製剤の有効利用のための、血小板製剤の有効期限延長に向けた研究を行っています。また、血液製剤を輸血する可能性のある心臓血管外科手術周術期における血液製剤の使用実態を把握するとともに、適正な輸血に向けてのガイドライン作成のための前向き研究を計画しています。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ます。いくつかの血小板に関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ます。さらに、血管再生治療特に患者負担の少ない末梢単核球を利用した再生治療についても検討を始めています。

平成 17 年には、具体的には以下のテーマで研究を行いました。

- 1) 血小板製剤中血小板の機能に対する保存期間の与える影響の検討
厚生労働科学研究費（医薬安全総合研究事業）
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
- 2) 心臓血管外科手術周術期における輸血療法の効率化、適正化に関する研究
循環器病研究委託費 17 公一7
多施設共同レトロスペクティブならびにプロスペクティブ研究
- 3) 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
循環器病研究委託 15 公-1 「循環器疾患における抗血栓治療法の問題点と対策に関する研究」分担研究班 班長
全国 13 施設参加による多施設共同プロスペクティブコホート研究
- 4) 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医師主導型治験
平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金（治験推進研究事業）
全国 20 施設参加による医師主導治験
- 5) アスピリンレジスタンスの実態ならびにその遺伝子背景に関する研究 (ProGEAR study)
平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）
全国 20 施設参加による多施設共同プロスペクティブコホート研究

- 6)「弓部大動脈全置換術における超低体温療法と中等度低温療法のランダム化比較試験」平成17年度厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）
- 7) 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および内容の水準向上を常にこころがけ、質の高い検査を提供し、患者様へのサービス向上に努めています。さらに新たな検査技術の開発や臨床応用するための研究を行い、その知識や技術を院内外を問わず情報発信し、普及に努めています。

（2005年の主な研究成果）

- 血小板製剤中血小板の機能に対する保存期間の与える影響の検討
これまでの血小板凝集能検査と比較してより生体内での血小板機能を総合的に反映すると思われるずり応力下血栓形成能で長期保存血小板を評価し、保存期間の5日間への延長に関してほぼ問題ないことを明らかにした。また、高酸素透過性バッグを用いた濃厚血小板製剤では、汎用バッグの7日間保存で認められた血小板機能障害が軽微となることを明らかにし、血小板製剤の保存バッグの改良等により、長期保存に耐えうる血小板機能を保持した血小板製剤を供給することの可能性を示唆した。
- 心臓血管外科手術周術期における輸血療法の効率化、適正化に関する研究
大量に血液製剤を輸血する可能性のある心臓血管外科手術周術期における血液製剤の使用実態を把握するとともに、濃厚血小板製剤、血漿製剤の輸血トリガー値を探索するための前向き研究を計画中である。
- 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
多施設共同プロスペクティブコホート研究を、心臓血管外科施行患者ならびに急性冠症候群で経皮的冠動脈インターベンション施行患者を対象に13施設にて実施し、1,557症例のエントリーが終了した。現在、解析を進めており、本邦のみならず世界でも初めての心臓血管外科患者を含んだ多施設共同前向きコホート研究として、ヘパリン起因性血小板減少症の発症割合、血栓塞栓症の合併割合、死亡割合、ヘパリン起因性血小板減少症発症ならびにHIT抗体産生のリスク因子の検討、ヘパリン起因性血小板減少症診断のためのHIT抗体cutoff値の検討など、HIT診断のための貴重な情報を発信できるものとおもわれ、循環器疾患患者の予後改善に貢献できるものと考えられる。
- 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医師主導型治験
本邦で初めての医師主導型治験の3課題のうちの一つとして、現在、本邦にてヘパリン起因性血小板減少症に対して薬事法上承認された治療薬が存在しないという大きな問題の解決のために、全国20施設が参加した多施設共同医師主導治験を実施している。順調に症例登録が進み2006年9月に治験終了予定である。
- アスピリンレジスタンスの実態ならびにその遺伝子背景に関する研究
アスピリン投与にも関わらず血小板機能が効果的に抑制されない患者群が数%から20%以上の割合で存在すると報告され、アスピリンに感受性を示す患者群

と比較して、血栓塞栓症を発症するリスクが高いことが報告されている。アスピリンレジスタンスの発症頻度、予後、危険因子ならびに遺伝子背景を明らかにするために、多施設共同前向き観察研究を実施している。

- 骨髄単核球、末梢単核球を用いた再生治療の有効性が確認されつつある。
- 生理検査の要点をまとめた実習解説書として『実践生理機能検査テキスト』を企画し、その循環生理検査、画像診断検査に関する執筆を行った。
- 各種学術雑誌からの依頼原稿として心エコー、血管エコーに関するテクニック、検査の進め方、評価方法、報告書の記載方法、患者様への説明時の注意点などについての解説を行った。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Yoneda K, Ohta N : Clinical evaluation of serum troponin T and troponin I for acute myocardial infarction. J Anal Bio-Sci, 28: 159-163, 2005.
- 2) Yoneda K, Katayama Y: Development of human serum phosphoglyceric acid mutase isoenzyme protein assay by Enzyme-linked Immunosorbent Assay and application for clinical evaluation of acute myocardial infarction. J Anal Bio-Sci, 28: 153-158, 2005.
- 3) Yoneda K, Katayama Y: Development of human serum phosphoglyceric acid mutase isoenzyme activity assay by electrophoresis method and application for clinical evaluation of acute myocardial infarction. J Anal Bio-Sci, 28: 147-152, 2005.
- 4) Yamaji K, Fujimoto S, Ikeda Y, Masuda K, Nakamura S, Saito Y, Yutani C: Apoptotic myocardial cell death in the setting of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Acta Cardiol, 60: 465-470, 2005.
- 5) Shiraga H, Miyata S, Kato H, Kashiwagi H, Honda S, Kurata Y, Tomiyama Y, Kanakura Y: Impaired platelet function in a patient with P2Y₁₂ deficiency caused by a mutation in the translation initiation codon. J Thromb Haemost; 3: 2315-2323, 2005.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 小川章夫, 田中教雄: 壁厚と左室内径の計測に苦慮する時. Medical Technology, 33: 421-422, 2005.
- 2) 小川章夫, 田中教雄: 三尖弁逆流の最大流速を正しくとらえていない時. Medical Technology, 33: 875-876, 2005.
- 3) 小川章夫, 田中教雄: 断層法から左室容積、駆出率を正確に記録する方法. Medical Technology, 33: 320-321, 2005.
- 4) 久保田義則: 動脈硬化検査の実際とピットフォール. Vascular Lab, 2: 75-82, 2005.
- 5) 久保田義則: stiffness parameter β . Vascular Lab(増刊), 2: 249-251, 2005.
- 6) 久保田義則: 血管エコーに必要な下肢静脈の基礎知識. Vascular Lab, 2: 342-346, 2005.

- 7) 久保田義則：深部静脈エコーの撮り方と報告書の記入 私はこうしている．心エコー， 6： 896-903， 2005.
- 8) 阪田敏幸： C1-インヒビター．日本臨床(増刊)， 63： 55-58， 2005.
- 9) 阪田敏幸： 静脈血栓と凝固異常．Vascular Lab， 2： 276-280， 2005.
- 10) 阪田敏幸， 宮田敏行： 静脈血栓症の危険因子としての血中凝固因子量の異常．日本検査血液学会誌， 6： 258-264， 2005.
- 11) 橋本修治： 拡張機能不全における心エコー検査の進め方．心エコー， 6： 77-84， 2005.
- 12) 宮田茂樹： 心臓外科における輸血．外科， 67： 313-318， 2005.
- 13) 宮田茂樹： 抗血小板療法中の患者の緊急手術に対する止血対策はどのようにしたらよいでしょうか．血栓と循環， 13： 321-324， 2005.
- 14) 宮田茂樹， 亀井政孝： 心臓血管外科手術における術前貯血式自己血輸血の適応とその評価．自己血輸血， 18： 164-171， 2005
- 15) 山本晴子， 宮田茂樹： 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療．薬局， 56： 2585-2592， 2005.
- 16) 米田孝司： 病棟検査技師 臨床検査技師の特色を生かした情報発信・受診と検査相談．医療と検査機器・試薬， 28： 107-113， 2005.

【著書】

- 1) 井門浩美： 腎動脈血流検査．実践生理機能検査テキスト， 宮武邦夫(監)， 増田喜一(編)， メディカ出版： 393-402， 2005.
- 2) 大西悦子： 運動負荷試験とは．実践生理機能検査テキスト， 宮武邦夫(監)， 増田喜一(編)， メディカ出版： 65-70， 2005.
- 3) 大西悦子： マスター2階段試験．実践生理機能検査テキスト， 宮武邦夫(監)， 増田喜一(編)， メディカ出版： 71-77， 2005.
- 4) 大西悦子： トレッドミル運動負荷試験．実践生理機能検査テキスト， 宮武邦夫(監)， 増田喜一(編)， メディカ出版： 78-86， 2005.
- 5) 大西悦子： 心肺運動負荷試験．実践生理機能検査テキスト， 宮武邦夫(監)，

- 増田喜一(編), メディカ出版: 87-93, 2005.
- 6) 大西悦子: 心音・心機図検査. 実践生理機能検査テキスト, 宮武邦夫(監), 増田喜一(編), メディカ出版: 117-124, 2005.
 - 7) 久保田義則: 末梢循環検査. 実践生理機能検査テキスト, 宮武邦夫(監), 増田喜一(編), メディカ出版: 125-133, 2005.
 - 8) 久保田義則: サーモグラフィー検査. 実践生理機能検査テキスト, 宮武邦夫(監), 増田喜一(編), メディカ出版: 403-408, 2005.
 - 9) 久保田義則: 頸動脈エコーの評価法. 血管超音波テキスト, 日本超音波検査学会監修, 医歯薬出版: 38-56, 2005.
 - 10) 久保田義則: 末梢動脈・静脈. 新目でみる循環器病シリーズ 17 血管疾患を知る, 松尾汎(編), メジカルビュー社: 72-79, 2005.
 - 11) 住田善之: 安静心電図検査. 実践生理機能検査テキスト, 宮武邦夫(監), 増田喜一(編), メディカ出版: 32-64, 2005.
 - 12) 住田善之: ホルター心電図検査. 実践生理機能検査テキスト, 宮武邦夫(監), 増田喜一(編), メディカ出版: 94-99, 2005.
 - 13) 田中教雄: 組織ドプラ法による拡張能の評価 検査の実際と注意点. Medical Technology 別冊超音波エキスパート 3 心機能評価の考え方と進め方, 竹中克・村田克也・住田善之他著, 医歯薬出版: 105-112, 2005.
 - 14) 仲宗根出: 心臓カテーテル検査. 実践生理機能検査テキスト, 宮武邦夫(監), 増田喜一(編), メディカ出版: 134-142, 2005.
 - 15) 仲宗根出: 心臓カテーテル検査. 実践生理機能検査テキスト, 宮武邦夫(監), 増田喜一(編), メディカ出版: 134-142, 2005.
 - 16) 橋本修治: ベクトル心電図検査. 実践生理機能検査テキスト, 宮武邦夫(監), 増田喜一(編), メディカ出版: 100-103, 2005.
 - 17) 橋本修治: 加算平均心電図検査. 実践生理機能検査テキスト, 宮武邦夫(監), 増田喜一(編), メディカ出版: 104-110, 2005.
 - 18) 橋本修治: 体表面電位図検査. 実践生理機能検査テキスト, 宮武邦夫(監), 増田喜一(編), メディカ出版: 111-116, 2005.

- 19) 増田喜一：生理機能検査とは. 実践生理機能検査テキスト, 宮武邦夫(監), 増田喜一(編), メディカ出版: 16-29, 2005.
- 20) 宮田茂樹, 今中秀光: ヘパリン起因性血小板減少症. 図説 血栓・止血・血管学 血栓症制圧のために, 一瀬白帝編, 中外医学社: 255-263, 2005.
- 21) 宮田茂樹, 山本晴子: ヘパリン起因性血小板減少症. 別冊・医学のあゆみ 血液疾患-state of arts ver. 3, 坂田洋一, 小澤敬也編, 医歯薬出版株式会社: 778-781, 2005.
- 22) 宮田茂樹: 自己血輸血と血液準備(Type & Screen, MSBOS など). 新 心臓血管外科管理ハンドブック, 国立循環器病センター心臓血管外科部門編, 南江堂: 5-8, 2005.
- 23) 宮田茂樹, 亀井政孝: 術後出血と管理 輸血. 新 心臓血管外科管理ハンドブック, 国立循環器病センター心臓血管外科部門編, 南江堂: 81-83, 2005.
- 24) 宮田茂樹: 凝固系管理. 新 心臓血管外科管理ハンドブック, 国立循環器病センター心臓血管外科部門編, 南江堂: 113-117, 2005.
- 25) 米田孝司: 心筋マーカー-MGB, H-FABP, TnT, TnI, BNP. 検査と技術増刊号 一線診療のための臨床検査, 菅野治重編集, 医学書院: 1300-1304, 2005.
- 26) 米田孝司: 循環器機能と病態. 薬学生のための臨床化学(改定第2版), 後藤順一, 片山善章編集, 南江堂: 217-225, 2005.
- 27) 米田孝司: 臨床検査値の薬物干渉. 薬学生のための臨床化学(改定第2版), 後藤順一, 片山善章編集, 南江堂: 234-239, 2005.

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、放射線科医、脳内科医、脳外科医、心臓外科医等と共同して行っている。具体的には以下のテーマについて現在研究を行っている。

- 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) 内頸動脈内膜剥離術 (CEA) 検体の病理組織と MRI, 頸部エコーとの比較。
- 6) 冠動脈大腿動脈の組織と血管内エコー所見との比較

循環器病委託研究として

- 1) 虚血性脳血管障害患者における血管再生、神経再生の病理的検討(課題番号 16 公-7)
- 2) ARVC の病理組織を基礎とした予後推定に関する研究(課題番号 17 公-4)
- 3) グレリンの培養血管平滑筋細胞、血管内皮細胞への作用および循環器疾患におけるグレリンの発現と分布に関する研究 (課題番号 16 公-6)

(2005年の主な研究成果)

原発性肺高血圧症例の肺の組織学的検討から、肺血管周囲に炎症細胞浸潤の有無、叢状病変の有無などの形態から、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。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Adachi I, Kobayashi J, Nakajima H, Niwaya K, Ishibashi-Ueda H, Bando K, Tagusari O: Coronary embolism and subsequent myocardial abscess complicating ventricular aneurysm and tachycardia. *Ann Thorac Surg*, 80(6): 2366-2368, 2005.
- 2) Fujii T, Nagaya N, Iwase T, Murakami S, Miyahara Y, Nishigami K, Ishibashi-Ueda H, Shirai M, Itoh T, Ishino K, Sano S, Kangawa K, Mori H: Adrenomedullin enhances therapeutic potency of bone marrow transplantation for myocardial infarction in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 288(3): H1444-1450, 2005.
- 3) Hatakeyama K, Hao H, Imamura T, Ishikawa T, Shibata Y, Fujimura Y, Eto T, Asada Y: Relation of CD39 to plaque instability and thrombus formation in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*, 95(5): 632-635, 2005.
- 4) Higo S, Uematsu M, Yamagishi M, Ishibashi-Ueda H, Awata M, Morozumi T, Ohara T, Nanto S, Nagata S: Elevation of plasma matrix metalloproteinase-9 in the culprit coronary artery in patients with acute myocardial infarction: clinical evidence from distal protection. *Circ J*, 69(10): 1180-1185, 2005.
- 5) Iwase T, Nagaya N, Fujii T, Itoh T, Ishibashi-Ueda H, Yamagishi M, Miyatake K, Matsumoto T, Kitamura S, Kangawa K: Adrenomedullin enhances angiogenic potency of bone marrow transplantation in a rat model of hindlimb ischemia. *Circulation*, 111(3): 356-362, 2005.
- 6) Matsuura K, Ogino H, Kobayashi J, Ishibashi-Ueda H, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Bando K, Niwaya K, Tagusari O, Nakajima H, Yagihara T, Kitamura S: Surgical treatment of aortic regurgitation due to Takayasu arteritis: long-term morbidity and mortality. *Circulation*, 112(24): 3707-3712, 2005.
- 7) Nakayama Y, Nishi S, Ishibashi-Ueda H, Okamoto Y, Nemoto Y: Development of microporous covered stents: geometrical design of the luminal surface. *Int J Artif Organs*, 28(6): 600-608, 2005.
- 8) Okamura H, Goto Y, Terashima M, Takagi S, Ishibashi-Ueda H, Nonogi H: Images in cardiovascular medicine. Reversible right ventricular hypertrophy due to cardiac sarcoidosis. *Circulation*, 111(23): e383-384, 2005.
- 9) Yamagishi M, Higashikata T, Ishibashi-Ueda H, Sasaki H, Ogino H, Iihara K, Miyamoto S, Nagaya N, Tomoike H, Sakamoto A: Sustained upregulation of

inflammatory chemokine and its receptor in aneurysmal and occlusive atherosclerotic disease: results from tissue analysis with cDNA macroarray and real-time reverse transcriptional polymerase chain reaction methods. *Circ J*, 69(12): 1490-1495, 2005.

研究業績(和文)

【総説】

- 1) 植田初江：ジストロフィン異常があった拡張型心筋症．*病理と臨床*，23：1342-1343，2005．
- 2) 緒方絢，山西博道，由谷親夫，植田初江：非弁膜性心房細動による虚血性脳血管障害．*脳と循環*，10：169-172，2005．
- 3) 鎌倉史郎，北村聡子，野口輝夫，植田初江，里見和浩，後藤葉一，安田 聡：進行性右心不全に心室頻拍を伴った症例．*循環器病研究の進歩*，26(1)：104-118，2005．

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。

（2005年の主な研究成果）

- 抗不整脈薬、ジギタリス製剤およびアロプリノールの使用実態調査から、実際の投与量が承認用量よりかなり低い用量で使用されている実態を示した。また、薬剤によってはTDMにより適切な血中濃度を維持することが、副作用の低減に繋がることを示した。
- スピロラクトン投与時の高カリウム血症の発現はスピロラクトンの投与量に影響されることを示すとともに、ACE阻害薬やARB併用時においては、低用量においても高カリウム血症の危険性があることを示した。
- 医薬品が添付文書から逸脱して使用されることが、少なからず存在しており、その客観的データを薬剤疫学的に評価することによって適正使用の推進につながる事となる。そこで抗不整脈薬であるシベンゾリンの低血糖防止に関連する研究としてコホート研究、ケースコントロール研究を実施し、抗不整脈薬の処方実態調査からシベンゾリンの至適投与量と承認投与量が異なっている症例が示された。この研究により薬剤の承認投与量の妥当性の検討の重要性が示唆された。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Saito M, Takada M, Hirooka K, Isobe F, Yasumura Y: Serum concentration of potassium in chronic heart failure patients administered spironolactone plus furosemide and either enalapril maleate, losartan potassium or candesartan cilexetil. J Clin Pharm Ther, 30: 603-610, 2005.
- 2) Takada M, Goto T, Kotake T, Saito M, Kawato N, Nakai M, Gunji T, Shibakawa M: Appropriate dosing of antiarrhythmic drugs in Japan requires therapeutic drug monitoring. J Clin Pharm Ther, 30: 5-12, 2005.
- 3) Takada M, Okada H, Kotake T, Kawato N, Saito M, Nakai M, Gunji T, Shibakawa M: Appropriate dosing regimen of allopurinol in Japanese patients. J Clin Pharm Ther, 30: 407-412, 2005.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 高田充隆：抗不整脈薬の適正使用の評価と推進に関する薬剤疫学的研究．薬剤疫学，10：29-39，2005．

【総説】

- 1) 小竹武，森下秀樹：特定薬剤治療管理料と薬剤業務．薬事，47：119-126，2005．
- 2) 橋本博史，森下秀樹：病気と薬の説明ガイド2005－不整脈治療薬と患者への説明－．薬局別冊(増刊)，56：693-713，2005．
- 3) 和田恭一，森下秀樹：シリーズ 疾患別ガイドラインと薬物治療 ①高血圧．日本薬剤師会雑誌，57：619-627，2005．

看 護 部

(研究活動の概要)

2005年は、第2回日本循環器看護学会学術集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、発足して間もない日本循環器看護学会の活動を広げる機会となり、全国関連施設間の情報共有と循環器看護のレベルアップに役立ちました。

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、リハビリや退院後の生活習慣の改善や在宅療養の患者・家族指導や支援に関するもの、看護師育成における工夫など、研究のテーマは多岐に渡っています。臨床現場は研究の宝庫であり、よりよい看護の提供のため、日々努力している成果だと考えます。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2都市で臨床看護指導者能力強化のためにシンポジウムと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ました。また、その指導者達の日本における研修受け入れも行い、二国間の協力体制を確立することができました。この事業は3年間の継続事業であり、外交的にも大きな貢献をするものと確信します。

また、脳卒中の研究成果を市民へ還元するため、市民公開講座を開催し大変好評を博しました。また、循環器病の展望や克服にむけてセンター全体で取り組んだ市民公開講座では、看護部が健康チェックや健康相談を担当し、センターの役割としての情報発信に一役を担うことができました。

2005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
日本看護学会、日本脳卒中学会、The Mt. Fuji Workshop on CVD、日本循環器学会、日本循環器看護学会、日本心血管カテーテル治療学会、冠疾患学会、日本小児循環器学会、日本心臓病学会、日本心臓移植学会、日本心臓リハビリテーション学会、日本手術医学会、日本手術看護学会、集中治療学会、腎不全看護学会等の発表
- 3) 医療安全対策に関する研究
- 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

(2005年の主な研究成果)

- 看護ケアの改善・工夫として、早期からの経口摂取開始へ向けた嚥下評価システムの構築は、アルゴリズムがわかりやすく、安全に経口摂取に向けて取り組むことができるようになった。また、手術中の腹臥位における体位固定物品の工夫や、重症の下痢患者への新しいスキンケア方法など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、急性期脳卒中患者における誤嚥性肺炎発症要因の実態、大血管人工血管置換術後における急性混乱を発症する因子や患者の特徴、先天性心疾患術後患児における胸郭外陰圧式人工呼吸の効果など、急性期医療を支える看護の特徴が示された。また、心臓リハビリテーションの参加率の向上や高血圧患者の生活習慣の改善、在宅フローラン療法中の患者が抱えている問題や先天性心疾患患児の小学校就学に伴う不安など、今後の患者支援に生かされる内容が多かった。
- 移植待機中における長期 VAS 装着患者に対するチーム医療や臓器提供オプション提示に関する実態調査は、移植施設・臓器提供施設としてセンターの役割がより明確になった。
- 医療安全対策に関しては、全国ではあまり報告がなかったヘパリン起因性血小板減少症に対する安全対策をいち早く発表したことは意義深いことであった。
- 教育に関しては、カテーテル検査室での新人教育を発表し、様々な診断・治療に新人が負担なく効果的に学んでいけるプログラムが示されたことは、他施設のカテーテル室看護に貢献できる内容であった。
- 看護管理については、わが国における Stroke Unit の有効性が明らかになり、診療報酬改定への検討につながった。

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 足立拓也, 石元洋子: これだけはおさえたい心臓手術後 12 時間ケアポイント
ライン管理・創傷ケア・疼痛管理・褥瘡予防. ハートナーシング, 18(6):
634-646, 2005.
- 2) 市田三和子, 中島孝子: ICD 治療のクリティカルパス. 看護技術, 51(2):
122-127, 2005.
- 3) 大河典子: 日ごろの疑問を解決! 呼吸管理 Q & A 人工呼吸器. 呼吸器ケア,
3(4): 372-379, 2005.
- 4) 小西邦明, 足立拓也: 人工呼吸 NPPV 実施時の物品準備. 呼吸器ケア: 冬季
増刊, 26: 2005.
- 5) 小西邦明, 足立拓也: 人工呼吸 NPPV のインターフェース. 呼吸器ケア: 冬季
増刊, 27-31, 2005.
- 6) 小西邦明, 足立拓也: 人工呼吸 NPPV の導入・継続. 呼吸器ケア: 冬季増刊,
32-39, 2005.
- 7) 小西治美: 運動療法 Nurse の視点から. ハートナーシング, 18(4): 336-340,
2005.
- 8) 貞永千佳世, 片山末野: 心臓血管手術の術後ケア. 中枢神経障害の管理. ハー
トナーシング 春季増刊, 2005.
- 9) 伊達清美, 下野智美, 森内里枝, 渡邊きりの, 片山末野: 胸郭外陰圧式人工呼
吸器装着中の患児の看護～術後急性期における呼吸理学療法の一手段として
～. 呼吸器ケア, 3: 1039-1045, 2005.
- 10) 豊田百合子, 時廣亜希子, 野口理恵子, 西園里美, 斉藤昌子, 佃郁子, 鈴木
麻央, 津林未生, 森内里枝, 小西邦明, 田代良子, 島野佐知子, 福迫直美:
チェックリストでおさえよう! ICU・CCU 看護のポイント 130. ハートナーシ
ング, 18(4): 61-114, 2005.
- 11) 豊田百合子: 心臓病の生活指導 食事療法. ハートナーシング, 18(3):
230-233, 2005.
- 12) 豊田百合子他: 看護師の認知した心臓移植の待機期間における患者の心理的
反応. 国立看護大学校研究紀要, 4(1): 20-27, 2005.

- 13) 柱谷久美子, 黒田裕美, 市田三和子: ペースメーカー心電図波形. ハートナーシング, 18(5): 536-543, 2005.
- 14) 古川八重子: 人工呼吸 人工呼吸実施時の物品準備. 呼吸器ケア: 冬季増刊, 10-13, 2005.
- 15) 古川八重子: 人工呼吸 人工呼吸器回路の組み立て. 呼吸器ケア: 冬季増刊, 14-20, 2005.
- 16) 古川八重子: 人工呼吸 人工呼吸器のセッティングと稼動中の注意点. 呼吸器ケア: 冬季増刊, 21-25, 2005.
- 17) 堀由美子: レシピエント・コーディネーターの実際 心臓移植. 移植, 40(1): 17-24, 2005.
- 18) 森本朱実: 集中治療中の患者の代理意思決定をしなければならない家族が必要とする情報(原著). ハートナーシング, 18(4): 363-371, 2005.
- 19) 森本朱実, 和田栗純子: 不整脈治療とケア. ナーシングトゥデイ, 20(12): 119-143, 2005.
- 20) 吉田活子, 豊田百合子: 退院後の指導ポイント. ハートナーシング 秋季増刊, 169-173, 2005.

【著書】

- 1) 市田三和子, 黒田裕美: ペースメーカーを使用している利用者. ケア輸送サービス従事者研修用テキスト, 中央法規: 312-318, 2005.
- 2) 豊田百合子, 伊藤文代, 片山末野, 前本くに子, 岡田美子, 奥田理恵子, 石田絹代, 宮田美恵子, 押切典子, 高戸サチエ, 水上ちえみ: 看護のための薬事典 改訂版. 中央法規: 2005.
- 3) 国立循環器病センター看護部: 循環器看護ポケットガイド. 学研: 2005.

