

# 目 次

## 序

## 病 院

内科心臓血管部門 (心臓血管内科A：不整脈) .....	1
(心臓血管内科B、C：肺血管疾患・慢性心不全) .....	9
(CCU、緊急病棟、心臓血管内科E：虚血性心疾患・血管) .....	24
(心臓血管内科D：虚血性心疾患) .....	29
(心臓リハビリテーション) .....	33
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) .....	35
(脳血管内科B・SCU) .....	44
内科高血圧腎臓部門 .....	49
内科動脈硬化・代謝部門 .....	55
外科心臓血管部門 .....	60
外科脳血管部門 .....	70
臓器移植部門 .....	76
麻 酔 科 .....	80
小 児 科 .....	83
周 産 期 科 .....	86
放射線診療部 .....	89
予防検診部 .....	98
検 査 部 門 .....	104
病 理 部 門 .....	111
薬 剤 部 .....	115
看 護 部 .....	117
臨床研究開発部 .....	121

## 研究所

病 因 部	124
生 化 学 部	131
心臓生理部	139
脈管生理部	146
循環分子生理部	151
疫 学 部	153
薬 理 部	155
循環器形態部	158
バイオサイエンス部	162
共通実験室	167
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	173
人工臓器部	181
再生医療部	183
生体工学部	189
放射線医学部	194
先進治療機器開発室	202
先進診断機器開発室	204
研究評価室	207

---

業績年報掲載基準	210
掲載雑誌略名一覧表	211
知的財産権（特許）申請状況一覧表	220
知的財産権（特許）登録状況一覧表	223

## 序

国立循環器病センター業績年報第 27 号をお届けいたします。この業績集は、2006 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 30 有余年の間、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、従来の研究組織の枠を超えた産学官よりなる横断的な研究体制の下に、日本発の医療技術及び医療機器の開発と実用化に向けた取り組みが行われています。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、当センターにおいても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おいては、研究成果を臨床応用するトランスレーショナルリサーチに主眼をおいた研究が行われています。また、現在再生医療の基盤となる実験設備として、清潔な環境下でヒト幹細胞の培養、保管などを行うことができるセルプロセッシングセンターの整備を進めております。

当センターの研究活動は着実に成果を上げています。知的財産権出願件数は、昨年 12 月末現在で 323 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 4 月には「グレリンの発見および構造解明と治療応用に関する研究」で文部科学大臣表彰（科学技術賞）を受賞しました。本賞の受賞により内閣府、文部科学省が主催する科学技術分野における受賞は 4 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。

2008 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

### (心臓血管内科 A : 不整脈)

#### (研究活動の概要)

心 A (不整脈) グループでは、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、心室頻拍、QT延長症候群、Brugada 症候群、WPW 症候群等において種々の研究報告を行ってきた。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、心房細動や Torsade de Pointes、心室頻拍等の難治性不整脈や心室性不整脈に移行している。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ー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、ペースメーカー機能のみを有する CRT-P、ならびに除細動機能と両室ペースメーカー機能を有する CRT-D による慢性心不全症例の管理が臨床上の重要な課題となっている。私どもは日本における中心的施設として数多くの不整脈、心不全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。今後は心不全グループと協力して難治性心不全・不整脈の治療・管理をさらに積極的に取り組む予定である。

#### (2006年の主な研究成果)

- 今年度はカテーテルアブレーションを 180 例に施行し、ペースメーカーを徐脈の 220 例に、心筋梗塞や心筋症等の器質的心疾患に伴う致死性不整脈の 128 例に ICD を、低心機能の 44 例に CRT-P、CT-D を植込んだ。
- 国際共同研究において、なぜ Brugada 症候群がアジア人に多いかを遺伝子多型解析に基づいて解明した。
- 不整脈源性右室心筋症の発生部位、アブレーション至適部位、通電方法を明らかにした
- 房室結節回帰性頻拍の遅伝導路の電気生理学的性質、付着部位、伝導特性等を明らかにした。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Aiba T, Shimizu W, Hidaka I, Uemura K, Noda T, Zheng C, kamiya A, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K: Cellular basis for trigger and maintenance of ventricular fibrillation in the Brugada syndrome model High-resolution optical mapping study. *J Am Coll Cardiol*, 47: 2074-2085, 2006.
- 2) Bezzina CR, Shimizu W, Yang P, Koopmann TT, Tanck MWT, Miyamoto Y, Kamakura S, Roden DM, Wilde AAM: Common sodium channel promoter haplotype in Asian subjects underlies variability in cardiac conduction. *Circulation*, 113: 338-344, 2006.
- 3) Kandori A, Miyashita T, Ogata K, Shimizu W, Yokokawa M, Kamakura S, Miyatake K, Tsukada K, Yamada S, Watanabe S, Yamaguchi I: Magnetocardiography study on ventricular depolarization-current pattern in patients with Brugada syndrome and complete right-bundle branch blocks. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1359-1367, 2006.
- 4) Kandori A, Miyashita T, Ogata K, Shimizu W, Yokokawa M, Kamakura S, Miyatake K, Tsukada K, Yamada S, Watanabe S, Yamaguchi I: Electrical space-time abnormalities of ventricular depolarization in patients with Brugada syndrome and patients with complete right-bundle branch blocks studied by magnetocardiography. *Pacing Clin Electrophysiol*, 29: 15-20, 2006.
- 5) Kitamura S, Satomi K, Kurita T, Shimizu W, Suyama K, Aihara N, Niwaya K, Kobayashi J, Kamakura S: Long-term follow-up of transvenous defibrillation leads -High incidence of fracture in coaxial polyurethane lead-. *Circ J*, 70: 273-277, 2006.
- 6) Kurita T, Mitamura H, Aizawa Y, Nitta T, Aonuma K, Tsuboi N, Chinushi M, Kobayashi Y, Soejima K, Satomi K, Furushima H, Ohe T, Ogawa S, Kodama I, Ohtsu H, Yamazaki T (Nippon ICD Plus Pharmacologic Option Necessity (NIPPON) Investigators): Japanese randomized trial for investigation of a combined therapy of amiodarone and implantable cardioverter defibrillator in patients with ventricular tachycardia and fibrillation. -The Nippon ICD Plus Pharmacologic Option Necessity (NIPPON) Study Design-. *Circ J*, 70: 316-320, 2006.
- 7) Nagai T, Suyama K, Shimizu W, Noda T, Satomi K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Pilsicainide-induced verapamil sensitive idiopathic left ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*, 29: 549-552, 2006.
- 8) Ogata K, Kandori A, Miyashita T, Tsukada K, Nakatani S, Shimizu W, Kanzaki H, Miyatake K, Yamada S, Watanabe S, Yamaguchi I: Visualization of three-dimensional cardiac electrical excitation using standard heart model and anterior and posterior

magnetocardiogram. *Int J Cardiovasc Imaging*, 22: 581-593, 2006.

- 9) Ohashi J, Yasuda S, Miyazaki S, Shimizu W, Morii I, Kurita T, Kawamura A, Kamakura S, Nonogi H: Prevention of life-threatening ventricular tachyarrhythmia by a novel and pure class-III agent, nifekalant hydrochloride. *J Cardiovasc Pharmacol*, 48: 274-279, 2006.
- 10) Otomo K, Okamura H, Noda T, Satomi K, Shimizu W, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Unique electrophysiologic characteristics of atrioventricular nodal reentrant tachycardia with different ventriculoatrial block patterns: Effects of slow pathway ablation and insights into the location of the reentrant circuit. *Heart Rhythm*, 3: 544-554, 2006.
- 11) Otomo K, Okamura H, Noda T, Satomi K, Shimizu W, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Site-specific influence of transversal conduction across crista terminalis on recognition of isthmus block. *Pacing Clin Electrophysiol*, 29: 589-599, 2006.
- 12) Otomo K, Okamura H, Noda T, Satomi K, Shimizu W, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: "Left-variant" atypical atrioventricular nodal reentrant tachycardia: Electrophysiological characteristics and effect of slow pathway ablation within coronary sinus. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 17: 1177-1183, 2006.
- 13) Sai K, Itoda M, Saito Y, Kurose K, Katori N, Kaniwa N, Komamura K, Kotake T, Morishita H, Tomoike H, Kamakura S, Kitakaze M, Tamura T, Yamamoto N, Kunitoh H, Yamada Y, Ohe Y, Shimada Y, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Kamatani N, Ozawa S and Sawada J: Genetic variations and Haplotype Structures of the ABCB1 Gene in a Japanese Population: An Expanded Haplotype Block Covering the Distal Promoter Region, and Associated Ethnic Differences. *Ann Hum Genet*, 70: 605-622, 2006.
- 14) Satomi K, Kurita T, Suyama K, Noda T, Okamura H, Otomo K, Shimizu W, Aihara N, Kamakura S: Catheter ablation of stable and unstable ventricular tachycardias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 17: 469-476, 2006.
- 15) Satomi K, Kurita T, Takatsuki S, Yokoyama Y, Chinushi M, Tsuboi N, Nitta T, Shoda M, Mitamura H: Amiodarone therapy in patients implanted with cardioverter-defibrillator for life-threatening ventricular arrhythmias. *Circ j*, 70: 977-984, 2006.
- 16) Shimizu W: Does an overlap syndrome really exist between Brugada syndrome and

progressive cardiac conduction defect (Lenegre syndrome)?. J Cardiovasc Electrophysiol, 17: 276-278, 2006.

- 17) Soyama A, Saito Y, Kubo T, Miyajima A, Ohno Y, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Ozawa S, Sawada J: Sequence-based Analysis of the CYP2D6\*36-CYP2D6\*10 tandem-type arrangement, a major CYP2D6\*10 haplotype in the Japanese population. Drug Metab Pharmacokinet, 21: 208-216, 2006.
- 18) Soyama A, Saito Y, Ohno Y, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Ozawa S, Sawada J: Diverse structures of chimeric CYP-REP7/6-containing CYP2D6 and a novel defective CYP2D6 haplotype harboring single-type \*36 and CYP-REP7/6 in Japanese. Drug Metab Pharmacokinet, 21: 395-405, 2006.
- 19) Tan HL, Bardai A, Shimizu W, Moss AJ, Schulze-Bahr E, Noda T, Wilde AAM: Genotype-specific onset of arrhythmias in congenital long-QT syndrome: Possible therapy implications. Circulation, 114: 2096-2103, 2006.
- 20) Yamashita T, Ogawa S, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Ohe T, Okumura K, Ohtsu H, Kato T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Kodama I, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sugi K, Nakaya H, Hirai M, Hirayama A, Fukatani M, Mitamura H, Yamazaki T, Watanabe E: Randomized study of angiotensin II type 1 receptor blocker vs dihydropyridine calcium antagonist for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertension — the J-RHYTHM II study design for the investigation of upstream therapy for atrial fibrillation —. Circ J, 70: 1318-1321, 2006.
- 21) Yokokawa M, Takaki H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, kamakura S, Shimizu W: Spatial distribution of repolarization and depolarization abnormalities evaluated by body surface potential mapping in patients with brugada syndrome. Pacing Clin Electrophysiol, 29: 1112-1121, 2006.

#### 【著書】

- 1) PAUL J.WANG, HENRY CHEN, HIDEO OKAMURA, AMIN AL-AHMAD, HENRY H. HSIA: Timing Cycles of Implantable Devices. Clinical Cardiac Pacing, Defibrillation, and Resynchronization Therapy, ed. Ellenbogen KA, Elsevier: 969-1004, 2006.

#### 研究業績（和文）

##### 【原著】

- 1) 岡村英夫, 清水渉: アミオダロン内服下の electrical storm に対しソタロールの併用が奏効した1症例. Progress in Medicine, 26: 2031-2033, 2006.

- 2) 鎌倉史郎: 高齢者循環器病の未病対策－無症候性不整脈を中心に－. 日本老年医学会雑誌, 43: 81-83, 2006.
- 3) 鎌倉史郎: 臨床心臓電気生理検査に関するガイドライン. Circulation J, 70(suppl IV): 1391-1476, 2006.
- 4) 栗田隆志, 里見和浩, 北村聡子, 野田崇, 須山和弘, 清水渉, 相原直彦, 鎌倉史郎: 心臓突然死の予防－新たなエビデンスといかに対峙すべきか?. 心電図, 26: 144-152, 2006.
- 5) 清水渉, 相庭武司, 野田崇, 里見和浩, 須山和弘, 栗田隆志, 相原直彦, 鎌倉史郎: イオンチャンネル病とK<sup>+</sup>チャンネル開口薬. 心電図, 26: 20-27, 2006.
- 6) 清水渉: 局所活動電位持続時間の差異と ST-T 波の成因. 心電図, 26: 109-110, 2006.
- 7) 清水渉, 里見和浩, 栗田隆志, 鎌倉史郎, 小久保喜弘, 友池仁暢: QT 延長症候群と Brugada 症候群の性差. 心臓, 38: 549-553, 2006.
- 8) 永井啓行, 里見和浩, 栗田隆志, 佐藤由里子, 北村聡子, 田中耕史, 横川美樹, 須山和弘, 清水渉, 相原直彦, 鎌倉史郎, 庭屋和夫, 小林順二郎: ICD不適切作動に対するアミオダロンの有用性. Progress in Medicine, 26 (suppl 1): 1444-1447, 2006.
- 9) 西崎光弘, 杉薫, 泉田直己, 鎌倉史郎, 相原直彦, 青沼和隆, 新博次, 高木雅彦, 中沢潔, 横山泰寛, 金子睦雄, 須藤二郎, 犀川哲典, 岡本登, 小川聡, 平岡昌和: 本邦における Brugada 症候群に対する心電図自動診断基準. 心電図, 26: 758-767, 2006.

#### 【総説】

- 1) 岡村英夫, 鎌倉史郎: 植込み型徐細動器の有用性. 臨床と研究, 83: 1473-1478, 2006.
- 2) 笠貫宏, 志賀剛, 清水渉, 堀江稔: Roundtable「薬剤性 QT 延長症候群と遺伝子変異. -遺伝子変異から ICH E14 へ-」. 不整脈 News & Views, 22: 6-12, 2006.
- 3) 鎌倉史郎: Brugada 症候群を疑ったときの対応. 日本内科学会雑誌, 95: 320-327, 2006.
- 4) 鎌倉史郎: プライマリー不整脈疾患の診断 Brugada 症候群. Heart View, 10:

- 524-527, 2006.
- 5) 鎌倉史郎: 無症候性 Brugada 症候群のわが国における疫学と治療法. 医学のあゆみ, 217: 647-651, 2006.
  - 6) 鎌倉史郎: 心室性不整脈と突然死. Modern Physician, 26: 799-802, 2006.
  - 7) 鎌倉史郎: 実践 救急医療 第Ⅲ章 初期治療における指針 動悸・不整脈. 日本医師会雑誌, 135(特別号 1): S130-S135, 2006.
  - 8) 栗田隆志: 《意識障害をきたす内科疾患》循環器疾患に伴う意識障害(失神). 内科, 97: 839-845, 2006.
  - 9) 栗田隆志: 植込み型除細動器(ICD) up-to-date. Mebio, 23: 140-152, 2006.
  - 10) 栗田隆志: 静注Ⅲ群薬を使うときー適応と使いかたー. Medical Practice, 23: 847-854, 2006.
  - 11) 栗田隆志: Ⅱ. 植込み型除細動機(ICD)ーICDの適応とわが国の現状ー. Cardiovascular Med-Surg, 8: 301-305, 2006.
  - 12) 栗田隆志: Brugada 心電図をみつけたときのアプローチ. 循環器科, 59: 184-190, 2006.
  - 13) 栗田隆志: 不整脈源性失神に対するICDの適応とガイドライン. Heart View, 10: 1316-1321, 2006.
  - 14) 栗田隆志: 《意識障害をきたす内科疾患》循環器疾患に伴う意識障害(失神). 内科, 97: 839-845, 2006.
  - 15) 栗田隆志: Ⅱ. 植込み型除細動器(ICD)ーICDの適応とわが国の現状ー. Cardiovascular Med-Surg, 8: 301-305, 2006.
  - 16) 栗田隆志: 致死的心室性不整脈から患者を救う植込み型除細動器. Clinical Engineering, 17: 825-832, 2006.
  - 17) 栗田隆志, 友池仁暢: 心不全患者と植込み型除細動器(ICD). 日本心不全学会 News Letter, 10: 8-10, 2006.
  - 18) 清水渉: QT 延長症候群の管理. 心臓, 38: 409-411, 2006.

- 19) 清水渉: 不整脈の成因と発生機序: QT延長症候群. Heart View, 10: 560-567, 2006.
- 20) 清水渉: イオンチャネル病としての不整脈—遺伝子変異と遺伝子多型. 医学のあゆみ, 217: 631-635, 2006.
- 21) 清水渉: Brugada 症候群 up-to-date. Mebio, 23: 106-115, 2006.
- 22) 清水渉: Brugada 症候群の最新の知見. 循環器専門医, 14: 221-229, 2006.
- 23) 清水渉: イオンチャネル異常と不整脈—QT 延長症候群と Brugada 症候群を中心に—. 日本内科学会雑誌, 95: 2321-2329, 2006.
- 24) 永谷憲歳, 清水渉, 野田崇, 野口輝夫, 土井香, 石田良雄, 鎌倉史郎, 北風政史, 中谷武嗣, 寒川賢治, 盛英三, 友池仁暢, 北村惣一郎: 骨髄細胞移植による心不全治療. 循環器病研究の進歩, 27: 34-40, 2006.
- 25) 野田崇, 清水渉: 不整脈 失神. Modern Physician, 26: 794-798, 2006.
- 26) 野田崇, 鎌倉史郎: QT 延長と Torsade de pointes. 診断と治療, 94: 1751-1758, 2006.
- 27) 野田崇, 清水渉: TOPIC 心臓における電流分布の三次元立体画像. ハートナーシング, 19: 496-499, 2006.
- 28) 野田崇, 鎌倉史郎: 心不全患者におけるICDの適応. 医学のあゆみ, 218: 1222-1226, 2006.
- 29) 山田優子, 鎌倉史郎: 不整脈診断:安静時心電図(洞調律)からの予測. 成人病と生活習慣病, 36: 1286-1293, 2006.

#### 【著書】

- 1) 鎌倉史郎: wide QRS tachycardia の鑑別診断. 新・心臓病診断プラクティス7 心電図で診る・治す, 清水昭彦, 笠貫宏(編), 文光堂: 330-334, 2006.
- 2) 鎌倉史郎: 植込み型除細動器治療の現状と将来. Annual Review 循環器, 矢崎義雄, 山口徹, 高本眞一, 中澤誠(編), 中外医学社: 227-231, 2006.
- 3) 神鳥明彦, 清水渉: 4.2 不整脈. 心磁図の読み方, 塚田啓二(編著), コロナ社: 57-68, 2006.

- 4) 栗田隆志: 心臓電気生理学的検査と植込み型除細動器. 新目で見える循環器病シリーズ3 心臓電気生理検査, 大江透(編), MEDICAL VIEW: 75-83, 2006.
- 5) 清水渉: 負荷心電図からの分類と治療. 新・心臓病診療プラクティス 7 心電図で診る・治す, 清水昭彦, 笠貫宏(編), 文光堂: 364-368, 2006.
- 6) 清水渉: QT 延長症候群 2) 治す. 新・心臓病診療プラクティス 7 心電図で診る・治す, 清水昭彦, 笠貫宏(編), 文光堂: 357-363, 2006.
- 7) 清水渉: 4.不整脈薬物治療に関するガイドライン (2004). 『今日の治療指針』2006年版 付録「診療ガイドライン」. 山口徹(編), 医学書院: 1566-1572, 2006.
- 8) 清水渉, 相庭武司, 野田崇, 里見和浩, 須山和弘, 栗田隆志, 相原直彦, 鎌倉史郎: イオンチャンネル病と K<sup>+</sup>チャンネル開口薬. 循環器薬物治療実践シリーズ V 世界に誇る日本発 K<sup>+</sup>チャンネル開口薬ニコランジル, 倉智嘉久, 相澤義房, 中谷晴昭, 平岡昌和(編), ライフメディコム: 31-43, 2006.
- 9) 清水渉: QT延長症候群. 新目で見える循環器病シリーズ 3 心臓電気生理検査, 大江透(編), MEDICAL VIEW: 172-181, 2006.
- 10) 清水渉: Brugada 症候群の診断と発生機序. 「Brugada 症候群の治療」, 1-6, 2006.
- 11) 田中耕史, 鎌倉史郎: 早期興奮症候群・WPW症候群. 新・心臓病診断プラクティス7 心電図で診る・治す, 清水昭彦, 笠貫宏(編), 文光堂: 208-213, 2006.
- 12) 野田崇, 栗田隆志: 6カテーテルアブレーションによる不整脈治療. エキスパートをめざす循環器診療2不整脈, 121-127, 2006.
- 13) 横川美樹, 鎌倉史郎: 体表面電位図. 新・心臓病診断プラクティス7 心電図で診る・治す, 清水昭彦, 笠貫宏(編), 文光堂: 42-45, 2006.

## 内科心臓血管部門

### (心臓血管内科B、C：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症（PPH）や慢性肺血栓塞栓症/肺高血圧型（CTEPH）、Eisenmenger症候群などの難治性肺高血圧症に対して、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。ただ本年も院内では臨床水準の維持、院外では学会活動、教育講演やシンポジウム発表、執筆活動では総説等の依頼への対応に忙殺され、原著論文の形で研究面での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、肺高血圧症はつい最近まで有効な治療薬がほとんど存在せず、内科的に治療を行うことが困難な疾患であった。しかし最近になって種々の作用機序を持つ治療薬が相次いで開発され、本邦においても臨床応用が開始または予定されている。これらの肺高血圧症治療薬が保険適応となるには、わが国における夫々の薬剤の臨床試験が必要である。国立循環器病センターは日本唯一の肺循環専門スタッフを有し、現在進行中の肺高血圧治療薬の臨床試験は、静注用フローラン0.5mg・1.5mg使用成績調査や、肺動脈性高血圧症患者におけるPDE5阻害剤タダラフィルの国際共同無作為プラセボ対象二重盲検比較第Ⅲ相試験など計11課題に及び、わが国における肺高血圧治療薬に関する臨床試験の中心となっている。

急性肺血栓塞栓症は急性心筋梗塞、大動脈解離とともに三大致死的循環器救急疾患として近年注目を集めている疾患であるが、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临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カテコラミン使用中の症例入院中であり、国内・海外移植後患者は、定期的に検査治療のため入院している。これら難治性心不全患者、特に補助人工心臓装着患者に対して、装着後全例に対して離脱を前提とした $\beta$ 遮断剤・hANP・IGFを用いた先進的な治療に加えて、細胞移植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1200例の検査を行い、未治療の重篤な心疾患を見つけるとともに、1200例のうち約半数に拡張機能障害を見いだすことを認めている。

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 $\alpha$ 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、JACCに掲載された。

共同研究として、研究所循環動態機能部（杉町部長・駒村室長）バイオサイエンス部（森崎部長）及び疫学部（岩井部長）とともに、肥大型心筋症・拡張型心筋症の遺伝子多型の検討、新規カテゴリーの強心薬「貼付剤型強心薬」の開発など、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。**

## （2006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やEndothelin受容体拮抗薬、PDE5阻害薬の適応と投与方法、治療効果の検討などについて精力的に研究を行い国際学会で発表して

いる。また PH の発症原因については、これまで研究所バイオサイエンス部との共同で PPH の原因遺伝子と考えられる BMPR2 遺伝子変異・ALK1 遺伝子の解析を行いその結果を発表できた。現在はさらに症例の蓄積を行い、遺伝子変異と臨床病型との関係に関し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。近年の超音波医学の技術革新にはめざましいものがあるが、当グループは常に積極的に新しい手法を取り入れ研究を続けている。また本年は従来からの薬剤負荷心エコー検査に加えて、より生理的な運動負荷心エコー検査を導入し病態理解のみならず、治療法決定に有益な情報を発信している。さらに、慢性心不全の治療に関しては、ANP や  $\beta$  遮断剤の心保護メカニズムに関する新知見や、心移植の対象となる拡張型心筋症の脂肪酸代謝の変化を見いだした研究、心筋内血流の評価、血管内エコー法を用いた冠血管リモデリングの検討など、幅広い分野においてその成果を発表できた。

一方、心不全の病態についても、ファブリー病患者に対する  $\alpha$  ガラクトシダーゼ補充療法により心肥大・心機能障害を軽減することが明らかになったこと、肥大型心筋症の発症遺伝子として知られながら、健常人でも半数に認められている心筋トロポニン T 遺伝子の一多型が、心肥大傾向をもたらすこと (当センター疫学部・心臓血管内科との共同研究)、抗不整脈薬服用患者において薬剤反応性遺伝子の新規多型の存在とその生理活性への影響を以下の遺伝子に関して明らかにしたこと (CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, UGT1A1, UGT2B4, UGT2B7, SLC22A1, SLC22A2, PXR, AHR) (研究所循環動態機能部・国立医薬品食品衛生研究所との共同研究) などがあげられる。

また、動物実験についても心肥大・心不全の分子メカニズムに関する研究や、心保護のメカニズムに関する研究について他施設との共同研究にて多くの成果を挙げ Circulation などの英文誌に発表している。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。2006 年 11 月の米国心臓病学会 (AHA) の late breaking clinical trials session で日本人としては 3 人目となる大規模研究の発表を行い、Lancet にアクセプトされている。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すすんでおり、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2006年に論文化された。

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

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Asanuma H, Minamino T, Ogai A, Kim J, Asakura M, Komamura K, Sanada S, Fujita M, Hirata A, Wakeno M, Tsukamoto O, Shinozaki Y, Myoishi M, Takashima S, Tomoike H, Kitakaze M: Blockade of histamine H<sub>2</sub> receptors protects the heart against ischemia and reperfusion injury in dogs. *J Mol Cell Cardiol*, 40: 666-674, 2006.
- 2) Chen X, Nakatani S, Hasegawa T, Murao T, Kanzaki H, Miyatake K: Effect of left ventricular systolic pressure on myocardial strain demonstrated by transmural myocardial strain profile. *Echocardiography*, 23: 77-78, 2006.
- 3) Fujita M, Okuda H, Tsukamoto O, Asano Y, Liao Y, Hirata A, Kim J, Miyatsuka T, Takashima S, Minamino T, Tomoike H, Kitakaze M: Blockade of angiotensin II receptors reduces the expression of receptors for advanced glycation end products in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26: e138-e142, 2006.
- 4) Fukumoto K, Kobayashi T, Tachibana K, Kato R, Tanaka K, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Ueno K: Effect of amiodarone on the serum concentration/dose ratio of metoprolol in patients with cardiac arrhythmia. *Drug Metab Pharmacokinet*, 21: 501-505, 2006.
- 5) Hirashiki A, Izawa H, Somura F, Obata K, Kato T, Nishizawa T, Yamada A, Asano H, Ohshima S, Noda A, Iino S, Nagata K, Okumura K, Murohara T, Yokota M: Prognostic value of pacing-induced mechanical alternans in patients with mild-to-moderate idiopathic dilated cardiomyopathy in sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol*, 47: 1382-1389, 2006.
- 6) Hirata A, Minamino T, Asanuma H, Fujita M, Wakeno M, Myoishi M, Tsukamoto O, Okada K, Koyama H, Komamura K, Takashima S, Shinozaki Y, Mori H, Shiraga M, Kitakaze M, Hori M: Erythropoietin enhances neovascularization of ischemic myocardium and improves left ventricular dysfunction after myocardial infarction in dogs. *J Am Coll Cardiol*, 48: 176-184, 2006.
- 7) Ichihara S, Obata K, Yamada Y, Nagata K, Noda A, Ichihara G, Yamada A, Kato T, Izawa H, Murohara T, Yokota M: Attenuation of cardiac dysfunction by a PPAR-alpha agonist is associated with down-regulation of redox-regulated transcription factors. *J Mol Cell Cardiol*, 41: 318-329, 2006.
- 8) Iwahashi N, Nakatani S, Kanzaki H, Hasegawa T, Abe H, Kitakaze M: Acute improvement in myocardial function assessed by myocardial strain and strain rate after aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Am Soc of Echocardiogr*, 19: 1238-1244,

2006.

- 9) Izawa H, Kondo T, Usui A, Yamamoto K, Shintani S, Inden Y, Isobe S, Unno K, Kajiguchi M, Kato T, Noda A, Okumura K, Naoe T, Takamatsu J, Komori K, Ueda Y, Murohara T: Clinical protocol for angiogenesis by intramyocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with severe coronary artery disease. TACT-NAGOYA-HEART. *Circ J*, 70: 1180-1183, 2006.
- 10) Kanzaki H, Nakatani S, Yamada N, Urayama S, Miyatake K, Kitakaze M: Impaired systolic torsion in dilated cardiomyopathy: Reversal of apical rotation at mid-systole characterized with magnetic resonance tagging method. *Basic Res Cardiol*, 101: 465-470, 2006.
- 11) Kato M, Komamura K, Kitakaze M: Tiotropium a novel muscarinic M3 receptor antagonist, improved symptoms of chronic obstructive pulmonary disease complicated by chronic heart failure. *Circ J*, 70: 1658-1660, 2006.
- 12) Kato M, Nakatani S, Ohara T, Kanzaki H, Kitakaze M: Myocardial invasion of cardiac lymphoma assessed with myocardial strain imaging. *J Echocardiogr*, 4: 32-33, 2006.
- 13) Kato M, Nakatani S, Okazaki H, Tagusari O, Kitakaze M: Unusual appearance of mitral annular calcification mimicking intracardiac tumor prompting early surgery. *Cardiology*, 106: 164-166, 2006.
- 14) Kim J, Nakatani S, Hashimura K, Komamura K, Kanzaki H, Asakura M, Asanuma H, Kokubo Y, Tomoike H, Kitakaze M: Abnormal glucose tolerance contributes to the progression of chronic heart failure in patients with dilated cardiomyopathy. *Hypertens Res*, 29: 775-782, 2006.
- 15) Kim J, Ogai A, Nakatani S, Hashimura K, Kanzaki H, Komamura K, Asakura M, Asanuma H, Kitamura S, Tomoike H, Kitakaze M: Impact of blockade of histamine H<sub>2</sub> receptors on chronic heart failure revealed by retrospective and prospective randomized studies. *J Am Coll Cardiol*, 48: 1378-1384, 2006.
- 16) Kinugawa T, Fujita M, Ogino K, Kato M, Osaki S, Igawa O, Shigemasa C, Hisatome I, Kitakaze M: Catabolism of adenine nucleotides favors adenosine production following exercise in patients with chronic heart failure. *J Cardiac Fail*, 12: 720-725, 2006.
- 17) Komamura K, Sasaki T, Hanatani A, Kim J, Hashimura K, Ishida Y, Ohkaru Y, Asayama K, Tanaka T, Ogai A, Nakatani T, Kitamura S, Kangawa K, Miyatake K, Kitakaze M: Heart-type fatty acid binding protein is a novel prognostic marker in

- patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Heart*, 92: 615-618, 2006.
- 18) Kotake T, Takada M, Goto T, Komamura K, Kamakura S, Morishita H: Serum amiodarone and desethylamiodarone concentrations following nasogastric versus oral administration. *J Clin Pharm Ther*, 31: 237-243, 2006.
  - 19) Kotake T, Takeda M, Komamura K, Kamakura S, Miyatake K, Kitakaze M, Morishita H: Heart failure elevates serum levels of cibenzoline in arrhythmic patients. *Circ J*, 70: 588-592, 2006.
  - 20) Kubota D, Ishikawa M, Ishikawa M, Yahata N, Murakami S, Fujishima K, Kitakaze M, Ajito K: Tricyclic pharmacophore-based molecules as novel Integrin  $\alpha v\beta 3$  antagonists. part IV. Preliminary control of  $\alpha v\beta 3$  selectivity by meta-oriented substitution. *Bioorg Med Chem*, 14: 4158-4181, 2006.
  - 21) Lazarevic AM, Nakatani S, Okita Y, Marinkovic J, Takeda Y, Hirooka K, Matsuo H, Kitamura S, Yamagishi M, Miyatake K: Determinants of rapid progression of aortic root dilatation and complications in Marfan syndrome. *Int J Cardiol*, 106: 177-182, 2006.
  - 22) Liao Y, Takashima S, Zhao H, Asano Y, Shintani Y, Minamino T, Kim J, Fujita M, Hori M, Kitakaze M: Control of plasma glucose with alpha-glucosidase inhibitor attenuates oxidative stress and slows the progression of heart failure in mice. *Cardiovasc Res*, 70: 107-116, 2006.
  - 23) Maruo T, Nakatani S, Kanzaki H, Kakuchi H, Yamagishi M, Kitakaze M, Ohe T, Miyatake K: Circadian variation of endothelial function in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 97: 699-702, 2006.
  - 24) Matsuda H, Ogino H, Minatoya K, Sasaki H, Nakanishi N, Kyotani S, Kobayashi J, Yagihara T, Kitamura S: Long-Term Recovery of Exercise Ability After Pulmonary Endarterectomy for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertens. *Ann Thorac Surg*, 82: 1338-1343, 2006.
  - 25) Mizuta E, Furuichi H, Kazuki Y, Miake J, Yano S, Bahrudin U, Yamamoto Y, Igawa O, Shigemasa C, Hidaka K, Morisaki T, Kurata Y, Ninomiya H, Kitakaze M, Shirayoshi Y, Oshimura M, Hisatome I: Delayed Onset of Beating and Decreased Expression of T-type  $Ca^{2+}$  Channel in Mouse ES Cell-Derived Cardiocytes Carrying Human Chromosome 21. *Biochem Biophys Res Commun*, 351: 126-132, 2006.
  - 26) Nagata K, Obata K, Xu J, Ichihara S, Noda A, Kimata H, Kato T, Izawa H, Murohara

- T, Yokota M: Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates cardiac hypertrophy and failure in low-aldosterone hypertensive rats. *Hypertension*, 47: 656-664, 2006.
- 27) Ogino H, Ando M, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Nakanishi N, Kyotani S, Imanaka H, Kitamura S: Japanese Single-Center Experience of Surgery for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Ann Thorac Surg*, 82: 630-636, 2006.
- 28) Okazaki H, Minamino T, Tsukamoto O, Kim J, Okada K, Myoishi M, Wakeno M, Takashima S, Mochizuki N, Kitakaze M: Angiotensin II type 1 receptor blocker prevents atrial structural remodeling in rats with hypertension induced by chronic nitric oxide inhibition. *Hypertens Res*, 29: 277-284, 2006.
- 29) Saeki M, Saito Y, Jinno H, Sai K, Ozawa S, Kurose K, Kaniwa N, Komamura K, Kotake T, Morishita H, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Shirao K, Tamura T, Yamamoto N, Kunitoh H, Hamaguchi T, Yoshida T, Kubota K, Ohtsu A, Muto M, Minami H, Saijo N, Kamatani N, Sawada J: Haplotype Structures of the *UGT1A* Gene Complex in a Japanese Population. *Pharmacogenomics J*, 6: 63-75, 2006.
- 30) Sai K, Itoda M, Saito Y, Kurose K, Katori N, Kaniwa N, Komamura K, Kotake T, Morishita H, Tomoike H, Kamakura S, Kitakaze M, Tamura T, Yamamoto N, Kunitoh H, Yamada Y, Ohe Y, Shimada Y, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Kamatani N, Ozawa S, Sawada J: Genetic variations and haplotype structures of the *ABCB1* gene in a Japanese population: an expanded haplotype block covering the distal promoter region, and associated ethnic differences. *Ann Hum Genet*, 70: 605-622, 2006.
- 31) Shintani Y, Takashima S, Asano Y, Kato H, Liao Y, Yamazaki S, Tsukamoto O, Seguchi O, Yamamoto H, Fukushima T, Sugahara K, Kitakaze M, Hori M: Glycosaminoglycan modification of Neuropilin-1 modulates VEGFR2 signaling. *EMBO J*, 25: 3045-3055, 2006.
- 32) Soyama A, Saito Y, Kubo T, Miyajima A, Ohno Y, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Ozawa S, Sawada J: Sequence-based analysis of the *CYP2D6\*36-CYP2D6\*10* tandem-type arrangement, a major *CYP2D6\*10* haplotype in the Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet*, 21: 208-16, 2006.
- 33) Takahama H, Minamino T, Hirata A, Ogai A, Asanuma H, Fujita M, Wakeno M, Tsukamoto O, Okada K, Komamura K, Takashima S, Shinozaki Y, Mori H, Mochizuki N, Kitakaze M: Granulocyte colony-stimulating factor mediates cardioprotection against ischemia/reperfusion injury via phosphatidylinositol-3-kinase/Akt pathway in canine hearts. *Cardiovasc Drugs Ther*, 20: 159-165, 2006.

- 34) Tsukamoto O, Minamino T, Okada K, Shintani Y, Takashima S, Kato H, BS; Liao Y, Okazaki H, Asai M, Hirata A, Fujita M, Asano Y, Yamazaki S, Asanuma H, Hori M, Kitakaze M: Depression of proteasome activities during the progression of cardiac dysfunction in pressure-overloaded heart of mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 340: 1125-1133, 2006.
- 35) Tsukamoto O, Minamino T, Sanada S, Okada K, Hirata A, Fujita M, Shintani Y, Liao Y, Asano Y, Takashima S, Yamasaki S, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M: The antagonism of aldosterone receptor prevents the development of hypertensive heart failure induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis in rats. *Cardiovasc Drugs Ther*, 20: 93-102, 2006.
- 36) Wakeno M, Minamino T, Seguchi O, Okazaki H, Tsukamoto O, Okada K, Hirata A, Fujita M, Asanuma H, Kim J, Komamura K, Takashima S, Mochizuki N, Kitakaze M: Long-term stimulation of adenosine A2b receptors begun after myocardial infarction prevents cardiac remodeling in rats. *Circulation*, 114: 1923-1932, 2006.

#### 研究業績（和文）

##### 【原著】

- 1) 加藤倫子, 井澤英夫, 天野哲也, 室原豊明, 真野暁子, 橋村一彦, 植田初江, 中谷武嗣: 心臓移植後冠動脈病変・拒絶反応に対するシロリムスの予防効果についての経験. *今日の移植*, 19: 173-177, 2006.
- 2) 京谷晋吾, 小野文明, 佐田誠, 田中明美, 中西宣文: エポプロステノールを中心とした多剤併用療法の意義. *Therapeutic Reserch*, 27: 1955-1957, 2006.
- 3) 駒村和雄, 宮本政和, 河合 淳, 足立善昭, 上原 弦, 春田康博: 小動物用超小型心磁計. *生体医工学*, 44: 747-754, 2006.
- 4) 中谷敏: パターン認識によるトラッキング法の理論と展望. *超音波医学*, 33(suppl): S-147, 2006.
- 5) 森口盛雄, 岩澤律夫, 太田裕見, 木曾良信, 森尾玲子, 川岸里香子, 梶本佳孝, 北風政史: 松樹皮抽出物配合茶飲料の血管内皮機能に対する効果とその安全性. *薬理と治療*, 34: 511-528, 2006.

##### 【総説】

- 1) 赤岩靖久, 宮下光太郎, 北風政史: 血管性認知症患者のクリニカルパス. *老年精神医学雑誌*, 17: 1161-1168, 2006.

- 2) 朝倉正紀, 金智隆, 北風政史: 糖尿病と冠動脈動化疾患. カレントセラピー, 24: 71-75, 2006.
- 3) 朝倉正紀, 金智隆, 北風政史: 糖尿病における脂質代謝異常と心血管疾患. 内分泌・糖尿病科, 22: 319-325, 2006.
- 4) 朝倉正紀, 金智隆, 北風政史: 糖尿病患者の心血管異常の管理—ARB/ACEI か $\beta$ 遮断薬か—. Diabetes Frontier, 17: 84-89, 2006.
- 5) 朝倉正紀, 浅沼博司, 北風政史: Ca拮抗薬—心不全の改善—. 日本臨床, 64(増5) 高血圧第3版 上: 536-540, 2006.
- 6) 朝倉正紀, 北風政史: PPAR $\gamma$ アゴニストの pleiotropic effects. 循環器科, 60: 165-168, 2006.
- 7) 朝倉正紀, 北風政史: アルドステロンと心臓. 治療学, 40: 841-844, 2006.
- 8) 朝倉正紀, 北風政史: アンジオテンシンシグナルにおける HB-EGF の役割. 呼吸と循環, 54: 131-135, 2006.
- 9) 朝倉正紀, 北風政史: ゲノムサイエンスによる新しい心不全治療. 医学のあゆみ, 218: 1355-1360, 2006.
- 10) 朝倉正紀, 北風政史: パーキンソン病領域の薬剤の心血管作用. 呼吸と循環, 54: 479-483, 2006.
- 11) 朝倉正紀, 北風政史: ハイリスク糖尿病患者における心血管イベントの抑制. Diabetes & Cardiovascular Disease, 2: 11-19, 2006.
- 12) 朝倉正紀, 北風政史: 急性心不全. 内科, 97: 1122 - 1123, 2006.
- 13) 朝倉正紀, 北風政史: 心筋梗塞の急性期治療. 循環器科, 59: 450 - 456, 2006.
- 14) 朝倉正紀, 北風政史: 心筋疾患 心不全. モダンフィジシャン, 26: 763-767, 2006.
- 15) 朝倉正紀, 北風政史: 心血管障害. 成人病と生活習慣病, 36: 1470 - 1474, 2006.
- 16) 朝倉正紀, 北風政史: 心不全の進展因子としてのレニン—アンジオテンシン

- ーアルドステロン系の役割とレニンーアンジオテンシン系抑制薬. 医学と薬学, 55: 826 - 831, 2006.
- 17) 朝倉正紀, 北風政史: 心不全関連遺伝子の探索と新しい心不全治療薬の開発. 呼吸と循環, 54: S11-S12, 2006.
  - 18) 朝倉正紀, 北風政史: 特発性心筋症における遺伝子発現変化. 医学のあゆみ, 217: 815-818, 2006.
  - 19) 朝倉正紀, 北風政史: 慢性心不全. 内科, 97: 1124 - 1125, 2006.
  - 20) 浅沼博司, 北風政史: 酸化ストレスと虚血再灌流障害. 医学のあゆみ, 218: 83-89, 2006.
  - 21) 安部晴彦, 中谷敏: 心筋症(肥大型心筋症). モダンフィジシャン, 26: 753-758, 2006.
  - 22) 岩瀬正嗣, 菱田仁, 中谷敏, 千葉喜英: 妊娠により肺高血圧が悪化したが, 帝王切開により無事出産が可能であった僧帽弁狭窄症患者. 総合臨床, 55: 361-368, 2006.
  - 23) 大原貴裕, 磯部光章: 感染性心内膜炎. 総合臨床, 55: 1953-1958, 2006.
  - 24) 小野文明, 中西宣文: 1. 肺血栓塞栓症4) 画像診断, 肺血栓塞栓症の診断アルゴリズム. 血栓と循環, 14: 112-115, 2006.
  - 25) 加藤真帆人, 中谷敏: 心房細動で電氣的除細動をする場合, どうしても経食道心エコーが必要か. 心エコー, 7: 398-409, 2006.
  - 26) 神崎秀明, 中谷敏: 心臓再同期療法(CRT)の適応 適応決定には心エコーが不可欠. Cardiovascular Med-Surg, 8: 399-404, 2006.
  - 27) 神崎秀明: 心筋症(拡張型心筋症). モダンフィジシャン, 26: 748-752, 2006.
  - 28) 神崎秀明: 大動脈弁狭窄の評価の実際. 心エコー, 7: 194-201, 2006.
  - 29) 神谷千津子, 中谷敏: 心疾患合併妊娠ー心臓血管内科専門医ー. 周産期医学, 36: 1111-1114, 2006.
  - 30) 北風政史: ACE 阻害薬を心血管疾患に用いるメリットはなにかーACE 阻害薬の臓器保護作用ー. 呼吸と循環, 54: 979-988, 2006.