臨床研究開発部

臨床研究開発部は2005年10月より発足し、早速、病院・研究所の臨床研究の支援、臨床研究のレベル向上、治験の遂行など、活発な活動を開始している。大きくは、臨床研究開発部・治験推進室と臨床研究開発室の活動に分けることができるので2つに分けて報告する。

A. 治験推進室

1. 研究概要

治験推進室の構成員は、室長1名、常勤CRC2名（薬剤部併任、看護部併任各1名）、非常勤CRC3名、事務補佐員1名である。2005年度途中で非常勤CRC2名が退職し、数ヶ月間欠員2名の状態が持続した。また、2006年4月に看護部併任CRCの異動があった。そのため2006年3月よりCRC5名中3名が新任という状況となり、on-the-job trainingに加えてCRC研修への参加等を積極的に行っているところである。

2005年10月に研究所3階に臨床研究センターが開所されたことに伴い、治験推進室も研究所3階の臨床研究センター内に移転した。今回の移転では特に個人情報の管理徹底のため、カードキーシステム、出入り口のビデオカメラ設置等の措置がとられた。

1) 医師主導治験への対応

当施設は2003年度より日本医師会治験促進センターの治験推進研究事業「大規模治験ネットワーク」に参加し、2005年3月に循環器領域の医師主導治験「アルガトロバンのヘパリン起因性血小板減少症に対する臨床試験」の治験届を提出した。今年度は7月に治験薬搬入、9月に1例目の症例登録を実施し、2006年6月末現在4例登録している。治験推進室は担当CRCを配置して症例登録、CRF作成補助、安全性情報の処理等を含めた治験責任医師補助業務を行っている。

2) CRC研修施設

治験推進室では、(財)薬剤師研修センター主催CRC研修受入れ施設として毎年研修生を受け入れている。2005年度は3週間コースに4名、1週間コースに1名、計5名の研修生を受け入れた。毎年、研修マニュアル類も検討し、より効率的・効果的な研修内容とすべく努力を続けている。

3) 治験契約数増加への試み

国内における循環器器官用薬剤の治験件数は年々減少の一途をたどっている。治験推進室では、治験契約数増加への試みとして、以下のような努力を行っている。①2005年2月より(独)国立病院機構の「治験実施施設選定調査」に参加し、企業の依頼を呼び込む努力をしている。②2005年4月より医療機器治験にもGCPが適用を開始されたが、GCP対応治験を積極的に受け入れている。③国際共同治験にも積極的

に参加している。

2. 2005 年の実績

治験実績の年次別推移を表 1 に、治験の種別毎契約件数の年次推移を表 2 にそれぞれ提示した。H17 年度は昨年度に比べて課題数、被験者数とも増加しており、実施率も良好な成績を保っている。

表 1 治験実績－年次別推移－

	対応 課題	終了 課題	終了時実施率 (課題)			%
			100	99-51	50-1	
99.4-00.3	22	7	3	0	1	3
00.4-01.3	30	9	4	1	4	0
01.4-02.3	34	9	4	5	0	0
02.4-03.3	41	18	12	5	1	0
03.4-04.3	28	15	14	0	0	1 ¹⁾
04.4-05.3	25	8	6	0	1 ²⁾	1 ³⁾
05.4-06.3	33	10	5	3	2	0

¹⁾治験中断時の実施率

²⁾致死性不整脈に対する治験で契約症例 3 例に対し 1 例目で補償対象となる重篤な有害事象が発現。

³⁾治験期間中に依頼者が治験を中止した。

表 2 治験の種別毎契約件数－年次別推移－

	第 I 相	第 II 相	第 III 相	市販 後	医療機器
01.4-02.3	0	15	11	3	3
02.4-03.3	0	16	13	2	7
03.4-04.3	0	8	12	0	8
04.4-05.3	0	5	12	3	4
05.4-06.3	0	14	7	3	7

B. 臨床研究開発部 開発室

1. 研究概要

2005 年 10 月 1 日に研究所 3 階に臨床研究センターが開所し、その中に従来からある治験推進室および臨床試験・開発室が移転した。開発室の構成員は、室長 1 名、医長 2 名、常勤 CRC1 名（看護部より併任）、常勤生物統計家 1 名（研究所病因部より併任）、非常勤生物統計家 1 名である。開発室の主要な業務は、1) 国立循環器病センターにおける臨床研究（研究者主導臨床試験・臨床研究）の円滑な遂行のために必要な各種の体制整備とその運用の支援、2) 臨床研究に関わる被験者（潜在的被験者を含む）の保護と研究の科学的な品質の確保、3) 臨床研究に関わる教育と

啓発活動である。

2. 2005 年の実績

1) 体制整備と運用の支援

- ①臨床研究開発部内にカードキーで入室者の制限と入退室履歴管理の可能な室を設け、国立循環器病センターで実施されている臨床研究（主として厚生労働科学研究）の各研究者にそれらのスペースを貸与し、研究データ等の解析、保管に充てることで、個人情報等の漏洩、盗難を防止している。
- ②国立循環器病センターで実施されている臨床研究（主として厚生労働科学研究）の研究補助員（主に被験者と接するリサーチナース）を臨床研究開発部内の研究室に在籍させ、臨床研究実施上の問題点をリストアップし、逐次解決を図っている。
- ③インフォームド・コンセント取得の個室（説明室）を外来部門に確保している。
- ④臨床研究を適切に実施するためには、研究の計画、実施、報告の各段階において、プロジェクトマネジメント、統計解析、データマネジメント、安全性情報管理、サイトマネジメントなどの機能が有機的に働くことが重要である。そのうち、研究計画時の検討（デザイン、評価項目、解析方法、サンプルサイズ的设计など）、統計解析、データマネジメント、有害事象報告、データ安全性評価委員会、各研究の実施体制整備などに関する支援を多数の臨床研究に対して行った。

2) 被験者保護・品質確保関連

- ①国立循環器病センターで実施されている臨床研究（主として厚生労働科学研究）において直接的に被験者に接し、モニタリングを行う研究補助員に対し、2006 年度から被験者対応等の臨床研究に関する勉強会を実施する計画を進めている。
- ②当センター内で実施されているトランスレーショナルリサーチに、開発部のリサーチナースが参画し、被験者への説明、有害事象への対応等の被験者保護活動及び品質確保活動を実施している。

3) 教育・啓発活動関連

- ①2006 年 2 月 13 日に、開所記念講演会（演者：厚生労働省医政局研究開発振興課鈴木康裕課長、京都大学大学院医学研究科医療統計学講座佐藤俊哉教授）を実施し、2006 年 4 月より月に 1 回の頻度で NCVC 臨床研究セミナーを開催予定。
- ②臨床研究開発部設置前から、生物統計家による臨床研究統計相談を実施している。2006 年度からは週 1 回の頻度で臨床研究相談を開催し、研究計画書や症例報告書などの作成、研究の進め方などのアドバイスを実施予定。

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、また臨床研究も積極的に進めています。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。診断法の開発や臨床研究の支援なども行っています。

具体的には以下のテーマの研究を行っています。

- 1) 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、小胞体ストレスに関する研究
- 4) メタボリックシンドロームから引き起こされる高トリグリセリド (TG) 血症の早期成因診断法の開発に関する研究
- 5) 血漿 LDL コレステロール値への PCSK9 遺伝子変異の寄与についての研究
- 6) 脳・内在性神経幹細胞を活性化し、新たな神経細胞の産生を促す刺激に関する研究
- 7) 拡張性抑制誘発ラットにおける両側大脳半球に誘導される遺伝子解析に関する研究
- 8) 一過性局所脳虚血モデルラットを用いた、再灌流早期における低用量 vascular endothelial growth factor (VEGF) 経動脈投与の脳保護効果に関する研究
- 9) ナトリウム利尿ペプチドの心血管代謝系における生理的・病態生理的意義に関する研究
- 10) グレリン (Ghrelin) の基礎および治療応用に関する研究
- 11) 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
- 12) 研究デザイン、解析方法、症例数設定など臨床研究への統計的支援

(2005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の原因遺伝子 ADAMTS13 の特異的蛍光基質 FRETs-VWF73 を世界に先駆けて開発した。従来の方法では測定に3日間を要していたが、本法では1時間で定量することが可能となった。これにより、血栓性血小板減少性紫斑病の確定診断が簡便かつ迅速に行えるようになった。
- ADAMTS13 の酵素活性の測定法を概説し、血小板減少症における酵素活性測定の重要性を報告した。
- 日本人の地域一般住民を対象にインターロイキン6の遺伝子多型の研究を行い、-636G>C多型と血圧および頸動脈肥厚との関連を見出した。

- 高血圧のローカスといわれている染色体 2p24-p25 領域を調べ、GREB1 と HPCAL1 が高血圧に関連することを見出した。
- 高血圧患者を対象に clusterin 遺伝子多型の研究を行い、血清脂質量と頸動脈肥厚との関連を見出した。
- 高血圧患者と地域一般住民を対象に Regulator of G-protein signaling 2 (RGS2) の遺伝子多型の研究を行い、高血圧との関連を見出した。
- 高血圧患者を対象にミネラルコルチコイド受容体遺伝子の研究を行い、新規ミスセンス変異 (F826Y) を同定した。

(B) 動脈硬化グループ

- 心疾患はがんに次いで日本における死因の第二位を占めており、その予防、診断・治療法の確立は、社会的に重要な課題である。我々は、心疾患の原因となる生活習慣病である高トリグリセリド (TG) 血症の早期成因診断法、テイラーメイド予防法、およびリポ蛋白リパーゼ (LPL) 遺伝子情報を基に高 TG 血症治療薬の開発を目的に研究を行っている。高 TG 血症の成因となる LPL 遺伝子変異のスクリーニングを容易にするため変異集積を行い、新たに 2 種類の LPL 機能をゼロにするミスセンス変異の同定に成功した。現在、24 種類の LPL 変異の集積ができている。これら変異を検出する為、新規の電気化学的手法による検出法 (Ferrocenylnaphthalene diimide を用いた electrochemical hybridization assay) の開発を行い、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。
- 一般人口において血漿 LDL コレステロール (LDL-C) 値を規定している遺伝子ファクターにはどのようなものがあるのかを探っている。今年度は近年コレステロール代謝への役割が知られるようになってきた PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease) 遺伝子変異と LDL-C 値との関連について調べた。地域一般住民 3655 人の中から、低 LDL-C 値群 78 人、高 LDL-C 値群 96 人、高コレステロール血症治療薬服用群 96 人を選び出し、PCSK9 遺伝子の全 coding 領域の塩基配列を精査したところ、低 LDL-C 特異的と思われる 6 変異、高 LDL-C 特異的と思われる 6 変異を見出した。これらの変異はそれぞれ、低 LDL-C 値群の 17%、高 LDL 値群および薬剤服用群の 9% を占めた。これらの結果より一般住民における血漿 LDL-C 値に PCSK9 遺伝子変異が寄与していることが示唆された。

(C) 脳血管グループ

- 内在性神経幹細胞は、脳虚血、あるいは、痙攣重積を生じさせることで活性化し、新たな神経細胞の産生を促すことが知られている。しかしながら、これらの刺激そのものが脳傷害を生じさせるため、内在性神経幹細胞を活性化させるとは言え、傷ついた脳を再生させることを目的として使用することはできなかった。これまで、神経細胞の一過性脱分極現象である拡張性抑制が、脳の虚血耐性を誘導し、脳を脳梗塞から守る機能を有することを報告してきた。この拡張性抑制は脳虚血や痙攣重積に合併することに着目し、拡張性抑制のみを正常なラット脳に与え続

けたところ、同刺激は新たな神経細胞を産生させ、しかも、神経細胞の傷害は生じさせないことを明らかとした。この内在性神経幹細胞刺激は新たな神経細胞の産生を促すことにより、失われた脳機能を再生させる可能性がある。

- 拡張性抑制誘発により、両側性に up-regulation が見られた遺伝子に S100A9 遺伝子があり、この両側性発現は、選択的 cyclooxygenase-2 (COX-2) 阻害薬 JTE-522 投与による COX-2 活性の抑制により、有意に抑制された。すなわち、拡張性抑制関連遺伝子である S100A9 遺伝子の発現調節には、プロスタグランジン生成が関連していると考えられた。
- 急性期虚血性脳卒中に対する急性期血栓溶解療法と脳保護薬との併用は、治療可能時間を延長し、脳保護効果を増す可能性がある。ラット一過性局所脳虚血モデルにおける再灌流早期の低用量 vascular endothelial growth factor (VEGF) 投与は、出血性梗塞を悪化させた。

(D) 高血圧グループ

- 心筋梗塞後の心機能と心臓リモデリングにおける内因性ナトリウム利尿ペプチド系の心臓保護的意義を明らかにした。
- ナトリウム利尿ペプチドの心臓保護効果の分子機序における細胞内カルシウム-カルシニューリン系の重要性を明らかにした。

(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る。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る。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。

(F) 統計解析グループ

- 20 を超える臨床研究に対し、研究計画（デザイン、評価項目、解析方法、サンプルサイズ的设计など）、統計解析、データマネジメント、有害事象報告、データ安全性評価委員会、実施体制整備などに関する支援を行った。循環器疾患等総合研究推進事業、外国への日本人研究者派遣事業により、米国の Duke Clinical Research Institute (DCRI) にて、院外心停止の臨床疫学と心肺蘇生法や除細動の効果に関する統計解析法および循環器領域における臨床研究支援体制の構築に関する研究を行った。日本において臨床研究を効率よく進めるためには、必要な機能を整え、それらが円滑に動くように組織的に取り組むことが重要であり、機能の明確化と強化を進めている。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Abumiya T, Yokota C, Kuge Y, Minematsu K: Aggravation of hemorrhagic transformation by early intraarterial infusion of low-dose vascular endothelial growth factor after transient focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res*, 1049: 95-103, 2005.
- 2) Aoki T, Tomiyama Y, Honda S, Mihara K, Yamanaka T, Okubo M, Moriguchi A, Mutoh S: Association of the antagonism of von Willebrand factor but not fibrinogen by platelet α IIb β 3 antagonists with prolongation of bleeding time. *J Thromb Haemost*, 3: 2307-2314, 2005.
- 3) Bando K, Kasegawa H, Okada Y, Kobayashi J, Kada A, Shimokawa T, Nasu M, Nakatani S, Niwaya K, Tagusari O, Nakajima H, Hirata M, Yagihara T, Kitamura S: Impact of preoperative and postoperative atrial fibrillation on outcome after mitral valvuloplasty for nonischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 129: 1032-1040, 2005.
- 4) Kamide K, Kokubo Y, Yang J, Tanaka C, Hanada H, Takiuchi S, Inamoto N, Banno M, Kawano Y, Okayama A, Tomoike H, Miyata T: Hypertension susceptibility genes on chromosome 2p24-p25 in a general Japanese population. *J Hypertens*, 23: 955-960, 2005.
- 5) Kamide K, Yang J, Kokubo Y, Takiuchi S, Miwa Y, Horio T, Tanaka C, Banno M, Nagura J, Okayama A, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T: A novel missense mutation, F826Y, in the mineralocorticoid receptor gene in Japanese hypertensives: its implications for clinical phenotypes. *Hypertens Res*, 28: 703-709, 2005.
- 6) Kashiwagi H, Shiraga M, Kato H, Honda S, Sako M, Kurata Y, Kanakura Y, Tomiyama Y: Expression and subcellular localization of WAVE isoforms in the megakaryocyte/platelet lineage. *J Thromb Haemost*, 3: 361-368, 2005.
- 7) Kato H, Honda S, Yoshida H, Kashiwagi H, Shiraga M, Honma N, Kurata Y, Tomiyama Y: SHPS-1 negatively regulates integrin α IIb β 3 function through CD47 without disturbing FAK phosphorylation. *J Thromb Haemost*, 3: 763-774, 2005.
- 8) Kokame K, Nobe Y, Kokubo Y, Okayama A, Miyata T: FRETTS-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13 assay. *Br J Haematol*, 129: 93-100, 2005.
- 9) Miwa Y, Takiuchi S, Kamide K, Yoshii M, Horio T, Tanaka C, Banno M, Miyata T, Sasaguri T, Kawano Y: Insertion/deletion polymorphism in clusterin gene influences

serum lipid levels and carotid intima-media thickness in hypertensive Japanese females. *Biochem Biophys Res Commun*, 331: 1587-1593, 2005.

- 10) Nakanishi M, Saito Y, Kishimoto I, Harada M, Kuwahara K, Takahashi N, Kawakami R, Nakagawa Y, Tanimoto K, Yasuno S, Usami S, Li Y, Adachi Y, Fukamizu A, Garbers DL, Nakao K: Role of natriuretic peptide receptor guanylyl cyclase-A in myocardial infarction evaluated using genetically engineered mice. *Hypertension*, 46: 441-447, 2005.
- 11) Nojima T, Yamashita K, Takagi A, Ikeda Y, Kondo H, Takenaka S: Genotyping of the human lipoprotein lipase gene by ferrocenylnaphthalene diimide-based electrochemical hybridization assay. *Anal Sci*, 21: 1437-1441, 2005.
- 12) Shiraga M, Miyata S, Kato H, Kashiwagi H, Honda S, Kurata Y, Tomiyama Y, Kanakura Y: Impaired platelet function in a patient with P2Y₁₂ deficiency caused by a mutation in the translation initiation codon. *J Thromb Haemost*, 3: 2315-2323, 2005.
- 13) Tanaka C, Mannami T, Kamide K, Takiuchi S, Kokubo Y, Katsuya T, Kawano Y, Miyata T, Ogihara T, Tomoike H: Single nucleotide polymorphisms in the interleukin-6 gene associated with blood pressure and atherosclerosis in a Japanese general population. *Hypertens Res*, 28: 35-41, 2005.
- 14) Tokudome T, Horio T, Kishimoto I, Soeki T, Mori K, Kawano Y, Kohno M, Garbers DL, Nakao K, Kangawa K: Calcineurin-nuclear factor of activated T cells pathway-dependent cardiac remodeling in mice deficient in guanylyl cyclase A, a receptor for atrial and brain natriuretic peptides. *Circulation*, 111: 3095-3104, 2005.
- 15) Yanamoto H, Miyamoto S, Tohnai N, Nagata I, Xue JH, Nakano Y, Nakajo Y, Kikuchi H: Induced spreading depression activates persistent neurogenesis in the subventricular zone, generating cells with markers for divided and early committed neurons in the caudate putamen and cortex. *Stroke*, 36: 1544-1550, 2005.
- 16) Yang J, Kamide K, Kokubo Y, Takiuchi S, Tanaka C, Banno M, Miwa Y, Yoshii M, Horio T, Okayama A, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T: Genetic variations of regulator of G-protein signaling 2 in hypertensive patients and in the general population. *J Hypertens*, 23: 1497-1505, 2005.
- 17) Yokota C, Kuge Y, Inoue H, Tamaki N, Minematsu K: Bilateral induction of the S-100A9 gene in response to spreading depression is modulated by the cyclooxygenase-2 activity. *J Neurol Sci*, 234: 11-16, 2005.

【総説】

- 1) Miyata T, Kokame K, Banno F: Measurement of ADAMTS13 activity and inhibitors. *Curr Opin Hematol*, 12: 384-389, 2005.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 奥田智彦, 小亀浩市, 宮田敏行: ストレス応答遺伝子 NDRG1 の機能解析. *生化学*, 77: 630-634, 2005.
- 2) 神出 計, 宮田敏行, 河野雄平: 高血圧個別化診療に向けた臨床介入試験とゲノム解析の現況と展望. *血管*, 28: 79-85, 2005.
- 3) 神出 計, 宮田敏行, 河野雄平: 高血圧個別化診療を目指したゲノム解析研究の現況と展望. *循環器病研究の進歩*, 26: 54-60, 2005.
- 4) 神出 計, 宮田敏行: 本態性高血圧と遺伝子多型, *Molecular Medicine*, 42: 895-902, 2005.
- 5) 川瀬佳代子, 横田千晶: 妊娠と脳卒中. 性差と医療, 2: 1405-1410, 2005.
- 6) 木村利奈, 宮田敏行: 日本人の血栓性素因. *Molecular Medicine*, 42(臨時増刊号): 407-411, 2005.
- 7) 小亀浩市, 宮田敏行: 薬剤起因性血小板減少症の病態と検査 (ITP, HIT, TTP) (4)TTP 迅速診断を目的とした新規 ADAMTS13 測定法の開発と応用. *臨床病理*, 53: 639-645, 2005.
- 8) 小亀浩市: 血栓性血小板減少性紫斑病/溶血性尿毒症症候群. *分子細胞治療*, 4: 209-215, 2005.
- 9) 阪田敏幸, 宮田敏行: 静脈血栓症の危険因子としての血中凝固因子量の異常. *日本検査血液学会雑誌*, 6: 258-264, 2005.
- 10) 佐瀬一洋, 土井 香, 嘉田晃子: 臨床試験の登録と公開—医療機関の視点から—. *臨床評価*, 32: 25-36, 2005.
- 11) 友池仁暢, 宮田敏行, 森崎隆幸, 岩井直温, 河野雄平, 花井荘太郎, 花田裕典, 小久保喜弘, 岡山 明, 加藤久雄: ミレニアム・ゲノム・プロジェクト. *循環器病研究の進歩*, 26: 2-23, 2005.
- 12) 宮田敏行, 花田裕典: SNP による網羅的解析. *血圧*, 12: 819-823, 2005.

- 13) 宮田敏行, 小亀浩市, 坂野史明, 本田繁則, 宮田茂樹: 血栓性血小板減少性紫斑病とADAMTS13. 循環器病研究の進歩, 26: 90-96, 2005.
- 14) 宮田敏行: 凝固異常症研究の進展. Sysmex Journal, 28(suppl.1): 45-58, 2005.
- 15) 宮田敏行: 凝固線溶系と血管壁細胞のクロストーク. 血管医学, 6: 221-222, 2005.
- 16) 宮田敏行: 膜結合セリンプロテアーゼによる ANP 産生. 蛋白質核酸酵素, 50: 366-367, 2005.
- 17) 宮田敏行, 木村利奈, 阪田敏幸, 小久保喜弘: 血栓性素因の遺伝的背景. 脳卒中, 27: 542-546, 2005.
- 18) 横田千晶, 峰松一夫: 内臓脂肪蓄積型肥満と脳卒中. 総合臨牀, 54: 1365-1371, 2005.
- 19) 横田千晶, 峰松一夫: 血管病変からみた高トリグリセリド血症: 脳血管病変. 循環 plus, 6: 7-9, 2005.
- 20) 横田千晶: 局所脳虚血におけるプロスタグランジンの役割: 神経受容体機能・脳循環代謝との関連. 心臓, 37: 1060-1061, 2005.

【著書】

- 1) 奥田智彦, 宮田敏行: ゲノム, トランスクリプトーム, プロテオーム解析法. 図説 血栓・止血・血管学-血栓症制圧のために-, 一瀬白帝編著, 中外医学社: 803-809, 2005.
- 2) 小亀浩市: ADAMTS13 活性測定法. 別冊・医学のあゆみ 血液疾患-state of arts Ver. 3, 坂田洋一, 小澤敬也編, 医歯薬出版: 421-424, 2005.
- 3) 小亀浩市, 坂野史明, 宮田敏行: ADAMTS13 の構造と機能. 最新・血液内科シリーズ Vol. 12 私と仲間たち VISION, 12: 19-21, 2005.
- 4) 坂野史明, 小亀浩市: vWF 切断酵素/ADAMTS13. 図説血栓・止血・血管学-血栓症制圧のために-, 一瀬白帝編著, 中外医学社: 218-226, 2005.
- 5) 宮田敏行: 凝固因子過剰症と血栓. 別冊・医学のあゆみ 血液疾患-state of arts Ver. 3, 坂田洋一, 小澤敬也編, 医歯薬出版: 291-294, 2005.
- 6) 横田千晶, 今村剛, 清原裕, 峰松一夫: メタボリックシンドロームの疫学: メタボリックシンドロームでは脳血管障害も多いのですか?. 肥満・メタボリック

シンドローム診療ガイドンス，片山茂，裕宮崎滋編，メジカルビュー社：47-49，
2005.

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 およびニューロメジン S 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

(2005年の主な研究成果)

- 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。今回、末梢からのグレリンのシグナルは、迷走神経求心路を介してコレシストキンによるシグナルと相互作用しながら中枢に伝達されることを示した。
- グレリンの脂肪酸修飾機序の一つとして、経口摂取した中鎖脂肪酸が、直接グレリンの脂肪酸修飾に利用される経路が存在することを明らかにした。
- グレリンの治療応用の検討として、虚血再灌流障害腎不全モデルマウスにおける

グレリン投与は、IGF-1 経路を介する血管内皮細胞機能改善により、腎機能障害に対し保護的に作用することを明らかにした。

- グレリンの構造と機能の解析の一環として、これまでに非哺乳類である両生類（カエル）や爬虫類（カメ）のグレリンの単離・構造決定を行っているが、今回、魚類（ナマズ）のグレリンの構造解析により、構造・活性相関について新たな知見を得た。
- アドレノメデュリン（AM）については、AM は心筋梗塞ラットへの骨髄単核細胞移植において、移植した骨髄細胞による血管形成を促進し、心機能を改善することを示した。
- 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、ダール食塩感受性ラットにおける AM の慢性投与は、腎臓の一酸化窒素合成酵素の発現促進を介して、血圧降下作用を示すことを明らかにした。
- AM の治療応用の検討として、脳梗塞モデルラットへの骨髄間葉系幹細胞移植における AM の投与は、間葉系幹細胞のアポトーシス抑制と血管形成誘導を介して、神経障害を改善することを示した。
- ナトリウム利尿ペプチド・ファミリーである CNP が、ラットの急性心筋梗塞モデルにおいて、抗心筋リモデリング剤として有用であることを明らかにした。
- また、心臓局所で GC-A 受容体に作用する ANP や BNP は、カルシニューリン-NFAT 系の抑制を介して、過剰な心筋リモデリングを抑制することを示した。
- 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、摂食やエネルギー代謝の調節やサーカディアンリズムの調節に関与することを明らかにしている。今回、NMU 受容体の新たなリガンドとして、ラット脳からニューロメジン S（NMS）と命名した 36 アミノ酸残基からなる新規ペプチドの単離・同定に成功した。NMS は、中枢神経系においては視床下部の視交叉上核に限局して発現しており、摂食およびサーカディアンリズムの調節に関与していることを示した。

（2005年の知的財産申請状況） 3件

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Abiko Y, Suzuki H, Masaoka T, Nomura S, Kurabayashi K, Hosoda H, Kangawa K, Hibi T: Enhanced plasma ghrelin levels in *Helicobacter pylori*-colonized, interleukin-1-receptor type 1-homozygous knockout (IL-1R1^{-/-}) mice. *World J Gastroenterol*, 11: 4148-4153, 2005.
- 2) Akamizu T, Shinomiya T, Irako T, Fukunaga M, Nakai Y, Kangawa K: Separate measurement of plasma levels of acylated and desacyl ghrelin in healthy subjects using a new direct ELISA assay. *J Clin Endocrinol Metab*, 90: 6-9, 2005.
- 3) Ariyasu H, Takaya K, Iwakura H, Hosoda H, Akamizu T, Arai Y, Kangawa K, Nakao K: Transgenic mice overexpressing des-acyl ghrelin show small phenotype. *Endocrinology*, 146: 355-364, 2005.
- 4) Date Y, Toshinai K, Koda S, Miyazato M, Shimbara T, Tsuruta T, Nijima A, Kangawa K, Nakazato M: Peripheral interaction of ghrelin with cholecystokinin on feeding regulation. *Endocrinology*, 146: 3518-3525, 2005.
- 5) Davenport A P, Bonner T I, Foord S M, Harmar A J, Neubig R R, Pin J P, Spedding M, Kojima M, Kangawa K: International Union of Pharmacology. LVI. Ghrelin receptor nomenclature, distribution, and function. *Pharmacol Rev*, 57: 541-546, 2005.
- 6) Fujii T, Nagaya N, Iwase T, Murakami S, Miyahara Y, Nishigami K, Ishibashi-Ueda H, Shirai M, Itoh T, Ishino K, Sano S, Kangawa K, Mori H: Adrenomedullin enhances therapeutic potency of bone marrow transplantation for myocardial infarction in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 288: H1444-1450, 2005.
- 7) Fukuhara S, Suzuki H, Masaoka T, Arakawa M, Hosoda H, Minegishi Y, Kangawa K, Ishii H, Kitajima M, Hibi T: Enhanced ghrelin secretion in rats with cysteamine-induced duodenal ulcers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 289: G138-145, 2005.
- 8) Fukuhara S, Sakurai A, Sano H, Yamagishi A, Somekawa S, Takakura N, Saito Y, Kangawa K, Mochizuki N: Cyclic AMP potentiates vascular endothelial cadherin-mediated cell-cell contact to enhance endothelial barrier function through an Epac-Rap1 signaling pathway. *Mol Cell Biol*, 25: 136-146, 2005.
- 9) Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, Fukue Y, Tachibana T, Ishikawa H, Takeda S, Takeuchi Y, Fukumoto S, Kangawa K, Nagata K, Kojima M: Ghrelin directly regulates bone formation. *J Bone Miner Res*, 20: 790-798, 2005.