- 31) 北風政史：アデノシンと循環器疾患—包括的解析手法の応用．痛風と核酸代謝， 30： 256， 2006.
- 32) 京谷晋吾：呼吸器．Vascular Lab, 3(増)： 88-89, 2006.
- 33) 駒村和雄：Molecular biological review of heart failure. 循環器科, 60： 590-594, 2006.
- 34) 駒村和雄：遺伝子研究 遺伝子多型 薬剤反応性遺伝子の多型解析．日本臨床, 64(増 5), 高血圧 最新の研究動向 基礎編： 465-470, 2006.
- 35) 谷口泰代， 中西宣文：血栓塞栓症のすべて， 肺血栓塞栓症-診断．総合臨床, 55： 1823-1827, 2006.
- 36) 内藤博昭， 由谷親夫， 橋本弘行， 内山真一郎， 水野杏一， 栗林幸夫， 椎名毅， 中谷敏， 玉木長良， 福地一樹：不安定プラークの機能画像診断．循環器病研究の進歩, 27： 9-16, 2006.
- 37) 中谷敏， 友池仁暢：大動脈弁下狭窄症の 1 例．The Circulation Frontier, 10： 64-66, 2006.
- 38) 中谷敏：リアルタイム三次元心エコー．医学のあゆみ, 216： 127-132, 2006.
- 39) 中谷敏：塞栓源究明のための検査．脳と神経, 58： 831-836, 2006.
- 40) 中谷敏：心エコー検査．日本臨床, 64： 867-873, 2006.
- 41) 中谷敏：心サルコイドーシスのステロイド治療—すべての症例に投与すべきか， 至適投与量と投与期間はどれほどか．CARDIAC PRACTICE, 17： 71-75, 2006.
- 42) 中谷敏：心臓再同期療法(CRT)の適応決定にはなにを診るか?．Heart View, 10： 125-128, 2006.
- 43) 中谷敏：人工弁患者の管理．内科, 97： 484-487, 2006.
- 44) 中谷敏：閉塞性肥大型心筋症の治療．心臓, 38： 653-654, 2006.
- 45) 中西宣文：循環器疾患の早期発見の最前線，血栓性疾患 慢性肺血栓閉塞症．モダンフィジシャン, 26： 831-836, 2006.

- 46) 中西宣文：難治性呼吸器疾患，病態解明と治療の最前線，原発性肺高血圧症．モダンフィジシャン，26：405-409，2006.
- 47) 中西宣文：肺高血圧症の薬物治療-研究と治療のNew Eraを迎えて，prostacyclin．心臓，38：96-100，2006.
- 48) 中西宣文：肺高血圧症を診る，先天性心疾患に合併する肺高血圧症．Heart View，10：862-865，2006.
- 49) 中野敦，北風政史：ARB．日本臨床，64：910-916，2006.
- 50) 長谷川拓也，中谷敏：左室ストレインの原理と心筋虚血評価．心エコー，7：694-704，2006.
- 51) 藤田雅史，北風政史，後藤守孝，堀正二：耐糖能異常と拡張機能障害．循環器専門医，14：69-73，2006.
- 52) 安村良男，北風政史：慢性心不全における $\beta$ 遮断薬治療-CIBISIVが教えてくれるもの．呼吸と循環，54：385-392，2006.
- 53) 山野哲宏，中谷敏：心臓サルコイドーシスの心エコー図．呼吸と循環，54：933-939，2006.

#### 【著書】

- 1) 朝倉正紀，北風政史：IV章 予防と管理の実際 4)ARB．心不全を予防する，和泉徹，筒井裕之監修，猪又孝元，東條美奈子，眞茅みゆき編，中山書店：200-206，2006.
- 2) 朝倉正紀，北風政史：第2章 レニン・アンジオテンシン系の病態生理 2)心臓．THE ARB - Angiotensin II Receptor Blocker-，堀内正嗣編，メディカルレビュー社：156-161，2006.
- 3) 浅沼博司，北風政史：冠循環と心筋虚血・心筋壊死．心筋梗塞・狭心症を探る，奥村謙編，永井書店：18-23，2006.
- 4) 大原貴裕：その他の弁膜疾患．エキスパートをめざす循環器診療 No. 4 弁膜疾患，心筋・心膜疾患，磯部光章担当編集，井上博・増山理総編集，南江堂：100-112，2006.
- 5) 神崎秀明：心臓カテーテル検査からみた心不全．心不全の診かた・考えかた，

- 北風政史編，医学書院：47-54，2006.
- 6) 北風政史：Value - Doctor' s Comment. ランダム化臨床試験を読み解く，猿田享男監修，植田真一郎編，メディカルトリビューン：143，2006.
  - 7) 中谷敏：62 歳女性 心房細動 胸部X線は正常. 心エコー図の読み方，羽田勝征編，文光堂：204-209. 2006.
  - 8) 中谷敏：冠動脈疾患理解に必要な局所壁運動の基礎知識. 冠動脈疾患プロフェッション 3 冠動脈疾患の非観血的イメージング，山科章編，山口徹シリーズ監修，中山書店：140-147，2006.
  - 9) 中谷敏：感染性心内膜炎が疑われたとき. ベッドサイドで役立つ微生物検査ガイド，河野茂，平潟洋一編著，文光堂：34-40，2006.
  - 10) 中谷敏：心臓外科で用いる重要な検査. 新しい心臓外科看護の知識と実際改訂 2 版，北村惣一郎監修，メディカ出版：7-33，2006.
  - 11) 中谷敏：心不全の画像診断法. エキスパートをめざす循環器診療 1 心不全・ショック，井上博・増山理総編集，南江堂：64-80，2006.
  - 12) 中谷敏：僧帽弁狭窄症. 新 目でみる循環器病シリーズ 12 弁膜症，心膜疾患，心内膜炎，吉田清編，メディカルビュー社：8-19，2006.
  - 13) 中谷敏：大動脈弁逆流. 新・目で見る循環器病シリーズ 2 心エコー図一撮る，診る，読む，赤石誠編，メジカルビュー社：158-161，2006.
  - 14) 中谷敏：大動脈二尖弁. 新・目で見る循環器病シリーズ 2 心エコー図一撮る，診る，読む，赤石誠編，メジカルビュー社：162-164，2006.
  - 15) 中谷敏：大動脈弁輪拡大. 新・目で見る循環器病シリーズ 2 心エコー図一撮る，診る，読む，赤石誠編，メジカルビュー社：165-167，2006.
  - 16) 中谷敏：大動脈弁狭窄 スタチン療法. 臨床心臓病学，松崎益徳，吉川純一編，文光堂：301-303，2006.
  - 17) 中谷敏：大動脈弁狭窄 内科治療. 臨床心臓病学，松崎益徳，吉川純一編，文光堂：293-296，2006.
  - 18) 中谷敏：大動脈弁狭窄. 臨床心臓病学，松崎益徳，吉川純一編，文光堂：281-288，2006.

- 19) 中谷敏：動脈硬化を診る．心エコー 動脈硬化診療マニュアル，斎藤康，山田信博編，南江堂：70-73．2006．
- 20) 中谷敏：大動脈弁狭窄症．循環器疾患最新の治療 2006-2007，山口徹，堀正二編，南江堂：143-148，2006．
- 21) 中西宣文：肺血栓塞栓症．4診断，静脈血栓塞栓症ガイドブック，小林隆夫編，中外医学社：43-55，2006．
- 22) 山下静也，米澤一也，北畠颯，杉岡憲一，吉川純一，原井川豊章，望月輝一，奥山裕司，平山篤志，金智隆，北風政史，中野浩成，和泉徹，豊田智彦，赤坂隆史，川村淳，宮崎俊一，飯田圭，長尾建，村川裕二，橋本克次，是恒之宏，松尾汎，大谷秀雄，大村栄，奥田理恵子，堂本知沙，岡田美子，上菌恵子，関戸智恵，林田美香，中島孝子，佐藤加奈美，市田三和子，永吉直美，坪井志穂，谷川博子，松元由美，小田切菜穂子，柴垣玲子，井上由美，安村良男，松浦ゆきみ，吉川勉，石坂真二，麻野井英次，福並正剛，小林欣夫，小室一成，畔上真子，本郷実，堀正二，豊田百合子，石田絹代，梶本佳孝，窪菌琢郎，鄭忠和，小西治美：説明上手なナースになる！心臓病患者さんの生活・退院指導，北風政史監修，メディカ出版：1-262，2006．

## 内科心臓血管部門

### (CCU、緊急病棟、心臓血管内科E：虚血性心疾患・血管)

#### (研究活動の概要)

心臓血管内科として循環器救急領域（CCUと緊急部）、血管内科領域を担当し、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、梗塞心筋保護
- 2) 心原性ショックあるいは蘇生後に対する経皮的人工心肺と低体温療法の適用
- 3) 急性冠症候群における難治性心室性不整脈への薬物治療
- 4) 虚血性心疾患における耐糖能異常の意義とその介入試験
- 5) 大血管疾患における長期予後と治療指針の確立
- 6) 心原性院外心停止の実態とその対策
- 7) 簡易型心肺蘇生法とAEDの有用性と普及啓発

#### (2006年の主な研究成果)

- 急性心筋梗塞症に対する超急性期治療の確立として、効果的な再灌流方法、蘇生後に対する低体温療法とPCPSの導入、梗塞サイズ評価におけるMRIの有用性の検討を行った。
- 虚血性心疾患に対するサイファーステンの全国レジストリーの継続
- 厚生労働科研により、心原性院外心停止の登録・解析システムを確立し、世界的にも最大規模となる大阪府における8年間約4万例のデータベースを作成し、その成果を国際発信した。胸骨圧迫心臓マッサージのみでも生存率向上に寄与することが判明したため、胸骨圧迫のみとAEDの組合せによる簡易型CPRを開発し、モデル地域において普及啓発をはかり、市民によるCPR実施率と救命率の向上を目的とした事業を開始した。
- 救急隊とモバイルテレメディシン適用の実用化試験を実施し、有効性を実証した。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Goodchild T, Pang W, Tondato F, Cui J, Otsuka Y, Frowein S, Unger M, Robinson K, Poznansky M, Chronos N: Safety of intramyocardial injection of autologous bone marrow cells to treat myocardial ischemia in pigs. *Cardiovasc Revasc Med*, 7(3): 136-145, 2006.
- 2) Iwai N, Kajimoto K, Kokubo Y, Okayama A, Miyazaki S, Nonogi H, Goto Y, Tomoike H: Assessment of genetic effects of polymorphisms in the MCP-1 gene on serum MCP-1 levels and myocardial infarction in Japanese. *Circ J*, 70(7): 805-809, 2006.
- 3) Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, Goto Y, Nonogi H: B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 47(4): 742-748, 2006.
- 4) Kimura R, Honda S, Kawasaki T, Tsuji H, Madoiwa S, Sakata Y, Kojima T, Murata M, Nishigami K, Chiku M, Hayashi T, Kokubo Y, Okayama A, Tomoike H, Ikeda Y, Miyata T: Protein S-K196E mutation as a genetic risk factor for deep vein thrombosis in Japanese patients. *Blood*, 107: 1737-1738, 2006.
- 5) Miyamoto K, Nishigami K, Nagaya N, Akutsu K, Chiku M, Kamei M, Soma T, Miyata S, Higashi M, Tanaka R, Nakatani T, Nonogi H, Takeshita S: Unblinded pilot study of autologous transplantation of bone marrow mononuclear cells in patients with thromboangiitis obliterans. *Circulation*, 114(24): 2679-2684, 2006.
- 6) Ohashi J, Yasuda S, Miyazaki S, Shimizu W, Morii I, Kurita T, Kawamura A, Kamakura S, Nonogi H: Prevention of life-threatening ventricular tachyarrhythmia by a novel and pure class-III agent, nifekalant hydrochloride. *J Cardiovasc Pharmacol*, 48(6): 274-279, 2006.
- 7) Tanaka M, Goto Y, Suzuki S, Morii I, Otsuka Y, Miyazaki S, Nonogi H: Postinfarction cardiac rupture despite immediate reperfusion therapy in a patient with severe aortic valve stenosis. *Heart Vessels*, 21(1): 59-62, 2006.
- 8) Yasuda S, Miyazaki S, Kanda M, Goto Y, Suzuki M, Harano Y, Nonogi H: Intensive treatment of risk factors in patients with type-2 diabetes mellitus is associated with improvement of endothelial function coupled with a reduction in the levels of plasma asymmetric dimethylarginine and endogenous inhibitor of nitric oxide synthase. *Eur Heart J*, 27: 1159-1165, 2006.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 宮崎俊一，森井功，佃郁子，時廣亜希子，小林加代子，牧野朱美，岡田麻里，大西淳子，井高有香，丸次敦子，安斉初美：AMI（急性心筋梗塞）. Clinical Path Report, 26: 4-17, 2006.

【総説】

- 1) 坏宏一：開存B型解離慢性期における治療戦略. 脈管学, 46: 61-66, 2006.
- 2) 坏宏一：症状からみた血管疾患辞典 -血管疾患の鑑別診断- 意識障害大動脈, Vascular Lab, 3(増刊): 206-208, 2006.
- 3) 阿部充，木村剛：EPC捕捉ステント. Heart View, 10(12): 80-81, 2006.
- 4) 石見拓，川村孝，梶野健太郎，平出敦，行岡秀和，野々木宏：病院前救護医療の現況. 日本内科学会雑誌, 95(12): 2408-2413, 2006.
- 5) 川村淳，宮崎俊一：低心機能症例に対するPCI戦略. 日本冠疾患学会雑誌, 12: 149-152, 2006.
- 6) 竹下聡：循環器疾患の早期発見の最前線 閉塞性動脈硬化症. モダンフィジシャン, 26: 782-784, 2006.
- 7) 竹下聡：症状からみた血管疾患辞典 -血管疾患の鑑別診断- しびれ感 動脈. Vascular Lab, 3(増刊): 36-39, 2006.
- 8) 竹下聡，知久正明：微小血管造影 -新生血管描出への応用-. Cardiac Practice, 17: 387-390, 2006.
- 9) 野々木宏：冠疾患研究の進歩. 循環器専門医, 14: 117-121, 2006.
- 10) 野々木宏：CoSTR2005 国際CPRガイドライン改訂 2005 作成に学ぶ. 循環制御, 27: 38-41, 2006.
- 11) 野々木宏：虚血性突然死の実態と対策. 日本冠疾患学会雑誌, 12: 199-200, 2006.
- 12) 野々木宏，長尾建，荻野均，北村惣一郎：心血管疾患の救命救急医療. HUMAN SCIENCE, 17: 4-13, 2006.
- 13) 野々木宏，源河朝広，瀬尾宏美，森田大：わが国における循環器救急医療と

心肺蘇生法教育. 治療学, 40(9): 999-1010 2006.

- 14) 野々木宏: 心肺蘇生法の国際ガイドラインのインパクト. 治療学, 40(9): 931-933, 2006.
- 15) 野々木宏: 心肺蘇生法 BLS/ACLSの新しい潮流—新ガイドラインに学ぶ. 救急医療ジャーナル, 14: 19-23, 2006.
- 16) 野々木宏: 質の高い心肺蘇生法の確立には機器の評価も必要. MMJ, 2: 1001, 2006.
- 17) 野々木宏: 心肺蘇生法の新しい潮流 新ガイドラインからAEDについて学ぶ. 診療手帖, 161: 9-13, 2006.
- 18) 野々木宏: 第54回日本心臓病学会. 循環制御, 27(4): 376, 2006.
- 19) 野々木宏: 文献紹介Ⅲ. 循環制御, 27(4): 378-380, 2006.
- 20) 林富貴雄: 循環器疾患の早期発見の最前線 動脈疾患 バージャー氏病. モダンフィジシャン, 26: 785-788, 2006.
- 21) 安田聡, 宮崎俊一: 糖尿病患者の DES 治療と予後. 循環器診療, 5: 33-36, 2006.
- 22) 安田聡, 宮崎俊一: 食後高血糖がなぜ急性冠症候群を引き起こすか?. Current Therapy, 3: 55-59, 2006.
- 23) 安田聡, 野々木宏: 難治性心室性不整脈への塩酸ニフェカラント投与—抗不整脈薬のわが国からのエビデンス発信—. 治療学, 40(9): 1011-1012, 2006.

#### 【著書】

- 1) 大塚頼隆, 宮崎俊一: PK study in Japan . Drug-Eluting. Stent Part-2, 中村正人, 阿古潤哉, 田辺健吾, 青木二郎(編), 山口徹(監修), 医学書院: 108-112, 2006.
- 2) 川村淳, 宮崎俊一: 狭心症. 心臓病患者さんの生活・退院指導, 北風政史, メディカ出版: 76-81, 2006.
- 3) 竹下聡: 末梢動脈疾患. 細胞増殖因子と再生医療, 松本邦夫・田畑泰彦編, メディカルレビュー社: 304, 2006.

- 4) 宮崎俊一：急性心不全におけるカテコラミンと PDE 阻害薬の使い方. 新目でみる循環器シリーズ 21 循環器病の薬物療法 齊藤宗靖編, メジカルビュー社: 84-89, 2006.

## 内科心臓血管部門

### (心臓血管内科 D : 虚血性心疾患)

#### (研究活動の概要)

心臓血管内科 D グループは、虚血性心疾患グループとして CCU と連携して診療をおこなっています。CCU が急性期診療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画像診断(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 を用いた心疾患の診断および病態評価に関する研究

#### (2006年の主な研究成果)

- 慢性心不全患者において、血中 B 型ナトリウム利尿ペプチド値の上昇は左室拡張末期圧の上昇よりも左室拡張期壁応力の上昇によってより強く規定されることを明らかにした。
- 米国での報告と異なりわが国の心筋梗塞患者では、Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) の遺伝子多型(CCL2)は健常者と差がないことを明らかにした。
- 急性心筋梗塞後患者において、心肺運動負荷試験における運動終了後の酸素摂取量減少過程の遅延は心筋虚血を示すことを明らかにした。
- 糖尿病合併急性心筋梗塞患者は運動耐容能が低下しており、その機序として左室収縮機能低下ではなく運動時心拍反応不良が関与す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関する全国実態調査を実施し、わが国における回復期心臓リハビリテーションの実施率が著しく低いことを明らかにした。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, Goto Y, Nonogi H:  
B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 47: 742-748, 2006.
- 2) Tanaka M, Goto Y, Suzuki S, Morii I, Otsuka Y, Miyazaki S, Nonogi H: Postinfarction cardiac rupture despite immediate reperfusion therapy in a patient with severe aortic valve stenosis. *Heart Vessels*, 21: 59-62, 2006.
- 3) Yasuda S, Miyazaki S, Kanda M, Goto Y, Suzuki M, Harano Y, Nonogi H: Intensive treatment of risk factors in patients with type-2 diabetes mellitus is associated with improvement of endothelial function coupled with a reduction in the levels of plasma asymmetric dimethylarginine and endogenous inhibitor of nitric oxide synthase. *Eur Heart J*, 27: 1159-1165, 2006.
- 4) Iwai N, Kajimoto K, Kokubo Y, Okayama A, Miyazaki S, Nonogi H, Goto Y, Tomoike H: Assessment of genetic effects of polymorphisms in the MCP-1 gene on serum MCP-1 levels and myocardial infarction in Japanese. *Circ J*, 70: 805-809, 2006.
- 5) Takaki H, Sakuragi S, Nagaya N, Suzuki S, Goto Y, Sato T, Sunagawa K: Postexercise VO<sub>2</sub> "Hump" phenomenon as an indicator for inducible myocardial ischemia in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 111: 67-74, 2006.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 伊藤慎, 川上利香, 肥後太基, 金智隆, 谷口泰代, 野口輝夫, 相原直彦, 高木洋, 後藤葉一: 糖尿病がある急性心筋梗塞患者における運動耐容能低下の機序. *心臓*, 38(Suppl 2): 42-45, 2006.
- 2) 後藤葉一, 齋藤宗靖, 岩坂壽二, 代田浩之, 上月正博, 上嶋健治, 牧田茂, 安達仁, 横井宏佳, 大宮一人, 三河内弘, 田邊潤, 横山広行: 我が国における急性心筋梗塞症回復期心臓リハビリテーションの全国実態調査. *心臓リハビリテーション*, 11: 36-40, 2006.
- 3) 谷口泰代, 野口輝夫, 細川和也, 山田直明, 石田良雄, 後藤葉一: 各種画像検査が診断と治療方針決定に有用であった高齢者肥大型心筋症の一例. *核医学*, 43: 307-313, 2006.

【総説】

- 1) 川上利香, 後藤葉一: 深部静脈血栓症と肺動脈塞栓症. 内科, 97: 1150-1151, 2006.
- 2) 川上利香, 後藤葉一: 肺高血圧症. 内科, 97: 1158-1159, 2006.
- 3) 川上利香, 後藤葉一: 急性冠症候群の病態と治療ガイドライン. 看護技術 52(5): 371-375, 2006.
- 4) 後藤葉一: 新しい早期発見の指標: 臨床所見より. Modern Physician, 26: 685-691, 2006.
- 5) 後藤葉一: 急性期心筋梗塞リハビリテーション. Journal of Clinical Rehabilitation 15: 721-729, 2006.
- 6) 後藤葉一: 病態に応じた循環器薬の使い方ー利尿薬: 心不全における使い方. Medicina, 43: 1534-1537, 2006.
- 7) 後藤葉一: 拡張期心不全の病態と予後. Therapeutic Research, 27: 1522-1530, 2006.
- 8) 後藤葉一: 重症心不全のリハビリテーション. 呼吸と循環, 54: S9-S10, 2006.
- 9) 後藤葉一: Common Disease インストラクションマニュアル: 拡張型心筋症. Medicina, 43(12): 61-65, 2006.
- 10) 谷口泰代: 循環器疾患の早期発見の最前線. 冠動脈疾患. 狭心症. Modern Physician, 26: 733-741, 2006.
- 11) 野口輝夫: 非侵襲画像診断. Modern Physician, 26: 697-706, 2006.

#### 【著書】

- 1) 後藤葉一: 心不全・心臓手術後の運動療法. 「今日の治療指針 2006」, 山口徹, 北原光夫, 福井次矢編集. 医学書院: 322-323, 2006.
- 2) 後藤葉一: 心不全治療におけるジギタリスの有効性. 「新目でみる循環器病シリーズ 21. 循環器病の薬物療法」, 木全心一企画, 齋藤宗靖(編集), メジカルビュー社: 66-75, 2006.
- 3) 後藤葉一: 心筋収縮不全と心筋エネルギー代謝. 「新目でみる循環器病シリーズ 9. 心不全ー診断・治療・管理」, 木全心一企画, 堀正二(編集), メジカルビュー社: 43-55, 2006.

- 4) 後藤葉一：運動療法。「心不全を予防する．発症させない・再発させないための診療ストラテジー」，和泉徹，筒井裕之(監修)，猪又孝元，東条美奈子，真茅みゆき(編集)，中山書店：156-166，2006.

## 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。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。2006 年 12 月から専従スタッフが 2 名(看護師 1 名、理学療法士 1 名)に増員され、今後の診療・研究業務の活性化が期待されます。

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

#### (2006年の主な研究成果)

- 糖尿病合併急性心筋梗塞患者は運動耐容能が低下しており、その機序として左室収縮機能低下ではなく運動時心拍反応不良が関与することを明らかにした。
- 急性心筋梗塞後患者において、心肺運動負荷試験における運動終了後の酸素摂取量減少過程の遅延は心筋虚血を示す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関する全国実態調査を実施し、わが国における回復期心臓リハビリテーションの実施率が著しく低いことを明らかにした。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) 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 myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 111: 67-74, 2006.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 伊藤慎, 川上利香, 肥後太基, 金智隆, 谷口泰代, 野口輝夫, 相原直彦, 高木洋, 後藤葉一: 糖尿病がある急性心筋梗塞患者における運動耐容能低下の意義. *心臓*, 38(Suppl 2): 42-45, 2006.
- 2) 後藤葉一, 齋藤宗靖, 岩坂壽二, 代田浩之, 上月正博, 上嶋健治, 牧田茂, 安達仁, 横井宏佳, 大宮一人, 三河内弘, 田邊潤, 横山広行: 我が国における急性心筋梗塞症回復期心臓リハビリテーションの全国実態調査. *心臓リハビリテーション*, 11: 36-40, 2006.

【総説】

- 1) 後藤葉一: 急性期心筋梗塞リハビリテーション. *J Clinical Rehabilitation* 15: 721-729, 2006.
- 2) 後藤葉一: 重症心不全のリハビリテーション. *呼吸と循環*, 54: S9-S10, 2006.

【著書】

- 1) 後藤葉一: 運動療法. 「心不全を予防する. 発症させない・再発させないための診療ストラテジー」. 和泉徹, 筒井裕之(監修), 中山書店: 156-166, 2006.

## 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)

2005年10月に国内承認となった急性期脳梗塞治療薬アルテプラゼについて、当センターでは承認後1年間に40症例に使用した(脳梗塞全体の10%、脳Bと合算)。ほぼ半数が転帰良好例(社会復帰、家庭復帰可能レベル)で、死亡率は0と、国内他施設はもとより、海外の市販後成績と比較しても成績良好である。こうしたことより、当科に対して国内有数の急性期脳梗塞診療専門施設としての名声が定着しつつある。市販後治療例については、前向き登録研究を継続し、治療反応性の規定因子などの検討を行った。

2006年3月に終了した循環器病研究委託費15公-1「循環器疾患における抗血栓療法の問題点と対策」(主任研究者：峰松一夫)が17年度終了課題中の最優秀の評価を受けた。本研究では、抗血栓療法と出血性合併症、特に頭蓋内出血の頻度を明らかにし、国内外で注目された。こうした本班研究の成績も、順次論文化している。

厚労科研補助金「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：峰松一夫)が2006年3月に終了し、10月にCape Townで開催されたJoint World Congress on Strokeで、峰松がStroke Unitのセッション座長担当、上記班研究の中間解析結果を発表した。本成果は、厚労科研補助金「脳卒中地域医療におけるインディケータ選定と監査システム開発に関する研究」(主任研究者：峰松一夫)に引き継がれている。

近年、原因不明とされてきた脳梗塞(特に若年者脳梗塞)の原因として「脳血管解離」が注目されている。当科では、循環器病研究委託費18公-5「脳血管解離の病態と治療法の開発」班(主任研究者：峰松一夫)を組織し、まず本疾患の発症状況に関する全国主要施設アンケート調査を実施し、936施設から回答を得た。また年末より、全国82施設との共同後ろ向き症例登録研究SCADS-Iを開始した。これにより、200~400例以上という世界にも過去類を見ない多数例での症例分析が可能となると期待される。

この他、脳神経超音波に関する研究、超高速PETを用いた脳梗塞超急性期脳循環代謝病態の分析、脳梗塞治療薬のアルガトロバンとエダラボンとの併用効果に関する多施設共同ランダム化比較試験(EAST Study)、アルテプラゼによる早期血行再開通率を明らかにすることを目的とした市販後治験J-ACT IIなどを、中核施設として実施している。脳卒中連続入院例及び心臓外科手術に関連する脳梗塞におけるヘパリン起因性血小板減症の頻度、意義に関する研究、脳出血における急性期降圧療法の転帰に及ぼす影響、脳虚血動物モデルを用いた分子生化学的研究など、脳血管障害に関する数多くの基礎、臨床研究を遂行した。その一部は、国際誌、国内専門誌に発表した。

## (2006年の主な研究成果)

- 1999～2000年に、当科が主体となって実施した本邦初の急性期脳梗塞全国多施設前向き登録調査（登録数約17,000）の結果は、順次、国際誌に発表してきた。2006年には院内発症に関する分析結果を専門誌に発表した。院内発症は脳梗塞全体の4.4%と稀でなく、院外発症例に比べ心房細動、発症時重症例が多かった。多変量解析では、院内発症例が重症で死亡率も高いことが判明した。
- 2005年10月に国内承認となった急性期脳梗塞治療薬アルテプラーゼの承認根拠となった国内治験J-ACT（Japan Alteplase Clinical Trial）は、当グループが中心になって実施された。本試験の最終結果が英文専門誌（American Heart Association/American Stroke Association 機関誌）がStrokeに発表され、世界的な反響を呼んだ。
- 発症6時間以内の塞栓性中大脳動脈閉塞に対するウロキナーゼ局所動注療法の有効性を、全国多施設共同臨床試験MELT-Japanによって明らかにした。本試験には当科が中核施設として参画したが、その最終論文が専門誌Strokeに採択された（in press）。本研究も、脳梗塞超急性期治療法開発において、世界的インパクトを与えるものと思われる。
- 脳卒中概括予後評価スケール modified Rankin Scale（mRS）の国内での信頼性評価試験を中核施設として実施し、英文専門誌Cerebrovascular Disease、及び日本脳卒中学会機関誌 {脳卒中} に発表した。
- ヘパリン起因性血小板減少症例における血管撮影中の脳血管内血栓形成について、英文専門誌Neurologyに発表した。
- 脳梗塞発症24時間以内に経頭蓋ドプラ検査で検出される微小栓子シグナルが皮質・皮質下の小病変と関連することを発表した。
- 抗血栓療法中に発生する頭蓋内出血の中で、小脳出血の頻度が有意に高率であることをCerebrovascular Disease誌に投稿し、受理された（in press）。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Kawano H, Toyoda K, Kuwashiro T, Takada T, Yamamoto H, Miyata S, Okamoto A, Nakajima H, Minematsu K: Thrombus formation during cerebrovascular catheterization in heparin-induced thrombocytopenia. *Neurology*, 67: 361-362, 2006.
- 2) Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T, for the Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration: Characteristics of in-hospital onset ischemic stroke. *Eur Neurol*, 55: 155-159, 2006.
- 3) Kimura R, Kokubo Y, Miyashita K, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Sakata T, Nagura J, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Honda S, Sato K, Tomoike H, Miyata T: Polymorphisms in vitamin K-dependent  $\gamma$ -carboxylation-related genes influence interindividual variability in plasma protein C and protein S activities in the general population. *Int J Hematol*, 84: 387-397, 2006.
- 4) Kuge Y, Katada Y, Simonaka S, Temma T, Kimura H, Kiyono Y, Yokota C, Minematsu K, Seki K, Tamaki N, Ohkura K, Saji H: Synthesis and evaluation of radioiodinated cyclooxygenase-2 inhibitors as potential SPECT tracers for cyclooxygenase-2 expression. *Nucl Med Biol*, 33: 21-27, 2006.
- 5) Nakajima M, Kimura K, Inatomi Y, Terasaki Y, Nagano K, Yonehara T, Uchino M, Minematsu K: Intermittent oro-esophageal tube feeding in acute stroke patients-A pilot study. *Acta Neurol Scand*, 113: 36-39, 2006.
- 6) Ogata T, Yasaka M, Nagatsuka K, Yamamura O, Minematsu K: Factors associated with occurrence of the intraleft atrial nonsmoke spontaneous individual contrast phenomenon after a valsalva maneuver during transesophageal echocardiography. *Ultrasound Med, Biol*, 32: 339-343, 2006.
- 7) Shinohara Y, Minematsu K, Amano T, Ohashi Y: Modified Rankin Scale with expanded guidance scheme and interview questionnaire: interrater agreement and reproducibility of assessment. *Cerebrovasc Dis*, 21: 271-278, 2006.
- 8) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Hashi K, Saito I, Shinohara Y, for the Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) Group: Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset. Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke*, 37: 1810-1815, 2006.
- 9) Yakushiji Y, Otsubo R, Hayashi T, Fukuchi K, Yamada N, Hasegawa Y, Minematsu K: Glucose utilization in the inferior cerebellar vermis and ocular myoclonus. *Neurology*,

67: 131-133, 2006.

- 10) Yakushiji Y, Yasaka M, Takada T, Minematsu K: Letter to the Editor: Sonographic findings in dissection of extracranial brain-supplying arteries. J Ultrasound Med, 25: 289-291, 2006.

【著書】

- 1) Minematsu K: Recent advances in acute stroke management. International Congress Series, 1290: 25-29, 2006.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 板橋亮, 高田達郎, 峰松一夫, 山口武典: 抗凝固療法中に脳出血を発症し、その後左心耳内血栓のため抗凝固療法を再開した1例. 脳と循環, 11: 135-139, 2006.
- 2) 桑城貴弘, 大坪亮一, 豊田一則, 峰松一夫, 後藤智行, 田鎖治, 植田初江, 山口武典: 脳塞栓症を契機に発見された心臓乳頭状線維弾性種の1例. 脳と循環, 11: 55-59, 2006.
- 3) 佐藤祥一郎, 高田達郎, 豊田一則, 峰松一夫: CTではなく、MRIで硬膜下血腫を診断しアルテプラーゼ静注療法を断念した1例. 脳卒中, 28: 408-410, 2006.
- 4) 高田達郎, 永野恵子, 成富博章, 峰松一夫: 中大脳動脈塞栓症に対する局所線溶解療法における経時的NIHSSおよびJSS評価の意義. 脳卒中, 28: 367-372, 2006.
- 5) 豊田一則, 矢坂正弘, 長田乾, 長尾毅彦, 坂本知浩, 後藤淳, 山本正博, 内山真一郎, 是恒之宏, 岩出和徳, 高橋淳, 峰松一夫: 抗血栓療法中に発症した脳出血の臨床的特徴: 多施設共同後ろ向き研究(循環器病研究委託費 15 公-1). 脳卒中, 28: 539-543, 2006.
- 6) 中島隆宏, 豊田一則, 高田達郎, 河野浩之, 佐藤祥一郎, 吉村壮平, 李真英, 山田直明, 成富博章, 峰松一夫: 発症3時間以内の来院患者への救急対応の現状: 脳梗塞アルテプラーゼ静注療法に備えて. 脳卒中, 28: 658-660, 2006.
- 7) 長谷川泰弘, 安井信之, 畑隆志, 岡田靖, 豊田章宏, 豊田百合子, 成富博章, 峰松一夫: Stroke Unitの現状と課題: 急性期脳卒中診療体制に関する全国アンケート調査から. 脳卒中, 28: 545-549, 2006.

- 8) 峰松一夫, 矢坂正弘, 豊田一則: 循委 15 公-1-1 共同研究班. 循環器病研究委託費 15 公-1 分担研究課題 1. 「抗血栓療法中に発生する出血性合併症, 特に頭蓋内出血の実体と対策に関する研究」成果報告. 脳卒中, 28: 477-480, 2006.
- 9) 森本佳成, 丹羽均, 米田卓平, 島袋善夫, 北村正博, 村上伸也, 峰松一夫: 抗血栓療法施行患者の歯科治療における出血管理に関する研究. 日本歯科医学会誌, 25: 93-98, 2006.
- 10) 横田千晶, 今村剛, 清原裕, 高田達郎, 粕谷潤二, 板橋亮, 桑城貴弘, 中垣英明, 川瀬佳代子, 峰松一夫: 脳卒中例におけるメタボリックシンドローム合併の実態. 脳卒中, 28: 522-526, 2006.

#### 【総説】

- 1) 尾谷寛隆: 低酸素脳症患者の歩行練習. 理学療法ジャーナル, 40: 635-641, 2006.
- 2) 尾原知行, 豊田一則, 峰松一夫: 脳卒中危険因子に対する薬物療法: 心房細動に対して: Progress in Medicine, 26: 1217-1221, 2006.
- 3) 粕谷潤二, 峰松一夫: 特集 脳血管病の発症機構とその予防・治療: 若年者脳血管障害の特徴-脳動脈解離の重要性. 血管医学, 7: 133-139, 2006.
- 4) 川瀬佳代子, 峰松一夫: 脳血管障害 脳出血. Modern Physician, 26: 719-721, 2006.
- 5) 川瀬佳代子, 峰松一夫: 動脈硬化性疾患の診断手順と標準. 脳血管障害. 循環器科, 59(suppl3): 402-413, 2006.
- 6) 河野浩之, 豊田一則, 峰松一夫: 糖尿病診療: 脳血管障害の合併: 予防と急性期治療. Medical ASAHI, 71-73, 2006.
- 7) 久下裕司, 佐治英郎, 清野泰, 横田千晶, 玉木長良, 関興一: 動脈硬化病態の解析と分子イメージング: プロスタグランジン合成酵素を標的として. INNERVISION, 21: 18, 2006.
- 8) 桑城貴弘, 豊田一則, 峰松一夫: 分子レベルからみた血栓溶解療法 脳塞栓症急性期の分子病態. 分子脳血管病, 5: 279-283, 2006.
- 9) 佐藤祥一郎, 豊田一則, 峰松一夫: NIHSS と JSS インターベンション時代の脳卒中学 (改訂第 2 版) 上 -超急性期から再発予防まで-. 日本臨床, 64(増 7):

259-264, 2006.

- 10) 高田達郎, 峰松一夫: t-PA 静注療法の適応拡大の可能性, 成人病と生活習慣病, 36:551-556, 2006.
- 11) 高田達郎: t-PA 静注療法の適応症例判定における問題点, 成人病と生活習慣病, 36: 517-524, 2006.
- 12) 高田達郎: rt-PA 使用指針 インターベンション時代の脳卒中学 (改訂第2版) 上 -超急性期から再発予防まで-. 日本臨床, 64(増7): 286-291, 2006.
- 13) 高田達郎, 峰松一夫: 治療薬の概要 血栓溶解薬 t-PA. インターベンション時代の脳卒中学 (改訂第2版) 上. -超急性期から再発予防まで-. 日本臨床, 64(増7): 585-588, 2006.
- 14) 豊田一則, 山口武典: 脳卒中急性期の内科治療の実態と新しい展開 インターベンション時代の脳卒中学 (改訂第2版) 上 -超急性期から再発予防まで-. 日本臨床. 64(増7), 日本臨床社: 473-477, 2006.
- 15) 豊田一則: 心原性脳塞栓症における塞栓源心疾患の検出 インターベンション時代の脳卒中学 (改訂第2版) 下 -超急性期から再発予防まで-. 日本臨床, 64(増8): 175-180, 2006.
- 16) 豊田一則: SCU における脳卒中チームとクリティカルパス. 循環器科, 59: 14-23, 2006.
- 17) 豊田一則: 虚血性脳卒中の血栓溶解療法 経静脈的血栓溶解療法の実際. Vascular Lab, 3: 61-67, 2006.
- 18) 豊田一則: 治療に起因する脳内出血 -抗凝固薬・抗血小板薬投与中の脳内出血-. 分子脳血管病, 5: 181-187, 2006.
- 19) 豊田一則, 峰松一夫: 脳卒中の新しい治療 血栓溶解療法. 診断と治療, 94: 1049-1055, 2006.
- 20) 豊田一則, 山口武典: t-PA 静注療法と脳保護薬との併用療法. 成人病と生活習慣病, 36: 563-567, 2006.
- 21) 豊田一則: ACLS2005 ガイドラインで何が変わったのか9 脳卒中. 治療学, 40: 974-978, 2006.

- 22) 豊田一則：「脳卒中ってなんだろう」（上）－どうやって起こるのか－. ALPS, 79: 32-39, 2006.
- 23) 豊田一則：International Stroke Conference2006-rt-PA 静注療法 10 周年の祝祭. International Review of Thrombosis, 1: 220-221, 2006.
- 24) 中島隆宏, 高田達郎, 峰松一夫：IV t-PA 大規模臨床治験の post-hoc analysis-血栓溶解療法はどのような患者に有効か-. 循環器科, 59: 67-72, 2006.
- 25) 中島隆宏, 峰松一夫：急性期虚血性脳血管障害に対する線溶療法の現況と将来展望. 日本血栓止血学会誌, 17: 402-409, 2006.
- 26) 永沼雅基, 峰松一夫：アテローム血栓性脳梗塞の病態生理. Heart View, 10: 1364-1369, 2006.
- 27) 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現状. Mebio, 23: 16-25, 2006.
- 28) 峰松一夫：我が国の脳梗塞急性期医療の実態と今後の展望 インターベンション時代の脳卒中学（改訂第2版）上 -超急性期から再発予防まで-. 日本臨床, 64(増7): 43-46, 2006.
- 29) 峰松一夫：【臨床医学の展望】 神経病学 -血管系を中心に-. 日本医事新報, 4269: 1-6, 2006.
- 30) 峰松一夫：血栓溶解療法. 臨床神経学, 46: 840-843, 2006.
- 31) 峰松一夫, 大坪亮一：t-PA 製剤-脳卒中適応拡大. Cardiac Practice, 17: 205-208, 2006.
- 32) 峰松一夫：rt-PA(アルテプラゼ) 静注療法のガイドライン. 脳と神経, 58: 915-921, 2006.
- 33) 宮田茂樹, 豊田一則：話題のキーワード解説 ヘパリン起因性血小板減少症. International Review of Thrombosis, 1: 222-225, 2006.
- 34) 吉村壮平, 豊田一則, 峰松一夫：重症脳障害患者の集中治療の新たな展開 脳梗塞に対する新たな治療. ICU と CCU, 30: 243-251, 2006.
- 35) 吉村壮平, 高田達郎, 峰松一夫, 山口武典：両側内頸動脈狭窄をきたし、病

巢が進行性に拡大した 1 例. 脳と循環, 11: 225-228, 2006.