- 10) Hanabusa K, Nagaya N, Iwase T, Itoh T, Murakami S, Shimizu Y, Taki W, Miyatake K, Kangawa K: Adrenomedullin enhances therapeutic potency of mesenchymal stem cells after experimental stroke in rats. *Stroke*, 36: 853-858, 2005.
- 11) Hashizume T, Horiuchi M, Nonaka S, Kasuya E, Kojima M, Hosoda H, Kangawa K: Effects of ghrelin on growth hormone secretion in vivo in ruminants. *Regul Pept*, 126: 61-65, 2005.
- 12) Hayashi Y, Ueyama H, Mashimo T, Kangawa K, Minamino N: Circulating mature adrenomedullin is related to blood volume in full-term pregnancy. *Anesth Analg*, 101: 1816-1820, 2005.
- 13) Horio T, Maki T, Kishimoto I, Tokudome T, Okumura H, Yoshihara F, Suga S, Takeo S, Kawano Y, Kangawa K: Production and autocrine/paracrine effects of endogenous insulin-like growth factor-1 in rat cardiac fibroblasts. *Regul Pept*, 124: 65-72, 2005.
- 14) Ida T, Mori K, Miyazato M, Egi Y, Abe S, Nakahara K, Nishihara M, Kangawa K, Murakami N: Neuromedin s is a novel anorexigenic hormone. *Endocrinology*, 146: 4217-4223, 2005.
- 15) Ishimura K, Nishikimi T, Akimoto K, Ono H, Kangawa K, Matsuoka H: Renoprotective effect of long-term combined treatment with adrenomedullin and omapatrilat in hypertensive rats. *J Hypertens*, 23: 2287-2296, 2005.
- 16) Itoh F, Komatsu T, Yonai M, Sugino T, Kojima M, Kangawa K, Hasegawa Y, Terashima Y, Hodate K: GH secretory responses to ghrelin and GHRH in growing and lactating dairy cattle. *Domest Anim Endocrinol*, 28: 34-45, 2005.
- 17) Iwakura H, Hosoda K, Son C, Fujikura J, Tomita T, Noguchi M, Ariyasu H, Takaya K, Masuzaki H, Ogawa Y, Hayashi T, Inoue G, Akamizu T, Hosoda H, Kojima M, Itoh H, Toyokuni S, Kangawa K, Nakao K: Analysis of rat insulin II promoter-ghrelin transgenic mice and rat glucagon promoter-ghrelin transgenic mice. *J Biol Chem*, 280: 15247-15256, 2005.
- 18) Iwanaga K, Takamura N, Abe Y, Zhaojia Y, Shinzato K, Hosoda H, Kangawa K, Ohtsuru A, Kohno S, Yamashita S, Aoyagi K: Plasma concentrations of adrenomedullin and ghrelin in hemodialysis patients with sustained and episodic hypotension. *Endocr J*, 52: 23-28, 2005.
- 19) Iwase T, Nagaya N, Fujii T, Itoh T, Murakami S, Matsumoto T, Kangawa K, Kitamura S: Comparison of angiogenic potency between mesenchymal stem cells and mononuclear cells in a rat model of hindlimb ischemia. *Cardiovasc Res*, 66: 543-551, 2005.
- 20) Iwase T, Nagaya N, Fujii T, Itoh T, Ishibashi-Ueda H, Yamagishi M, Miyatake K, Matsumoto T, Kitamura S, Kangawa K: Adrenomedullin enhances angiogenic potency of bone marrow transplantation in a rat model of hindlimb ischemia. *Circulation*, 111: 356-362, 2005.

- 21) Kageyama H, Funahashi H, Hirayama M, Takenoya F, Kita T, Kato S, Sakurai J, Lee E Y, Inoue S, Date Y, Nakazato M, Kangawa K, Shioda S: Morphological analysis of ghrelin and its receptor distribution in the rat pancreas. *Regul Pept*, 126: 67-71, 2005.
- 22) Kaiya H, Small B C, Bilodeau A L, Shepherd B S, Kojima M, Hosoda H, Kangawa K: Purification, cDNA cloning, and characterization of ghrelin in channel catfish, *Ictalurus punctatus*. *Gen Comp Endocrinol*, 143: 201-210, 2005.
- 23) Kamiyama M, Usui N, Kamata S, Fukuzawa M, Nagaya N, Kangawa K: Adrenomedullin is up-regulated in nitrofen-induced fetal pulmonary hypoplasia. *J Pediatr Surg*, 40: 1562-1567, 2005.
- 24) Kataoka M, Nagaya N, Satoh T, Itoh T, Murakami S, Iwase T, Miyahara Y, Kyotani S, Sakai Y, Kangawa K, Ogawa S: A long-acting prostacyclin agonist with thromboxane inhibitory activity for pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 172: 1575-1580, 2005.
- 25) Kurose Y, Iqbal J, Rao A, Murata Y, Hasegawa Y, Terashima Y, Kojima M, Kangawa K, Clarke I J: Changes in expression of the genes for the leptin receptor and the growth hormone-releasing peptide/ghrelin receptor in the hypothalamic arcuate nucleus with long-term manipulation of adiposity by dietary means. *J Neuroendocrinol*, 17: 331-340, 2005.
- 26) Makino T, Matsumoto M, Suzuki Y, Kitajima Y, Yamamoto K, Kuramoto M, Minamitake Y, Kangawa K, Yabuta M: Semisynthesis of human ghrelin: condensation of a Boc-protected recombinant peptide with a synthetic O-acylated fragment. *Biopolymers*, 79: 238-247, 2005.
- 27) Masaoka T, Suzuki H, Imaeda H, Hosoda H, Ohara T, Morishita T, Ishii H, Kangawa K, Hibi T: Long-term strict monitoring of plasma ghrelin and other serological markers of gastric diseases after *Helicobacter pylori* eradication. *Hepatogastroenterology*, 52: 1-4, 2005.
- 28) Matsuoka H, Hosoda H, Sugawara H, Iwama S, Kim H S, Kangawa K, Sugihara S: Short-term secretory regulation of ghrelin during growth hormone provocative tests in prepubertal children with various growth hormone secretory capacities. *Horm Res*, 64: 274-279, 2005.
- 29) Mondal M S, Date Y, Yamaguchi H, Toshinai K, Tsuruta T, Kangawa K, Nakazato M: Identification of ghrelin and its receptor in neurons of the rat arcuate nucleus. *Regul Pept*, 126: 55-59, 2005.
- 30) Mori K, Miyazato M, Ida T, Murakami N, Serino R, Ueta Y, Kojima M, Kangawa K: Identification of neuromedin S and its possible role in the mammalian circadian oscillator system. *EMBO J*, 24: 325-335, 2005.
- 31) Moriyama M, Sato T, Inoue H, Fukuyama S, Teranishi H, Kangawa K, Kano T, Yoshimura A, Kojima M: The neuropeptide neuromedin U promotes inflammation by direct activation of mast cells. *J Exp Med*, 202: 217-224, 2005.

- 32) Murakami S, Nagaya N, Itoh T, Iwase T, Fujisato T, Nishioka K, Hamada K, Kangawa K, Kimura H: Adrenomedullin regenerates alveoli and vasculature in elastase-induced pulmonary emphysema in mice. *Am J Respir Crit Care Med*, 172: 581-589, 2005.
- 33) Murashita M, Kusumi I, Inoue T, Takahashi Y, Hosoda H, Kangawa K, Koyama T: Olanzapine increases plasma ghrelin level in patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 30: 106-110, 2005.
- 34) Nagaya N, Itoh T, Murakami S, Oya H, Uematsu M, Miyatake K, Kangawa K: Treatment of cachexia with ghrelin in patients with COPD. *Chest*, 128: 1187-1193, 2005.
- 35) Nagaya N, Kangawa K, Itoh T, Iwase T, Murakami S, Miyahara Y, Fujii T, Uematsu M, Ohgushi H, Yamagishi M, Tokudome T, Mori H, Miyatake K, Kitamura S: Transplantation of mesenchymal stem cells improves cardiac function in a rat model of dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 112: 1128-1135, 2005.
- 36) Nishi Y, Hiejima H, Mifune H, Sato T, Kangawa K, Kojima M: Developmental changes in the pattern of ghrelin's acyl modification and the levels of acyl-modified ghrelins in murine stomach. *Endocrinology*, 146: 2709-2715, 2005.
- 37) Nishi Y, Hiejima H, Hosoda H, Kaiya H, Mori K, Fukue Y, Yanase T, Nawata H, Kangawa K, Kojima M: Ingested medium-chain fatty acids are directly utilized for the acyl modification of ghrelin. *Endocrinology*, 146: 2255-2264, 2005.
- 38) Nishikimi T, Tadokoro K, Akimoto K, Mori Y, Ishikawa Y, Ishimura K, Horio T, Kangawa K, Matsuoka H: Response of adrenomedullin system to cytokine in cardiac fibroblasts-role of adrenomedullin as an antifibrotic factor. *Cardiovasc Res*, 66: 104-113, 2005.
- 39) Nishikimi T, Wang X, Akimoto K, Tadokoro K, Mori Y, Ishikawa Y, Ishimura K, Yoshihara F, Minamino N, Kangawa K, Matsuoka H: Alteration of renal adrenomedullin and its receptor system in the severely hypertensive rat: effect of diuretic. *Regul Pept*, 124: 89-98, 2005.
- 40) Saito E S, Kaiya H, Tachibana T, Tomonaga S, Denbow D M, Kangawa K, Furuse M: Inhibitory effect of ghrelin on food intake is mediated by the corticotropin-releasing factor system in neonatal chicks. *Regul Pept* 125: 201-208, 2005.
- 41) Shi Y, Yoshihara F, Nakahama H, Ichimaru N, Yazawa K, Sada M, Goto R, Kawano Y, Moriyama T, Takahara S, Okuyama A, Kangawa K: A novel immunosuppressant FTY720 ameliorates proteinuria and alterations of intrarenal adrenomedullin in rats with autoimmune glomerulonephritis. *Regul Pept*, 127: 233-238, 2005.
- 42) Shinomiya T, Fukunaga M, Akamizu T, Irako T, Yokode M, Kangawa K, Nakai Y: Plasma acylated ghrelin levels correlate with subjective symptoms of functional dyspepsia in female patients. *Scand J Gastroenterol*, 40: 648-653, 2005.

- 43) Shousha S, Nakahara K, Kojima M, Miyazato M, Hosoda H, Kangawa K, Murakami N: Different effects of peripheral and central ghrelin on regulation of food intake in the Japanese quail. *Gen Comp Endocrinol*, 141: 178-183, 2005.
- 44) Shousha S, Nakahara K, Miyazato M, Kangawa K, Murakami N: Endogenous neuromedin U has anorectic effects in the Japanese quail. *Gen Comp Endocrinol*, 140: 156-163, 2005.
- 45) Soeki T, Kishimoto I, Okumura H, Tokudome T, Horio T, Mori K, Kangawa K: C-type natriuretic peptide, a novel antifibrotic and antihypertrophic agent, prevents cardiac remodeling after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 45: 608-616, 2005.
- 46) Tokudome T, Horio T, Kishimoto I, Soeki T, Mori K, Kawano Y, Kohno M, Garbers D L, Nakao K, Kangawa K: Calcineurin-nuclear factor of activated T cells pathway-dependent cardiac remodeling in mice deficient in guanylyl cyclase A, a receptor for atrial and brain natriuretic peptides. *Circulation*, 111: 3095-3104, 2005.
- 47) Uehara T, Omori I, Nakamura K, Suda M, Hosoda Y, Minegishi T, Mikuni M, Kangawa K: Plasma des-acyl and acyl ghrelin in patients with eating disorders. *Eat Weight Disord*, 10: 264-266, 2005.
- 48) Yasu T, Nishikimi T, Kobayashi N, Ikeda N, Ueba H, Nakamura T, Funayama H, Kubo N, Kawakami M, Matsuoka H, Kangawa K, Saito M: Up-regulated synthesis of mature-type adrenomedullin in coronary circulation immediately after reperfusion in patients with anterior acute myocardial infarction. *Regul Pept*, 129: 161-166, 2005.
- 49) Yokota I, Kitamura S, Hosoda H, Kotani Y, Kangawa K: Concentration of the n-octanoylated active form of ghrelin in fetal and neonatal circulation. *Endocr J*, 52: 271-276, 2005.
- 50) Yokoyama M, Murakami N, Naganobu K, Hosoda H, Kangawa K, Nakahara K: Relationship between growth and plasma concentrations of ghrelin and growth hormone in juvenile beagle dogs. *J Vet Med Sci*, 67: 1189-1192, 2005.
- 51) Yokoyama M, Nakahara K, Kojima M, Hosoda H, Kangawa K, Murakami N: Influencing the between-feeding and endocrine responses of plasma ghrelin in healthy dogs. *Eur J Endocrinol*, 152: 155-160, 2005.
- 52) Yoshihara F, Horio T, Nakamura S, Yoshii M, Ogata C, Nakahama H, Inenaga T, Kangawa K, Kawano Y: Adrenomedullin reflects cardiac dysfunction, excessive blood volume, and inflammation in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 68: 1355-1363, 2005.
- 53) Yoshihara F, Suga S, Yasui N, Horio T, Tokudome T, Nishikimi T, Kawano Y, Kangawa K: Chronic administration of adrenomedullin attenuates the hypertension and increases renal nitric oxide synthase in Dahl salt-sensitive rats. *Regul Pept*, 128: 7-13, 2005.
- 54) Yoshihara F, Nishikimi T, Okano I, Hino J, Horio T, Tokudome T, Suga S, Matsuoka H, Kangawa K, Kawano Y: Upregulation of intracardiac adrenomedullin and its receptor

system in rats with volume overload-induced cardiac hypertrophy. Regul Pept, 127: 239-244, 2005.

【総説】

- 1) Kojima M, Kangawa K: Ghrelin: structure and function. Physiol Rev, 85: 495-522, 2005.
- 2) Nagaya N, Mori H, Murakami S, Kangawa K, Kitamura S: Adrenomedullin: angiogenesis and gene therapy. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 288: R1432-1437, 2005.
- 3) Ueno H, Yamaguchi H, Kangawa K, Nakazato M: Ghrelin: a gastric peptide that regulates food intake and energy homeostasis. Regul Pept, 126: 11-19, 2005.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 赤水尚史, 寒川賢治: 【内分泌代謝学の進歩 シグナル伝達と臨床応用】 グレリンの治療薬・診断薬への応用. 最新医学, 60: 1569-1573, 2005.
- 2) 荒川衛, 鈴木秀和, 峯岸ゆり子, 正岡建洋, 福嶋康之, 西澤俊宏, 細田洋司, 石川隆, 寒川賢治, 日比紀文: 【消化器疾患の病態生理 胃・十二指腸潰瘍を中心に】 ヒスタミン2型受容体欠損時におけるグレリン動態. Progress in Medicine, 25: 680-682, 2005.
- 3) 大平竜介, 本間保, 高田真人, 細田洋司, 寒川賢治: グレリンELISAキットの開発. 細胞, 37: 506-509, 2005.
- 4) 寒川賢治: 日本で発見された心血管作動性物質 Adrenomedullin(アドレノメデュリン). 循環器専門医, 13: 135-140, 2005.
- 5) 寒川賢治: 【アドレノメデュリンのすべて(2005)】 アドレノメデュリン発見の経緯. ホルモンと臨床, 53: 245-249, 2005.
- 6) 片岡雅晴, 永谷憲歳, 寒川賢治: 【心臓を守れ!麻酔科医】 障害プロセス アドレノメデュリン. LiSA, 12: 140-145, 2005.
- 7) 細田洋司, 寒川賢治: 【広範囲血液・尿化学検査 免疫学的検査 その数値をどう読むか】 内分泌学的検査 膵・消化管関係 グレリンの測定法. 日本臨床, 63: 484-487, 2005.
- 8) 細田洋司, 寒川賢治: 【現代人病 消化管疾患】 新たに発見された消化管ホルモン グレリン. 総合臨床, 54: 2382-2385, 2005.

- 9) 細田洋司, 寒川賢治: 【内分泌代謝学の進歩 シグナル伝達と臨床応用】 オープランGPCRからの創薬研究. 最新医学, 60: 1521-1527, 2005.
- 10) 牧野康男, 牧野郁子, 細田洋司, 松田義雄, 太田博明, 寒川賢治: 【インスリン抵抗性症候群としてのPCOS】 グレリンと生殖機能. 産婦人科治療, 90: 132-138, 2005.

【著書】

- 1) 児島将康, 寒川賢治: 新しいペプチドホルモン探索法-ポスト・ゲノムシーケンス時代のホルモン探索. 脳とホルモン-情報を伝えるネットワーク, 松尾壽之責任編集, 共立出版: 44-55, 2005.

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。対象となる循環器疾患関連タンパク質について、大腸菌組換えタンパク質の大量発現系構築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、分子モデリングまで構造解析を一貫して取り組む体制を確立し、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。

また、心臓を構成する神経細胞や心筋細胞の分化・形態形成には、いくつかの mRNA 結合タンパク質の機能が重要である。本研究グループでは、次の二つの系に焦点を当て、構造生物学的なアプローチを試みている。第一に、神経細胞の分化調節を制御する Hu タンパク質の三次元構造解析である。ここで得られる成果は、心筋梗塞や心臓移植により損傷した自律神経系を再生する可能性に道を開く。第二に、筋強直性ジストロフィ患者に観察される心筋トロポニン T のスプライシング異常の原因となる CELF, MBNL に着目し、タンパク質-RNA 間の分子構造を解明する。この構造情報に基づいた創薬は、同疾患の心筋障害の治療に寄与すると期待される。

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) マイクロダイアリシス法を用いた自律神経機能・心筋傷害の解析

本研究グループはダイアリシス法により心臓・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。ダイアリシ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。また細胞から漏出した蛋白・ペプチドも検出できる新しいプローベを開発し、ダイアリシス法によって心筋間質ミオグロブリン濃度を測定し、細胞膜傷害の指標となることを明らかにした。

3) 微小循環と血管および心筋再生の研究

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。

（2005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)
 - ・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 2 種類の構造を解明した。

- 2) マイクロダイアリシス法を用いた自律神経機能・心筋傷害の解析
 - ・細胞から漏出した蛋白・ペプチドも検出できる新しいプローベを開発し、ダイアリシス法によって心筋間質ミオグロブリン濃度を測定し、細胞膜傷害の指標となることを明らかにした。今後、虚血・再灌流傷害の治療法の開発に利用可能である。
 - ・心筋虚血や Na-K ATPase 障害時の心筋間質グルタメート・コリン動態を解析し、その放出機序を解明した。
 - ・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。モノアミンオキシダーゼ活性に代わって代償的にカテコールメチルトランスフェラーゼが亢進し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) 微小循環と血管および心筋再生の研究

虚血組織の血管および心筋再生に関する研究では、間葉系幹細胞を心筋虚血を有するラット心筋に直接導入して心筋機能を改善させる方法を開発した（再生医療部との共同研究）。心筋間葉系幹細胞のシートを利用する方法についても再生医療部と共同研究を行い、有効性を確認した。再生した微小血管を可視化する微小血管造影法に関しては、高い単色性を有する X線源として、プラズマ X線装置

の開発を行った。

(2005年の知的財産申請状況) 1件

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Ben Ammar Y, Takeda S, Sugawara M, Miyano M, Mori H, Wakabayashi S:
Crystallization and preliminary crystallographic analysis of the human calcineurin homologous protein CHP2 bound to the cytoplasmic region of the Na⁺/H⁺ exchanger NHE1. *Acta Crystallograph Sect F Struct Biol Cryst Commun*, 61: 956-958, 2005.
- 2) Fujii T, Nagaya N, Iwase T, Murakami S, Miyahara Y, Nishigami K, Ishibashi-Ueda H, Shirai M, Itoh T, Ishino K, Sano S, Kangawa K, Mori H: Adrenomedullin enhances therapeutic potency of bone marrow transplantation for myocardial infarction in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 288(3): H1444-1450, 2005.
- 3) Hattan N, Kawaguchi H, Ando K, Kuwabara E, Fujita J, Murata M, Suematsu M, Mori H, Fukuda K: Purified cardiomyocytes from bone marrow mesenchymal stem cells produce stable intracardiac grafts in mice. *Cardiovasc Res*, 65(2): 334-344, 2005.
- 4) Hirata A, Minamino T, Asanuma H, Sanada S, Fujita M, Tsukamoto O, Wakeno M, Myoishi M, Okada K, Koyama H, Komamura K, Takashima S, Shinozaki Y, Mori H, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M: Erythropoietin just before reperfusion reduces both lethal arrhythmias and infarct size via the phosphatidylinositol-3 kinase-dependent pathway in canine hearts. *Cardiovasc Drugs Ther*, 19(1): 33-40, 2005.
- 5) Ichimaru T, Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Sato S, Takayama K:
Quasi-monochromatic fine polycapillary imaging utilizing a computed radiography system. *Bull. Health, Sci. Hiroasaki*, 4: 83-91, 2005.
- 6) Ichimaru T, Yamadera A, Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Sato S, Takayama K:
Cone-beam K-edge angiography utilizing cerium x-ray tube in conjunction with cerium oxide filter. *Bull. Health, Sci. Hiroasaki*, 4: 93-100, 2005.
- 7) Inoue S, Hori S, Adachi T, Miyazaki K, Kyotani S, Fukuda K, Mori H, Nakazawa H, Aikawa N, Ogawa S: Flow-independent myocardial ischemia induced by endothelin-1: an NADH fluorescence analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*, 46(6): 810-816, 2005.
- 8) Kashiwayama Y, Asahina K, Shibata H, Morita M, Muntau AC, Roscher AA, Wanders RJ, Shimosawa N, Sakaguchi M, Kato H, Imanaka T: Role of Pex19p in the targeting of PMP70 to peroxisome. *Biochim Biophys Acta*, 1746(2): 116-128, 2005.
- 9) Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Shishido T, Mori H, Sugimachi M: Myocardial interstitial choline and glutamate levels during acute myocardial ischaemia and local ouabain administration. *Acta Physiol Scand*, 184(3): 187-193, 2005.

- 10) Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, Sugimachi M, Sunagawa K, Mori H: Microdialysis separately monitors myocardial interstitial myoglobin during ischemia and reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 289(2): H924-930, 2005.
- 11) Kuroko Y, Fujii T, Yamazaki T, Akiyama T, Ishino K, Sano S, Mori H: Contribution of catechol O-methyltransferase to the removal of accumulated interstitial catecholamines evoked by myocardial ischemia. *Neurosci Lett*, 388(2): 61-64, 2005.
- 12) Nagaya N, Kangawa K, Itoh T, Iwase T, Murakami S, Miyahara Y, Fujii T, Uematsu M, Ohgushi H, Yamagishi M, Tokudome T, Mori H, Miyatake K, Kitamura S: Transplantation of mesenchymal stem cells improves cardiac function in a rat model of dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 112(8): 1128-1135, 2005.
- 13) Nagaya N, Mori H, Murakami S, Kangawa K, Kitamura S: Adrenomedullin: angiogenesis and gene therapy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 288(6): R1432-1437, 2005.
- 14) Obara H, Sato E, Hayasi Y, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Takayama K, Ido H: Superposition of x-ray spectra using a brass-target plasma triode. *SPIE*, 5920(59200W): 1-8, 2005.
- 15) Obara H, Sato E, Tanaka E, Kawai HMT, Ido SSHOKTH: Superposition of x-ray spectra using double-target plasma triode. *SPIE*, 5580: 824-831, 2005.
- 16) Sagae M, Sato E, Obara H, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Sato S, Ojima H, Takayama K, Ido H: Intense quasi-monochromatic flash x-ray generator utilizing molybdenum-target diode. *SPIE*, 5580: 674-680, 2005.
- 17) Sagae M, Sato E, Tanaka E, Hayasi Y, Mori H, Kawai T, Ichimaru T, Sato S, Takayama K, Ido H: Quasi-Monochromatic X-Ray Generator Utilizing Graphite Cathode Diode with Transmission-Type Molybdenum Target. *Jpn J Appl Phys*, 44(1A): 446-449, 2005.
- 18) Sato E, Germer R, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Ichimaru T, Sato S, Ojima H, Takayama K, Ido H: Quasi-monochromatic cerium flash angiography. *SPIE*, 5580: 146-152, 2005.
- 19) Sato E, Hayashi Y, Germer R, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Ichimaru T, Takayama K, Onagawa J, Ido H: Monochromatic flash x-ray generator utilizing a disk-cathode silver tube. *Opt. Eng*, 44(096501): 1-6, 2005.

- 20) Sato E, Hayasi Y, Germer R, Kimura K, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Takayama K, Ido H: Energy-selective gadolinium angiography utilizing a stroboscopic x-ray generator. SPIE, 5920(59200V): 1-8, 2005.
- 21) Sato E, Hayasi Y, Germer R, Kimura K, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Takayama K, Ido H: Enhanced K-edge plasma angiography achieved with tungsten K α rays utilizing gadolinium-based contrast media. SPIE, 5920(592012): 1-8, 2005.
- 22) Sato E, Hayasi Y, Germer R, Obara H, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Takayama K, Ido H: Preliminary study for producing higher harmonic hard x-rays from weakly ionized copper plasma. SPIE, 5920(59200U): 1-7, 2005.
- 23) Sato E, Hayasi Y, Germer R, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Ichimaru T, Sato S, Ojima H, Takayama K, Ido H: Weakly ionized linear plasma x-ray generator with molybdenum-target triode. SPIE, 5580: 535-542, 2005.
- 24) Sato E, Hayasi Y, Kimura K, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Takayama K, Onagawa J, Ido H: Enhanced K-edge Angiography Utilizing Tantalum Plasma X-ray Generator in Conjunction with Gadolinium-Based Contrast Media. Jpn J Appl Phys, 44(12): 8716-8721, 2005.
- 25) Sato E, Sagae M, Komatsu M, Germer R, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Ichimaru T, Sato S, Ojima H, Takayama K, Ido H: Monochromatic flash x-ray generator utilizing copper-target diode. SPIE, 5580: 579-585, 2005.
- 26) Sato E, Sagae M, Obara H, Germer R, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Ichimaru T, Sato S, Ojima H, Takayama K, Ido H: Demonstration of flash K-edge angiography utilizing gadolinium-based contrast medium. SPIE, 5580: 817-823, 2005.
- 27) Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Ichimaru T, Sato S, Takayama K, Ido H: Compact monochromatic flash x-ray generator utilizing a disk-cathode molybdenum tube. Med. Phys, 32(1): 49-54, 2005.
- 28) Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Ichimaru T, Takayama K, Ido H: Monochromatic x-ray generator utilizing angle dependence of bremsstrahlung x-ray distribution. SPIE, 5918(591819): 1-7, 2005.
- 29) Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Takayama K, Ido H: High-speed K-edge angiography achieved with tantalum K-series characteristic x rays

(Honorable Mention Poster Award). SPIE, 5745: 810-817, 2005.