【著書】

- 1) 碓山泰匡, 尾谷寛隆, 中谷武嗣, 荻野均, 峰松一夫: 血管手術前後のリハビリテーション. 外科領域リハビリテーション最新マニュアル, 宇佐美眞編, 協同医書出版社: 43-55, 2006.
- 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, 池田康夫(監修), 内山真一郎, 後藤信哉, 重松宏, 半田誠編, メディカルレビュー社: 138-139, 2006.
- 3) 川瀬佳代子, 峰松一夫: SPORTIF III. 血栓症ナビゲーター, 池田康夫(監修) 内山真一郎, 後藤信哉, 重松宏, 半田誠編, メディカルレビュー社: 278-279, 2006.
- 4) 桑城貴弘, 峰松一夫: 脳卒中の臨床病型チャートと解説. ファーマナビゲーター脳卒中編, 井林雪郎編, メディカルレビュー社: 62-71, 2006.
- 5) 豊田一則: 脳梗塞の大規模臨床試験. 血栓症ナビゲーター, 池田康夫(監修) 内山真一郎, 後藤信哉, 重松宏, 半田誠編, メディカルレビュー社: 300-301, 2006.
- 6) 豊田一則: 脳梗塞の症状と診断. よくわかる脳卒中のすべて, 山口武典・岡田靖編, 永井書店: 109-121, 2006.
- 7) 豊田一則: 脳卒中急性期治療の実際: 脳保護薬. ファーマナビゲーター脳卒中編, 井林雪郎編, メディカルレビュー社: 270-275, 2006.
- 8) 豊田一則: 脳梗塞発症後の血圧管理. 脳血管外科治療セミナー, 宮本享編, 共進社: 95-96, 2006.
- 9) 長谷川泰弘: 重症神経症候・疾患管理の方法. Stroke Care Unit (SCU)の組織・体制・運営. 神経救急・集中治療ハンドブック Clitical Care Neurology, 篠原幸人監修, 永山正雄, 濱田潤一編, 医学書院: 408-412, 2006.
- 10) 峰松一夫(監修), 豊田一則, 飯原弘二(編集): SCUルールブック. 中外医学社: 2006.
- 11) 峰松一夫: 脳卒中治療ガイドライン 2004. 山口徹, 北原光夫, 福井次矢(総編集): 今日の治療指針 2006, 医学書院: 1639-1642, 2006.

- 12) 峰松一夫, 横田千晶: 脳血管疾患における危険因子合併と予後. メタボリックシンドローム, 山口武典監修, 横田千晶編, 診断と治療社: 169-191, 2006.
- 13) 山口武典, 横田千晶: 総論 オーバービュー. メタボリックシンドローム, 山口武典監修, 横田千晶編, 診断と治療社: 2-22, 2006.

## 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、を三大テーマとして臨床研究を行っている。新たな診断法として、2005 年から「指タップ試験による麻痺手の巧緻運動機能の定量的検査法」および「舌圧センサーシートを用いた嚥下機能の定量的検査法」を開始し、2006 年にはこれら検査法の有用性を示すいくつかのデータを得た。脳卒中急性期の新たな治療法として、従来から重症脳梗塞に対する再生医療に取り組んできたが、2006 年にはサル中大脳動脈閉塞モデルを用いてその安全性を確認し、2007 年のヒト脳梗塞応用へ向けての最終準備を終了した。また脳梗塞急性期の廃用性筋萎縮阻止療法の有効性に関する研究 (Muscular Atrophy Restraint with Vigilant Edaravone Long-term Use after Stroke: MARVELOUS) などの多施設共同前向き介入研究を二つ、穿通枝領域進行型脳梗塞の病態・診断・治療に関する研究 (Study for Treatment, Overt Signs and Pathophysiology of Branch Atheromatous Disease: STOP BAD) などの多施設共同前向き観察研究を二つ開始した。2006 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) 指タップ試験による手の巧緻運動機能障害の定量的評価に関する研究 (独立行政法人医薬品基盤研究所受託研究費)
- 2) 舌圧センサーシートを用いた嚥下機能の定量的評価に関する研究 (独立行政法人医薬品基盤研究所受託研究費)
- 3) 脳梗塞急性期の降圧治療に関する多施設共同前向き比較対照研究 (JACTASK) (循環器病研究委託費)
- 4) 脳梗塞急性期の廃用性筋萎縮阻止療法の有効性に関する多施設共同前向き比較対照研究 (MARVELOUS) (厚生労働科学研究費)
- 5) 穿通枝領域進行型脳梗塞の病態・診断・治療に関する多施設共同前向き観察研究 (STOP BAD) (循環器病研究委託費)
- 6) 大動脈原性脳梗塞の診断・治療に関する多施設共同観察研究 (循環器病研究委託費)
- 7) 脳梗塞急性期の再生療法の安全性に関する実験的研究
- 8) 脳梗塞急性期の嚥下障害と薬物治療に関する研究
- 9) 血中幹細胞数測定による認知症の鑑別診断および側副血行発達度推定に関する研究 (厚生労働科学研究費)
- 10) 脳磁図を用いた脳機能障害診断に関する研究

## (2006年の主な研究成果)

- 睡眠中に発症する脳出血には2種類があり、大出血を生じるために自らは覚醒しないタイプ、比較的小さな出血を生じて覚醒時に運動麻痺に気づくタイプがあること、また両者の頻度が相半ばすること等を明らかにした。
- 経食道エコーを用いて大動脈弓の粥状動脈硬化病変と脳梗塞との関係を検討した結果、大動脈弓プラーク 35 mm 以上が脳梗塞の危険因子になることを明らかにした。
- 覚醒時に脳梗塞発症に気がつく一群の症例の頭部 CT 所見を発症後経過時間の明らかでない一群の頭部 CT 所見と比較検討した結果、覚醒時に症状に気づく症例の大半は覚醒直前に脳梗塞を発症している可能性が高いことを明らかにした。
- 万有製薬株式会社、東京大学、大阪大学、東北大学、札幌医科大学、自治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平均3年間の降圧薬(ARB)投与を行い、虚血性心疾患および脳卒中の発症に関する追跡調査を行った。その結果、脳卒中の発症頻度は心筋梗塞の約4倍であること、85歳以上の高齢者においても随時血圧を140/90 mmHg未満に降圧すると虚血性イベントが有意に減少すること、仮面高血圧は虚血性イベントの危険因子であること等を明らかにした。
- 舌圧センサーシートを用いた嚥下機能試験は安全に施行可能であり、軽度・中等度の嚥下機能障害を有する患者において特有な舌圧変化を示すこと、そのパターンを検討することにより嚥下機能障害の程度を定量化できる可能性があることを明らかにした。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Kimura R, Kokubo Y, Miyashita K, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Sakata T, Nagura J, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Honda S, Sato K, Tomoike H, Miyata T: Polymorphisms in vitamin K-dependent  $\gamma$ -carboxylation-related genes influence interindividual variability in plasma protein C and protein S activity in general population. *Int J Hematol*, 84: 387-397, 2006.
- 2) Nagakane Y, Miyashita K, Nagatsuka K, Yamawaki T, Naritomi H: Primary intracerebral hemorrhage during asleep period. *Am J Hypertens*, 19: 403-406, 2006.
- 3) Oomura M, Yamawaki T, Naritomi H, Terai T, Shigeno K: Polyarteritis nodosa in association with subarachnoid hemorrhage. *Intern Med*, 45: 655-658, 2006.
- 4) Tanaka M, Yasaka M, Nagano K, Otsubo R, Oe H, Naritomi H: Moderate atheroma of the aortic arch and the risk of stroke. *Cerebrovasc Dis*, 21: 26-31, 2006.
- 5) Todo K, Moriwaki H, Saito K, Tanaka M, Oe H, Naritomi H: Early CT findings in unknown-onset and wake-up strokes. *Cerebrovasc Dis*, 21: 367-371, 2006.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 杉山幸生，下出淳子，小仲邦，長束一行，飯原弘二，植田初江，成富博章：頸動脈可動性病変を認め急性期に内膜剥離術を行った脳梗塞の一例。脳卒中，28：403-407，2006。
- 2) 高田達郎，永野恵子，成富博章，峰松一夫：中大脳動脈塞栓症に対する局所線溶療法における経時的 NIHSS および JSS 評価の意義。脳卒中，28：367-372，2006。
- 3) 田口明彦，明神和紀，松山知弘：脳卒中に対する再生医療技術を用いた治療法の開発に関する研究。脳卒中，28：433-436，2006。
- 4) 中島隆宏，豊田一則，高田達郎，河野浩之，佐藤祥一郎，吉村壮平，李眞英，山田直明，成富博章，峰松一夫：発症 3 時間以内の来院患者への救急対応の現状：脳梗塞アルテプラーゼ静注療法に備えて。脳卒中，28：658-660，2006。
- 5) 長谷川泰弘，安井信之，畑隆志，岡田靖，豊田章宏，豊田百合子，成富博章，峰松一夫：Stroke Unit の現状と課題 急性期脳卒中診療体制に関する全国アンケート調査から。脳卒中，28：545-549，2006。

- 6) 森脇博, 岡崎周平, 山田直明, 成富博章: 脳卒中の診断治療における画像診断の進歩 脳梗塞超急性期における単純CTと拡散強調MRIの病巣検出能の比較. 脳卒中, 28: 493-498, 2006.

【総説】

- 1) 赤岩靖久, 成富博章: 脳梗塞. Modern Physician, 26: 713-717, 2006.
- 2) 赤岩靖久, 宮下光太郎, 北風政史: 血管性認知症患者のクリニカルパス. 老年精神医学雑誌, 17: 1161-1168, 2006.
- 3) 赤岩靖久, 成富博章: 全身痙攣. 成人病と生活習慣病, 36: 1169-1173, 2006.
- 4) 大村真弘, 成富博章: 脳動脈解離. 循環器病研究の進歩, 27: 17-26, 2006.
- 5) 岡崎周平, 成富博章: 若年者の脳血管障害. からだの科学, 249: 11-15, 2006.
- 6) 小林洋和, 成富博章: 脳微小出血とアスピリン. 治療学, 40: 282-283, 2006.
- 7) 下出淳子, 長束一行: 脳. Vascular Lab, 3(増刊): 194-198, 2006.
- 8) 武信洋平, 成富博章: 脳温測定法. 脳と循環, 11: 69-72, 2006.
- 9) 長束一行: 経頭蓋ドプラーの臨床応用. Vascular Lab, 3: 14-18, 2006.
- 10) 長束一行: 動脈疾患 頸動脈狭窄症. Modern Physician, 26: 789-793, 2006.
- 11) 長束一行: 早わかり! 血管領域におけるルーチン検査のコツ 第2回 微小栓子シグナル (HITS/MES) Vascular Lab, 3: 244-247, 2006.
- 12) 長束一行: 超音波検査の意義・有用性. 診断と治療, 94: 993-997, 2006.
- 13) 長束一行: HITS. CARDIAC PRACTICE, 17: 331-334, 2006.
- 14) 成富博章, 山本康正: Branch Atheromatous Disease を主体とする進行性脳梗塞の病態と治療. Pharma Medica, 24: 63-71, 2006.
- 15) 成富博章, 阿部康二: 脳梗塞慢性期患者の管理と治療. 総合臨床, 55: 2117-2124, 2006.
- 16) 成富博章: 低体温療法. 日本臨床, 64(Suppl 8): 59-62, 2006.

- 17) 成富博章：脳磁図の使用指針. 日本臨床, 64(Suppl 7): 427-431, 2006.
- 18) 宮下光太郎, 成富博章：視床出血の臨床統計的検討. 日本臨床, 64(Suppl 8): 390-394, 2006.
- 19) 宮下光太郎：t-PA 静注療法大規模試験. medicina, 43: 264-267, 2006.
- 20) 宮田茂樹, 長束一行, 嘉田晃子, 宮田敏行：アスピリンの抱える問題点 1 アスピリン定光性とそのメカニズム. 治療学, 40: 294-298, 2006.

#### 【著書】

- 1) 小仲邦, 成富博章：急性期における降圧の適応とタイミングは？. ファーマナビゲーター「脳卒中編」, 井林雪郎編集, メディカルレビュー社: 446-450, 2006.
- 2) 武信洋平, 成富博章：低体温療法. 神経疾患最新の治療 2006-2008, 小林祥泰, 水澤英洋編集, 南江堂: 35-38, 2006.
- 3) 長束一行：VI. 脳血管障害 2. 脳卒中の超音波検査. Annual Review 神経 2006, 柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田誠, 清水輝夫, 寺本明編集, 神経中外医学社: 129-135, 2006.
- 4) 長束一行：頸部血管エコーの意義. 血管エコー テクニックと意義, 松尾汎編者, インナービジョン: 60-64, 2006.
- 5) 宮下光太郎：15 章 脳血管障害. 高血圧を外来で診る, 有馬秀二編集, 診断と治療社: 142-153, 2006.

## 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は、高血圧および腎疾患に関する臨床研究を主体として、種々の循環器病との関連も含めた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行っており、病院の他部門や研究所、他施設との共同研究も進めている。2006年の研究活動は活発で、多くの成果が得られた。

以下に主な研究とその成果を示す。

#### 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)」を総括し、推進した。また、医薬基盤研究所研究事業であるポストミレニアム研究を分担し、高血圧関連遺伝子についての研究を推進した。さらに、高血圧性臓器障害に関与する遺伝子の研究を継続した。

#### 2) 高血圧の大規模臨床研究

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)」を総括し、継続した。また、他に複数の大規模臨床研究に参加しており、高齢者高血圧の JATOS 研究のサブ解析を担当した。

#### 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、仮面高血圧の悪影響を明らかにした。また、心や腎動脈、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) 血管作動性物質や炎症に関する研究

アディポネクチンや CRP、インスリン様成長因子、アドレノメデュリン、ナトリウム利尿ペプチド等の高血圧や心肥大、腎障害への役割について、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、本態性高血圧や腎血管性高血圧における腎内血行動態を調べ、治療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

大動脈疾患や末梢動脈疾患における腎障害を検討した。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。さらに、剖検症例について腎の病理所見と臨床像を検討した。

#### 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、ナトリウム利尿ペプチド、血圧管理、血管形態などを調べ、病態や予後に及ぼす影響を検討した。また、透析患者の心血管について病理学的検討を行った。

## (2006年の主な研究成果)

- 高血圧関連遺伝子に関して、*HSD11B2*を高血圧患者および一般住民について調べ、いくつかの変異を発見した。また、腎障害やインスリン感受性、メタボリックシンドロームに関連するいくつかの遺伝子多型を見出した。さらに、アンジオテンシン受容体拮抗薬や $\beta$ 遮断薬の降圧効果に関与する遺伝子を同定した。
- 高血圧治療の臨床試験に関して、HOSP研究のパイロットスタディの中間解析、メインスタディの概要と進捗状況、サブスタディの尿アルブミン排泄量に関する結果を発表した。また、JATOS研究の心血管危険因子やメタボリックシンドロームと予後についての解析結果を発表した。
- 高血圧と臓器障害に関しては、治療中の高血圧患者における仮面高血圧がアルブミン尿や頸動脈肥厚、心肥大を促進させることを明らかにした。また、メタボリックシンドロームが心機能を障害し、その治療がこれを改善させることを示した。
- 血管作動物質や炎症などに関しては、アディポネクチンやCRPが高血圧患者の心血管疾患や腎機能に関連することを示した。また、尿酸と左室重量がそれぞれ心血管予後に関与することを発表した。
- 腎と高血圧に関する研究では、腎動脈狭窄と腎実質の病理所見の関連を示し、腎動脈狭窄例における血行再建術と内科的治療の効果を比較検討した結果を発表した。また、高血圧患者におけるアセタゾールアミドの腎循環への影響を示した。
- 循環器疾患と腎に関する研究では、腹部大動脈瘤患者の手術前後の腎機能を調べ増悪因子を同定した。また、循環器疾患と慢性腎臓病を併せ持つ患者において、腎臓専門医への紹介時期が予後に関係することを示した。
- 透析患者の循環器疾患に関する研究では、透析患者剖検例の血管病変の病理学的検討の結果を発表した。また、透析患者の心機能障害や予後の予測にmidregional preadrenomedullinの測定が有用であることを示した。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Fujii H, Nakamura S, Kuroda S, Yoshihara F, Nakahama H, Inenaga T, Ueda-Ishibashi H, Yutani C, Kawano Y: Relationship between renal artery stenosis and intrarenal damage in autopsy subjects with stroke. *Nephrol Dial Transplant*, 21: 113-119, 2006.
- 2) Horita Y, Yakabe K, Tadokoro M, Suyama N, Hayashida K, Kawano Y, Miyazaki M, Kohno S, Taura K: Renal circulatory effects acetazolamide in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*, 19: 282-285, 2006.
- 3) Iwashima Y, Horio T, Kamide K, Rakugi H, Ogihara T, Kawano Y: Uric acid, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertension*, 47: 195-202, 2006.
- 4) Iwashima Y, Horio T, Suzuki Y, Kihara S, Rakugi H, Kangawa K, Funahashi T, Ogihara T, Kawano Y: Adiponectin and inflammatory markers in peripheral arterial occlusive disease. *Atherosclerosis*, 188: 384-390, 2006.
- 5) Iwashima Y, Horio T, Kumada M, Suzuki Y, Kihara S, Rakugi H, Kawano Y, Funahashi T, Ogihara T: Adiponectin and renal function, and implication as a risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*, 98: 1603-1608, 2006.
- 6) Kamide K, Kokubo Y, Hanada H, Nagura J, Yang J, Takiuchi S, Tanaka C, Banno M, Miwa Y, Yoshii M, Matayoshi T, Yasuda H, Horio T, Okayama A, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T: Genetic variation of HSD11B2 in hypertensive patients and in the general population: six rare missense/frameshift mutations. *Hypertens Res*, 29: 243-252, 2006.
- 7) Kokubo Y, Tomoike H, Tanaka C, Banno M, Okuda T, Inamoto N, Kamide K, Kawano Y, Miyata T: Association of sixty-one non-synonymous polymorphisms in forty-one hypertension candidate genes with blood pressure variation and hypertension. *Hypertens Res*, 29: 611-619, 2006.
- 8) Murakami S, Nagaya N, Itoh T, Kataoka M, Iwase T, Horio T, Miyahara Y, Sakai Y, Kangawa K, Kimura H: Prostacyclin agonist with thromboxane synthase inhibitory activity (ONO-1301) attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 290: L59-L65, 2006.
- 9) Nakamura S, Yoshihara F, Kamide K, Horio T, Nakahama H, Inenaga T, Nishigami K, Fukuchi K, Ogino H, Kawano Y: Renal function in patients with abdominal aortic aneurysm. *Kidney Blood Press Res*, 29: 67-73, 2006.

- 10) Nakamura S, Yoshihara F, Kamide K, Nakahama H, Nishigami K, Fukuchi K, Ogino H, Kawano Y: Microalbuminuria and deterioration of renal function after Elective repair of infrarenal abdominal aortic aneurysm. Clin Nephrol, 65: 165-172, 2006.
- 11) Sasaki O, Hattori N, Nakahama H, Inoue N, Nakamura S, Inenaga T, Kohno S, Sawada T, Kawano Y: Positive correlations between cerebral choline and renal dysfunction in chronic renal failure. Neuroradiology, 48: 300-306, 2006.
- 12) Tomiyama M, Horio T, Yoshii M, Takiuchi S, Kamide K, Nakamura S, Yoshihara F, Nakahama H, Inenaga T, Kawano Y: Masked hypertension and target organ damage in treated hypertensive patients. Am J Hypertens, 19: 880-886, 2006.

#### 【著書】

- 1) Minamino N, Horio T, Nishikimi T: Natriuretic peptides in the cardiovascular system. In: Kastin AJ, ed. Handbook of Biologically Active Peptides. Academic Press: p1199-1207, 2006.

#### 研究業績（和文）

##### 【原著】

- 1) 中村敏子, 植田初江, 鈴木ちぐれ, 新妻晋一郎, 中田裕人, 吉原史樹, 中濱肇, 河野雄平: 維持透析患者剖検例の血管病変の病理学的検討 — 心筋梗塞患者との比較 —. 脈管学, 46: 675-679, 2006.
- 2) 横川晃治, 堀尾武史, 朴孝憲: 高血圧患者におけるテルミサルタンによる血液流動性改善効果. Progress in Medicine, 26: 1909-1913, 2006.
- 3) 横川晃治, 堀尾武史, 朴孝憲: 慢性動脈閉塞患者における塩酸サルポグレラート投与による血液流動性改善作用. Angiology Frontier, 5: 153-159, 2006.

##### 【総説】

- 1) 稲永隆, 河野雄平: 血圧測定とその問題点 逆白衣高血圧. 日本臨床, 64(増6) 高血圧第3版下, 64: 73-78, 2006.
- 2) 神出計, 河野雄平:  $\alpha$ 遮断薬治療と糖尿病. 血圧, 13: 634-637, 2006.
- 3) 神出計, 河野雄平: メタボリック症候群の EBM と腎障害. 腎と透析, 60: 592-596, 2006.
- 4) 神出計, 又吉哲太郎, 河野雄平: サイアザイド系利尿薬の降圧効果に關与する遺伝子多型. 腎と透析, 61: 791-794, 2006.

- 5) 河野雄平：就寝前血圧の臨床的意義. Heart View, 10: 675-678, 2006.
- 6) 河野雄平：循環器疾患の早期発見の最前線 高血圧. Modern Physician, 26: 809-812, 2006.
- 7) 河野雄平：野菜と果物の摂取：ミネラルと血圧. 血圧, 13: 1079-1083, 2006.
- 8) 河野雄平：大規模臨床試験：HOSP 研究 高血圧, 日本臨床, 64(増6) 高血圧第3版下：465-469, 2006.
- 9) 土橋卓也, 河野雄平：食塩摂取量の評価. 血圧, 13: 1069-1073, 2006.
- 10) 中田裕人, 河野雄平：腎障害を伴う高血圧. 診断と治療, 94: 431-435, 2006.
- 11) 中浜肇, 河野雄平：利尿薬（アルドステロン拮抗薬を含む）. Mebio, 23: 6-11, 2006.
- 12) 中村敏子, 河野雄平：家庭血圧. Medical Practice, 23: 904-905, 2006.
- 13) 堀尾武史：慢性心不全治療の進歩-成因と臨床研究- 心不全の発症進展機序 サイトカイン. 日本臨床, 64: 843-847, 2006.
- 14) 堀尾武史, 河野雄平：臓器障害の進展予測検査：MMP/TIMP 比. 日本臨床, 64(増6)高血圧第3版下, 64: 171-175, 2006.
- 15) 又吉哲太郎, 河野雄平：生活習慣の軌道修正指導：飲酒. 日本臨床, 64(増6) 高血圧第3版下：236-241, 2006.
- 16) 吉原史樹, 寒川賢治：Ⅱ. 血圧調節因子、5. 循環生理活性物質 アドレノメデュリン. 日本臨床, 64(増5)高血圧(上)基礎編：122-126, 2006.

#### 【著書】

- 1) 神出計, 滝内伸, 河野雄平：腎血流ドプラ検査の意義 血管エコー テクニックと意義, 松尾汎編, インナービジョン：127-132, 2006.
- 2) 神出計：めまい・ふらつき 予防とつきあい方シリーズ. 老年病・認知症・長寿の秘訣, 荻原俊男監修, メジカルレビュー社, : 67, 2006.
- 3) 河野雄平：病気と薬の説明ガイド 2006. 高血圧, 薬局 57(増): 539-549, 2006.

- 4) 河野雄平：白衣高血圧の診断と治療. 新・目でみる循環器病シリーズ⑧高血圧, 島本和明編集, メジカルビュー社, 127-134, 2006.
- 5) 河野雄平：日本人に適した運動は？日本人のための高血圧治療 Q&A: エビデンスをふまえて, 檜垣實男編, 医薬ジャーナル社: 26-28, 2006.
- 6) 河野雄平：飲酒はどの程度まで許される？日本人のための高血圧治療 Q&A: エビデンスをふまえて, 檜垣實男編, 医薬ジャーナル社: 29-31, 2006.
- 7) 河野雄平：高血圧の患者にとって上手なお風呂の入り方は？日本人のための高血圧治療 Q&A: エビデンスをふまえて, 檜垣實男編, 医薬ジャーナル社: 32-33, 2006.
- 8) 河野雄平：血圧によいとされる健康食品やサプリメントは本当に効く？日本人のための高血圧治療 Q&A: エビデンスをふまえて, 檜垣實男編, 医薬ジャーナル社: 34-35, 2006.
- 9) 河野雄平：高血圧に効く漢方薬は？日本人のための高血圧治療 Q&A: エビデンスをふまえて, 檜垣實男編, 医薬ジャーナル社: 36-37, 2006.
- 10) 河野雄平, 安東克之, 松浦秀夫, 土橋卓也, 藤田敏郎, 上島弘嗣：食塩制限の必要性和減塩目標. 日本高血圧学会減塩ワーキンググループ報告, 日本高血圧学会: 1-12, 2006.
- 11) 河野雄平, 土橋卓也, 松浦秀夫, 安東克之, 藤田敏郎, 上島弘嗣：高血圧管理における食塩摂取量の評価. 日本高血圧学会減塩ワーキンググループ報告, 日本高血圧学会: 13-24, 2006.
- 12) 河野雄平：血圧と未病. 次世代の医学・医療がわかる未病医学 臨床, 日本未病システム学会編, 金芳堂: 2-7, 2006.
- 13) 中濱肇, 中田裕人：血液を浄化するには 血液・腹膜透析とアフェレーンズ. 知っておきたい循環器病あれこれ 59, 循環器病研究振興財団: 2006.
- 14) 松浦秀夫, 中東敦江：高血圧患者さんのための減塩レシピ. 日本高血圧学会減塩ワーキンググループ報告, 日本高血圧学会減塩ワーキンググループ(上島弘嗣, 藤田敏郎, 河野雄平, 松浦秀夫, 安東克之, 土橋卓也)編集, 日本高血圧学会: 13-24, 2006.

## 内科動脈硬化・代謝部門

### (研究活動の概要)

糖尿病、肥満、脂質代謝異常、高血圧などは心筋梗塞、脳卒中、末梢動脈疾患などの心血管病の発症および再発の重大なリスク病態である。さらに、肥満（内臓脂肪蓄積）、耐糖能障害、軽症糖尿病、脂質代謝異常、高血圧が一個人に重積するメタボリックシンドロームは2型糖尿病と心血管病をもたらすリスク病態である。近年、我が国の社会環境、生活習慣の変化は、2型糖尿病の病態に変化をもたらしている。すなわち、やせ型でインスリン分泌障害を伴う2型糖尿病から、メタボリックシンドロームの病態を有する2型糖尿病の有病率が高くなっており、糖尿病に合併する心血管病の発症リスクが増えている。また、2型糖尿病とメタボリックシンドロームをもたらす基盤病態として内臓脂肪蓄積とインスリン抵抗性が重要な役割を演ずることが明らかにされ、これらの病態に対する介入は糖尿病に合併する心血管病の発症、再発予防に重要である。

代謝内科は、これらの認識を踏まえて、診療、臨床研究、ゲノム研究を含めた基礎研究に実績をあげてきた。代謝内科は、糖尿病、肥満、高脂血症などの生活習慣病の診療、チーム医療としての生活習慣指導、早期動脈硬化の評価、糖尿病腎症などの血管合併症の評価をおこなってきた。また、予防検診部と共同して、メタボリックシンドロームの循環器病と糖尿病発症に与えるインパクトについて疫学研究を行ってきた。実際、メタボリックシンドロームは都市部コホートにおいても、循環器病と糖尿病のリスク病態であることを明らかにできた。さらに、バイオサイエンス部と予防検診部と共同して、2型糖尿病、肥満やメタボリックシンドロームとSNPとの関連研究を行い、有意に相関するいくつかの遺伝子を明らかにした。これらの成果はSNP(genetic variants)が、生活習慣病と循環器病の発症に与える影響を前向きに検討するための大きな土台となっている。また、早期糖尿病腎症の発症と関連する遺伝子を検討し、腎症の発症進展のあたらしい機序を明らかにし、インスリン抵抗性が深く関与していることを明らかにし、腎症発症を予防する薬剤介入のあたらしい可能性を示唆した。

今後、

- 1) メタボリックシンドローム、糖尿病などの生活習慣病予防のための診療を展開する。循環器病予防検診部との連携、地域医師会との病診連携、など。
- 2) 心血管病のハイリスク群である糖尿病（メタボリックシンドロームの病態を有する糖尿病など）に対する診療を充実させる。多因子管理の徹底など。
- 3) 糖尿病など生活習慣病の発症予防、糖尿病に合併する心血管病の発症、進展予防に関する臨床研究をさらに進める。臨床研究開発部との共同、心血管病の既往を有するハイリスク2型糖尿病患者に対する再発予防効果に関する多施設前向き臨床研究、心血管病の予防を目標とした糖尿病治療のcost-effectivenessの評価など。
- 4) SNP、ハプロタイプ情報、出生時情報に基づいた生活習慣病、心血管病の発症予

知に関する前向き臨床研究を行う。

- 5) 性差医療 (gender-difference) に基づく心血管疾患予防医療のエビデンスを作る。
- 6) 糖尿病患者の中でも腎症合併患者は心血管イベントの発症率が特に高いことが明らかになっている。そこで腎症合併患者の病態解明のため、これまでの基礎的研究の成果から得られた新規の腎症進展に関する molecule について、これらを code する遺伝子の多型と腎症進展との関連、治療効果への影響を解析する臨床研究を行っていく。またインスリン抵抗性改善薬による介入と腎症患者の予後に関する研究を行っていく。
- 7) 厚生労働省を中心とした国の心血管病 (循環器病) の予防を目標とした、糖尿病とメタボリックシンドローム対策に循環器病センター全体として取り組む。

## (2006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 (IGT) 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 (DIANA 研究)。(CCU 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)」
- 胎児期及び小児期の栄養状態が成人のメタボリックシンドロームの発症に及ぼす要因に関する臨床及び基礎研究。「(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)」(平成18年度循環器病委託研究)
- 糖尿病患者における冠微小循環障害及び糖尿病治療薬が与える効果に関する研究 (放射線診療部門 石田良雄医長との共同研究)
- 遺伝性致死性不整脈の遺伝子研究 (心臓内科部門 鎌倉部長、清水医長との共同研究)
- 遺伝性高コレステロール血症に関わる遺伝子研究 (研究所・バイオサイエンス部 斯波真理子室長との共同研究)
- 糖尿病の重大な合併症の1つである糖尿病性腎症の発症、進展に関与する新規 molecule の探索を、動物モデルを用いた研究で行い、糸球体発生過程に関与する遺伝子群が糖尿病性腎症の進展に関与することを見いだした。(文部科学省研究費 (課題番号 17790567) )

- 2型糖尿病患者を対象とした血管合併症抑制のための強化療法と従来治療との多施設共同ランダム化並行群間比較試験  
(Japan Diabetes Outcome Intervention Trial J-DOIT3)

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Bezzina CR, Shimizu W, Yang P, Koopmann TT, Tanck MWT, Miyamoto Y, Kamakura S, Roden DM, Wilde AAM: Common sodium channel promoter haplotype in asian subjects underlies variability in cardiac conduction. *Circulation*, 113(3): 338-344, 2006.
- 2) Makino H, Miyamoto Y, Sawai K, Mori K, Mukoyama M, Nakao K, Yoshimasa Y, Suga S: Altered gene expression related to glomerulogenesis and podocyte structure in early diabetic nephropathy of db/db mice and its restoration by pioglitazone. *Diabetes*, 55: 2747-2756, 2006.
- 3) Makino H, Mukoyama M, Mori K, Suganami T, Kasahara M, Yahata K, Nagae T, Yokoi H, Sawai K, Ogawa Y, Suga S, Yoshimasa Y, Sugawara A, Tanaka I, Nakao K: Transgenic overexpression of brain natriuretic peptide prevents the progression of diabetic nephropathy in mice. *Diabetologia*, 49: 2514-2524, 2006.
- 4) Nakano M, Hamada T, Hayashi T, Yonemitsu S, Miyamoto L, Toyoda T, Tanaka S, Masuzaki H, Ebihara K, Ogawa Y, Hosoda K, Inoue G, Yoshimasa Y, Otaka A, Fushiki T, Nakao K.  $\alpha 2$  isoform-specific activation of 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase by 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- $\beta$ -D-ribose nucleoside at a physiological level activates glucose transport and increases glucose transporter 4 in mouse skeletal muscle. *Metabolism*, 55: 300-308, 2006.
- 5) Nakayama M, Yoshimura M, Sakamoto T, Abe K, Yamamuro M, Shono M, Suzuki S, Nishijima T, Miyamoto Y, Saito Y, Nakao K, Yasue H, Ogawa H. : A -786T>C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene reduces serum nitrite/nitrate levels from the heart due to an intracoronary injection of acetylcholine. *Pharmacogenet Genomics*, 16(5): 339-345, 2006.
- 6) Takaoka M, Uemura S, Kawata H, Imagawa K, Takeda Y, Nakatani K, Naya N, Horii M, Yamano S, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Saito Y: Inflammatory response to acute myocardial infarction augments neointimal hyperplasia after vascular injury in a remote artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26: 2083-2089, 2006.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 斯波真理子：高脂血症. *Suzuken Medical*, 9(2): 4-6, 2006.
- 2) 斯波真理子：高脂血症と遺伝の関係は？高脂血症と遺伝の関係について教えてください. *肥満と糖尿病*, 5(3): 420-421, 2006.

- 3) 斯波真理子：生活習慣病 高脂血症. Modern Physician, 26(5): 819-823, 2006.
- 4) 槇野久士, 斯波真理子：LDL アフェレーシスー効果と限界ー. The Lipid, 17(1)：49-54, 2006.
- 5) 吉政康直：新しい早期発見指標の探索 プロテオミクスより. Modern Physician, 26(5): 673-674, 2006.

**【著書】**

- 1) 中尾一和, 吉政康直, 細田公則, 小川佳宏, 益崎裕章：肥満. 最新糖尿病学ー基礎と臨床ー, 垂井清一郎, 門脇 孝, 花房俊昭編集, 朝倉書店：641-656, 2006.
- 2) 宮本恵宏：糖尿病の検査と意義. 糖尿病予防の健康教育：教材を用いた実践的プログラム, 上島弘嗣監修, 保健同人社：13-18, 2006.
- 3) 宮本恵宏, 槇野久士：糖尿病の特異的合併症. 糖尿病予防の健康教育：教材を用いた実践的プログラム, 上島弘嗣監修, 保健同人社：36-41, 2006.
- 4) 吉政康直：糖尿病とは何か. 糖尿病予防の健康教育：教材を用いた実践的プログラム, 上島弘嗣監修, 保健同人社：8-13, 2006.
- 5) 吉政康直：糖尿病の薬物治療. 糖尿病予防の健康教育：教材を用いた実践的プログラム, 上島弘嗣監修, 保健同人社：32-35, 2006.
- 6) 吉政康直：糖尿病の合併症としての大血管障害（心血管疾患）. 糖尿病予防の健康教育：教材を用いた実践的プログラム, 上島弘嗣監修, 保健同人社：43-46, 2006.

## 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 主として虚血性心疾患、弁膜疾患、不整脈外科などの成人後天性心疾患、心臓外科 B は小児先天性心疾患、血管外科は大血管、末梢血管、肺血栓塞栓症、ICU は心臓血管外科術後急性期の集中治療を担当している。末期的心不全患者の外科的治療については心臓外科 A と臓器移植部とが連携して治療を行っている。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行うとともに、臓器移植部、当センター研究所の各部門などと連携した再生医療、臓器・組織・細胞移植、補助心臓、人工心肺、人工血管などに関連した種々の実験的研究を行いトランスレーショナル・リサーチに積極的に取り組んでいる。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
  - ・ 糖尿病患者における多施設共同研究
- 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
  - ・ ステンレス生体弁、ステンチ生体弁、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) 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
- 10) 新生児・乳児開心術後の精神運動発達に関する研究

## 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 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 (heparin-induced thrombocytopenia: 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組織工学技術の開発
- 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

### **（2006年の主な研究成果）**

#### 心臓外科A

- 冠状動脈バイパス術のグラフト開存性に関与する因子を検討した。
- 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。
- 人工心肺を使用しない 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後を検討した。

#### 心臓外科B

- Fontan 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 Fontan 手術後遠隔期の心房性不整脈に対する治療としての Fontan 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。
- Fontan 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。
- Ebstein 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 症候群症例及び急性 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の有用性を報告した。
- 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画している。

- 循環と呼吸の相互作用：心拍動によって人工呼吸器が受ける影響のうち、換気量モニタリング障害について報告した。
- 先天性心疾患術後児における最適な呼吸器離脱法として、持続気道内圧陽圧法（CPAP 法）の有用性について報告した。
- 術後呼吸不全の典型として慢性肺血栓塞栓症に対する肺保護戦略について研究を継続している。
- 呼気ガス分析を用いた心機能評価法の問題点、特に自発呼吸がある際の精度低下、呼吸努力に対する負荷について報告した。
- 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, Yagihara T, Ishibashi-Ueda H, Kitamura S: Immunohistological findings for an extracardiac conduit in fontan pathway constructed with pedicled autologous pericardium. *Eur J Cardiothorac Surg*, 29: 1059-1060, 2006.
- 2) Fujita Y, Imanaka H, Fujino Y, Takeuchi M, Tomita T, Mashimo T, Nishimura M: Effect of humidifying devices on the measurement of tidal volume by mechanical ventilators. *J Anesth*, 20: 166-172, 2006.
- 3) Hamamoto M, Suga M, Takahashi Y, Sato Y, Inamori S, Yagihara T, Nakatani T, Kitamura S: Suppressive effect of phosphodiesterase type 4 inhibition on systemic inflammatory responses after cardiopulmonary bypass. *J Artif Organs*, 9(3): 144-148, 2006.
- 4) Hamamoto M, Uemura H, Imanaka H, Yagihara T: Relevance of the measurement of the concentration of lactate in the serum subsequent to the Fontan procedure in small children. *Cardiol Young*, 16: 275-280, 2006.
- 5) Itoh A, Kobayashi J, Bando K, Niwaya K, Tagusari O, Nakajima H, Komori S, Kitamura S: The impact of mitral valve surgery combined with maze procedure. *Eur J Cardiothorac Surg*, 29(6): 1030-1035, 2006.
- 6) Kawahira Y, Uemura H, Yagihara T: Impact of the off-pump Fontan procedure on complement activation and cytokine generation. *Ann Thorac Surg*, 81: 685-689, 2006.
- 7) Kawamura M, Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Kitamura S: Late-stage, nonanastomotic rupture of double-velour Dacron graft after descending aortic replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 132(4): 961-962, 2006.
- 8) Kitamura S, Satomi K, Kurita T, Shimizu W, Suyama K, Aihara N, Niwaya K, Kobayashi J, Kamakura S: Long-term follow-up of transvenous defibrillation leads: high incidence of fracture in coaxial polyurethane lead. *Circ J*, 70(3): 273-277, 2006.
- 9) Koh M, Yagihara T, Uemura H, Kagisaki K, Hagino I, Ishizaka T, Kitamura S: Biventricular Repair for Right Atrial Isomerism. *Ann Thorac Surg*, 81: 1808-1816, 2006.
- 10) Koh M, Yagihara T, Uemura H, Kagisaki K, Hagino I, Ishizaka T, Kitamura S: Intermediate results of the double-switch operations for atrioventricular discordance. *Ann Thorac Surg*, 81: 671-677, 2006.

- 11) Matsuda H, Ogino H, Ito A, Sasaki H, Minatoya K, Higashi M, Yagihara T, Kitamura S: Aneurysm of the celiac artery arising from a celiomesenteric trunk. *J Vasc Surg*, 44(3): 660, 2006.
- 12) Matsuda H, Ogino H, Minatoya K, Sasaki H, Nakanishi N, Kyotani S, Kobayashi J, Yagihara T, Kitamura S: Long-term recovery of exercise ability after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg*, 82(4): 1338-1343, 2006.
- 13) Matsuda H, Ogino H, Neki R, Kitamura S: Hemiarch replacement during pregnancy (19 weeks) utilizing normothermic selective cerebral perfusion. *Eur J Cardiothorac Surg*, 29(6): 1061-1063, 2006.
- 14) Matsuda H, Ogino H, Saito S, Sasaki H, Minatoya K, Kobayashi J, Yagihara T, Kitamura S: Monoparesis after graft replacement of non-ruptured abdominal aortic aneurysm. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 12(5): 376-378, 2006.
- 15) Matsuura K, Kobayashi J, Bando K, Niwaya K, Tagusari O, Nakajima H, Kitamura S: Redo off-pump coronary bypass grafting with arterial grafts for Kawasaki disease. *Heart Vessels*, 21: 361-364, 2006.
- 16) Matsuura K, Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Kada A, Yagihara T, Kitamura S: Prediction and incidence of atrial fibrillation after aortic arch repair. *Ann Thorac Surg*, 81(2): 514-518, 2006.
- 17) 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*, 81: 178-182, 2006.
- 18) Matsuura K, Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Yagihara T, Kitamura S: Limitations of EuroSCORE for measurement of risk-stratified mortality in aortic arch surgery using selective cerebral perfusion: is advanced age no longer a risk?. *Ann Thorac Surg*, 81: 2084-2088, 2006.
- 19) Minatoya K, Ogino H, Matsuda H, Sasaki H, Yagihara T, Kitamura S: Surgical management of distal arch aneurysm: another approach with improved results. *Ann Thorac Surg*, 81(4): 1353-1357, 2006.
- 20) Nakahira A, Yagihara T, Kagisaki K, Hagino I, Ishizaka T, Koh M, Uemura H, Kitamura S: Partial anomalous pulmonary venous connection to the superior vena

- cava. *Ann Thorac Surg*, 82(3): 978-982, 2006.
- 21) Nakajima H, Kobayashi J, Tagusari O, Bando K, Niwaya K, Kitamura S: Functional angiographic evaluation of individual, sequential, and composite arterial grafts. *Ann Thorac Surg*, 81(3): 807-814, 2006.
  - 22) Nakajima H, Kobayashi J, Tagusari O, Niwaya K, Funatsu T, Kawamura A, Yagihara T, Kitamura S: Angiographic flow grading and graft arrangement of arterial conduits. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 132(5): 1023-1029, 2006.
  - 23) Ogino H, Ando M, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Nakanishi N, Kyotani S, Imanaka H, Kitamura S: Japanese single-center experience of surgery for chronic thromboembolic pulmonary Hypertension. *Ann Thorac Surg*, 82(2): 630-636, 2006 .
  - 24) Ogino H, Ando M, Sasaki H, Minatoya K: Total arch replacement using a stepwise distal anastomosis for arch aneurysms with distal extension. *Eur J Cardiothorac Surg*, 29(2): 255-257, 2006.
  - 25) Ogino H, Sasaki H, Minatoya K, Matsuda H, Yamada N, Kitamura S: Combined use of adamkiewicz artery demonstration and motor-evoked potentials in descending and thoracoabdominal repair. *Ann Thorac Surg*, 82(2): 592-596, 2006.
  - 26) Sasaki H, Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Ando M, Kitamura S: Interdarded total arch replacement using selective cerebral perfusion: a six-year experience. *Ann Thorac Surg*, in press, 2006.
  - 27) Takai H, Kobayashi J, Tagusari O, Bando K, Niwaya K, Nakajima H, Yagihara T, Kitamura S: Off-pump coronary artery bypass grafting for acute myocardial infarction. *Circ J*, 70(10): 1303-1306, 2006.
  - 28) Takeda K, Kobayashi J, Nakajima H, Ishibashi-Ueda H, Kitamura S: Valve repair with maze procedure in acromegaly. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 14(4): e68-70, 2006.
  - 29) Tsunekawa T, Kobayashi J, Tagusari O, Bando K, Niwaya K, Nakajima H, Yagihara T, Ishibashi-Ueda H, Kitamura S: Infective endocarditis and pseudoaneurysm: fatal complications of mitral annular calcification. *Ann Thorac Surg*, 81(5): 1881-1882, 2006.
  - 30) Tsunekawa T, Ogino H, Minatoya K, Matsuda M, Sasaki H, Fukuchi K: Masked Prosthetic Graft to Sigmoid Colon Fistula Diagnosed by 18-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, Epub, 2006.