- 30) Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Takayama K, Ido H: Preliminary experiment for producing higher harmonic x rays utilizing copper plasma triode. 原子核研究, 49(5): 61-67, 2005.
- 31) Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Takahashi K, Sato S, Takayama K: Measurement of cerium x-ray spectra using a cerium oxide powder filter and enhanced K-edge angiography. Ann. Rep. Iwate Med. Univ. Lib. Arts and Sci, 40: 9-15, 2005.
- 32) Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Takahashi K, Sato S, Takayama K: X-ray spectra from characteristic x-ray generator with a molybdenum tube. Ann. Rep. Iwate Med. Univ. Lib. Arts and Sci, 40: 1-7, 2005.
- 33) Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Yamadera A, Sato S, Ito F, Takayama K, Onagawa J, Ido H: Variations in Cerium X-ray Spectra and Enhanced K-Edge Angiography. Jpn J Appl Phys, 44(11): 8204-8209, 2005.
- 34) Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Sato S, Ojima H, Takayama K, Ido H: Energy-selective high-speed radiography utilizing stroboscopic x-ray generator. SPIE, 5580: 765-771, 2005.
- 35) Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Sato S, Takayama K: Clean monochromatic x-ray irradiation from weakly ionized linear copper plasma. Opt. Eng, 44(049002): 1-6, 2005.
- 36) Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Sato S, Takayama K: High-speed enhanced K-edge angiography utilizing cerium plasma x-ray generator. Opt. Eng, 44(049001): 1-6, 2005.
- 37) Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawakami H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Ichimaru T, Takayama K, Ido H: Enhanced magnification angiography including phase-contrast effect using a 100- μ m focus x-ray tube. SPIE, 5918(591811): 1-9, 2005.
- 38) Sato E, Yamadera A, Ichimaru T, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, et al.: Conventional Enhanced K-edge angiography Utilizing cerium x-ray generator. 原子核研究, 49: 69-74, 2005.
- 39) Sato E, Yamadera A, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Ito F, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Takayama K, Onagawa J, Ido H: X-ray spectra from a cerium target and their

application to cone beam K-edge angiography. *Opt. Eng*, 44(096502): 1-6, 2005.

- 40) Schwenke DO, Pearson JT, Tsuchimochi H, Mori H, Shirai M: Exogenous nitric oxide centrally enhances pulmonary reactivity in the normal and hypertensive rat. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 32(11): 952-959, 2005.
- 41) Shimizu T, Shibata H, Araya T, Nakatsu T, Miyairi K, Okuno T, Kato H: Expression, purification, and crystallization of endopolygalacturonase from a pathogenic fungus, *Stereum purpureum*, in *Escherichia coli*. *Protein Expr Purif*, 44(2): 130-135, 2005.
- 42) Takeda S: Crystal structure of troponin and the molecular mechanism of muscle regulation. *J Electron Microsc (Tokyo)*, 54(suppl.1): i35-i41, 2005.
- 43) Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Kajita T, Shigeto F, Tanaka E, Shinozaki Y, Mori H, Kiyooka T, Katsura M, Ohkuma S, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F: Beneficial effect of hydroxyfasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, on ischemia/reperfusion injury in canine coronary microcirculation in vivo. *J Am Coll Cardiol*, 45(4): 599-607, 2005.

【著書】

- 1) Mori H, et al.: *Cardiovascular Regeneration Therapies Using Tissue Engineering Approaches* (Ed by Mori H, Matsuda H), Springer, Tokyo, 2005.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 佐藤英一，林 保臣，小原春雄，田中越郎，盛 英三，河合敏昭，井上 敬，小川 彰，佐藤成大，市丸俊夫，高山和喜，臼杵辰巳，佐藤公悦：シンクロトロンにかかわる医用単色 X 線装置の開発と応用。 *医学物理*, 25(suppl. 4): 25-38, 2005.
- 2) 知久正明，盛 英三：冠微小循環の視覚化。 *呼吸と循環*, 53(8): 873-877, 2005.
- 3) 宮原義典，盛 英三，永谷憲歳：日本型移植医療をどう作るかー細胞・組織・臓器 心血管疾患における細胞ー遺伝子ハイブリッド治療(総説)。 *循環器専門医*, 13: 33-39, 2005.

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。

(2005年の主な研究成果)

LOX-1の細胞内ドメインのアミノ酸配列の中で、細胞表面へのソーティングに必要な部分を明らかにした。また、細胞外の構造については日本とアメリカのグループが独立して結晶構造を明らかにしたが、その結果は、我々がこれまでに遺伝子工学的的手法により明らかにしてきた一次構造上の重要部位をよく説明するものであった。

また、LOX-1の発現により、接着分子の発現が線維芽細胞のような細胞にも見られることがあきらかになり、細胞の機能変化と炎症や動脈硬化との関連を考える上で、血管内皮細胞以外の細胞でのLOX-1の役割に興味を持たれた。

LOX-1の過剰発現マウスを作成し、これと高脂血症を呈し動脈硬化を生じるマウスを交配し、血管の変化におけるLOX-1の役割を解析した。LOX-1はこのマウスでは心臓に強く発現しており、心臓組織内での酸化LDL沈着の促進、酸化ストレスの亢進、細胞接着分子の発現亢進が見られ、白血球浸潤が顕著であった、これらの結果として、心筋血管内に脂質沈着もLOX-1を過剰発現しないマウスに比べて劇的に増加していた。このことから、LOX-1の発現亢進が冠動脈動脈硬化病変の形成・進展を促進することが示唆された。

一方、アンジオテンシン II がリポキシゲナーゼを介した経路により、平滑筋で LOX-1 の発現を亢進させること、スタチンが、高脂血症患者で血小板における LOX-1 の発現を抑制し、既に得られているスタチンの血管内皮細胞での LOX-1 発現抑制効果とあわせて、抹消血から LOX-1 の発現レベルを推定できる可能性が開けた。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Ali N, Yoshizumi M, Fujita Y, Izawa Y, Kanematsu Y, Ishizawa K, Tsuchiya K, Yano S, Sone S, Tamaki T: A novel Src kinase inhibitor, M475271, inhibits VEGF-induced human umbilical vein endothelial cell proliferation and migration. *J Pharmacol Sci*, 98: 130-141, 2005.
- 2) Chen K, Chen J, Liu Y, Xie J, Li D, Sawamura T, Hermonat PL, Mehta JL: Adhesion molecule expression in fibroblasts: alteration in fibroblast biology after transfection with LOX-1 plasmids. *Hypertension*, 46: 622-627, 2005.
- 3) Chen M, Sawamura T: Essential role of cytoplasmic sequences for cell-surface sorting of the lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1). *J Mol Cell Cardiol*, 39: 553-561, 2005.
- 4) Cominacini L, Anselmi M, Garbin U, Fratta Pasini A, Stranieri C, Fusaro M, Nava C, Agostoni P, Keta D, Zardini P, Sawamura T, Lo Cascio V: Enhanced plasma levels of oxidized low-density lipoprotein increase circulating nuclear factor-kappa B activation in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol*, 46: 799-806, 2005.
- 5) Ejiri J, Inoue N, Kobayashi S, Shiraki R, Otsui K, Honjo T, Takahashi M, Ohashi Y, Ichikawa S, Terashima M, Mori T, Awano K, Shinke T, Shite J, Hirata K, Yokozaki H, Kawashima S, Yokoyama M: Possible role of brain-derived neurotrophic factor in the pathogenesis of coronary artery disease. *Circulation*, 112: 2114-2120, 2005.
- 6) Fratta Pasini A, Garbin U, Nava MC, Stranieri C, Davoli A, Sawamura T, Lo Cascio V, Cominacini L: Nebivolol decreases oxidative stress in essential hypertensive patients and increases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation. *J Hypertens*, 23: 589-596, 2005.
- 7) Inoue K, Arai Y, Kurihara H, Kita T, Sawamura T: Overexpression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 induces intramyocardial vasculopathy in apolipoprotein E-null mice. *Circ Res*, 97: 176-184, 2005.
- 8) Ishizawa K, Izawa Y, Ito H, Miki C, Miyata K, Fujita Y, Kanematsu Y, Tsuchiya K, Tamaki T, Nishiyama A, Yoshizumi M: Aldosterone stimulates vascular smooth muscle cell proliferation via big mitogen-activated protein kinase 1 activation. *Hypertension*, 46: 1046-1052, 2005.
- 9) Izawa Y, Yoshizumi M, Fujita Y, Ali N, Kanematsu Y, Ishizawa K, Tsuchiya K, Obata T, Ebina Y, Tomita S, Tamaki T: ERK1/2 activation by angiotensin II inhibits

insulin-induced glucose uptake in vascular smooth muscle cells. *Exp Cell Res*, 308: 291-299, 2005.

- 10) Kokame K, Nobe Y, Kokubo Y, Okayama A, Miyata T: FRETTS-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13 assay. *Br. J. Haematol*, 129: 93-100, 2005.
- 11) Limor R, Kaplan M, Sawamura T, Sharon O, Keidar S, Weisinger G, Knoll E, Naidich M, Stern N: Angiotensin II increases the expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in human vascular smooth muscle cells via a lipooxygenase-dependent pathway. *Am J Hypertens*, 18: 299-307, 2005.
- 12) Puccetti L, Sawamura T, Pasqui AL, Pastorelli M, Auteri A, Bruni F: Atorvastatin reduces platelet-oxidized-LDL receptor expression in hypercholesterolaemic patients. *Eur J Clin Invest*, 35: 47-51, 2005.
- 13) Shimokawa Y, Hirata K, Ishida T, Kojima Y, Inoue N, Quertermous T, Yokoyama M: Increased expression of endothelial lipase in rat models of hypertension. *Cardiovasc Res*, 66: 594-600, 2005.
- 14) Shinohara M, Kawashima S, Yamashita T, Takaya T, Toh R, Ishida T, Ueyama T, Inoue N, Hirata K, Yokoyama M: Xenogenic smooth muscle cell immunization reduces neointimal formation in balloon-injured rabbit carotid arteries. *Cardiovasc Res*, 68: 249-258, 2005.
- 15) Theriault JR, Mambula SS, Sawamura T, Stevenson MA, Calderwood SK: Extracellular HSP70 binding to surface receptors present on antigen presenting cells and endothelial/epithelial cells. *FEBS Lett*, 579: 1951-1960, 2005.

【総説】

- 1) Miyata T, Kokame K, Banno F: Measurement of ADAMTS13 activity and inhibitors. *Curr Opin Hematol*, 12: 384-389, 2005.
- 2) Sawamura T: LOX-1 unlocked. *Structure*, 13: 834-835, 2005.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 井上信孝：急性冠症候群の成因と病態 酸化ストレスの役割. *Molecular Medicine*, 42(臨時増刊号)：363-367, 2005.
- 2) 井上信孝, 横山光宏：冠動脈疾患病態形成における血管炎症とBDNFの重要性. *脈管学*, 45: 423-428, 2005.

- 3) 奥田智彦, 小亀浩市, 宮田敏行: ストレス応答遺伝子 NDRG1 の機能解析. 生化学, 77: 630-634, 2005.
- 4) 小亀浩市, 宮田敏行: 薬剤起因性血小板減少症の病態と検査 (ITP, HIT, TTP) (4) TTP 迅速診断を目的とした新規 ADAMTS13 測定法の開発と応用. 臨床病理, 53: 639-645, 2005.
- 5) 小亀浩市: 血栓性血小板減少性紫斑病/溶血性尿毒症症候群. 分子細胞治療, 4: 209-215, 2005.
- 6) 宮田敏行, 小亀浩市, 坂野史明, 本田繁則, 宮田茂樹: 血栓性血小板減少性紫斑病と ADAMTS13. 循環器病研究の進歩, 26: 90-96, 2005.

【著書】

- 1) 小亀浩市: ADAMTS13活性測定法. 血液疾患-state of arts Ver. 3 別冊・医学のあゆみ, 坂田洋一, 小澤敬也編, 医歯薬出版: 421-424, 2005.
- 2) 小亀浩市, 坂野史明, 宮田敏行: ADAMTS13 の構造と機能. 最新・血液内科シリーズ Vol.12 私と仲間たち VISION, 高久史麿監修, インターメディカ: 19-21, 2005.
- 3) 坂野史明, 小亀浩市: vWF 切断酵素/ADAMTS13. 図説 血栓・止血・血管学-血栓症制圧のために, 一瀬白帝編著, 中外医学社: 218-226, 2005.
- 4) 沢村達也: LOX-1 酸化ストレスナビゲーター (Medical Navigator Series). メディカルレビュー社, 102-103, 2005.

循環分子生理部

(研究活動の概要)

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

(2005年の主な研究成果)

- 心臓に発現する1型 Na^+/H^+ 交換輸送体 (NHE1) と相互作用する必須因子である calcineurin 様タンパク質 (CHP) とその NHE1 結合ドメインとの複合体タンパク質の結晶化に成功した(構造の論文は2006年)。また、ラット新生児より調整した肥大心筋細胞において、calcineurin が $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体 (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。
- 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。この疾患動物を用いて Ca^{2+} 制御系の阻害剤の病態改善効果を検討し、非特異的カチオンチャネル阻害剤トランラスト、 Ca^{2+} アンタゴニスト diltiazem、免疫抑制剤 FK506 が筋変性を著明に改善することを見出した。また、BI014.6 由来の培養筋細胞では Ca^{2+} 代謝の異常(持続的 Ca^{2+} 濃度上昇、異常な Ca^{2+} oscillation) が見出され、これらは上記の薬物によって有意に阻害されることが判明した。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Ben Ammar Y, Takeda S, Sugawara M, Miyano M, Mori H, Wakabayashi S:
Crystallization and preliminary crystallographic analysis of the human calcineurin homologous protein CHP2 bound to the cytoplasmic region of the Na^+/H^+ exchanger NHE1. *Acta Crystallograph Sect F Struct Biol Cryst Commun*, 61: 956-958, 2005.
- 2) Hamahata K, Adachi S, Matsubara H, Okada M, Imai T, Watanabe K, Toyokuni S, Ueno M, Wakabayashi S, Katanosaka Y, Akiba S, Kubota M, Nakahata T:
Mitochondrial dysfunction is related to necrosis-like programmed cell death induced by A23187 in CEM cells. *Eur J Pharmacol*, 516: 187-196, 2005.
- 3) Iwata Y, Katanosaka Y, Zhu S, Kobayashi Y, Hanada H, Shigekawa M, Wakabayashi S:
Protective effects of Ca^{2+} homeostasis and cell damage in myopathic skeletal muscle cells. *Biochem Pharmacol*, 70: 740-751, 2005.
- 4) Iwata Y, Shigekawa M, Wakabayashi S:
Cardiac syntrophin isoforms: Species-dependent expression, association with dystrophin complex and subcellular localization. *Mol Cell Biochem*, 268: 59-66, 2005.
- 5) Katanosaka Y, Iwata Y, Kobayashi Y, Shibasaki F, Wakabayashi S, Shigekawa M:
Calcineurin inhibits $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange in phenylephrine -treated hypertrophic cardiomyocytes. *J Biol Chem*, 280: 5764-5772, 2005.
- 6) Koga H, Ishibashi H, Shimada H, Jang IS, Nakamura TY, Nabekura J:
Activation of presynaptic GABAA receptors increases spontaneous glutamate release onto noradrenergic neurons of the rat locus coeruleus. *Brain Res*, 1046: 24-31, 2005.
- 7) Kurushima H, Ohno M, Miura T, Nakamura TY, Horie H, Kadoya T, Ooboshi H, Kitazono T, Ibayashi S, Iida M, Nakabeppu Y:
Selective induction of DeltaFosB in the brain after transient forebrain ischemia accompanied by an increased expression of galectin-1, and the implication of DeltaFosB and galectin-1 in neuroprotection and neurogenesis. *Cell Death Differ*, 12: 1078-1096, 2005.
- 8) Morrissey A, Parachuru L, Leung M, Lopez G, Nakamura TY, Tong X, Yoshida H, Srivastava S, Chowdhury PD, Artman M, Coetzee WA:
Expression of ATP-sensitive K^+ channel subunits during perinatal maturation in the mouse heart. *Pediatr Res*, 58: 185-192, 2005.
- 9) Morrissey A, Rosner E, Lanning J, Parachuru L, Dhar Chowdhury P, Han S, Lopez G, Tong X, Yoshida H, Nakamura TY, Artman M, Giblin JP, Tinker A, Coetzee WA:

Immunolocalization of KATP channel subunits in mouse and rat cardiac myocytes and the coronary vasculature. BMC Physiol, 5: 1, 2005.

研究業績（和文）

【著書】

- 1) 岡本正志, 中村（西谷）友重, 五島喜與太: 細胞分化の実験系 (3)心筋細胞. 培養細胞の利用 (廣川生物薬科学実験講座 6 卷. 細胞の増殖と成長因子;3) , 井出利憲編集, 廣川書店: 623-631, 2005.

疫 学 部

(研究活動の概要)

疫学部には、統計調査研究室、栄養疫学研究室の二つの研究室があります。生活習慣病特に高血圧・動脈硬化のゲノム疫学と、環境因子と生活習慣病の関連を追究しています。

(2005年のテーマと主な成果)

- 1) 心筋梗塞の素因遺伝子の探求。ALOX5AP が素因であること、MEF2A は日本人では素因とは考えにくいことを明らかとした。
- 2) 高血圧のゲノム疫学。ジテルマン症候群の頻度が予想以上に高いことを明らかにしているが、代表的な変異の機能解析を行った。
- 3) microRNA の生物学的意義の解明。ゲノムの配列が決まり、蛋白をコードしない mRNA が多数存在すること、ゲノムの70%以上が転写されていること、転写開始点が予想以上に多数存在すること、キメラ転写産物が存在すること、など従来の遺伝子の概念は、根本から揺らいでいる。現時点で、比較的研究の基盤が整っている microRNA に関し、遺伝的変異の存在、食塩感受性高血圧との関連を調査した。
- 4) 環境ナノ粒子と動脈硬化の関連。排気ガス中のカーボンブラックが動脈硬化を促進させるのかを血管内皮細胞を用いて検討した。
- 5) 心筋細胞の代謝メカニズムの解明。本年は Ca チャネルブロッカーがアデノシン・NO や EGF リン酸化抑制を介して心筋保護効果を発揮することを明らかにした。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Iwai N, Yasui N, Naraba H, Tago N, Yamawaki H, Sumiya H: Klk1 as one of the genes contributing to hypertension in Dahl salt-sensitive rat. *Hypertension*, 45: 947-953, 2005.
- 2) Iwai N, Kokubo Y, Tomoike H: The KCNB1/E65K polymorphism is not associated with low prevalence of diastolic blood pressure in a Japanese population. *Circ J*, 69: 624, 2005.
- 3) Iwai N, Naraba H: Polymorphisms in human pre-miRNAs. *Biochem Biophys Res Commun*, 331: 1439-1444, 2005.
- 4) Iwanaga Y, Nishi I, Ono K, Takagi S, Tsutsumi Y, Ozaki M, Noguchi T, Takaki H, Iwai N, Nonogi H, Goto Y: Angiotensin-converting enzyme genotype is not associated with exercise capacity or the training effect of cardiac rehabilitation in patients after acute myocardial infarction. *Circ J*, 69: 1315-1319, 2005.
- 5) Kajimoto K, Shioji K, Ishida C, Iwanaga Y, Kokubo Y, Tomoike H, Miyazaki S, Nonogi H, Goto Y, Iwai N: Validation of the association between the gene encoding 5-lipoxygenase-activating protein and myocardial infarction in a Japanese population. *Circ J*, 69: 1029-1034, 2005.
- 6) Kajimoto K, Shioji K, Tago N, Tomoike H, Nonogi H, Goto Y, Iwai N: Assessment of MEF2A mutations in myocardial infarction in Japanese patients. *Circ J*, 69: 1192-1195, 2005.
- 7) Kokubo Y, Iwai N, Tago N, Inamoto N, Okayama A, Yamawaki H, Naraba H, Tomoike H: Association analysis between hypertension and CYBA, CLCNKB, and KCNMB1 functional polymorphisms in the Japanese population-The Suita Study-. *Circ J*, 69: 138-142, 2005.
- 8) Liao Y, Asakura M, Takashima S, Ogai A, Asano Y, Asanuma H, Minamino T, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M: Benidipine, a long-acting calcium channel blocker, inhibits cardiac remodeling in pressure-overloaded mice. *Cardiovasc Res*, 65: 879-888, 2005.
- 9) Mino Y, Kuwahara T, Mannami T, Shioji K, Ono K, Iwai N: Identification of a novel insertion mutation in GATA3 with HDR syndrome. *Clin Exp Nephrol*, 9: 58-61, 2005.
- 10) Naraba H, Kokubo Y, Tomoike H, Iwai N: Functional Confirmation of Gitelman's

syndrome mutations in Japanese. Hypertens Res, 28: 805-809, 2005.

11) Naraba H, Iwai N: Assessment of the microRNA system in salt-sensitive hypertension. Hypertens Res, 28: 819-826, 2005.

研究業績（和文）

【総説】

1) 岩井直温：血栓・線溶系遺伝子と心筋梗塞. ゲノム医学, 5: 365-369, 2005.

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。

組織や細胞が産生する生体内ペプチド総体を一斉解析する「ペプチドーム解析」を世界に先駆けて提唱し、得られたペプチド情報を基盤として新たな生理活性ペプチドを見出す方法論の開発を進めた。また、脳ペプチドの解析により得られたペプチド情報を集積、データベース化すると共に、インターネットを通じて公開している。当部で発見されたカルシトニン受容体刺激ペプチド(CRSP)などの新規生理活性ペプチドの薬理活性、生理機能などを解析し、これらが調節する生体内情報伝達系の仕組みを明らかにすることや、疾患により変動するペプチド群などを解析することを通じて、循環器疾患の診断や治療に対する新たな方法論の開発を目指す研究を実施している。

ヒト血管細胞や血球系細胞を用い、循環器病の発症進展に重要な役割を有する細胞の生存と増殖-炎症-アポトーシス間の調節機構について、構成分子の構造-機能-生理的意義の相関の解明、および本調節機構を標的とした、新しい抗動脈硬化性治療薬の探索を進めている。

高トリグリセリド血症における遺伝因子と環境因子の関係を知るため、遺伝因子の診断技術開発および環境因子の探索を行うと共に、テーラーメイド予防法確立に向け日本人のリポ蛋白リパーゼ遺伝子変異のデータを集積した。また、高トリグリセリド血症の発症機序を検討するため、同遺伝子の改変動物を作製している。常染色体性劣性高コレステロール血症 (autosomal recessive hypercholesterolemia) の原因遺伝子である ARH 遺伝子の機能解析に関する研究を行っている。

具体的には以下のテーマの研究を行っている。

- 1) 生体内ペプチドの多角的データベース (ペプチドーム・データベース) の構築
- 2) 内在性ペプチドを基盤とする新規生理活性ペプチド探索法と研究技術の開発
- 3) 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
- 4) 循環器疾患に関連するタンパク質、ペプチドの探索
- 5) ヒト血管-血球系細胞の膜および核内受容体を介する新しい抗動脈硬化性シグナル伝達機構の解明
- 6) 新規抗動脈硬化性シグナル伝達機構を指標としたアッセイ系の構築および新しい抗動脈硬化性生理活性因子のスクリーニング
- 7) リポ蛋白リパーゼ遺伝子診断のための変異情報集積
- 8) リポ蛋白リパーゼ遺伝子診断のための遺伝子診断チップの開発
- 9) 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

(2005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マウス脳組織中のペプチドーム解析を進め、得られた情報の大部分をホームページ(URL: www.peptidome.org)より公開した。
- 細胞レベルでも産生・分泌ペプチドの解析を進め、それらより構造的特徴を有するペプチドを選択し、合成ペプチドや抗体を調製した。各ペプチドの内在性を確認すると共に産生組織や細胞の探索、各種細胞に対する作用などを検討し、内在性ペプチドを基盤とする新しい生理活性ペプチド探索法の開発を進めた。
- 腎尿細管上皮細胞株 LLC-PK₁ を活性評価系として、ブタ脳抽出物から活性ペプチドを継続して探索した結果、新たなペプチドが単離され、CRSP-1 のC末端にグリシンが延長した CRSP-1-Gly と判明した。C末端アミド化を受けない CRSP-1-Gly も CRSP-1 と同程度の強い活性を示し、脳内では CRSP-2 にほぼ匹敵する組織濃度で存在した。アミド構造を含むC末端配列を活性に要しない CRSP 類の構造的特徴が明らかとなり、CRSP-1 の内在性ペプチドとしての意義が示唆された。
- LLC-PK₁ 細胞のイオン代謝に対する CRSP-1 の作用を検討した結果、カルシトニンよりも強力に Na の取り込みを促進し、Ca の取り込みを抑制した。Na 取り込み促進は Na/H 交換体 NHE1 を介し、細胞増殖も抑制することが示された。
- ヒト冠動脈内皮細胞を用いた抗炎症性シグナル伝達系の検討により、核内受容体 PPAR の3種類のサブタイプ (α , δ , γ) それぞれに特異的な合成リガンドが、いずれも抗炎症サイトカインの発現を遺伝子レベルで有意に誘導することを明らかにした。
- ヒトリンパ球細胞の活性化に伴う炎症性サイトカインの発現を遺伝子レベルで詳細に評価するアッセイ系を構築した。本アッセイ系を用い、レチノイン酸の一種が有意に抗動脈硬化作用を有することを遺伝子レベルで明らかにした。
- 高トリグリセリド血症の原因遺伝子の迅速な検出のため、日本人における LPL 遺伝子変異のデータを集積し、日本人でははじめての大きな欠失変異である新たな変異を同定した。(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)

(2005年の知的財産申請状況) 1件

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Hamano K, Katafuchi T, Kikumoto K, Minamino N: Calcitonin receptor-stimulating peptide-1 regulates ion transport and growth of renal epithelial cell line LLC-PK₁. *Biochem Biophys Res Commun*, 330: 75-80, 2005.
- 2) Hayashi Y, Ueyama H, Mashimo T, Kangawa K, Minamino N: Circulating mature adrenomedullin is related to blood volume in full-term pregnancy. *Anesth Analg*, 101: 1816-1820, 2005.
- 3) Katafuchi T, Hamano K, Kikumoto K, Minamino N: Isolation and characterization of a glycine-extended form of calcitonin receptor-stimulating peptide-1: another biologically active form of calcitonin receptor-stimulating peptide-1. *Peptides*, 26: 2616-2623, 2005.
- 4) Nishikimi T, Wang X, Akimoto K, Tadokoro K, Mori Y, Ishikawa Y, Ishimura K, Yoshihara F, Minamino N, Kangawa K, Matsuoka H: Alteration of renal adrenomedullin and its receptor system in the severely hypertensive rat: effect of diuretic. *Regul Pept*, 124: 89-98, 2005.
- 5) Nojima T, Yamashita K, Takagi A, Ikeda Y, Kondo H, Takenaka S: Genotyping of the human lipoprotein lipase gene by ferrocenylnaphthalene diimide-based electrochemical hybridization assay. *Anal Sci*, 21: 1437-1441, 2005.