- 31) Wu ET, Takeuchi M, Imanaka H, Higuchi T, Kagisaki K,: Chylothorax as a complication of innominate vein thrombosis induced by a peripherally inserted central catheter. *Anaesthesia*, 61: 584-586, 2006.
- 32) Yamasaki Y, Hayashi T, Nakatani T, Yotsuida H, Nishigaki T, Takahashi Y, Inamori S, Kagisaki K, Hagino H, Ishizaka T, Yagihara T: Early experience with low-prime (99 ml) extracorporeal membrane oxygenation support in children. *ASAIO J*, 52(1): 110-114, 2006.
- 33) Yamazaki K, Saito S, Kihara S, Tomioka H, Miyagishima M, Tagusari O, Niwaya K, Kobayashi J, Nakatani T, Kitamura S: Implantable centrifugal lvad evaheart: Current status of Japanese clinical trial. *Artif Organs*, 30(11): A48, 2006.

#### 研究業績（和文）

##### 【原著】

- 1) 石坂透, 八木原俊克, 鍵崎康治, 萩野生男, 康雅博: 乳児期 Ross 手術におけるタココンブの使用. *MEDICAL TORCH*, 2(3): 34-37, 2006.
- 2) 市川眞紀子, 大上将之, 岡本章, 森下秀樹, 湊谷謙司, 萩野均, 宮田茂樹, 今中秀光: 腹部大動脈瘤術後にヘパリン起因性血小板減少症を合併し、アルガトロバン投与量の調節に難渋した1症例. *麻酔*, 55(2): 188-192, 2006.

##### 【総説】

- 1) 今中秀光, 中谷武嗣: 補助人工心臓の現況. *日本集中治療医学会雑誌*, 13(2): 107-109, 2006.
- 2) 今中秀光, 宮田茂樹: ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) の診断と対処法 徹底分析シリーズ「ヘパリンの臨床」. *LiSA*, 13(8): 724-729, 2006.
- 3) 萩野均: 6.A 大動脈解離と大動脈瘤. *Modern physician 循環器疾患の早期発見の最前線*, 26(5): 778-781, 2006.
- 4) 萩野均: 肺高血圧症に対する外科的治療 肺動脈血栓内膜摘除術. *Heart View(Medical view)*, 10(8): 96-102, 2006.
- 5) 萩野均: 術中発症肺血栓塞栓症の治療－外科治療－. *臨床麻酔*, 30(6): 973-978, 2006.
- 6) 北村惣一郎: わが国の「専門医」を「制度」として認め、整備すべきとき. *日本医師会雑誌*, 135: (3) 607-612, 2006.

- 7) 北村惣一郎: 社会との接点にある専門医・専門医制度のあり方. 日本外科学会雑誌, 107(増 3): 2-3, 2006.
- 8) 北村惣一郎: 日本の専門医制度は生まれ変わるか. 月刊 保健診療, 61(3): 241-245, 2006.
- 9) 小林順二郎: 虚血性心疾患治療の新展開 3. OPCAB(off-pump coronary artery bypass)の現状. 日本外科学会雑誌, 107(1): 9-14, 2006.
- 10) 小林順二郎: 冠動脈疾患の外科治療 Technique & Technology, Composite graft. CIRCULATION Up-to-Date, 1(1): 74-82, 2006.
- 11) 小林順二郎: Off-pump CABG と on-pump CABG の無作為比較試験. 循環器病研究の進歩, 27(1): 27-33, 2006.
- 12) 佐々木啓明, 荻野均: 胸部大動脈瘤術後の乳糜胸に対する治療方針. Pharma Medica, 24(6): 149-153, 2006.
- 13) 田鎖治, 小林順二郎, 中嶋博之, 北村惣一郎: 【低心機能の虚血性心疾患に対する血行再建】 低左心機能症例に対する OPCAB. 日本冠疾患学会雑誌, 12(2): 166-170, 2006.
- 14) 竹内宗之, 今中秀光: 補助換気における患者・人工呼吸器相互作用 特集「人工呼吸療法の基本 一円滑なチーム医療を行うために必要な知識一」. Clinical Engineering, 17(4): 348-355, 2006.
- 15) 竹内宗之, 今中秀光: NPPV について確認しておこう. 呼吸器ケア, 4: 1146-1153, 2006.
- 16) 中嶋博之, 小林順二郎: 弁膜症. Modern Physician, 26(5): 769-772, 2006.
- 17) 船津俊宏, 小林順二郎: 高齢者心血管疾患の手術療法. 循環器科, 61(1): 68-71, 2006.
- 18) 松田均: 心臓手術後管理であわてないために想定内の知識を増やす 5. 腹部大動脈瘤手術. ハートナーシング, 19: 198-207, 2006.
- 19) 八木原俊克: 右室流出路再建. 第 59 回日本胸部外科学会 Postgraduate Course 胸部外科 Up to Date, 76-86, 2006.

## 【著書】

- 1) 碓山泰匡, 尾谷寛隆, 中谷武嗣, 荻野均, 峰松一夫: 血管手術前後のリハビリテーション. 領域リハビリテーション最新マニュアル, 協同医書出版社: 43-55, 2006.
- 2) 今中秀光: 心臓手術に伴う呼吸管理 手術前の呼吸機能の評価と術前訓練. 改訂2版 新しい心臓外科看護の知識と実際, 北村惣一郎監修, メディカ出版: 196-202, 2006.
- 3) 今中秀光: 心臓手術に伴う呼吸管理 手術直後の呼吸管理. 改訂2版 新しい心臓外科看護の知識と実際, 北村惣一郎監修, メディカ出版: 203-222, 2006.
- 4) 今中秀光: 心臓手術に伴う呼吸管理 人工呼吸器からの離脱(ウィーニング). 改訂2版 新しい心臓外科看護の知識と実際, 北村惣一郎監修, メディカ出版: 223-231, 2006.
- 5) 北村惣一郎: 循環器病研究の進歩. 【監修】北村惣一郎編, 株式会社協和企画: 27: 1, 2006.
- 6) 田鎖治, 林順二郎: 1 虚血性心疾患の病態・分類・診断. 新しい心臓外科看護の知識と実際, メディカ出版: 84-95, 2006.
- 7) 田鎖治, 小林順二郎: 2 冠動脈バイパス術(CABG)の適応. 新しい心臓外科看護の知識と実際, メディカ出版: 96-98, 2006.
- 8) 湊谷謙司, 大北裕: XIII. 大動脈疾患. 臨床心臓病学, 文光堂: 541-544, 2006.
- 9) 湊谷謙司, 大北裕: XIII. 大動脈疾患. 臨床心臓病学, 文光堂: 554-557, 2006.
- 10) 八木原俊克: 先天性心疾患の外科的治療と看護 先天性心疾患の病態・分類・診断. 改訂2版 新しい心臓外科看護の知識と実際, 北村惣一郎監修, メディカ出版: 34-45, 2006.

## 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、宮本部長が主任研究者として統括してきました、「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、最終年度となりました。新規登録症例も増加し、今後フォローアップを行うことによって、内頸動脈系の症候性閉塞病変における梗塞発生に閾値の解明につなげたいと考えております。ま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。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、新たにバルーンによる血管形成術の併用を要するような、より複雑な動脈瘤を対象として抗血小板療法の意義を検討する、JACE-2 Trialが進行中です。

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、またチマメ状動脈などを含む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。最近症候性内頸動脈狭窄症において、急性期再発が従来考えられていたよりも多いことが明らかとなっており、MRIを用いた、頸動脈プラークの性状評価をもとに、急性期血栓内膜剥離術を積極的に行っており、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。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。

## （2006年の主な研究成果）

臨床面では、直達手術、血管内手術では昨年度とほぼ同様の治療件数であり、医療資源の問題が律速段階となっています。ガンマナイフ治療では昨年を上回る治療実績をあげることができました。当科に事務局をおいている、JET-2 study および JAM trial では、全国からの軽症脳虚血や出血発症もやもや病の症例登録を行っており、バイパス術の脳卒中予防効果を決定すべく、研究を続けています。

治療困難な動脈瘤に関しては、全国から紹介される巨大動脈瘤に対して、バイパス術と血管内治療を組み合わせ、より低侵襲で効果的な治療の開発を行っています。また治療困難な動脈瘤の代表である部分血栓化動脈瘤についても、バイパス術と近位親血管閉塞術を段階的に組み合わせた治療法を発表しています。

血栓内膜剥離術は、生活習慣の欧米化の影響があるためか年々治療件数が増加しております。発症機序として、プラークの不安定化が重要視されており、内科治療に抵抗する症例に関しては、緊急でCEAを施行しています。CEA、頸動脈ステント留置術(CAS)の治療選択につき発表するとともに、高リスクの症例に対する治療の実際についても、発表を行っています。

血管内治療では、低輝度プラークを有する症例を対象とした場合の頸動脈ステント留置術(CAS)の工夫について発表を行いました。また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) Begum T, Ikeda A, Matsuhashi M, Mikuni N, Miyamoto S, Hashimoto N, Nagamine T, Fukuyama H, Shibasaki H: Ipsilateral facial sensory and motor responses to basal fronto-temporal cortical stimulation: Evidence suggesting direct activation of cranial nerves. *Epilepsy Res*, 71(2-3): 216-222, 2006.
- 2) 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, 2006.
- 3) Iihara K, Murao K, Sakai N, Yamada N, Nagata I, Miyamoto S: Outcome of carotid endarterectomy and stent insertion based on grading of carotid endarterectomy risk: a 7-year prospective study. *J Neurosurg*, 105: 546-554, 2006.
- 4) Kawakami O, Miyamoto S, Hatano T, Yamada K, Hashimoto N, Tabata Y: Acceleration of Aneurysm Healing by Hollow Fiber Enabling the Controlled Release of Basic Fibroblast Growth Factor. *Neurosurgery*, 58(2): 355-364, 2006.
- 5) Kudo T, Iihara K, Murao K, Hayashi K, Ayabe J, Miyamoto S: Dissecting Aneurysm of the Vertebral Artery Developed after Microvascular Decompression for Hemifacial Spasm, *Intervent Neuroradiol*, 12(Suppl.1): 145-147, 2006.
- 6) Mikuni N, Ikeda A, Takahashi J A., Nozaki K, Miyamoto S, Taki W, Hashimoto N: A step-by-step resection guided by electrocorticography for nonmalignant brain tumors associated with long-term intractable epilepsy. *Epilepsy Behav*, 8(3): 560-564, 2006.
- 7) Miyamoto S: Acute Treatment of Ruptured Cerebral Aneurysm. *JMAJ*, 49(5): 185, 2006.
- 8) Yamamoto J, Ikeda A, Kinoshita M, Matsumoto R, Satow T, Takeshita K, Matsuhashi M, Mikuni N, Miyamoto S, Hashimoto N, Shibasaki H: Low-frequency electric cortical stimulation decreases interictal and ictal activity in human epilepsy. *Seizure*, 15(7): 520-527, 2006.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 飯原弘二：不安定プラークを有する頸動脈狭窄症に対する内膜剥離術(CEA)。脳神経外科速報, 16(4): 313-320, 2006.

- 2) 工藤琢巳, 飯原弘二, 綾部純一, 林克彦, 村尾健一, 宮本享: 顔面痙攣に対する cyanoacrylate を用いた微小血管減圧術後に椎骨動脈瘤破裂をきたした 1 例. 脳神経外科ジャーナル, 15(8): 584-587, 2006.
- 3) 杉山幸生, 下出淳子, 小仲邦, 長束一行, 飯原弘二, 植田初江, 成富博章: 頸動脈可動性病変を認め急性期に内膜剥離術を行った脳梗塞の 1 例. 脳卒中, 28: 403-407, 2006.
- 4) 脊山英徳, 西田武生, 山本宗孝, 森久恵, 佐藤徹, 山田潤, 中畠教夫, 高橋淳, 飯原弘二, 村尾健一, 宮本享: 後下小脳動脈解離性動脈瘤の治療 戦略. 脳神経外科, 34(10): 1001-1006, 2006.
- 5) 中川善雄, 松原明夫, 冨田照見, 松岡謙二, 中畠教夫, 宮本享, 喜種慎一, 佐藤さおり: 心電図同期 MRA による未破裂脳動脈瘤の診断. 人間ドック, 21: 866-871, 2006.
- 6) 野中裕康, 村尾健一, 菊池隆幸, 綾部純一, 森本将史, 林克彦, 高橋淳, 飯原弘二, 宮本享: 椎骨動脈起始部狭窄に対する経皮的血管形成術で生じた塞栓子の検出. 脳卒中の外科, 34(4): 299-303, 2006.

#### 【総説】

- 1) 飯原弘二: 今月の主題 ブレインアタック 2006 - t-PA 時代の診断と治療 ガイドラインに基づくブレインアタック治療 くも膜下出血治療ガイドライン. medicina, 43(2): 256-259, 2006.
- 2) 飯原弘二: くも膜下出血に対する使用機材、治療技術の進歩. 日本臨牀, 64(増 8): 571-575, 2006.
- 3) 飯原弘二, 宮本享: Spinal Emergency. 神経救急 集中治療ハンドブック: 288-298, 2006.
- 4) 飯原弘二: 脳内出血・くも膜下出血. Medicina, 43(増 12): 235-238, 2006.
- 5) 大川将和, 宮本典子, 松浦ゆきみ, 宮本享: 輸液管理に必要な知識と技術. ブレインナーシング, 22(1): 32-36, 2006.
- 6) 大川将和, 飯原弘二, 宮本享: 頸動脈狭窄症におけるプラーク診断. 日本臨牀, 64(増 8): 715-720, 2006.
- 7) 菱川朋人, 宮本享: 脳血管障害 クモ膜下出血. Modern Physician, 26(5):

723-727, 2006.

- 8) 菱川朋人, 宮本享: 脊髄動静脈奇形の周術期における「痛み」への対応. 脊椎脊髄, 19(9): 971-973, 2006.
- 9) 菱川朋人, 宮本享: 巨大脳動脈瘤に対する multi-modality treatment. 日本臨牀, 64(増 8): 599-605, 2006.
- 10) 宮本享, 中畷教夫: 巨大脳動脈瘤の治療. Annual Review 神経, 2006: 142-147, 2006.
- 11) 宮本享, 高橋淳: 出血型もやもや病. 脳神経外科学大系 15 インフォームドコンセント: 225-229, 2006.
- 12) 宮本享, 波多野武人, 田畑泰彦: bFGF の徐放による脳動脈瘤の治療. 細胞増殖因子と再生医療: 173-178, 2006.
- 13) 柳本広二: 脳機能を高め、病気から脳を守る蛋白質、脳由来神経栄養因子 (BDNF). 洛和会病院医学雑誌, 17: 13-20, 2006.
- 14) 柳本広二, 村尾健一, 宮本享: 脳梗塞の成因と病態. 日本臨牀, 64(増 8): 11-15, 2006.

#### 【著書】

- 1) 飯原弘二: 外科的血行再建術 - 頸動脈内膜剥離術と頭蓋内外バイパス術. S C Uルールブック, 峰松一夫(監修), 豊田一則, 飯原弘二(編集), 中外医学社: 159-162, 2006.
- 2) 飯原弘二: 治療総論. S C Uルールブック, 峰松一夫(監修), 豊田一則, 飯原弘二(編集), 中外医学社: 195-197, 2006.
- 3) 佐藤徹: S C Uにおける脳梗塞の治療 血管内治療(血栓溶解療法を除く). S C Uルールブック, 峰松一夫(監修), 豊田一則, 飯原弘二(編集), 中外医学社: 156-158, 2006.
- 4) 菱川朋人: S C Uにおけるくも膜下出血の治療 薬物療法(出血源不明例の対応を含む). S C Uルールブック, 峰松一夫(監修), 豊田一則, 飯原弘二(編集), 中外医学社: 198-199, 2006.
- 5) 菱川朋人: S C Uにおけるくも膜下出血の治療 脳血管攣縮の治療. S C Uルールブック, 峰松一夫(監修), 豊田一則, 飯原弘二(編集), 中外医学社:

209-210, 2006.

- 6) 吉田英紀：S C Uにおける脳梗塞の治療 減圧開頭術. S C Uルールブック, 峰松一夫(監修), 豊田一則, 飯原弘二(編集), 中外医学社: 163-164, 2006.
- 7) 吉田英紀：S C Uにおける脳出血の治療 脳浮腫管理(開頭外減圧を含む). S C Uルールブック, 峰松一夫(監修), 豊田一則, 飯原弘二(編集), 中外医学社: 189-190, 2006.

## 臓器移植部門

### (研究活動の概要)

臓器移植部では、心臓移植の対象であり、強心薬や補助人工心臓装着を必要とする重症心不全患者や心臓移植後の患者の治療・管理を、内科心臓血管部門および心臓血管外科部門などと協力して行っています。重症心不全患者においては、心臓移植の適応決定、長期におよぶ待機中の管理、補助人工心臓への移行のタイミング、補助人工心臓装着患者の管理などの検討を進めています。補助人工心臓に関しては、体外設置型および埋め込型を合わせ、常時 13～17 例の管理を行っています。補助人工心臓装着患者における長期補助を可能とするために、抗凝固療法および抗血小板療法の最適化、脳血管障害の予防と対策、感染管理に留意しています。体外設置型においては、血液ポンプにおける抗血栓性向上を図るため研究所で開発が進められたヘパリン化血液ポンプを導入するとともに、現在使用している制御駆動装置が大きく患者の活動を制限するため研究所で開発された小型駆動装置 Mobart-NCVC を導入し、病棟や院内での活動性向上を図っています。また、体格の小さな日本人への埋め込みを想定して我が国で開発が進められた遠心ポンプによる左心補助人工心臓 EVAHEART の臨床応用を進めると共に、在宅プログラムを開始しました。さらに、現在欧州で臨床試験が行われている我が国で開発された遠心ポンプ DURAHEART の導入に向けた検討を行っています。心臓移植では、ドナー心の評価における心エコー法の有用性を検討しています。また、補助人工心臓装着術後に多く見られる HLA 抗体を有する患者に対する心臓移植における免疫抑制療法について検討を進めています。急性拒絶反応に対し現在用いている免疫抑制療法の最適な投与方法について、薬剤部、臨床検査部と協力して検討を進めています。さらに、拒絶反応に対する非侵襲的な診断法について、心エコー法などを用いた診断法を検討しています。心臓移植後の長期予後に大きく関係する移植後冠動脈病変の予防として、これまでサイトメガロウイルス感染症のリスクを減らすとともに、早期診断を図り、脂質代謝などに配慮した管理を進めてきました。新たな免疫抑制剤における治療効果が期待されており、早期導入にむけて準備を進めています。

心臓弁・血管の組織保存バンクの活動を円滑に行う体制整備を進めると共に、再生医療技術を用いたテーラーメイド型代用血管・心臓弁の開発を心臓血管外科および研究所再生医療部、生体工学部と行っています。

### (2006年の主な研究成果)

- 体外設置型補助人工心臓による 3 年 11 ヶ月の循環補助例が心移植を行い、退院した。
- 遠心ポンプを用いた EVAHEART 装着例において在宅プログラムを開始した。
- ヘパリン化血液ポンプの臨床応用を開始した。
- 小型駆動装置 Mobart-NCVC の臨床応用を開始した。

- 免疫抑制剤ミコフェノール酸モフェチルの薬物動態の検討により、急性拒絶反応のコントロールを行う上での投与量を明らかにした。
- 組織保存バンクが日本組織移植学会認定組織バンクとなり、先進医療としての凍結保存同種組織を用いた外科治療が認められ、心臓血管外科で2例実施となった。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Hamamoto M, Tomita S, Inagaki M, Yutani C, Yamashiro S, Sunagawa K, Nakatani T, Kitamura S: Bone marrow cell transplantation into the heart is not a crucial factor of ventricular fibrillation in a rat doxorubicin-induced cardiomyopathy model. *J Arrhythmia*, 22(2): 86-91, 2006.
- 2) Hamamoto M, Suga M, Takahashi Y, Sato Y, Inamori S, Yagihara T, Nakatani T, Kitamura S: Suppressive effect of phosphodiesterase type 4 inhibition on systemic inflammatory responses after cardiopulmonary bypass. *J Artif Organs*, 9: 144-148, 2006.
- 3) Komamura K, Sasaki T, Hanatani A, Kim J, Hashimura K, Ishida Y, Ohkaru Y, Asayama K, Tanaka T, Ogai A, Nakatani T, Kitamura S, Kangawa K, Miyatake K, Kitakaze M: Heart-type fatty acid binding protein is a novel prognostic marker in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*, 92: 615-618, 2006.
- 4) Wada K, Takada M, Ueda T, Ochi H, Morishita H, Hanatani A, Nakatani T: Pharmacokinetic study and limited sampling strategy of cyclosporine in Japanese heart transplant recipients. *Circ J*, 70(10): 1307-1311, 2006.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 中谷武嗣: PCPS. 人工臓器, 35(別冊): 49-54, 2006.
- 2) 中谷武嗣: 補助人工心臓. 人工臓器, 35(別冊): 55-58, 2006.