【著書】

- 1) Minamino N: Adrenomedullin expression and secretion, *Adrenomedullin in Cardiovascular Disease* (Ed. by Nishikimi T), Springer Science+Business Media, New York: pp. 61-82, 2005.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 佐々木一樹：膵癌マーカー. *G. I. Research*, 13: 123-127, 2005.
- 2) 佐々木一樹, 磯山正治, 南野直人：ペプチドーム解析の現状と展望. *実験医学*, 23: 585-592, 2005.
- 3) 佐々木一樹, 南野直人：循環器病学におけるペプチドミクス. *分子心血管病*, 6: 599-606, 2005.
- 4) 南野直人, 浅田祐士郎：アドレノメデュリンの生体内分布と産生調節. *ホルモンと臨床*, 53: 259-268, 2005.

循環器形態部

(研究活動の概要)

循環器形態部は心筋・血管の微細構造ならびにその機能についての研究を行うことが当研究部設立以来の基本となっています。心臓はアクチン-ミオシンからなる収縮ユニットが集積した巨大なポンプであり、全身循環の要です。また全身に張り巡らされた血管網が心臓から拍出された血液を臓器や末梢組織に供給することになります。この、形態・構造的な特徴を制御する分子メカニズム、特に細胞-細胞間接着分子についての研究と血管の発達・新生にかかわる分子の相互調節作用の研究を行っています。また、心筋についてはアクチン-ミオシンの収縮連関の基本である ATP 水解から収縮にいたる化学エネルギーの物理エネルギーへの変換メカニズムの研究と、増殖因子依存性の心筋保護作用の情報伝達系を調べています。

心臓をいかにして虚血などのダメージから守るか、あるいは血管障害が起きてしまった場合にはどのように再構築して、健全な血管に戻すことができるかを構造・形態学と分子細胞生物学を駆使して研究しています。

細胞内の情報伝達研究では分子の挙動や構造変化を捉えるための研究を上記研究に活用しています。蛍光蛋白質を検討したい分子にタグとして付加して生きた細胞内で発現し、蛍光顕微鏡で追跡することにより動態を観察できるようにしています。分子の時間的空間的な理解が進むことによって、より詳細な情報伝達が理解できるようになってきました。この細胞生物学的アプローチからだけでなく、分子の機能をマウスで検証するために標的分子の改変動物を作製して解析しています。

以上の方針と研究方法によって以下研究テーマを遂行しています。

- 1) 血管内皮細胞特異的発現カドヘリン分子(VE-cadherin)の接着制御機構
- 2) 低分子量 GTP 結合蛋白質 Rap1 の細胞間接着における機能の解明
- 3) エンドサイトーシス制御蛋白質の構造と機能解析
- 4) 心臓内の Gab ファミリー分子の心筋保護作用についての研究
- 5) ミオシン分子のエネルギー変換機構

(2005年の主な研究成果)

- cAMP は主にプロテインキナーゼ A を介して血管内皮細胞において細胞間接着を制御するのではなく cAMP-Epac (Rap1 活性化因子)-Rap1 シグナルを活性化して細胞間接着の裏打ちのアクチン線維を増強させて接着を強固にする。この際には VE-cadherin 同士の接着が強くなっていることがわかった。
- 心筋細胞間のギャップ結合を cAMP-Epac シグナルが増強させ、結果としてギャップ結合機能(分子の通過)が促進されることを明らかにした。
- Rap1 分子が RAPL という微小管に結合するエフェクター分子と会合することにより細胞の運動の方向性を決定することを示した。細胞の運動の先端で Rap1 が活

性化することから、これに向かう微小管の伸張を Rap1 が制御している可能性が示唆された。

- VE-cadherin のプロモーター活性依存性に緑色蛍光蛋白質を発現するマウスを作製した。このマウスを用いて新生血管を生きたマウスで可視化できるようになった。また、血管新生にかかわる骨髄内細胞も緑色蛍光で検出できるようになった。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Cho CH, Kim KE, Byun J, Jang HS, Kim DK, Baluk P, Baffert F, Lee GM, Mochizuki N, Kim J, Jeon BH, McDonald DM, Koh GY: Long-term and sustained COMP-Ang1 induces long-lasting vascular enlargement and enhanced blood flow. *Circ Res*, 97: 86-94, 2005.
- 2) Fujita H, Fukuhara S, Sakurai A, Yamagishi A, Kamioka Y, Nakaoka Y, Masuda M, Mochizuki N: Local activation of Rap1 contributes to directional vascular endothelial cell migration accompanied by extension of microtubules on which RAP1, a Rap1-associating molecule, localizes. *J Biol Chem*, 280: 5022-5031, 2005.
- 3) Fukuhara S, Sakurai A, Sano H, Yamagishi A, Somekawa S, Takakura N, Saito Y, Kangawa K, Mochizuki N: Cyclic AMP potentiates Vascular endothelial-cadherin-mediated cell-cell contact to enhance endothelial barrier function through an Epac-Rap1 signaling pathway. *Mol Cell Biol*, 25: 136-146, 2005.
- 4) Masaki M, Izumi M, Oshima Y, Nakaoka Y, Kuroda T, Kimura R, Sugiyama S, Terai K, Kitakaze M, Yamauchi-Takahara K, Kawase I, Hirota H: Smad1 protects cardiomyocytes from ischemia-reperfusion injury. *Circulation*, 111: 2752-2759, 2005.
- 5) Ohkawara H, Ishibashi T, Sakamoto T, Sugimoto K, Nagata K, Yokoyama K, Sakamoto N, Kamioka M, Matsuoka I, Fukuhara S, Sugimoto N, Takuwa Y, Maruyama Y: Thrombin-induced rapid geranylgeranylation of RhoA as an essential process for RhoA activation in endothelial cells. *J Biol Chem*, 280(11): 10182-10188, 2005.
- 6) Somekawa S, Fukuhara S, Nakaoka Y, Fujita H, Saito Y, Mochizuki N: Enhanced functional gap junction neofunction by Protein Kinase A-dependent and Epac-dependent signals downstream of cAMP in cardiac myocytes. *Circ Res*, 97: 655-662, 2005.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 中岡良和, 福原茂朋, 望月直樹: 核医学以外の分子イメージングの現在と将来. *Heart View*, 9: 700-703, 2005.
- 2) 福原茂朋, 望月直樹: バイオイメージングで探る蛋白質の動き・活性化のダイナミズム. *化学と生物*, 43: 596-599, 2005.
- 3) 吉崎尚良, 青木一洋, 望月直樹, 松田道行: FRETプローブによる RhoファミリーG蛋白質の細胞内動態イメージング. *日本薬理学雑誌*, 126:135-141, 2005.

バイオサイエンス部

(研究活動の概要)

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

具体的には以下のテーマで研究を行っています。

- 1) 心筋の発生分化再生の分子機構の解明
- 2) ゲノムアプローチによる循環器疾患関連遺伝子の探索と病態解明
- 3) 遺伝子改変モデル動物の解析による遺伝子機能解明に関する研究
- 4) 極微量臨床検体の遺伝子発現定量化による循環器疾患の分子病態の解明
- 5) 循環器疾患モデル動物の作製とその解析
- 6) 循環器疾患に対するナノ粒子を用いた遺伝子治療の試み
- 7) 循環器疾患に関連する遺伝子の機能解析

(2005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。2005年には、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、幹細胞から心筋細胞への分化に重要な役割を果たす候補遺伝子を抽出し、その機能解析を進めている。そのなかで、RNA干渉を利用して、幹細胞において遺伝子発現抑制を生じさせるシステムを確立して、解析を進めている。
- 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、研究を推進しており、とくに、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解析、原発性肺高血圧症の病因遺伝子解析を進めて変異を同定した。
- 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樹立した遺伝子改変モデル動物の解析を進めた。とくに、心血管系

を始め種々の病態と遺伝子との関係について検討を進めている。なかでも、アデニンヌクレオチド代謝と糖脂質代謝異常との深いつながりについて新しい知見が得られており、詳細な解析を進めている。

- 極微量の臨床検体を用いた遺伝子発現を定量化するシステムを独自に開発し、ヒトの様々な循環器疾患の分子病態の解明を行っている。2005 年は、 β ブロッカー療法は不全心筋におけるコラーゲン遺伝子の発現を低下させることを見出した。また、cDNA アレイを用い、動脈硬化関連遺伝子の網羅的解析にも着手した。
- 循環器疾患モデル動物の作製とその解析については、心筋特異的なホメオボックス遺伝子 (Nkx2.5) を条件付で破壊できるように改変したマウスを作製し、機能解析をすすめている。2005 年は、この遺伝子改変により不正咬合、無脾症候群への関与を明らかにすることができた。
- 循環器疾患に対するナノ粒子を用いた遺伝子治療の試みとしては、循環器疾患に対して、ブロック共重合体と 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治療法の開発を行っている。2005 年は肺動脈性肺高血圧症および高脂血症のモデル動物に対してナノ粒子を用いた治療遺伝子の導入を行い、良好な治療効果を認める結果を得た。
- 循環器疾患に関連する遺伝子の機能解析について検討を進めている。2005 年は、Autosomal Recessive Hypercholesterolemia の原因遺伝子である ARH および Neuromedin U (NMU) の遺伝子の機能解析を行い、ARH および NMU のコレステロール代謝における役割を明らかにした。

(2005 年の知的財産申請状況) 1 件

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Ariyasu H, Takaya K, Iwakura H, Hosoda H, Akamizu T, Arai Y, Kangawa K, Nakao K: Transgenic mice overexpressing des-acyl ghrelin show small phenotype. *Endocrinology*, 146: 355-364, 2005.
- 2) Cheng J, Imanishi H, Morisaki H, Liu W, Nakamura H, Morisaki T, Hada T: Recombinant HBsAg inhibits LPS-induced COX-2 expression and IL-18 production by interfering with the NFkappaB pathway in a human monocytic cell line, THP-1. *J Hepatol*, 43: 465-471, 2005.
- 3) Inoue K, Arai Y, Kurihara H, Kita T, Sawamura T: Overexpression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 induces intramyocardial vasculopathy in apolipoprotein E-null mice. *Circ Res*, 97: 176-184, 2005.
- 4) Kato M, Ogura K, Miake J, Sasaki N, Taniguchi S, Igawa O, Yoshida A, Hoshikawa Y, Murata M, Nanba E, Kurata Y, Kawata Y, Ninomiya H, Morisaki T, Kitakaze M, Hisatome I: Evidence for proteasomal degradation of Kv1.5 channel protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 337: 343-348, 2005.
- 5) Kawamura T, Ono K, Morimoto T, Wada H, Hirai M, Hidaka K, Morisaki T, Heike T, Nakahata T, Kita T, Hasegawa K: Acetylation of GATA-4 is involved in the differentiation of embryonic stem cells into cardiac myocytes. *J Biol Chem*, 280: 19682-19688, 2005.
- 6) Laghmani K, Sakamoto A, Yanagisawa M, Preisig PA, Alpern RJ: A consensus sequence in the endothelin-B receptor second intracellular loop is required for NHE3 activation by endothelin-1. *Am J Physiol Renal Physiol*, 288: F732-739, 2005.
- 7) Mizuta E, Miake J, Yano S, Furuichi H, Manabe K, Sasaki N, Igawa O, Hoshikawa Y, Shigemasa C, Nanba E, Ninomiya H, Hidaka K, Morisaki T, Tajima F, Hisatome I: Subtype switching of T-type Ca²⁺ channels from Cav3.2 to Cav3.1 during differentiation of embryonic stem cells to cardiac cell lineage. *Circ J*, 69: 1284-1289, 2005.
- 8) Nakayama Y, Masuda T, Nagaishi M, Hayashi M, Ohira M, Harada-Shiba M: High performance gene delivery polymeric vector: nano-structured cationic star polymers(star vectors). *Curr Drug Deliv*, 2: 53-57, 2005.
- 9) Sato T, Hidaka K, Iwanaga A, Ito M, Asano M, Nakabeppu Y, Morisaki T, Yoshioka K: Impairment of cardiomyogenesis in embryonic stem cells lacking scaffold protein

JSAP1. *Biochem Biophys Res Commun*, 338: 1152-1157, 2005.

- 10) Shigeyama J, Yasumura Y, Sakamoto A, Ishida Y, Fukutomi T, Itoh M, Miyatake K, Kitakaze M: Increased gene expression of collagen Types I and III is inhibited by beta-receptor blockade in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 26: 2698-2705, 2005.
- 11) Tanaka H, Miake J, Notsu T, Sonyama K, Sasaki N, Iitsuka K, Kato M, Taniguchi S, Igawa O, Yoshida A, Shigemasa C, Hoshikawa Y, Kurata Y, Kuniyasu A, Nakayama H, Inagaki N, Nanba E, Shiota G, Morisaki T, Ninomiya H, Kitakaze M, Hisatome I: Proteasomal degradation of Kir6.2 channel protein and its inhibition by a Na⁺ channel blocker aprindine. *Biochem Biophys Res Commun*, 331: 1001-1006, 2005.
- 12) Umeda M, Harada-Shiba M, Uchida K, Nakayama Y: Photo-Control of the polyplexen formation between DNA and photo-cation generatable water-soluble polymers. *Curr Drug Deliv*, 2: 207-214, 2005.
- 13) Yajima N, Yamada S, Morisaki T, Toyokuni S, Yonehara S, Sakamaki K: Partial correction of abnormal cardiac development in caspase-8-deficient mice by cardiomyocyte expression of p35. *Transgenic Res*, 14: 593-604, 2005.
- 14) Yamagishi M, Higashikata T, Ishibashi-Ueda H, Sasaki H, Ogino H, Iihara K, Miyamoto S, Nagaya N, Tomoike H, Sakamoto A: Sustained upregulation of inflammatory chemokine and its receptor in aneurysmal and occlusive atherosclerotic disease: results form tissue analysis with cDNA macroarray and real-time reverse transcriptional polymerase chain reaction methods. *Circ J*, 69: 1490-1495, 2005.
- 15) Zheng GD, Hidaka K, Morisaki T: Stable and uniform gene suppression by site-specific integration of siRNA expression cassette in murine embryonic stem cells. *Stem Cells*, 23: 1028-1034, 2005.

【著書】

- 1) Harada-Shiba M: Gene transfer and target diseases. *Non-viral Gene Therapy: Gene Design and Derivery*(Ed by Taira K, Kataoka K, Niidome T), Springer-Verlag Tokyo: 246-260, 2005.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 斯波真理子: ARH ノックアウトマウス. *The Lipid*, 4: 316-322, 2005.
- 2) 森崎隆幸: 再生医療と社会. *治療学*, 39: 759, 2005.

- 3) 森崎隆幸: β ウレイドプロピオナーゼ欠損症の遺伝子解析. 高尿酸血症と痛風, 13: 96, 2005.
- 4) 森崎隆幸: AMP デアミナーゼと循環器疾患. 高尿酸血症と痛風, 13: 122-126, 2005.
- 5) 森崎裕子, 吉政康直, 森崎隆幸, 千代豪昭: 糖尿病の遺伝カウンセリング. ホルモンと臨床, 53(秋季増刊): 166-173, 2005.

共通実験室

(研究活動の概要)

生体内での物質の代謝動態を調べるため、生体そのものの核磁気共鳴測定や近赤外分光測定を行っています。当初は核磁気共鳴測定が中心でしたが、相補的なデータを得るため脳波等の電氣的測定を同時に行いました。しかし、これらは核磁気共鳴スペクトルを劣化させるため、光学的測定を試みました。従来、高強度光源にはレーザーが用いられて来ましたが、これまでの波長固定レーザーでは、複数用いても、高々、数点迄でした。私達は波長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やデオキシヘモグロビンだけでなく、マイナー成分である一酸化窒素ヘモグロビン(HbNO)等をも定量できるようにしました。これを心臓移植後の拒絶反応の進行の観察などに応用すると共に、光源の開発も行っています。また、生体核磁気共鳴法を用いて臓器移植に於ける拒絶反応の進行や薬剤の投与効果を観察し、保存臓器や細胞移植に於ける単離細胞のバイアビリティの評価を行い、生着率との比較を行いました。

(2005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。しかし、最近、レーザーの波長可変技術が急速に進歩してきましたので、私達の目的に沿った波長可変レーザーを作製し、その性能向上と動作の安定化を図りました。特に数時間に及ぶ連続測定や、休止期間をおいた繰り返し測定においては固体レーザー各部の高度の温度制御が重要であることが判明し、これの改良を行いました。
- 私達が従来から使用しているダイオードアレイを用いた自走型多チャンネル分光器と波長可変レーザーを統合的に制御するシステムを開発しましたが、これにさらなる改良を加え、多様なモードでの測定ができるようにしました。
- 1型糖尿病には膵腎同時移植法が行われてきましたが、より簡便な方法として、膵島移植が提唱され、steroid free 免疫抑制法の導入後、移植膵島の生着率が飛躍的に向上しました。しかし、我が国では膵島は心停止ドナーからの温阻血障害臓器から単離するしかなく、その回収率は低く、治療の大きな制約になっています。そこで、生体核磁気共鳴法を用いて単離膵島細胞のバイアビリティの評価を試みました。しかし、単離後の膵島細胞は収量があまりに少なく核磁気共鳴測定ができず、代わりに単離後の全細胞種を用いることとし、全単離細胞の核磁気共鳴スペクトルから得られる各種パラメーター値と移植膵島細胞の生着率との比較を行いました。その結果、全細胞スペクトルのATP β ピークとブロードなリン酸モノエステルピークのメインピークとの比が良い相関を示すことが判りました。また、このメインピークはフルクトース二リン酸と同定されました。

実験動物管理室

(研究活動の概要)

テーマ：実験動物飼育施設運営の効率化と施設の水準の向上化をめざして

実験動物管理室は研究者の動物実験がよりスムーズにより効率的に実施されるよう運営方法を検討しました。

また、施設内を現在の法規制に適合するよう他施設とも比較検討し、実施してまいりました。

(2005年の主な研究成果)

- 飼育作業を一元化することによりその作業効率を上昇させ、これに伴い研究者の飼育作業にかかる時間的負担を軽減させることができました。
- 研究者の実験進行状況を把握するシステムにより、飼育施設の空状態を極めて少なく最大限利用することが可能になりました。
- 研究者自身が実験動物飼育施設の利用状況を把握することができるシステム開発し、稼動することができました。
- 法改正による法規制に適合した、実験動物飼育施設運営方法を実施することができました。

研究機器管理室

(研究活動の概要)

研究機器管理室では、スーパーコンピュータなどのハイパフォーマンスコンピュータやソフトウェア技術を用いた生体医工学 (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 (バーチャル心臓) 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

(2005年の主な研究成果)

- スーパーコンピュータを用いた不整脈の電気生理学的シミュレーション研究において、手書きベースのモデリングインタフェースを開発し、心臓形状モデル作成の効率化と単純化を図ることに成功した。
- 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、電気ショック後のナトリウムチャネル阻害時におけるスパイラルリエントリーのダイナミクスを明らかにした。
- 電子カルテのペン入力インタフェースにおいて、手書き文字の認識・検索機能を付加することによって従来欠点とされていたデータ利用についての可能性を示した。
- 心臓カテーテル検査における効率的所見入力のため、ペンコンピューティング技術を応用して、直観的でしかも簡便な電子カルテ・インタフェースを試作した。
- 従来多大な労力が必要であった不整脈の多電極マッピングデータに対し、迅速にかつ客観的に可視化するアルゴリズムを提案した。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Haraguchi R, Igarashi T, Owada S, Yao T, Namba T, Ashihara T, Ikeda T, Nakazawa K: Electrophysiological Heart Simulator Equipped with Sketchy 3-D Modeliing. Proceedings of the 1st Internatinal Conference on Complex Medical Engineering 2005, 293-296, 2005.
- 2) Yao T, Ashihara T, Ito M, Nakazawa K, Horie M: Refractory Gradient is Responsible for the Increase in Ventricular Vulnerability Under Sodium Channel Blockade. Circ J, 69: 345-353, 2005.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 中沢一雄, 原口亮, 八尾武憲, 永田啓, 杉本喜久, 芦原貴司, 高田雅弘, 並川寛和, 岡田靖士, 吉本幸平, 古屋直美, 仙田修司, 植松義之, 五十嵐健夫: 手書き文字の高度な認識・検索機能を備えた電子カルテのペン入力インタフェース. 医療情報学, 25: 81-86, 2005.
- 2) 難波経豊, 八尾武憲, 原口亮, 池田隆徳, 中沢一雄, 大江透: 心臓不整脈のコンピュータシミュレーション. 心臓, 37: 494-501, 2005.
- 3) 森悠紀, 五十嵐健夫, 吉田達雄, 大川常吉, 原口亮, 中沢一雄: 心臓カテーター検査における所見記載および治療計画のための直感的なインタフェースの開発. 電子情報通信学会技術研究報告, 105: 9-12, 2005.
- 4) 八尾武憲, 難波経豊, 芦原貴司, 原口亮, 中沢一雄, 池田隆徳: 多電極マッピング可視化アルゴリズムの開発による心臓不整脈現象の解析 迅速かつ高い客観性で心筋の興奮伝播を自動的に描出する. 電子情報通信学会技術研究報告, 104: 5-8, 2005.

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。要素還元的な枠組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、臨床トランスレーションを目指した研究を行っています。

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) 呼吸化学調節系の制御機構の解明
- 4) 循環バイオニック医学
- 5) 高精度心臓シミュレータの開発
- 6) 致死性心室性不整脈の発生機序の解明
- 7) 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
- 8) 急性心不全の病態の自動診断・自動最適治療に関する研究
- 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) 増殖因子を用いた心不全の新規治療法の開発
- 12) オーダーメイド医療を目指した遺伝子診療の開拓
- 13) 超音波などを用いた薬物送達システムによる核酸製剤の循環器治療への応用開発
- 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

(2005年の主な研究成果)

- 循環平衡理論と心臓エネルギー理論を統合し血行動態正常化と心臓エネルギー効率の改善を同時に実現する枠組みを確立した。
- 冠動脈バイパス術におけるグラフト血管における交感神経調節機構が冠血流量に与える影響について明らかにした。
- 脳動脈瘤塞栓用白金コイルを用いて、低侵襲的にかつ左室の任意の領域にヒトに近い心筋梗塞モデルを作成することに成功した。
- 圧反射性の交感神経活動調節の動的特性は、筋交感神経活動と心臓交感神経活動では同様であり、腎臓交感神経活動では相対的に鈍反応性であったが、生理的な血圧変化の範囲内では、3臓器で一様なことを明らかにした。
- 起立時には、圧反射性の交感神経活動調節システムがリセットされ、これが起立性交感神経緊張を倍増し、起立位血圧の維持に貢献することを明らかにした。
- 交感神経終末の α_2 アドレナリン受容体を介したシナプス前抑制機構はノルアドレナリンの過剰放出を抑制するだけでなく、交感神経性の効果器応答の高速化にも寄与していることを明らかにした。
- アスリートに見られる運動時換気亢進の抑制は、主に呼吸調節システムを構成する中枢コントローラの長期運動トレーニングによる運動適応変化に起因することを明らかにした。
- 迷走神経刺激が心不全慢性期の心筋の線維化を抑制し、活動電位持続時間の延長や興奮伝播速度の低下を抑制することを明らかにした。
- アセチルコリンエステラーゼ阻害薬投与によって心筋梗塞後心不全ラットの心臓リモデリングが抑制され長期生存率が向上することを明らかにした。
- 既存の植え込み型除細動器 (ICD) と同等の機能を持つ試作機を作成し、イヌへの植え込み実験で、心室細動の発生を自動診断し治療することに成功した。
- 自己組織化マップを用いて、心内心電図および右室容積波形から不整脈を高速かつ高精度に診断する方法を開発した。
- ICD に組み入れる心機能モニターの開発において、右心コンダクタンス信号から心拍出量を正確に推定する枠組みを確立した。
- 2次元心筋数理モデルにおける虚血領域を自己組織化マップを用いて同定および区分する方法を確立した。
- 除細動電極の配置、通電波形の最適設計が可能な心臓シミュレータを開発した。このシミュレータを用いて、電極の配置、通電波形の設計を行っている。
- 心筋梗塞後患者の運動負荷回復期の VO_2 減衰曲線に出現する一過性の”Hump”状成分が、誘発心筋虚血の特異性の高い指標であることを明らかにした。
- 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 cardioinhibitory reflex 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。
- 非虚血性の拡張型心筋症患者の一部の患者では、運動負荷でST上昇が誘発され、これは著明な左室機能低下と予後不良を反映することを明らかにした。
- 重症心不全患者では特徴的な遅い周期性呼吸を示すだけでなく、より早くてラン

ダムな自然変動が減弱しており、この現象は治療効果の判定に有用であることを明らかにした。

- 心電図の高精度解析を行い、これまで極めて困難とされてきた beat-by-beat の QT 変動を正確に定量化する方法を開発し、一部の先天性 QT 延長患者でこれが増大していることを明らかにした。
- 独自の循環平衡理論を用いた循環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(自動治療システム)を開発し、動物実験にてその有効性を確認した。
- 特異的徐脈薬と自動治療システムを統合し、血行動態正常化と心臓エネルギー効率の改善を同時に実現するシステムを開発、その有用性を動物実験にて確認した。
- 臨床研究「慢性重症心不全患者に対するヒト組換え型 IGF-1 の臨床的有用性の検討(国立循環器病センター倫理委員会承認番号 12-13-2)」により、IGF-1 の抗心不全薬としての安全性・有効性が示唆された。
- オーダーメイド医療を目指して、国立医薬品食品衛生研究所・内科心臓血管部門・薬剤部との共同研究でミレニアム・ゲノム・プロジェクト「薬剤反応性遺伝子解析による疾病対策・創薬推進事業」を推進中である。
- 脳梗塞後の骨髄単核球投与が、血管新生および既存の脳微小循環の保護効果を通じて神経機能の向上をもたらすことを明らかにすると共に、脳梗塞後に自己細胞より神経幹細胞を容易に作成する方法を開発した。

(2005年の知的財産申請状況) 7件

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Fukumoto K, Kobayashi T, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Ueno K: Stereoselective effect of amiodarone on the pharmacokinetics of racemic carvedilol. *Drug Metab Pharmacokinet*, 20: 423-427, 2005.
- 2) Hirata A, Minamino T, Asanuma H, Sanada S, Fujita M, Tsukamoto O, Wakeno M, Myoishi M, Okada K, Koyama H, Komamura K, Takashima S, Shinozaki Y, Mori H, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M: Erythropoietin just before reperfusion reduces both lethal arrhythmias and infarct size via the phosphatidylinositol-3 kinase-dependent pathway in canine hearts. *Cardiovasc Drugs Ther*, 19: 33-40, 2005.
- 3) Ikeda S, Kurose K, Jinno H, Sai K, Ozawa S, Hasegawa R, Komamura K, Kotake T, Morishita H, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Tamura T, Yamamoto N, Kunitoh H, Yamada Y, Ohe Y, Shimada Y, Shirao K, Kubota K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Saito Y, Sawada J: Functional analysis of four naturally occurring variants of human constitutive androstane receptor. *Mol Genet Metab*, 86: 314-319, 2005.
- 4) Iwanaga Y, Nishi I, Ono K, Takagi S, Tsutsumi Y, Ozaki M, Noguchi T, Takaki H, Iwai N, Nonogi H, Goto Y: Angiotensin-converting enzyme genotype is not associated with exercise capacity or the training effect of cardiac rehabilitation in patients after acute myocardial infarction. *Circ J*, 69: 1315-1319, 2005.
- 5) Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Michikami D, Ariumi H, Miyamoto T, Shimizu S, Uemura K, Aiba T, Sunagawa K, Sugimachi M: Dynamic and static baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity (SNA) parallels that of renal and cardiac SNA during physiological change in pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 289: H2641-H2648, 2005.
- 6) Kamiya A, Hayano J, Kawada T, Michikami D, Yamamoto K, Ariumi H, Shimizu S, Uemura K, Miyamoto T, Aiba T, Sunagawa K, Sugimachi M: Low frequency oscillation of sympathetic nerve activity decreases during development of tilt-induced syncope preceding sympathetic withdrawal and bradycardia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 289: H1758-H1769, 2005.
- 7) Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Michikami D, Ariumi H, Uemura K, Zheng C, Shimizu S, Aiba T, Miyamoto T, Sugimachi M, Sunagawa K: Resetting of the arterial baroreflex increases orthostatic sympathetic activation and prevents postural hypotension in rabbits. *J Physiol*, 566: 237-246, 2005.
- 8) Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Michikami D, Ariumi H, Miyamoto T, Uemura K,

- Sugimachi M, Sunagawa K: Muscle sympathetic nerve activity averaged over 1 minute parallels renal and cardiac sympathetic nerve activity in response to a forced baroreceptor pressure change. *Circulation*, 112: 384-386, 2005.
- 9) Kashima A, Funahashi M, Fukumoto K, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Ueno K: Pharmacokinetic characteristics of amiodarone in long-term oral therapy in Japanese population. *Biol Pharm Bull*, 28: 1934-1938, 2005.
- 10) Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Li M, Ariumi H, Mori H, Sunagawa K, Sugimachi M: Vagal stimulation suppresses ischemia-induced myocardial interstitial norepinephrine release. *Life Sci*, 78: 882-887, 2006. Epub 2005 Aug 26.
- 11) Kawada T, Yamamoto K, Kamiya A, Ariumi H, Michikami D, Shishido T, Sunagawa K, Sugimachi M: Dynamic characteristics of carotid sinus pressure-nerve activity transduction in rabbits. *Jpn J Physiol*, 55: 157-163, 2005.
- 12) Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Shishido T, Mori H, Sugimachi M: Myocardial interstitial choline and glutamate levels during acute myocardial ischaemia and local ouabain administration. *Acta Physiol Scand*, 184: 187-193, 2005.
- 13) Liao Y, Takashima S, Maeda N, Ouchi N, Komamura K, Shimomura I, Hori M, Matsuzawa Y, Funahashi T, Kitakaze M: Exacerbation of heart failure in adiponectin-deficient mice due to impaired regulation of AMPK and glucose metabolism. *Cardiovasc Res*, 67: 705-713, 2005.
- 14) Maekawa K, Saito Y, Ozawa S, Adachi-Akahane S, Kawamoto M, Komamura K, Shimizu W, Ueno K, Kamakura S, Kamatani N, Kitakaze M, Sawada J: Genetic polymorphisms and haplotypes of the human cardiac sodium channel alpha subunit gene (SCN5A) in Japanese and their association with arrhythmia. *Ann Hum Genet*, 69: 413-428, 2005.
- 15) Miyamoto T, Oshima Y, Ikuta K, Kinoshita H: The heart rate increase at the onset of high-work intensity exercise is accelerated by central blood volume loading. *Eur J Appl Physiol*, 96: 86-96, 2005.
- 16) Saeki M, Saito Y, Jinno H, Sai K, Kaniwa N, Ozawa S, Komamura K, Kotake T, Morishita H, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Kamatani N, Sawada J: Genetic polymorphisms of UGT1A6 in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet*, 20: 85-90, 2005.
- 17) Saeki M, Saito Y, Jinno H, Sai K, Hachisuka A, Kaniwa N, Ozawa S, Kawamoto M,

- Kamatani N, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Komamura K, Kotake T, Morishita H, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Sawada J: Genetic variations and haplotypes of UGT1A4 in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet*, 20: 144-151, 2005.
- 18) Satomi K, Shimizu W, Takaki H, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Response of beat-by-beat QT variability to sympathetic stimulation in the LQT1 form of congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*, 2: 149-154, 2005.
- 19) Soyama A, Saito Y, Hanioka N, Maekawa K, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Ueno K, Goto Y, Kimura H, Katoh M, Sugai K, Saitoh O, Kawai M, Ohnuma T, Ohtsuki T, Suzuki C, Minami N, Kamatani N, Ozawa S, Sawada J: Single nucleotide polymorphisms and haplotypes of CYP1A2 in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet*, 20: 24-33, 2005.
- 20) Suzuki S, Takaki H, Yasumura Y, Sakuragi S, Takagi S, Tsutsumi Y, Aihara N, Sakamaki F, Goto Y: Assessment of quality of life with 5 different scales in patients participating in comprehensive cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction. *Circ J*, 69: 1527-1534, 2005.
- 21) 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-H1185, 2005.
- 22) Takaki H, Sakuragi S, Nagaya N, Suzuki S, Goto Y, Sato T, Sunagawa K: Postexercise VO₂ "Hump" phenomenon as an indicator for inducible myocardial ischemia in patients with acute anterior myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 111: 67-74, 2006. Epub 2005 Oct 3.
- 23) Uemura K, Kamiya A, Hidaka I, Kawada T, Shimizu S, Shishido T, Yoshizawa M, Sugimachi M, Sunagawa K: Automated drug delivery system to control systemic arterial pressure, cardiac output, and left heart filling pressure in acute decompensated heart failure. *J Appl Physiol*, 100: 1278-1286, 2006. Epub 2005 Dec 22.
- 24) Uemura K, Kawada T, Kamiya A, Aiba T, Hidaka I, Sunagawa K, Sugimachi M: Prediction of circulatory equilibrium in response to changes in stressed blood volume. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 289: H301-H307, 2005.
- 25) Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K: Static interaction between muscle mechanoreflex and arterial baroreflex in determining

efferent sympathetic nerve activity. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 289: H1604-H1609, 2005.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 上村和紀, 神谷厚範: コンピュータ制御による自動的な血行動態管理. 循環器科, 58: 606-612, 2005.
- 2) 上村和紀, 鄭燦: ラット持続血圧測定とその応用. Biophilia, 1: 58-62, 2005.
- 3) 神谷厚範: ヒトは宇宙で生存できるのか? 宇宙医学: 心循環器と自律神経の変化. Biophilia, 1: 12-15, 2005.
- 4) 川田徹, 杉町勝: 循環器病に対するバイオニック医療: 循環器病研究の進歩 26: 97-103, 2005.
- 5) 駒村和雄: 心機能低下をきたす病態・基礎疾患 内分泌疾患(甲状腺機能亢進症・末端肥大症). 実験治療, 678: 96-102, 2005.
- 6) 駒村和雄: 心筋マーカーの現状と展望. 未病と抗老化, 14: 79-85, 2005.

【著書】

- 1) 川田徹, 杉町勝: バイオニック治療とは. 新・心臓病診療プラクティス6. 心不全に挑む・患者を救う, 筒井裕之, 吉川純一, 松崎益徳編, 文光堂: 478-479, 2005.
- 2) 田口明彦: 自己骨髄細胞移植による血管再生療法. Buerger 病専門誌(改訂版), 田口明彦監修, 東京コロニー出版: 24-28, 2005.

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

(2005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、2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。このシリーズの一つとして小児用の人工肺を製品化することにも成功し、この人工肺に関する成果報告を行なった。
- 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。昨年度に厚生労働省からの承認を得た駆動装置に続き、新しい駆動機構を採用することでさらなる小型、軽量化を進め、この装置を動物実験で評価できる段階まで進歩させた。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Lee HS, Taenaka Y, Kitamura S: Mechanism for cavitation in the mechanical heart valve with an artificial heart : Nuclei and viscosity dependence. *Artif Organs*, 29: 41-46, 2005.
- 2) Lee HS, Taenaka Y, Kitamura S: Mechanisms of mechanical heart valve cavitation in an electrohydraulic total artificial heart. *ASAIO J* 2005, 51: 208-213, 2005.
- 3) Shirakawa Y, Sawa Y, Takewa Y, Tatsumi E, Kaneda Y, Taenaka Y, Matsuda H: Gene transfection with human hepatocyte growth factor complementary DNA plasmids attenuates cardiac remodeling after acute myocardial infarction in goat hearts implanted with ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 130: 624-632, 2005.
- 4) Tatsumi E, Taenaka Y, Katagiri N, Mizuno T, Ota K, Sato M, Tanaka H, Sakai K, Matsuda T: Recent progress in the development and chronic animal testing of the National Cardiovascular Center heparinless ECMO system. *Proc 2005 Summer Bioeng Conf*, III-3, 2005
- 5) Tsujimoto Y, Tsukiya T, Horiguchi H: Rotordynamic problems in centrifugal pumps -From rocket turbopumps to blood pumps-. 4th International conference on heat transfer, fluid mechanics and thermodynamics, K4, 2005.

【著書】

- 1) Takewa Y, Shirakawa Y, Taenaka Y, Tatsumi E, Sawa Y, Matsuda H, Kitamura S, Takano H: Gene therapy for angiogenesis under a ventricular assist system. *Cardiovascular Regeneration Therapies Using Tissue Engineering Approaches* (Ed by Mori H, Matsuda H), Springer: 157-172, 2005.

研究業績 (和文)

【原著】

- 1) 雨宮真一郎, 小暮宗史, 福長一義, 福井康裕, 本間章彦, 上村匡敬, 巽 英介, 妙中義之, 北村惣一郎: 人工臓器の埋め込みシミュレーション技術の開発. *生体医工学*, 43(特別号): 519, 2005.
- 2) 太田 圭, 巽 英介, 片桐伸将, 水野敏秀, 築谷朋典, 本間章彦, 武輪能明, 妙中義之, 高野久輝, 北村惣一郎, 松田智昌, 酒井一成, 田中秀典, 佐藤正喜: 小児 ECMO 用小型人工肺 Platinum Cube NCVC 2000 の開発. *生体医工学*, 43(特別号): 517, 2005.

- 3) 太田 圭, 巽 英介, 片桐伸将, 水野敏秀, 築谷朋典, 本間章彦, 武輪能明, 妙中義之, 北村惣一郎, 松田智昌, 酒井一成, 田中秀典, 佐藤正喜: ヘパリンコーティング人工肺 Platinum Cube NCVC シリーズ開発の現状-Platinum Cube NCVC 2000 の慢性動物実験による検討-. 膜型肺, 28: 48-50, 2005.
- 4) 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: 中空糸膜充填体モデルを用いた数値流体解析手法による酸素・炭酸ガス移動量推定の検討. 膜型肺, 28: 19-24, 2005.
- 5) 山本隆彦, 越地耕二, 塚原金二, 巽 英介, 妙中義之, 高野久輝, 柴 建次: 体内埋込型人工心臓駆動用体外結合型経皮エネルギー伝送システム 経皮トランスのコア接合面のずれとギャップによる結合異常検出. 生体医工学, 43: 261-267, 2005.

【著書】

- 1) 西中知博: 小型軸流式補助循環ポンプ Impella. 先端医療シリーズ 37 人工臓器・再生医療の最先端, 先端医療技術研究所: 32-34, 2005.
- 2) 西中知博, 妙中義之, 巽 英介, 北村惣一郎: 国立循環器病センター型空気圧駆動式補助人工心臓の最近の改良点と今後の展望. 先端医療シリーズ 37 人工臓器・再生医療の最先端, 先端医療技術研究所: 69-73, 2005.

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行っており、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) 脂肪組織や胎児付属物由来の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

(2005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 20 本を公表した。
- 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行い成果を挙げた。
- 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行った。
- 骨髄間葉系幹細胞と骨髄単核球の低酸素状態における遺伝子発現の差異を網羅的に解析し、これら再生医療材料の組織再生における役割の違いを明らかにした。
- 脂肪由来間葉系幹細胞を温度応答性培養皿上で培養し、単層の間葉系幹細胞シートを作製した。この細胞シートをラット慢性心筋梗塞モデルの心外膜表面に移植

すると、血管再生及び心筋分化を伴いながら増殖し、厚みのある心筋様組織を構築することを見出し、Nature Medicine に報告した。

- 心臓移植臨床例において移植後レシピエント血清中に出現する class 抗体の推移解析が、心筋生検の施行時期と免疫抑制剤増減と抑制の効果判定に有用であることを明らかにした。
- HLA 抗体と慢性拒絶反応の因果関係を解析する国際共同作業に参画し HLA 抗体モニタリングの有用性を明らかにすると共にマイナー抗原系が臓器移植における慢性拒絶に重要な役割を演じていることを初めて明らかにした。
- HLA 遺伝子および近傍遺伝子領域のマイクロサテライト多型をマーカーとして心筋症、無精子症の遺伝子検索を行い疾患発症原因遺伝子の一部を明らかにした。
- 免疫寛容誘導の可能性を確かめるため、予め自己胸腺を摘出したミニブタレシピエントに血管付胸腺移植+心移植を施行し免疫寛容誘導の可能性を明らかにした。
- 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。ミニブタを用いた同種移植実験により、移植後 6 ヶ月で肺動脈弁組織では、ほぼ自己細胞化の達成を認めた。大動脈組織では石灰化の所見を認めたが、洗浄処理中に脱リン脂質処理を加えることで、石灰化を顕著に抑制することができた。

(2005年の知的財産申請状況) 5件

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Ando A, Ota M, Sada M, Katsuyama Y, Goto R, Shigenari A, Kawata H, Anzai T, Iwanaga T, Miyoshi Y, Fujimura N, Inoko H: Rapid assignment of the swine major histocompatibility complex (SLA) class I and II genotypes in Clawn miniature swine using PCR-SSP and PCR-RFLP methods. *Xenotransplantation*, 12: 121-126, 2005.
- 2) Fujii T, Nagaya N, Iwase T, Murakami S, Miyahara Y, Nishigami K, Ishibashi-Ueda H, Shirai M, Itoh T, Ishino K, Sano S, Kangawa K, Mori H: Adrenomedullin enhances therapeutic potency of bone marrow transplantation for myocardial infarction in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 288: H1444-1450, 2005.
- 3) Fukuhara S, Tomita S, Nakatani T, Fujisato T, Ohtsu Y, Ishida M, Yutani C, Kitamura S: Bone marrow cell-seeded biodegradable polymeric scaffold enhances angiogenesis and improves function of the infarcted heart. *Circ J*, 69(9): 850-857, 2005.
- 4) Hanabusa K, Nagaya N, Iwase T, Itoh T, Murakami S, Shimizu Y, Taki W, Miyatake K, Kangawa K: Adrenomedullin enhances therapeutic potency of mesenchymal stem cells after experimental stroke in rats. *Stroke*, 36: 853-858, 2005.
- 5) Higashikita T, Yamagishi M, Higashi T, Nagata I, Iihara K, Miyamoto S, Ishibashi-Ueda H, Nagaya N, Iwase T, Tomoike H, Sakamoto A: Altered expression balance of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human carotid plaque disruption: Results of quantitative tissue analysis using real-time RT-PCR method. *Atherosclerosis*, 185 (1): 165-172, 2005.
- 6) Humblet V, Lapidus R, Williams LR, Tsukamoto T, Rojas C, Majer P, Hin B, Ohnishi S, De Grand AM, Zaheer A, Renze JT, Nakayama A, Slusher BS, Frangioni JV: High-affinity near-infrared fluorescent small-molecule contrast agents for in vivo imaging of prostate-specific membrane antigen. *Mol Imaging*, 4: 448-462, 2005.
- 7) Iwase T, Nagaya N, Fujii T, Itoh T, Murakami S, Matsumoto T, Kangawa K, Kitamura S: Comparison of angiogenic potency between mesenchymal stem cells and mononuclear cells in a rat model of hindlimb ischemia. *Cardiovasc Res*, 66: 543-551, 2005.
- 8) Iwase T, Nagaya N, Fujii T, Itoh T, Ishibashi-Ueda H, Yamagishi M, Miyatake K, Matsumoto T, Kitamura S, Kangawa K: Adrenomedullin enhances angiogenic potency of bone marrow transplantation in a rat model of hindlimb ischemia. *Circulation*, 111: 356-362, 2005.

- 9) Kamiyama M, Usui N, Kamata S, Fukuzawa M, Nagaya N, Kangawa K:
Adrenomedullin is up-regulated in nitrofen-induced fetal pulmonary hypoplasia. *J Pediatr Surg*, 40: 1562-1567, 2005.
- 10) Kataoka M, Nagaya N, Satoh T, Itoh T, Murakami S, Iwase T, Miyahara Y, Kyotani S, Sakai Y, Kangawa K, Ogawa S: A Long-acting Prostacyclin Agonist with Thromboxane Inhibitory Activity for Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 172 (12): 1575-1580, 2005.
- 11) Kim SW, Zimmer JP, Ohnishi S, Tracy JB, Frangioni JV, Bawendi MG: Engineering InAs(x)P(1-x)/InP/ZnSe III-V alloyed core/shell quantum dots for the near-infrared. *J Am Chem Soc*, 127: 10526-10532, 2005.
- 12) Murakami S, Nagaya N, Itoh T, Iwase T, Fujisato T, Nishioka K, Hamada K, Kangawa K, Kimura H: Adrenomedullin Regenerates Alveoli and Vasculature in Elastase-induced Pulmonary Emphysema in Mice. *Am J Respir Crit Care Med*, 172: 581-589, 2005.
- 13) Nagaya N, Itoh T, Murakami S, Oya H, Uematsu M, Miyatake K, Kangawa K:
Treatment of cachexia with ghrelin in patients with COPD. *Chest*, 128: 1187-1193, 2005.
- 14) Nagaya N, Kangawa K, Itoh T, Iwase T, Murakami S, Miyahara Y, Fujii T, Uematsu M, Ohgushi H, Yamagishi M, Tokudome T, Mori H, Miyatake K, Kitamura S:
Transplantation of Mesenchymal Stem Cells Improves Cardiac Function in a Rat Model of Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*, 112: 1128-1135, 2005.
- 15) Ohnishi S, Lomnes SJ, Laurence RG, Gogbashian A, Mariani G, Frangioni JV: Organic alternatives to quantum dots for intraoperative near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping. *Mol Imaging*, 4: 172-181, 2005.
- 16) Parungo CP, Ohnishi S, Kim SW, Kim S, Laurence RG, Soltesz EG, Chen FY, Colson YL, Cohn LH, Bawendi MG, Frangioni JV: Intraoperative identification of esophageal sentinel lymph nodes with near-infrared fluorescence imaging. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 129: 844-850, 2005.
- 17) Shi Y, Yoshihara F, Nakahama H, Ichimaru N, Yazawa K, Sada M, Goto R, Kawano Y, Moriyama T, Takahara S, Okuyama A, Kangawa K: A novel immunosuppressant FTY720 ameliorates proteinuria and alterations of intrarenal adrenomedullin in rats with autoimmune glomerulonephritis. *Regul Pept*, 127: 233-238, 2005.

- 18) Takaki H, Sakuragi S, Nagaya N, Suzuki S, Goto Y, Sato T, Sunagawa K: Postexercise VO(2) "Hump" phenomenon as an indicator for inducible myocardial ischemia in patients with acute anterior myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 111: 67-74, 2005.
- 19) Yamagishi M, Higashikita T, Ishibashi-Ueda H, Sasaki H, Ogino H, Iihara K, Miyamoto S, Nagaya N, Tomoike H, Sakamoto A: Sustained Upregulation of Inflammatory Chemokine and Its Receptor in Aneurysmal and Occlusive Atherosclerotic Disease: Results From Tissue Analysis With cDNA Microarray and Real-Time Reverse Transcriptional Polymerase Chain Reaction Methods. *Circ J*, 69: 1490-1495, 2005.

【総説】

- 1) Nagaya N, Mori H, Murakami S, Kangawa K, Kitamura S: Adrenomedullin: angiogenesis and gene therapy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 288: R1432-1437, 2005.

【著書】

- 1) Nagaya N, Fukuyama N, Tabata Y, Mori H: Potentiation of regenerative therapy by non-viral vector, gelatin hydrogel. *Cardiovascular Regeneration Therapies Using Tissue Engineering Approaches* (Ed by Mori H, Matsuda H), Springer: 17-30, 2005.
- 2) Nagaya N, Nishikimi T, Kangawa K: Therapeutic Potentials of Adrenomedullin for Heart Failure and Pulmonary Hypertension. *Adrenomedullin in Cardiovascular Disease* (Ed by Nishikimi T), Springer: 199-214, 2005.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 太田正穂, 高柳カヨ子, 浅村英樹, 福島弘文, 勝山善彦, 安藤麻子, 三吉由佳里, 佐田正晴: ミニブタの組織適合性抗原(SLA)多型解析. *DNA 多型*, 13: 104-107, 2005.
- 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, 安波道郎, 木村彰方: 第8回HLA-QCワークショップレポート-テーマ別検討(濾紙サンプルについて)-. *日本組織適合性学会誌*, 11(3): 284-289, 2005.
- 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, 安波道郎, 木村彰方: 第8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(3): 282-284, 2005.

- 4) 片岡雅晴, 永谷憲歳, 佐藤徹, 寒川賢治, 小川聡, 北村惣一郎: 肺高血圧症に対する脂肪由来血管前駆細胞を用いた細胞移植療法の開発. Therapeutic Research, 26: 2009-2011, 2005.
- 5) 木村彰方, 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, 安波道郎: 第8回HLAレポート-全体経過-. 日本組織適合性学会誌, 11(3): 255-258, 2005.
- 6) 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, 安波道郎, 木村彰方: 第8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(3): 272-282, 2005.
- 7) 酒巻建夫, 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, 安波道郎, 木村彰方: 第8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(3): 267-272, 2005.
- 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, 安波道郎, 木村彰方: 第8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HLA型表記 -. 日本組織適合性学会誌, 11(3): 291-298, 2005.
- 9) 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, 安波道郎, 木村彰方: 第8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(3): 258-262, 2005.
- 10) 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, 安波道郎, 木村彰方: 第8回HLA-QCワークショップレポート-HLA-class II タイピングの評価 -. 日本組織適合性学会誌, 11(3): 263-267, 2005.
- 11) 安波道郎, 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8回HLA-QCワークショップレポート-テーマ別検討(模擬キメラ) -. 日本組織適合性学会誌, 11(3): 289-291, 2005.

【総説】

- 1) 片岡雅晴, 永谷憲歳, 寒川賢治: アドレノメデュリン. LiSA, 12: 140-145,

2005.

- 2) 岸田晶夫, 藤里俊哉: 再生医療用材料. 再生医療, 4(4): 546-553, 2005.
- 3) 菅理晴, 藤里俊哉, 永谷憲歳, 中谷武嗣: ブタ組織の脱細胞化. 移植, 40(5): 441-444, 2005.
- 4) 中谷武嗣, 永谷憲歳, 富田伸司: 心筋再生. 総合臨床, 54: 91-97, 2005.
- 5) 中谷武嗣, 富田伸司, 永谷憲歳: 重症心不全に対する幹細胞による心筋再生療法の開発, 再生医療, 4(3): 399-403, 2005.
- 6) 永谷憲歳, 大串始, 北村惣一郎: 幹細胞・ES細胞-間葉系幹細胞. 再生医療, 4: 283-288, 2005.
- 7) 永谷憲歳: 遺伝子-細胞ハイブリッド治療, Drug Delivery System, 20: 105-109, 2005.
- 8) 永谷憲歳, 盛英三, 寒川賢治: アドレノメデュリンを用いた心血管再生療法. 循環器病研究の進歩, 26(1): 82-89, 2005.
- 9) 永谷憲歳, 北村惣一郎: 骨髄間葉系幹細胞を用いた心筋血管再生治療. 心臓, 37(12): 1006-1010, 2005.
- 10) 永谷憲歳: 難治性循環器疾患に対するアドレノメデュリンのトランスレーショナルリサーチ. 分子心血管病, 6(5): 503-511, 2005.
- 11) 宮原義典, 永谷憲歳, 盛英三: 心血管疾患における細胞 遺伝子ハイブリッド治療. 循環器専門医, 13(1): 33-39, 2005.
- 12) 宮原義典, 永谷憲歳: 生分解性ゼラチンを用いた遺伝子・ペプチドの徐放化. 遺伝子医学 MOOK, 111-117, 2005.

【著書】

- 1) 永谷憲歳, 寒川賢治: グレリン. 新・心臓病診療プラクティス 6 心不全に挑む・患者を救う, 文光堂: 94-96, 2005.
- 2) 永谷憲歳: BNP と肺高血圧症・肺血栓塞栓症. 新 BNP と日常臨床, 葛本尚慶, 斎藤能彦 編集, 南江堂: 139-152, 2005.
- 3) 村上伸介, 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

ー栄養障害を伴う慢性心不全・慢性閉塞性肺疾患のグレリンによる治療の可能性ー. メタボリックシンドローム 病態の分子生物学, 下村伊一郎, 松澤祐次編, 南山堂: 161-170, 2005.

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) 再生医工学における治癒効果追跡システムの構築
- 2) 機能性幹細胞分離カラムの開発
- 3) In vitro 組織再生用バイオリアクターの開発
- 4) 遺伝導入キャリアーシステムの研究
- 5) 光コヒーレンス断層法および磁気共鳴スペクトル法に関する研究
- 6) 温度イメージング法による神経活動に伴う局所脳温度変化と脳循環の研究
- 7) 有機無機ナノ複合材料の医療への応用に関する研究
- 8) 低侵襲血管内治療デバイスの開発に関する研究
- 9) 生体内組織形成技術の開発に関する研究
- 10) 小口径人工血管の生体血管との力学的適合性の確保に関する研究

(2005年の主な研究成果)

- 幹細胞を特異的に吸着する、生体吸収性血管再建スキャホールドの開発に成功した。
- ナノ構造化遺伝子キャリアー分子の開発を進め、細胞内で能動的にDNA分子を放出するシステムを構築した。
- 灌流型3次元培養バイオリアクター内で、直接培養細胞の遺伝子発現をマニピュレーとする、in vitro 組織構築システムの開発に成功した。
- 坐骨神経損傷性疼痛マウスの大脳皮質で光コヒーレンス断層法(OCT)計測した結果、体性感覚野及び運動野において光散乱強度の増大が見られた。これは坐骨神経結紮による神経の可塑性がOCTにより計測可能なことを示すと考えられる。
- 岩手医大、阪大との共同研究で、ヒト脳内温度分布を非侵襲的に計測し脳活動を評価するための温度イメージング法開発に向け、磁気共鳴スペクトルの高速高精度解析手法の開発を進めている。

- 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および形態最適化を行った。さらにウサギによるインプラント試験により長期（1年5ヶ月）における有用性を示した。
- 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。当該複合材料にてカテーテルおよび極細光ファイバーを製造した。
- 新規ナノアパタイトコーティンググラフトを製造し、インプラント1ヶ月において内皮肥厚の低減を確認した。同様にナノアパタイトコーティングステンの製造に成功した。
- 自己の体内において人工血管・および弁を作成する技術を開発した。
- 歯周病組織再生材の開発に成功した（日経産業新聞に掲載）。
- Poly(L-lactide-co- ϵ -caprolactone)を用い、エレクトロスピンニング法により作製した小口径人工血管の壁厚を変えコンプライアンスを調節することで、生体血管に近いコンプライアンスを持たせることができた。
- 樹立系細胞を用いてチューブ内腔に抗体を固定化した分離カラムを用いて、細胞表面マーカー特異的に細胞分離できることを見いだした。

（2005年の知的財産申請状況）8件

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) EL-Salmawy A, Kitagawa T, Ko IK, Murakami A, Kimura Y, Yamaoka T, Iwata H: Preparation and properties of Pro Nectin F-coated biodegradable hollow fibers. *J Artif Organs*, 8: 245-251, 2005.
- 2) Fujiwara T, Yamaoka T, Kimura Y, Wynne KJ: Poly(lactide) swelling and melting behavior in supercritical carbon dioxide and post-venting porous material. *Biomacromolecules*, 6: 2370-2373, 2005.
- 3) Furuzono T, Yasuda S, Tanaka J, Kishida A: Unique preparation method of self-assembled spherical particles consisting of hydroxyapatite nanocrystals modified by amino groups. *J. Mater. Sci. Lett*, 40: 2627-2629, 2005.
- 4) Furuzono T, D. Walsh, Yasuda S, Sato K, Tanaka J, Kishida A: Preparation of plated b-tricalcium phosphate containing of hydroxyapatite for use bonded inorganic-organic composites. *J. Mater.Sci.*, 40: 2595-2597, 2005.
- 5) Hashimoto T, Kobori A, Murakami A, Yamaoka T: The destabilization of polyplexes facilitates intranuclear transcription efficiency. *Nucleic Acids Symp Ser*, 49: 365-366, 2005.
- 6) Higuchi M, Yamayoshi A, Kobori A, Yamaoka T, Murakami A: Synthesis and properties of photo-reactive antisense oligonucleotides containing 2'-*O*-psoralen-conjugated adenosine. *Nucleic Acids Symp Ser*, 49: 331-332, 2005.
- 7) Huang H, Nakayama Y, Qin K, Yamamoto K, Ando J, Yamashita J, Itoh H, Kanda K, Yaku H, Okamoto Y, Nemoto Y: Differentiation from embryonic stem cells to vascular wall cells to under in vitro pulsatile flow loadig. *J Artif Organs*, 8: 110-118, 2005.
- 8) Iwase R, Fukui U, Kobori A, Yamaoka T, Murakami A: Synthesis of antisense oligonucleotides containing a photocleavable protecting group on a guanine base and their photoinduced duplex formation. *Nucleic Acids Symp Ser*, 49: 151-152, 2005.
- 9) Kawaguchi AT, Kishida A, Yamaoka T: Static cardiomyoplasty with synthetic elastic net suppresses ventricular dilatation and dysfunction after myocardial infarction in the rat: an acute study. *J Card Surg*, 20(6): S12-16, 2005.
- 10) Kawaguchi AT, Kishida A, Yamaoka T: Statitic cardiomyoplasty with synthetic elastic net suppresses ventricular dilatation and dysfunction after myocardial infarction in the Rat. *J Heart Lung Transplant*, 24: S85, 2005.

- 11) Kitagawa T, Iwase R, Ishihara K, Yamaoka T, Murakami A: Facilitated Disassembly of Polyplexes Composed of Self-Assembling Amphiphilic Polycations Enhances the Gene Transfer Efficacy. *Chem Lett*, 34(11): 1478-1479, 2005.
- 12) Komai Y, Nakano A, Seki J, Niimi H: Cell morphological changes in venous remodeling induced by arteriovenous grafting in rat limb. *Clin Hemorheol Microcirc*, 32: 247-259, 2005.
- 13) Korematsu A, Furuzono T, Yasuda S, Tanaka J, Kishida A: Nano-scaled hydroxyapatite/polymer composite III. Coating of sintered hydroxyapatite particles on poly(4-methacryloyloxyethyl trimellitate anhydride)-grafted silk fibroin fibers. *J Mater Sci Mater Med*, 16: 67-71, 2005.
- 14) Korematsu A, Furuzono T, Kishida A: Synthesis of block copolymers containing chain-controlled aramid and fluoroethylene segments. *Macromol Mater Eng*, 290: 66-71, 2005.
- 15) Matsuda T, Ihara M, Inoguchi H, Kwon I K, Takamizawa K, Kidoaki S: Mechano-active scaffold design of small-diameter artificial graft made of electrospun segmented polyurethane fabrics. *J Biomed Mater Res* 73A: 125-131, 2005.
- 16) Mizoguchi I, Ooe Y, Hoshino S, Shimura M, Kasahara T, Kano S, Ohta T, Takaku F, Nakayama Y, Ishizaka Y: Improved gene expression in resting macrophages using an oligopeptide derived from Vpr of human immunodeficiency virus type-1. *Biochem Biophys Res Commun*, 338: 1499-1506, 2005.
- 17) Nakano A, Komai Y, Seki J, Quintos R, Niimi H: Microvascular hemodynamic response to arteriovenous shunting in rat limb. *Clin Hemorheol Microcirc*, 33: 29-39, 2005.
- 18) Nakano A, Sugii Y, Minamiyama M, Seki J, Niimi H: Velocity profiles of pulsatile blood flow in arterioles with bifurcation and confluence in rat mesentery measured by particle image velocimetry. *JSME Int J Ser C*, 48: 444-452, 2005.
- 19) Nakayama Y, Masuda T, Nagaishi M, Hayashi M, Ohira M, Harada-Shiba M: High performance gene delivery polymeric vector: Nano-structured cationic star polymers (Star vectors). *Curr Drug Deliv*, 2: 53-57, 2005.
- 20) Nakayama Y, Nishi S, Ishibashi-Ueda H, Okamoto Y, Nemoto Y: Development of microporous covered stents: geometrical design of the luminal surface. *Int J Artif*

Organs, 28: 600-608, 2005.

- 21) Niimi H, Nakano A, Komai Y, Seki J: Heterogeneity of capillary flow in the retrograde microcirculation induced in rat limb by arteriovenous shunting. *Microvasc Res*, 70: 23-31, 2005.
- 22) Ohya S, Sonoda H, Nakayama Y, Matsuda T: The potential of poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPAM)-grafted hyaluronan and PNIPAM-grafted gelatin in the control of post-surgical tissue adhesions. *Biomaterials*, 26: 655-659, 2005.
- 23) Sakai O, Nakayama Y, Nemoto Y, Okamoto Y, Watanabe T, Kanda K, Yaku H: Development of sutureless vascular connecting system for easy implantation of small-caliber artificial grafts. *J Artif Organs*, 8: 119-124, 2005.
- 24) Sakamoto T, Mahara A, Iwase R, Yamaoka T, Murakami A: Analytical method for estimation of kinetics of oligonucleotide/RNA hybridization using fluorescence depolarization spectroscopy. *Anal Biochem*, 340: 369-372, 2005.
- 25) Sakamoto T, Mahara A, Kobori A, Yamaoka T, Murakami A: Luminescence anisotropy-based detection of nucleic acids and proteins using long-lifetime Ru(II) complex as a luminescent label. *Nucleic Acids Symp Ser*, 49: 203-204, 2005.
- 26) Sakamoto T, Mahara A, Yamagata K, Iwase R, Yamaoka T, Murakami A: Evaluation of dynamic feature of Escherichia coli 16S ribosomal RNA in homogeneous physiological solution. *Biophys J*, 89: 4122-4128, 2005.
- 27) Seiyama A, Seki J, Iwamoto M, Yanagida T: Paramagnetic artifact and safety criteria for human brain mapping. *Dyn Med*, 4: 5, 2005.
- 28) Umeda M, Harada-Shiba M, Uchida K, Nakayama Y: Photo-control of the polyplexes formation between DNA and photo-cation generatable water-soluble polymers. *Curr Drug Deliv*, 2: 207-214, 2005.

【著書】

- 1) Hashimoto T, Yamaoka T: Polymeric Gene Carriers. *Non-viral Gene Therapy* (Ed by Taira K, Kataoka K, Niidome T), Springer-Verlag: 35-50, 2005.
- 2) Ishibashi-Ueda H, Nakayama Y: Biotube technology for a novel tissue-engineered blood vessels *Cardiovascular Regeneration Therapies Using Tissue Engineering Approaches*. (Eds by Mori H, Matsuda H), Springer: 95-104, 2005.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 精山明敏, 関淳二, 田邊宏樹, 佐瀬一郎, 高槻玲, 江田英雄, 宮内哲, 柳田敏雄: NIRS を用いた fMRI 信号のシミュレーション. 脈管学, 45: 69-74, 2005.

【総説】

- 1) 岡田正弘, 古菌勉, 臨床工学技士のためのバイオテリアル バイオマテリアルとしての条件と医療用デバイス. Clinical Engineering, 16(9): 959-966, 2005.
- 2) 岡田正弘, 古菌勉, 臨床工学技士のためのバイオテリアル バイオマテリアルの安全性の確保とその評価方法. Clinical Engineering, 16(11): 1176-1183, 2005.
- 3) 精山明敏, 関淳二: 脳活動計測に向けた非接触反射型時間分解イメージング装置の開発. 日本レーザ医学会誌, 26: 222-228, 2005.
- 4) 古菌勉, 岸田晶夫, 再生医療: ナノアパタイト. バイオインダストリー, 22(5): 54-59, 2005.
- 5) 古菌勉, 岡田正弘, 生体接着性と抗菌性を発現する新規なカテーテル複合材料. マテリアルインテグレーション, 18(6): 46-49, 2005.
- 6) 山岡哲二: バイオエンジニアリング. 日本機械学会誌, 108(1041): 609-610, 2005.

【著書】

- 1) 岡田正弘, 古菌勉, ナノ組織化経皮デバイス. ソフトナノテクノロジー - バイオマテリアル革命 -, 田中 順三, 下村 政嗣編著, シーエムシー出版: 43-52, 2005.
- 2) 中山泰秀: 血管内治療デバイス (カテーテルとステント) の開発. 人体にやさしい医療材料, 中嶋英雄編, クバプロ: 180-190, 2005.
- 3) 古菌勉: 焼成アパタイト/ポリマー複合体, 図解高分子新素材のすべて, 國武豊喜監修, 工業調査会: 156-159, 2005.
- 4) 古菌勉: 新しい生体/人工臓器インターフェイスとしてのナノ無機・有機複合材料, 許 俊鋭ら編著: 人工臓器・再生医療の最先端 先端医療シリーズ 37, 先端医療技術研究所: 296-300, 2005.

- 5) 山岡哲二:合成遺伝子キャリアー, 図解高分子新素材のすべて, 國武豊喜監修, 工業調査会: 80-83, 2005.
- 6) 山岡哲二, 組織再生用材料の細胞接着化. 表面・界面工学大系, 下巻(応用編): 214-216, 2005.

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ます。これらの技術は最新の医療において最適な治療方針を決定するのに役立つだけでなく、脳および心筋の虚血性疾患を始めとする種々の疾患の分子レベルでの病態を観察することを可能にし、創薬や再生医療などの新規治療法の開発に貢献することが期待されます。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、これまでに培った工学的な撮像技術、解析手法、私たち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、また国際研究ネットワークを基に、国内外の企業とも連携を深めていきたいと考えます。

具体的内容：

A) モレキュラーイメージングの推進

分子（モレキュラー）イメージングとは、医療を目的とした、エビデンスに基づく、細胞や生体分子に着眼した生体イメージングの手法のことです。欧米ではポストゲノムの中核ととらえられており、PET、MRI、SPECT、X線CTなどの画像診断装置と、トレーサ（リガンド・ナノ粒子・ペプチドなど）を組み合わせた総合診断システムがベースとなっています。

私たちは、特に物理工学的な開発研究に基づく撮像技術と解析手法の開発に関する成果を有し、一方限りなく臨床に近い動物実験モデルを構築する技術開発を行い、さらにトレーサの合成法と自動化システムの開発に成功しています。ユニークな研究チーム構成によって、すでに創薬や再生医療などの新規治療法の前臨床および臨床評価研究を行っています。循環器病疾患はもとより、ガン、変性疾患の早期診断と、標的を特定することにより、適切な治療戦略の構築に貢献したいと考えています。

B) 脳梗塞のイメージング

脳梗塞のイメージングに期待されることは、脳梗塞組織障害の程度と可逆性の判定、急性期出血性転化の予測の客観的評価に基づく治療戦略構築、および治療効果の評価が挙げられます。私たちは、脳梗塞急性期の病態を客観的に診断できる脳酸素代謝量を PET で簡便かつ迅速に診断するシステムを構築する一方、MRI でも PET と同程度の精度で診断する手法の開発を行っています。従来は2時間程度を要した PET 脳血流量・酸素代謝量測定を6分間で検査できるシステムを始め、多くのユニークな撮像・解析手法を開発しています。

また、脳梗塞の治療薬の開発は主にラットなどのげっ歯類を中心とする基礎実験に基づいて行われてきましたが、臨床治験においてはほとんどの薬剤の有効性は認

められませんでしたが。これは、ラットとヒトとの種差と病態の違いが原因のひとつと考えられており、最近では、よりヒトに近い大動物を使った前臨床研究の必要性が訴えられています。私たちは、カニクイザルを用いた実験において、限られた少数の動物個体で、上記の迅速 PET 脳血流量・酸素代謝量測定法を応用することにより、新しい治療法開発の支援を目指しています。こうして動物からヒトにわたって共通の客観的評価系を用いることにより得られた結果は、ヒトでの有用性・妥当性を正しく推測することを可能とし、ヒトへの応用に直結すると期待されます。

C) 心筋梗塞のイメージング

^{15}O -標識水、 ^{15}O -標識酸素ガス、 ^{15}O -標識一酸化炭素を使った PET 検査によって、心筋組織血流量と心筋梗塞の広がり、組織酸素代謝量と酸素摂取率などを正確に評価できる独自の手法の開発を行い、臨床検査および実験動物基礎研究に応用しています。冠動脈造影などでは観察できない程度の微小血管の変化（微小循環障害）を観察できるだけでなく、血管新生や組織の再生治療の効果判定などの客観的な評価に応用しています。インスリンクランプ下に行う ^{18}F -FDG PET 検査とほぼ同様の診断精度を有することが示され、この方法の妥当性が確認できた一方、検査時間の大幅な短縮、また体の動きを許す撮像法すなわち体を固定しなくてもいい検査システムの開発に基づき、被験者に与える負担の軽減を計っています。

D) 小動物の高解像度イメージング

新規治療法の前臨床研究において、ラットやマウスなどの小動物を対象とした研究は不可欠です。遺伝子操作動物などを使う評価研究においては、動物個体を傷つけることなく、あるいは限りなく非侵襲的に、動物個体を生かしたまま、その生理機能、病態生理、および分子機能を繰り返し観察するシステムが必要とされています。私たちはピンホールカメラの原理を応用し、100 ミクロンの空間解像度で分子イメージングを可能にする独自のシステム開発を行っています。従来は解像度と感度の不均一性がこの方式の限界とされてきましたが、撮像軌道が数学的な完全性を満たすよう私たち独自の方式を設計し、独自の立体画像再構成プログラムの開発に成功したことにより、従来の問題は克服できることを確認しています。現在このシステムは、マウスやラットの分子イメージングに基づく新規治療法の評価に応用しています。

(2005年の主な研究成果)

1) 酸素分子の脳内動態、酸素供給と需要に寄与する因子の同定

脳虚血時における酸素分子の挙動に対する生理モデルの構築に関して、組織中の酸素分圧は、脳虚血時に最もクリティカルとなる生理的指標であるが、酸素の受動的な拡散、すなわち酸素摂取率だけでなく、ヘモグロビン量や血液 pH などの血液組成に関わり、同時に酸素分子の積極的な輸送過程が関与することが示唆された。これらを定量的に分析する数理モデルの構築と PET を使った画像化に成功した。この成果は、脳虚血部位に積極的に酸素を供給する分子メカニズムの可視化が可能に

なったことを意味し、今後は有効な治療法の開発や、特に近年話題に取り上げられる Neuroglobin の役割の解明に貢献することが期待された。血行再建は脳虚血性疾患の最終的な治療法であるが、同時に組織酸素分圧の低下を抑制するような別の治療法が存在し得ることを意味し、従来よりも一歩踏み込んだ病態の理解と、それに基づく治療戦略の構築が可能になったと言える。

2) 超迅速な PET 脳酸素代謝量の画像診断法の開発と臨床応用

上記のような酸素の需要と供給のバランスを画像化する診断検査法の検査時間の短縮化、かつ簡便化に成功した。これには 0-15 を標識した酸素分子の血中および脳組織中の動態を正確に数理モデルで記述できたことが背景であり、前回投与の放射性薬剤の補正が可能になった。従来から広く平衡法と呼ばれる方法が一般的であり、典型的には 1 時間半以上の長い検査時間が必要であったが、当該研究によって、まず 30 分以内で実施できる方法を、ついで約 6 分間のスキャン時間、検査全体で 10 分間程度で実施できるような方法を開発し、実用化に成功した。国立循環器病センターの倫理委員会の承認の基に、まず 50 名の健常者を対象に実施して正常値のデータベースを構築した。本検査法は、現在薬事承認されている装置を利用して実施が可能で、50 名を超える脳梗塞患者に臨床利用できた。脳梗塞発症の 2 日後の患者において、まだ広く酸素代謝量が正常領域に保たれている症例を経験し、組織残存故に積極的な血行再建治療の余地があることが示唆された。今後は厳密な臨床試験の計画の基に本検査法の有効性について評価する必要があると考えられた。

0-15 を使った脳虚血性疾患の重症度診断には、専用のサイクロトロンと放射性ガス合成装置が不可欠である。従来の大型のサイクロトロンを利用する場合には、核反応ターゲットだけでなくサイクロトロン本体から発生する中性子の遮蔽が不可欠であり、一般には厚いコンクリート壁に囲われた建物が必要であった。一方 0-15 専用のサイクロトロンであれば約 3MeV 程度の低いエネルギーの重陽子加速で十分な放射エネルギーが得られる。しかし中性子の発生は大型サイクロトロンとほぼ同程度存在し、小型システム化の障害になっていた。これに対して当該研究では、サイクロトロン本体における中性子の発生を大きく抑制する方法を考案し、原子核物理実験および小型サイクロトロンにおいてこの効果を確認した。約 100 μ m 程度の金あるいはタンタルをサイクロトロン内部に装着することで、中性子の発生が大きく軽減できる。結果として、既存の施設を大きく改造する必要のない小型 0-15 製造装置が開発できる。また、一連の 0-15 標識ガスを短時間かつ効率的に合成するシステムの開発に成功し、将来小型サイクロトロンの開発の際には有効になると期待された。

3) SPECT を使った脳虚血重症度の臨床画像診断法の開発と標準化

SPECT は PET と同様に、放射性薬剤を体内に投与し、その可視化体内動態を数理解析することで生体の機能が画像として診断できるもう一つの検査法である。PET と異なり核種の寿命が長く施設を超えた薬剤の提供が可能であり、かつ PET よりも広く普及している利点がある反面、得られる画像の定量性が保障されておらず、従って PET のような厳密な病態生理の評価には限界があるとされてきた。当該研究で

は、まず従来困難とされた二つの物理的要因（吸収と散乱）を正確に補正する方法を開発し、プログラムの実用化に成功した。複数の施設に設置される機種においてこの妥当性と、施設を超えた再現性を評価し、今後は新規治療法の評価基準になりえることが示唆された。

4) 虚血性疾患の分子イメージング評価法の開発

PET では¹¹C 以外にも¹¹C や¹⁸F などの核種を使って分子プローブを合成することが可能であり、当該研究では第 1 表のようなプローブの標識を行った。脳神経細胞の残存を可視化するだけでなく、ドーパミンやセロトニン神経受容体イメージングに基づく脳内ネットワークの画像評価が可能になった。これにより治療法の最適化、特に患者の意欲などに関係する指標を介した病態評価が可能になった。また、近年次世代の脳梗塞治療薬として期待されている Poly-ADP Ribose 阻害剤の¹¹C 標識合成にも成功し、治療薬のターゲットを直接イメージング評価することに成功した。当治療薬の最適な治療薬投与のタイミングなどの評価に貢献することが期待される。

従来よりも約 1000 倍高い比放射能の¹⁸F 標識フッ素分子 (F_2) を生成する新しい合成法とプロトタイプ装置の試作に成功した。比放射能の高い¹⁸F 標識フッ化メチルとフッ素の混合ガスをアーク放電させ、電子ボンドを置換させる手法であり、神経受容体イメージングを可能にする指標である $1\text{Ci}/\mu\text{mol}$ を超えた生成が可能であることが確認できた。今後多くの¹⁸F 標識薬剤の合成が飛躍的に簡略化される。生理活性ペプチドおよび疾患関連タンパクの¹⁸F 標識化の基盤技術が整備され、今後あたらしい分子イメージングの手法が提供できたことになる。一方¹⁸F 標識 F_2 を基に、血管再生治療において期待される $\alpha_v\beta_3$ の発現のイメージング剤として期待される¹⁸F 標識 cycloRGD の合成に成功した。本合成法によって、種々のペプチドにおけるフェニルアラニン基をよく標識できることを確認した。

新規治療薬の開発において小動物を用いた実験は不可欠である。本研究では、動物を生かしたまま、かつ限りなく無侵襲に分子レベルの病態をイメージング評価するための基盤技術の開発に成功した。SPECT 製剤を使い、ピンホールカメラの原理を応用することで $100\mu\text{m}$ 程度の空間解像度のイメージングを行った。従来は視野周辺で解像度が歪み、画像の定量評価が困難であったが、これを完全に解決する新しい手法の構築に成功した。視野全体に均一な骨画像が得られ、またマウスの脳梗塞部位の血流量低下も定量的に評価できることを確認した。再生医療を初めとする新規治療法の開発に貢献している。

5) 臨床に近い実験動物モデルの構築と新規治療法のプレ臨床評価システムの構築

画期的な治療法を安全に臨床評価するに先立って PET, MRI, SPECT を使ってプレ臨床評価するための限りなく臨床に近い脳虚血、心疾患の病態モデルを作製した。脳虚血モデルは、従来から行われてきたような眼窩摘出を伴わずに、カテーテル監視下で内頸動脈の任意の部位に自家血血栓を導入する手技を確立し、任意の重症度、範囲の脳梗塞を発生させる手技が確立できた。眼窩摘出法ではなし得なかった皮質

領域の広範囲な梗塞モデルを作製することができ、骨髄単核球を利用した再生医療などのプレ臨床評価に貢献できるようになった。当該事業で開発した迅速な PET 撮像法によって、発症直後から不可逆的障害に至るまでの数時間の間の神経細胞の壊死が評価された。

両側の内頸および外頸動脈の完全および不完全閉塞を併用することで、半球単位で酸素摂取率の上昇する病態モデルの作製に成功した。行動評価と画像診断とを併用しつつ病態と治療法の評価を行う新しい体系が構築できた。

脳梗塞発症の重要な要因の一つである心筋梗塞において、遠隔領域の循環代謝の変化の有無を観察できるシステム構築を目的とし、ラット・マウスなどの齧歯類よりもヒトに近いとされるブタ（家畜ブタ）を用いた、急性期～慢性期心筋梗塞モデルの作製法に着手し、成功した。従来、ブタは不整脈が頻発し、特に主血管に障害を与えると直ちに突然死に至ることが知られている。不整脈の発生を防ぐ目的で、まず末梢の血管を結紮し、その後に主血管を閉塞させる手技が有効であることを突き止め、実用化に成功した。これによりほぼ 90%の生存率で、心筋全体の 30%程度の大きさの心筋梗塞モデルを再現性よく作製できることを確認した。すでに筋芽細胞のシート移植などの再生医療評価に貢献した。また梗塞生成に伴い、遠隔領域の心機能が低下し、これが血管反応性や代謝が脂肪酸優位からブドウ糖代謝優位に変化することも確認した。また微小な線維化組織が出現し、これが PET における組織灌流分画指標で観察できることも確認した。

ドーパミンの代謝、前シナプス再吸収受容体、後シナプス受容体の機能を定量的に評価する画像撮像システムを構築し、カニクイザルを用いた MPTP パーキンソン病モデルにおける胎性幹細胞（ES 細胞）移植再生医療の評価に貢献した。両側性のパーキンソンモデルにおいて、当該研究で開発した立体的位置同定器具を用いて、両側性に移植術を実施した。その後、神経再生に相関してドーパミン代謝が回復することを確認し、今後臨床評価を実施する際の評価指針として有効利用できることを確認した。この研究は、PET、行動評価、免疫組織など多面的な観察により ES 細胞移植によるパーキンソン病治療の有効性を世界で初めて霊長類動物で立証し臨床的意義の高い成果と評価された。また一方、片側性のパーキンソン病モデルにおいては、事前に HGF にて前処置している群において、ドーパミン代謝およびドーパミン前シナプス受容体機能の低下が軽減していること、また後シナプス受容体機能は患側で高揚していることを観察した。これら複数の指標を経時的に観察することで新規治療法の客観的評価が可能になることが示唆された。

6) PET・SPECT 診断における工学的技術開発

検査中の被験者の体動を正確にモニターし、かつ補正するシステムの開発に成功した。30 ミリ秒の時間解像度、10 ミクロンの精度で補正ができることを確認し、脳 PET 検査において 1 mm 以下の精度で補正できるような実用的なプロトタイプシステムの開発に成功した。体を固定しない検査システムは被験者に優しいだけでなく、診断精度の向上に貢献することが確認できた。また、心筋 PET 検査を初めとする体

幹部の体動補正も行うための体動モニター・マーカ装置を試作し、体動補正アルゴリズムの開発を行った。PET の体軸方向の視野が小さい場合にはほぼ問題なく実施できるが、ただし心筋の胸部体内での相対的な動きは補正が困難であり、今後はさらに改良が必要であることが確認できた。一連のプログラムは並列化処理し、PC クラスタコンピュータを導入し計算の高速化に成功した。

PET や SPECT などの核医学的イメージング診断においては、機能画像の定量化を行う際に血液中の放射能濃度を計測する必要がある。放射能の減衰などを補正し、収集データを自動管理するための新規機器、および機能画像計算の際に発生する多種多様な画像情報データを一括管理するシステム、放射性薬剤合成を自動管理し検査に同期させて投与制御する装置、などの工学的機器を独自に開発し、一部を民間企業に技術移転した。

7) 血管アテローム病変の画像化技術の開発

自然発症動物モデル (WHHL ウサギ) に 18F-FDG を投与し、大動脈血管プラークにおける集積がマクロファージ総数によく相関していることを確認した。これを基に不安定プラークを検出できる可能性が示唆された。不安定プラークの診断法を支援する基盤技術として、X線 CT, MRI, PET 画像を融合解析診断するプログラム群が望まれており、PET 体動補正に加えて MRI 体動補正、さらにこれらの画像を全自動で正確に重ね合わせる統合解析を行うプロトタイプシステムを開発した。

8) MRI を用いた機能画像診断法の開発

MRI は PET や SPECT よりも広く普及している装置であり、汎用的な診断法の開発と標準化が強く望まれている。脳血流量などは定量評価が可能とはされるものの、実際には値に再現性がなく、また施設をこえた評価も困難との指摘がなされてきた。この原因が、MRI 信号の非線形性に大きく起因していることを突き止め、補正アルゴリズムの開発とプログラム化を行った。まず MRI を用いた脳血流量の測定において、Gd 造影剤濃度と信号強度との非線形性の補正理論を構築し、またトレーサの遅延時間の補正、データサンプリングに基づく誤差に対する補正法を構築し、定量検査を実現した。この補正を行うことで、慢性期脳梗塞の症例でしばしば認められた PET 脳血流量画像との解離が改善する症例を多数経験した。また、サンプリング時間、トレーサの遅延も大きな誤差要因であり、この状況下で安定して脳血流量の定性画像を提示する解析プログラムの構築に成功した。

酸素代謝量および酸素摂取率が画像評価できる装置は PET のみであるとされてきた。これらの診断指標を MRI で行うための基盤理論の妥当性を実験的に評価した。酸素摂取率の定量のために、T2*と T2 を同時かつ定量的に撮像する必要があるが、これを同時に撮像するシーケンスプログラムの開発を行った。毛細血管レベルでの酸化・還元ヘモグロビンの量を定性的に評価することが可能になったと考えられ、将来は健常者における酸素代謝量に関する情報が MRI でも観察できる可能性が示唆された。

MRI を使った脳内神経線維ネットワークを可視化する基盤技術の整備を行った。拡散強調画像の撮像において、空間解像度を一桁上昇させる撮像法を確立するために、傾斜磁場を 50~80 方向変化させ、個々のデータの歪みを保証する手法を整備した。脳内の線維連絡を定量的に表現するための理論整備を行い、fMRI による機能局在ネットワークとの関係を解析するプログラムを整備した。これにより、脳梗塞発症後の機能回復と脳内機能との関係を明らかにすることが可能になった。現在脳腫瘍患者における組織除去部位の同定に有用できるか否かを検討するに至っている。

(2005年の知的財産申請状況) 6件

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Kudomi N, Hayashi T, Teramoto N, Watabe H, Kawachi N, Ohta Y, Kim KM, Iida H: Rapid quantitative measurement of CMRO₂ and CBF by dual administration of ¹⁵O-labeled oxygen and water during a single PET scan—a validation study and error analysis in anesthetized monkeys. *J Cereb Blood Flow Metab*, 25(9):1209-1224, 2005.
- 2) Ogawa M, Watabe H, Teramoto N, Miyake Y, Hayashi T, Iida H, Murata T, Magata Y: Understanding of cerebral energy metabolism by dynamic living brain slice imaging system with [¹⁸F] FDG. *Neurosci Res*, 52: 357-361, 2005.
- 3) Suzuki A, Tashiro M, Kimura Y, Mochizuki H, Ishii K, Watabe H, Yanai K, Ishiwata K, Ishii K: Use of reference tissue models for quantification of histamine H1 receptors in human brain by using positron emission tomography and [¹¹C]doxepin. *Ann Nucl Med*, 19 (6): 425-433, 2005.
- 4) Shidahara M, Watabe H, Kim KM, Kato T, Kawatsu S, Kato R, Yoshimura K, Iida H, Ito K: Development of a practical image-based scatter correction method for brain perfusion SPECT: comparison with the TEW method. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 32 (10): 1193-1198, 2005.
- 5) Takagi Y, Takahashi J, Saiki H, Morizane A, Hayashi T, Kishi Y, Fukuda H, Okamoto Y, Koyanagi M, Ideguchi M, Hayashi H, Imazato T, Kawasaki H, Suemori H, Omachi S, Iida H, Itoh N, Nakatsuji N, Sasai Y, Hashimoto N: Dopaminergic neurons generated from monkey embryonic stem cells function in a Parkinson primate model. *J Clin Invest*, 115:102-109, 2005.
- 6) Watabe H, Jino H, Kawachi N, Teramoto N, Hayashi T, Ohta Y, Iida H: Parametric imaging of myocardial blood flow with ¹⁵O-water and PET using the basis function method. *J Nucl Med*, 46:1219-1224, 2005.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 猪股亨, 飯田秀博, 久富信之, 藤原守, 三浦岩: PET 用 ¹⁵O 製造のための小型サイクロトロン開発計画. *原子核研究*, 49: 89-94, 2005.
- 2) 銭谷勉, 渡部浩司, 工藤博幸, 飯田秀博: 完全データを利用したピンホール SPECT. *Med Imag Tech*, 23: 9-16, 2005.
- 3) 林拓也, 大西隆, 石田康, 宇川義一, 飯田秀博: 経頭蓋磁気刺激効果の PET

による研究. 神経内科, 62: 5-10, 2005.

【総説】

- 1) 飯田秀博: 脳画像の新たな展開 基礎研究と開発 新世代 PET の開発. 最新医学: 60: 944-951, 2005.

【著書】

- 1) 市原隆, 飯田秀博: 3D PET の理論と実践 (B B, WT D, eds), 東京メディカルシステムズ: 2005.

先進治療機器開発室

(研究活動の概要)

先進治療機器開発室では、分子の自己組織化に立脚したボトムアップ型のナノテクノロジーを用いることで、循環器病疾患における再生医療やドラッグデリバリーシステムのためのバイオマテリアルの開発を行っています。

具体的には以下のテーマの研究を行っています。

- 1) 生分解性ポリマーの自己組織化に基づくマイクロポーラスメンブレンの作製および、これをマトリックスとして用いることによる血管および心筋組織の再生に関する研究
- 2) マイクロポーラスメンブレンが示すマイクロパターンとの接触による細胞の形態制御およびこれに基づく骨髄由来間葉系幹細胞の分化誘導に関する研究
- 3) 両親媒性ポリマーの作製および両親媒性ポリマーの自己組織化により形成されるナノ粒子のドラッグキャリアーとしての応用展開に関する研究

(2005年の主な研究成果)

- 生分解性ポリマーであるポリε-カプロラクトンを用いたハニカム状マイクロポーラスメンブレンを作製し、さらにこのフィルムの延伸配向を行うことでフィルムの細孔が一軸延伸されたパターン化フィルムを作製することに成功した。
- 一軸延伸したマイクロポーラスメンブレン上で骨髄由来間葉系幹細胞を培養することで、間葉系幹細胞が一方向に配列した状態を得ることに成功した。
- ポリアセチレンを骨格とし親水性側鎖として糖鎖を疎水性側鎖として長鎖アルキル基を有する両親媒性高分子を作製し、これが水中でナノ会合体を形成することを明らかとした。さらにこのナノ会合体が血管内皮細胞に取り込まれることを明らかとし、ドラッグキャリアーとしての可能性を見出した。

先進診断機器開発室

(研究活動の概要)

研究所 先進医工学センター 先進診断機器開発室では、診断のための先進的な機器開発という目的を達成するため、学会やシンポジウムなどを通じて診断法や放射線機器開発の最新情報を分析して効率的に研究、開発にあたっています。近年の傾向としては、生体内のたんぱくや遺伝子などの分子的な活動を可視化し、診断、治療、創薬に役立てる試みが注目されています。生化学、薬学、物理化学などの異分野の技術を集大成するこの方法論は、分子イメージングとして定着しつつあり、これからの医療にかかせない技術となってくと考えられています。先進診断機器開発室ではこの分子イメージングを臨床の場で実現させていくために、主にMRIとPETを応用して、ハードウェアに限らずソフトウェアや診断の方法論含めてを具現化すべく、応用機器開発に取り組んでいます。PETはわずかな放射線標識薬剤をトレースできる高い検出能を持っていますが、原理的な低い空間分解能と解剖学的情報の欠如が診断における大きな欠点となっています。一方MRIは高い空間分解能と軟部組織分解能を持ち、PETの情報とMRIの有機的な融合情報は高い診断付加価値を持つことが予想されています。さらにMRIにおいては、脳白質組織や心筋に代表される繊維性細胞のトラクトグラフィ、fMRIにおけるBOLD効果、微小鉄剤や塩化マンガン、Gd製剤などの薬剤使用など、単独での分子イメージングも展望が開けてきています。また小動物による基礎的定量的検討から霊長類による安全性評価、健常人ボランティアから病態評価にいたるまでを同一の機種、方法で評価を可能にする方法論を構築中で、トランスレーショナルリサーチへの貢献が期待できます。放射線医学部をはじめとして、センター内の他部署との連携を構築し、広く他の研究機関、企業とも共同研究を行っており、臨床的意義の高いものを優先的にテーマとして取り上げています。

具体的には以下のテーマの研究を行っています。

- 1) MRIを用いた分子イメージングに関する研究
- 2) MRIとPETの情報融合に関する研究
- 3) 拡散テンソル画像、fMRIを応用した研究
- 4) 心臓のバイアビリティなど機能画像に関する研究
- 5) MRにおける物理パラメータの定量化、および灌流などの生理情報との相関に関する研究

(2005年の主な研究成果)

- ステレオ赤外線カメラにより、非検体につけた反射体の情報を3次元的に処理し、PETスキャナー、MRIスキャナーに対する非検体の相対的位置情報を計算し、

さらに相互の画像を重ね合わせる技術を開発した。この技術の精度、再現性を検証するために、食道模擬ファントム、ミニブタにおいて、点線源 (MRI 日本茶、PET F_2 溶液) により位置情報誤差を測定した。再現性は MRI 分解能に比べて不十分であったが、初期のフィジビリティとしては十分なものであり、精度をあげる研究を継続している。本方法は高価な一体型 MR-PET スキャナーの開発を必要とせず、既存の PET 装置と MRI 装置に付加的に設置可能であるため、経済的効果が高く、簡便である。

- 臨床用として開発された MRI 装置において、小動物 (ラット) の撮像を行うコイル、シーケンス、固定治具類を開発し、空間解像度 $160 \mu m$ を達成した。さらに T_1 強調像、 T_2 強調像、MR アンギオ、拡散強調像、灌流像の撮像に成功し、脳出血モデルや梗塞モデル、カイニン酸による海馬損傷モデルなどの病態評価に使用可能であることを検証した。本手法により、小動物から大動物までを同じ方法論で病態評価が可能になりシームレスな研究が可能となる。ラットにおける有効性検証の後、ヒトへの適用前に大動物における評価は今後の研究において必須と考えられ、本技術がこうした問題点の解決に貢献できると考えられる。
- シングルショット EPI 法の撮像法を最適化し、高角度分解能 (15-55 方向)、高空間分解能 (2-3mm) を達成し、拡散テンソルイメージングに応用した。さらにこのテンソル情報から脳神経の走行を解析した。これによりサルとヒトの線条体における結合度の差を示した。グリオーマや AVM などの病態においては、神経走行が正常側とは違った走行となることが予想され、フィンガータップ fMRI や言語賦活 fMRI と組み合わせて、手術計画に応用するための研究プロジェクトを計画した。さらにこの技術を犬の心筋に応用し、筋繊維トラクトグラフィに成功した。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Kershaw J, Nakamura K, Wakai A, Sato H, Takei N, Kanno I: Further investigations of hyperpolarized ^{129}Xe rat head spectra. Proc Intl Soc Magn Reson Med, 13: 1831, 2005.

- 2) Nakamura K, Wakai A, Kershaw J, Wright D, Kondoh Y, Toyoshima H, Sato H, Takei N, Tsukamoto T, Kanno I: Hyperpolarized ^{129}Xe spectra from human head after modulating cerebral blood flow. Proc Intl Soc Magn Reson Med, 13: 1145, 2005.

研究評価室

(研究活動の概要)

研究評価室は、先進医工学センターに新設の省令室として 2005 年 3 月 1 日より活動を開始した。構成員は室長 1 人のみである。研究成果としては、省令室としての管理業務に関連する分野と、人工臓器部との共同研究に関連する分野に大別される。主任研究者を務める以下の 3 つの研究課題を中心として研究活動を推進した。

- 1) 循環器病研究委託費 17 公-6「循環器系先進医療機器の評価体系構築に関する研究」: 先進医療機器がそのライフステージ全体において適正に評価される仕組みを整備することで、研究開発の効率化と円滑な製品化・臨床応用の推進に資することを目的とした多角的な研究。
- 2) 文部科研基盤 A2「次世代型循環補助装置と遺伝子治療の連携による新しい心疾患治療戦略に関する総合的研究」: 心不全急性期の生命維持のための次世代型経皮心肺補助(PCPS)装置の開発、高 QOL 長期使用のための補助人工心臓(VAD)システムの抜本的改良、心移植ドナー不足に対応するための人工循環と再生医療的手法の併用による新しい治療戦略の確立、を目的とした総合的研究。
- 3) 文部科研萌芽「体内埋め込み型及び皮膚貫通型医療機器の局所感染防御のための新規被覆材の開発」: 埋込型人工心臓システムのドライライン皮膚貫通部からの経皮感染の防止を目的とした、新規組織親和性素材を用いた皮膚貫通デバイスの開発研究。

(2005年の主な研究成果)

- 1) 当研究所の動物管理部門および人工臓器研究開発部門で、GLP 準拠のための SOP 整備、再現性・追跡性確保のためのシステム構築を進めた。今後施設全体として GLP 準拠の組織・体制構築について整備を進める必要があることを明らかにした。
- 2) 長期耐久性・抗血栓性に優れた革新的な次世代型 PCPS システムを開発した。また、新規ヘパリンコーティングによる VAD システムの改抗血栓性向上、キャリアバック方式の携帯型駆動装置(12kg)の製品化および重量 3kg 以下の装着型駆動装置の試験開発を行った。さらに、補助循環と遺伝子治療または細胞移植の合同治療による心機能回復効果を慢性動物実験により明らかにした。
- 3) 組織親和性セグメント化ポリウレタンからなる三次元網状構造を有する多孔体材料を開発し、さらにかかる材料を用いた新規皮膚貫通デバイスを開発した。動物実験で、消毒なしで 2 年間以上の皮膚貫通ラインの維持を達成した。

(2005年の知的財産申請状況) 4 件

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Shirakawa Y, Sawa Y, Takewa Y, Tatsumi E, Kaneda Y, Taenaka Y, Matsuda H: Gene transfection with human hepatocyte growth factor complementary DNA plasmids attenuates cardiac remodeling after acute myocardial infarction in goat hearts implanted with ventricular assist devices. J Thorac Cardiovasc Surg, 130: 624-632, 2005.
- 2) Tatsumi E, Taenaka Y, Katagiri N, Mizuno T, Ota K, Sato M, Tanaka H, Sakai K, Matsuda T: Recent progress in the development and chronic animal testing of the National Cardiovascular Center heparinless ECMO system. 2005 Summer Bioengineering Conference, III-7, 2005

【著書】

- 1) Takewa Y, Shirakawa Y, Taenaka Y, Tatsumi E, Sawa Y, Matsuda H, Kitamura S, Takano H: Gene therapy for angiogenesis under a ventricular assist system. Cardiovascular Regeneration Therapies Using Tissue Engineering Approaches (Ed by Mori H, Matsuda H), Springer: 157-172, 2005.

研究業績 (和文)

【原著】

- 1) 雨宮真一郎, 小暮宗史, 福長一義, 福井康裕, 本間章彦, 上村匡敬, 巽 英介, 妙中義之, 北村惣一郎: 人工臓器の埋め込みシミュレーション技術の開発. 生体医工学, 43(特別号): 519, 2005.
- 2) 太田 圭, 巽 英介, 片桐伸将, 水野敏秀, 築谷朋典, 本間章彦, 武輪能明, 妙中義之, 高野久輝, 北村惣一郎, 松田智昌, 酒井一成, 田中秀典, 佐藤正喜: 小児 ECMO 用小型人工肺 Platinum Cube NCVC 2000 の開発. 生体医工学, 43(特別号): 517, 2005.
- 3) 太田 圭, 巽 英介, 片桐伸将, 水野敏秀, 築谷朋典, 本間章彦, 武輪能明, 妙中義之, 北村惣一郎, 松田智昌, 酒井一成, 田中秀典, 佐藤正喜: ヘパリンコーティング人工肺 Platinum Cube NCVC シリーズ開発の現状-Platinum Cube NCVC 2000 の慢性動物実験による検討-. 膜型肺, 28: 48-50, 2005.
- 4) 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: 中空糸膜充填体モデルを用いた数値流体解析手法による酸素・炭酸ガス移動量推定の検討. 膜型肺, 28: 19-24, 2005.
- 5) 山本隆彦, 越地耕二, 塚原金二, 巽 英介, 妙中義之, 高野久輝, 柴 建次: 体内埋込型人工心臓駆動用体外結合型経皮エネルギー伝送システム-経皮トランスのコア接合面のずれとギャップによる結合異常検出. 生体医工学, 43:

261-267, 2005.

【総説】

- 1) 巽 英介: 人工肺. 人工臓器, 34: 152-155, 2005.

【著書】

- 1) 西中知博, 妙中義之, 巽 英介, 北村惣一郎: 国立循環器病センター型空気圧駆動式補助人工心臓の最近の改良点と今後の展望. 先端医療シリーズ 37 人工臓器・再生医療の最先端, 先端医療技術研究所: 69-73, 2005.

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	雑誌名
4 th International conference on heat transfer, fluid mechanics and thermodynamics	4 th International conference on heat transfer, fluid mechanics and thermodynamics
A)	
Acta Cardiol	Acta cardiologica
Acta Crystallograph Sect F Struct Biol Cryst Commun	Acta crystallographica. Section F, Structural biology and crystallization communications
Acta Physiol Scand	Acta physiologica Scandinavica
AJNR Am J Neuroradiol	AJNR. American journal of neuroradiology
Am J Cardiol	The American journal of cardiology
Am J Hypertens	American journal of hypertension : journal of the American Society of Hypertension
Am J Med	The American journal of medicine
Am J Obstet Gynecol	American journal of obstetrics and gynecology
Am J Perinatol	American journal of perinatology
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology
Am J Physiol Heart Circ Physiol	American journal of physiology. Heart and circulatory physiology
Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol	American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology
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
Anal Biochem	Analytical biochemistry
Anal Sci	Analytical sciences : the international journal of the Japan Society for Analytical Chemistry
Anesth Analg	Anesthesia and analgesia

掲載雑誌略名一覧表

略名	雑誌名
Ann Hum Genet	Annals of human genetics
Ann Nucl Med	Annals of nuclear medicine
Ann Thorac Cardiovasc Surg	Annals of thoracic and cardiovascular surgery : official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia
Ann Thorac Surg	The Annals of thoracic surgery
Ann. Rep. Iwate Med. Univ. Lib. Arts and Sci	Ann. Rep. Iwate Med. Univ. Lib. Arts and Sci
Artif Organs	Artificial organs
ASAIO J	ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)
Asian Cardiovasc Thorac Ann	Asian cardiovascular & thoracic annals
Atherosclerosis	Atherosclerosis
B)	
Biochem Biophys Res Commun	Biochemical and biophysical research communications
Biochem Pharmacol	Biochemical pharmacology
Biochim Biophys Acta	Biochimica et biophysica acta
Biol Pharm Bull	Biological & pharmaceutical bulletin
Biomacromolecules	Biomacromolecules
Biomaterials	Biomaterials
Biophys J	Biophysical journal
Biopolymers	Biopolymers
BMC Physiol	BMC physiology
Br J Haematol	British journal of haematology
Br J Pharmacol	British journal of pharmacology

掲載雑誌略名一覧表

略名	雑誌名
Brain Res	Brain research
Brain Res Cogn Brain Res	Brain research. Cognitive brain research
Bull Health Sci Hirosaki	Bulletin of Health Sciences Hirosaki
C)	
Cardiol Young	Cardiology in the young
Cardiovasc Drugs Ther	Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy
Cardiovasc Res	Cardiovascular research
Catheter Cardiovasc Interv	Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions
Cell Death Differ	Cell death and differentiation
Cerebrovasc Dis	Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)
Chem Lett	Chemistry letters.
Chest	Chest
Circ J	Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society
Circ Res	Circulation research
Circulation	Circulation
Clin Exp Nephrol	Clinical and experimental nephrology
Clin Exp Pharmacol Physiol	Clinical and experimental pharmacology & physiology
Clin Hemorheol Microcirc	Clinical hemorheology and microcirculation
Clin Nephrol	Clinical nephrology
Clin Neurophysiol	Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology

掲載雑誌略名一覧表

略名	雑誌名
Clin Nucl Med	Clinical nuclear medicine
Congenital Cardiology Today	Congenital Cardiology Today
Crit Care	Critical care (London, England)
Crit Care Med	Critical care medicine
Curr Drug Deliv	Current drug delivery
Curr Opin Hematol	Current opinion in hematology
Curr Pharm Des	Current pharmaceutical design
D)	
Diabet Med	Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association
Diabetes	Diabetes
Diabetes Care	Diabetes care
Diabetes Res Clin Pract	Diabetes research and clinical practice
Domest Anim Endocrinol	Domestic animal endocrinology
Drug Metab Pharmacokinet	Drug metabolism and pharmacokinetics
Dyn Med	Dynamic medicine : DM
E)	
Eat Weight Disord	Eating and weight disorders : EWD
Echocardiography	Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)
EJVES Extra	EJVES extra
EMBO J	The EMBO journal
Endocr J	Endocrine journal
Endocrinology	Endocrinology

掲載雑誌略名一覧表

略名	雑誌名
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 Cardiothorac Surg	European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery
Eur J Clin Invest	European journal of clinical investigation
Eur J Endocrinol	European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies
Eur J Nucl Med Mol Imaging	European journal of nuclear medicine and molecular imaging
Eur J Pharmacol	European journal of pharmacology
Eur J Vasc Endovasc Surg	European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery
Exp Cell Res	Experimental cell research
FEBS Lett	FEBS letters
F)	
Fetal Diagn Ther	Fetal diagnosis and therapy
Future cardiology	Future cardiology
G)	
Gen Comp Endocrinol	General and comparative endocrinology
H)	
Heart	Heart (British Cardiac Society)
Heart Rhythm	Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society
Hepatogastroenterology	Hepato-gastroenterology

掲載雑誌略名一覧表

略名	雑誌名
Horm Res	Hormone research
Hypertens Res	Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension
Hypertens Res	Hypertension research
Hypertension	Hypertension
I)	
Int Heart J	International heart journal
Int J Artif Organs	The International journal of artificial organs
Int J Cardiol	International journal of cardiology
Intern Med	Internal medicine (Tokyo, Japan)
J)	
J Am Chem Soc	Journal of the American Chemical Society
J Am Coll Cardiol	Journal of the American College of Cardiology
J Anal Bio-Sci	Journal of Analytical Bio-Science
J Appl Phys	Journal of applied physics
J Appl Physiol	Journal of applied physiology
J Artif Organs	Journal of artificial organs : the official journal of the Japanese Society for Artificial Organs
J Biol Chem	The Journal of biological chemistry
J Biomed Mater Res	Journal of biomedical materials research
J Bone Miner Res	Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research
J Card Surg	Journal of cardiac surgery

掲載雑誌略名一覧表

略名	雑誌名
J Cardiovasc Pharmacol	Journal of cardiovascular pharmacology
J Cardiovasc Surg (Torino)	The Journal of cardiovascular surgery
J Cereb Blood Flow Metab	Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism
J Clin Endocrinol Metab	The Journal of clinical endocrinology and metabolism
J Clin Invest	The Journal of clinical investigation
J Clin Pharm Ther	Journal of clinical pharmacy and therapeutics
J Echocardiogr	Journal of echocardiography
J Electrocardiol	Journal of electrocardiology
J Electron Microsc (Tokyo)	Journal of electron microscopy
J Epidemiol	Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association
J Exp Med	The Journal of experimental medicine
J Heart Lung Transplant	The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation
J Heart Lung Transplant	The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation
J Hepatol	Journal of hepatology
J Hum Hypertens	Journal of human hypertension
J Hypertens	Journal of hypertension
J Interv Card Electrophysiol	Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing
J Mater Sci	Journal of materials science
J Mater Sci Lett	Journal of materials science letters
J Mater Sci Mater Med	Journal of materials science. Materials in medicine

掲載雑誌略名一覧表

略名	雑誌名
J Mol Cell Cardiol	Journal of molecular and cellular cardiology
J Neuroendocrinol	Journal of neuroendocrinology
J Neurol Neurosurg Psychiatry	Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry
J Neurol Sci	Journal of the neurological sciences
J Nucl Med	Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine
J Obstet Gynaecol Res	The journal of obstetrics and gynaecology research
J Occup Health	Journal of occupational health
J Pediatr Surg	Journal of pediatric surgery
J Pharmacol Sci	Journal of pharmacological sciences
J Physiol	The Journal of physiology
J Stroke Cerebrovasc Dis	Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association
J Thorac Cardiovasc Surg	The Journal of thoracic and cardiovascular surgery
J Thromb Haemost	Journal of thrombosis and haemostasis : JTH
J Ultrasound Med	Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine
J Vasc Surg	Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter
J Vet Med Sci	The Journal of veterinary medical science / the Japanese Society of Veterinary Science
Jpn J Appl Phys	Japanese journal of applied physics
Jpn J Physiol	The Japanese journal of physiology
Jpn J Thorac Cardiovasc Surg	The Japanese journal of thoracic and cardiovascular surgery : official publication of the Japanese Association for Thoracic Surgery = Nihon Kyōbu Geka Gakkai zasshi

掲載雑誌略名一覧表

略名	雑誌名
JSME Int J Ser C	JSME international journal. Series C, Mechanical systems, machine elements and manufacturing.
K)	
Kidney Int	Kidney international
Kobe J Med Sci	The Kobe journal of medical sciences
L)	
Life Sci	Life sciences
M)	
Macromol Mater Eng	Macromolecular materials and engineering
Med Phys	Medical physics
Metabolism	Metabolism: clinical and experimental
Microvasc Res	Microvascular research
Mol Cell Biochem	Molecular and cellular biochemistry
Mol Cell Biol	Molecular and cellular biology
Mol Genet Metab	Molecular genetics and metabolism
Mol Imaging	Molecular imaging : official journal of the Society for Molecular Imaging
N)	
Nat Clin Pract Cardiovasc Med	Nature clinical practice. Cardiovascular medicine
Nephrol Dial Transplant	Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association
Nephrology (Carlton)	Nephrology (Carlton, Vic.)

掲載雑誌略名一覧表

略名	雑誌名
Neurol Med Chir (Tokyo)	Neurologia medico-chirurgica
Neurology	Neurology
Neuropsychopharmacology	Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology
Neuroradiology	Neuroradiology
Neurosci Lett	Neuroscience letters
Neurosci Res	Neuroscience research
Neurosurgery	Neurosurgery
Nippon Koshu Eisei Zasshi	[Nippon kōshū eisei zasshi] Japanese journal of public health
Nucleic Acids Symp Ser	Nucleic acids symposium series
O)	
Opt Eng	Optical engineering
P)	
Pediatr Cardiol	Pediatric cardiology
Pediatr Int	Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society
Pediatr Res	Pediatric research
Peptides	Peptides
Pharmacogenet Genomics	Pharmacogenetics and genomics
Pharmacol Rev	Pharmacological reviews
Physiol Rev	Physiological reviews
Phytother Res	Phytotherapy research : PTR
Prev Med	Preventive medicine

掲載雑誌略名一覧表

略名	雑誌名
Proc 2005 Summer Bioeng Conf	Proceedings 2005 Summer Bioengineering Conference
Proc Intl Soc Magn Reson Med	Proceedings of International Society of Magnetic Resonance in Medicine
Proceedings of the 1st Internatinal Conference on Complex Medical Engineering 2005	Proceedings of the 1st Internatinal Conference on Complex Medical Engineering 2005
Protein Expr Purif	Protein expression and purification
Psychoneuroendocrinology	Psychoneuroendocrinology
R)	
Regul Pept	Regulatory peptides
Respir Med	Respiratory medicine
S)	
Scand J Gastroenterol	Scandinavian journal of gastroenterology
SPIE	Proceedings of SPIE
Stem Cells	Stem cells
Stroke	Stroke; a journal of cerebral circulation
Structure	Structure (London, England : 1993)
T)	
Thromb Res	Thrombosis research
Transgenic Res	Transgenic research
W)	
World J Gastroenterol	World journal of gastroenterology : WJG

掲載雑誌略名一覧表

略名	雑誌名
X) Xenotransplantation	Xenotransplantation