【総説】

- 1) 今中秀光, 中谷武嗣: 補助人工心臓の現況. 日本集中治療医学会雑誌, 13: 107-109, 2006.
- 2) 中谷武嗣, 富田伸司, 永谷憲歳: 拡張型心筋症における心筋再生療法. *CARDIAC PRACTICE*, 17(1): 21-24, 2006.
- 3) 中谷武嗣: 臓器移植の現状と展望 心臓および心肺移植. 外科治療, 94(1): 50-56, 2006.
- 4) 中谷武嗣: 末期重症心不全に対する治療選択 -心臓移植と補助人工心臓-. *Osaka Heart Club*, 29(8): 1-2, 2006.
- 5) 中谷武嗣: 補助人工心臓の現況. 循環器専門医, 13(増): 27-31, 2006.

- 6) 中谷武嗣：左室補助循環と人工心臓. CARDIAC PRACTICE, 17(3)：283-287, 2006.
- 7) 中谷武嗣：心臓移植. 総合臨牀, 55：2053-2062, 2006.
- 8) 中谷武嗣：人工心臓の現状と将来的展望 わが国における人工心臓の現状と将来展望（世界の状況もふまえて）. 心臓, 38：579-584, 2006.
- 9) 中谷武嗣：左心補助人工心臓(LVAS). 分子心血管病, 7：485-491, 2006.
- 10) 永谷憲歳, 清水渉, 野田崇, 野口輝夫, 土井香, 石田良雄, 鎌倉史郎, 北風政史, 中谷武嗣, 寒川賢治, 盛英三, 友池仁暢, 北村総一郎：骨髄細胞移植による心不全治療. 循環器病研究の進歩, XXVII：34-40, 2006.

#### 【著書】

- 1) 碓山泰匡, 尾谷寛隆, 中谷武嗣, 荻野均, 峰松一夫：I-4 血管手術前後のリハビリテーション. 外科領域リハビリテーション最新マニュアル, 宇佐美眞編集, 協同医書出版社：43-55, 2006.
- 2) 宇佐美眞, 布江田友理, 中谷武嗣：II-5 臓器移植と人工臓器. 外科領域リハビリテーション最新マニュアル, 宇佐美眞編集, 協同医書出版社：161-171, 2006.
- 3) 中谷武嗣：人工臓器. 医用放射線科学講座12 医用工学第2版, 岡部哲夫・春名正光・東福寺幾夫編集, 医歯薬出版：204-219, 2006.
- 4) 中谷武嗣：心移植. 臨床心臓病学, 松崎益徳・吉川純一編集, 文光堂：101-103, 2006.
- 5) 中谷武嗣：心臓移植. リハビリテーションMOOK 14 内部障害のリハビリテーション, 千野直一・安藤徳彦編集主幹, 大橋正洋・木村彰男・蜂須賀研二編集, 金原出版：111-115, 2006.
- 6) 中谷武嗣：急性心不全の非薬物療法(IABP, PCPS, LVAS). 新目でみる循環器病シリーズ 9 心不全 -診断・治療・管理-, 堀正二編集, メジカルビュー社：149-158, 2006.
- 7) 中谷武嗣, 宮田茂樹：人工弁・補助循環における抗血小板療法. 抗血小板薬の新しい使い方, 内山真一郎・堀正二編, 医薬ジャーナル社：153-158, 2006.

# 麻 醉 科

## (研究活動の概要)

麻酔科では主に、心臓手術における循環動態管理、止血凝固能管理そして脳神経機能モニタリングを中心に臨床業務を行っています。その他では、コンピュータによる麻酔深度調節や脳外科領域でのモニタリングも積極的に行っています。

循環管理では主に経食道心エコーと肺動脈カテーテルから得られる情報を中心に収集解析を実施しています。新生児の左室低形成症例から、成人症例では左室補助装置装着や心臓移植症例のような重症心不全まで麻酔管理をおこなっています。また、人工心肺を使用する心臓手術では、止血凝固能の問題も避けることができません。凝固機能低下に対する対策から凝固亢進した状態まで様々な疾患症例に対応しています。大血管手術では、超低体温や脊髄動脈の問題まで脳神経機能対策が必要となります。脳酸素化、脳血流モニタリングから、脊髄機能モニタリングまで様々な装置を利用して対応しています。

こうしたモニタリングは、心臓手術だけではなく、脳外科手術や産婦人科手術でも重要な問題であり、様々な工夫のもとで脳機能や胎児心拍などのモニタリングを行っています。

麻酔薬自体もここ数年間の間に新しい種類が増えて大きく変貌してきました。亜酸化窒素をはじめとする吸入麻酔薬が環境汚染の問題から使用量が減少し、静脈麻酔薬中心の管理と変わってきています。そのため、麻酔薬を持続で投与方法なども検討されています。今後は循環管理を含めた持続注入薬の使用方法に取り組んでいく必要があります。

## (2006年の主な研究成果)

- 人工心肺に伴う、microbubbleによる微小塞栓および逆行性脳幹流による脳機能保護について検討を行った。
- 緊急大動脈破裂手術やペースメーカー装着症例に対する周術期の対応についての指針を作成した。
- 完全静脈麻酔を行う上での、理論について検討を行った。
- 心臓手術に伴う様々な手技技術の習得に役立つように説明を行った。
- 経食道心エコーの技術および知識向上のために多くの講演講義を行った。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Yoshitani K, de Lange F, Ma Q, Grocott HP, Mackensen GB: Reduction in air bubble size using perfluorocarbons during cardiopulmonary bypass in the rat. *Anesth Analg*, 103(5): 1089-1093, 2006.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 内田整. 学術活動におけるデジタルデータの利用－著作権とマナーを考える. *麻酔*, 55(増): S34-S40, 2006.
- 2) 大西佳彦: 人工心肺中の脳保護－逆行性脳灌流－. *臨床麻酔*, 30: 471-478, 2006.
- 3) 大西佳彦: ペースメーカーおよび埋め込み型除細動器装着症例に対する麻酔管理. *臨床麻酔*, 30: 981-987, 2006.
- 4) 都竹正信, 大西佳彦: 腹部大動脈瘤破裂患者の麻酔管理. *臨床麻酔*, 30: 1384-1392, 2006.
- 5) 林輝行, 内田整, 畔政和: 人工心肺の基礎 体温管理と血液ガス管理. *LiSA*, 13: 522- 525, 2006.
- 6) 三浦由紀子, 亀井政孝: アスピリンの抱える問題点 3 外科手術とアスピリン. *治療学*, 40(3): 303-306, 2006.

【総説】

- 1) 吉永容子, 大西佳彦: ゼロから始める 麻酔&看護トレーニング 心臓血管外科手術の麻酔. *オペナーシング*, 2006 秋季増刊: 199-207, 2006.

【著書】

- 1) 内田整: TCI を使わなくても TIVA は可能か?. 今日から実践できる TIVA, 木山秀哉編, 真興交易医書出版部: 81-94, 2006.
- 2) 内田整: TCI と薬物動態シミュレーションを使用した心臓麻酔の実際. 今日から実践できる TIVA, 木山秀哉編, 真興交易医書出版部: 188-191, 2006.
- 3) 内田整: 人工心肺と TIVA. 今日から実践できる TIVA, 木山秀哉編, 真興交易医書出版部: 191-194, 2006.
- 4) 内田整: 低侵襲心臓手術の麻酔管理. *JSA リフレッシャーコース 2002-2004*,

社団法人 日本麻酔科学会 教育委員会・安全委員会編著，メディカル・サイエンス・インターナショナル：193-181，2006.

- 5) 大西佳彦：心臓移植の麻酔. 標準麻酔科学 第5版，熊澤光生(監修)，弓削孟文，古家仁(編)，医学書院：388-389，2006.
- 6) 大西佳彦：麻酔と循環生理：心不全心臓麻酔手術の循環管理. JSA リフレッシャーコース 2005，社団法人 日本麻酔科学会 教育委員会・安全委員会編著，メディカル・サイエンス・インターナショナル：89-100，2006.
- 7) 大西佳彦：経皮・経静脈テンポラリーペーシング. ここがポイント麻酔手技上達のコツ，岩崎寛，野口隆之，福田和彦(編著)，南江堂：331-336，2006.
- 8) 新澤正秀，大西佳彦：スパイナルドレナージ. ここがポイント麻酔手技上達のコツ，岩崎寛，野口隆之，福田和彦(編著)，南江堂：343-347，2006.
- 9) 林輝之，大西佳彦：術中透析(体外循環中). ここがポイント麻酔手技上達のコツ，岩崎寛，野口隆之，福田和彦(編著)，南江堂：376-380，2006.

## 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・川崎病を対象とする研究を行っている。重症新生児先天性心疾患に対する遠隔診断ネットワークを既存の安価なコンピュータとソフトを用いて構築し、新たな先天性心疾患の診療モデルを提起する研究を開始した。また、先天性心疾患の遺伝子解析を実施するため、個人情報への保護に重点を置いたデータベースの構築を行った。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。治療方法と短・長期予後とを検討している。先天性心疾患術後患者は、自律神経や運動負荷時の反応が疾患によって相違があり、疾患による差異を検討している。昨年からは開始した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引き続き行っている。この他、川崎病によって冠動脈障害を合併した患者について、治療や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。

- 1) 重症新生児先天性心疾患に対する遠隔診断
- 2) 先天性心疾患の遺伝子解析
- 3) 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
- 4) 小児心疾患における自律神経と運動負荷時の心肺応答
- 5) 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
- 6) 川崎病による冠動脈障害

### (2006年の主な研究成果)

- 先天性心疾患術後患者で、健常者と同様に運動中の血漿血管内から血管外へ移動して血液濃縮が進行するが、この血漿移動による血圧低下防止に交感神経活動の亢進が有効に働いている。
- フォンタン患者では、立位になると換気効率が低下し、酸素飽和度が低下することがある。
- 川崎病既往児における冠動脈狭窄に対するPTCRAは、短期的には好成績が得られるが、術後1年以降にしばしば再狭窄を認める。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Hayashi G, Kurosaki K, Echigo S, Kado H, Fukushima N, Yokota M, Niwa K, Shinohara T, Nakazawa M: Prevalence of Arrhythmias and Their Risk Factors Mid- and Long-Term After the Arterial Switch Operation. *Pediatr Cardiol*, 27: 689-694, 2006.
- 2) Ohuchi H, Hayashi T, Yamada O, Echigo S: Change in plasma volume during peak exercise in patients with cyanotic congenital heart disease after definitive operation. *Int J Cardiol*, 108: 216-223, 2006.
- 3) Suzuki H, Ohuchi H, Hiraumi Y, Yasuda K, Echigo S: Effect of postural change on oxygen saturation and respiration in patients after the Fontan operation: Platypnea and orthodexia. *Int J Cardiol*, 106: 211-217, 2006.
- 4) Tsuda E, Hanatani A, Kurosaki K, Naito H, Echigo S: Two young adults who had acute coronary syndrome after regression of coronary aneurysms caused by Kawasaki disease in infancy. *Pediatr Cardiol*, 27: 372-375, 2006.
- 5) Tsuda E, Kawamata K, Neki R, Echigo S, Chiba Y: Nationwide survey of pregnancy and delivery in patients with coronary arterial lesions caused by Kawasaki disease in Japan. *Cardiol Young*, 16: 173-178, 2006.
- 6) Tsuda E, Miyazaki S, Takamuro M, Fuse S, Tsuji Y, Echigo S: Strategy for localized stenosis caused by Kawasaki disease: Midterm results of percutaneous transluminal coronary balloon angioplasty in two infants. *Pediatr Cardiol*, 27: 272-275, 2006.
- 7) Tsuda E, Miyazaki S, Yamada O, Takamuro M, Takekawa T, Echigo S: Percutaneous transluminal coronary rotational atherectomy for localized stenosis caused by Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*, 27: 447-453, 2006.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 矢崎諭, 北野正尚, 越後茂之: AMPLATZER Septal Occluder を用いた心房中隔欠損のカテーテル治療. *循環器病研究の進歩*, 27: 2-8, 2006.

【総説】

- 1) 越後茂之, 小野安生, 福島教偉: 小児移植-心臓: 本邦における小児心臓移植の適応基準と適応患者. *移植*, 41(3): 215-220, 2006.
- 2) 小林奈歩, 津田悦子, 羽二生尚訓, 南憲明, 黒寄健一, 山田修, 越後茂之,

東将浩, 内藤博昭: マルチスライス CT による川崎病冠動脈障害の描出-選択的冠動脈造影との対比-. Progress in Medicine, 26: 1568-1571, 2006.

- 3) 津田悦子: 川崎病の超音波検査 冠動脈検査時の探触子位置と描出可能血管. 小児内科, 38: 1849-1852, 2006.
- 4) 津田悦子: 川崎病の超音波検査 冠動脈流の診断. 小児内科, 38: 1853-1856, 2006.
- 5) 山田修: 肺血行動態、測定法と評価法の進め方. Heart View, 10: 879-884, 2006.
- 6) 山田修: うっ血性心不全. 小児内科, 38(増): 474-5, 2006.

**【著書】**

- 1) 越後茂之: カテーテルインターベンションによる心房中隔欠損閉鎖術. 小児心臓外科の要点と盲点, 高本眞一(監修), 角秀秋(編集), 文光堂: 126, 2006.

## 周産期科

### (研究活動の概要)

周産期科は、循環器病合併の女性に対する医療を中心に行っている。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、これまでよりも広い範囲の診療と研究を目指している。

具体的には、以下のテーマの研究を行っている。

- 1) 心疾患を合併した妊娠・出産・育児に関する研究
- 2) わが国の妊産婦死亡の分析と提言に関する研究
- 3) 循環器病発症と重症化に及ぼす性差と最適治療法の探索に関する研究
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 臍帯血及び胎児付属物を用いた循環器に対する再生医療に関する研究

### (2006年の主な研究成果)

- 肺高血圧症、拡張型心筋症、器械弁置換合併妊娠について、診療のガイドラインを作成した。
- わが国の妊産婦死亡の問題点を明らかにし、厚生労働省に報告した。
- 予防健診部、内分泌代謝内科と共同で、40、50代の健診者を対象とした、出生周辺因子とメタボリック・シンドロームに関するデータとの関連研究を開始した。
- 静脈血栓塞栓症および習慣性流産など周産期医療における血栓関連疾患を対象に、プロテインS, プロテインCおよびアンチトロンビンの全DNAシーケンスを行い、これら疾患に異常の頻度が多いことを見出した。
- 分娩時に破棄されるヒト卵膜から間葉系幹細胞の分離法を確立し、characterizationを行った。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Ikeda T, Yang L, Ikenoue T, Mallard C, Hagberg H: Endotoxin-induced hypoxic-ischemic tolerance is mediated by up-regulation of corticosterone in neonatal rat. *Pediatr Res*, 59: 56-60, 2006.
- 2) Ikeda T, Mishima K, Aoo N, Harada K, Liu AX, Egashira N, Iwasaki K, Fujiwara M, Ikenoue T: Rehabilitative training tasks improve spatial learning impairment in the water maze following hypoxic-ischemic insult in neonatal rats. *Pediatr Res*, 59: 61-65, 2006.
- 3) Iwai M, Ikeda T, Hayashi T, Sato K, Nagata T, Nagano I, Shoji M, Ikenoue T, Abe k: Temporal profile of neural stem cell proliferation in the subventricular zone after ischemia/hypoxia in the neonatal rat brain. *Neurol Res*, 28(4): 461-468, 2006.
- 4) Matsuda H, Ogino H, Neki R, Kitamura S: Hemiarch replacement during pregnancy (19 weeks) utilizing normothermic selective cerebral perfusion. *Eur J Cardiothorac Surg*, 29: 1061-1063, 2006.
- 5) Nakano S, Sugimoto T, Kawasoe T, Koreeda A, Kondo K, Ikeda T, Kai K, Wakisaka S: Staged operations for posthemorrhagic hydrocephalus in extremely low-birth-weight infants with preceding stoma creation after bowel perforation: surgical strategy. *Childs Nerv Syst*, 2006 Sep 2; [Epub ahead of print]
- 6) Tsuda E, Kawamata K, Neki R, Echigo S, Chiba Y: Nationwide survey of pregnancy and delivery in patients with coronary arterial lesions caused by Kawasaki disease in Japan. *Cardiol Young*, 16: 173-178, 2006.
- 7) Ueda Y, Noor JI, Nagatomo K, Doi T, Ikeda T, Nakajima A, Ikenoue T: Generation of lipid radicals in the hippocampus of neonatal rats after acute hypoxic-ischemic brain damage. *Exp Brain Res*, 169(1): 117-121, 2006.

【著書】

- 1) Ikeda T, Sameshima H, Kaneko M, Kodama K, Ikenoue T: Chapter 139 Intrapartum fetal heart rate monitoring. Kurjak A, Chervenak FA eds. *Textbook of Perinatal Medicine* 2<sup>ND</sup> ed. Taylor & Francis. 1481-1490, 2006.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 池田智明：心疾患合併妊娠とその取り扱い方。産婦人科治療，93：129-136，2006。

- 2) 池田智明, 山中薫: 子宮内蘇生. 周産期医学, 36: 817-821, 2006.
- 3) 遠藤紫穂, 池田智明: 妊娠中の偶発症候一産科医のプライマリケア 胸痛・背部痛. 臨床婦人科産科, 60: 1276-1279, 2006.
- 4) 遠藤紫穂, 日高庸博, 山中薫, 川俣和弥, 根木玲子, 池田智明: 当科で経験したマルファン症候群合併妊娠 22 例の検討. 日本産科婦人科学会雑誌, 58(2): 540, 2006.
- 5) 川俣和弥: 重症心疾患合併症妊娠の管理. 周産期医学, 36: 861-867, 2006.
- 6) 川俣和弥, 根木玲子, 山中薫, 遠藤紫穂, 日高庸博, 池田智明: 周産期肺梗塞予防のための深部静脈血栓症合併妊娠に対する一時的な大静脈フィルターの使用経験. 日本産科婦人科学会雑誌, 58(2): 684, 2006.
- 7) 時任ゆり, 池田智明: 新生児仮死. 小児科, 47: 1713-1724, 2006.
- 8) 根木玲子: 特集 児の予後からみた産科リスク因子3 新生児異常からみた産科リスク因子2) 循環器系異常. 産科と婦人科, 73(10): 1225-1229, 2006.
- 9) 根木玲子, 日高庸博, 遠藤紫穂, 山中薫, 川俣和弥, 池田智明: 妊娠 19 週に大動脈解離のため、選択的脳灌流法を用いた体外循環下に手術を行い、母児共に救命したマルファン症候群の一例. 日本産科婦人科学会雑誌, 58(2): 540, 2006.
- 10) 根木玲子, 遠藤紫穂, 福田裕償, 山中薫, 川俣和弥, 池田智明: 妊産婦における静脈血栓塞栓症についての検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌, 42(2): 274, 2006.
- 11) 山中薫, 根木玲子, 川俣和弥, 遠藤紫穂, 日高庸博, 池田智明: 重症肺高血圧症合併妊娠 5 例の検討. 日本産科婦人科学会雑誌, 58(2): 533, 2006.
- 12) 山中薫, 根木玲子, 川俣和弥, 福田裕償, 遠藤紫穂, 池田智明: 重症肺高血圧症合併妊娠の検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌, 42(2): 268, 2006.

## 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・研究機器管理室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
- ・ 冠動脈CTAの臨床的有用性確立のための研究（心臓内科，外科，小児科との共同研究）
- ・ CTAによるAdamkiewicz動脈描出法の検討
- ・ 大動脈CTAにおける造影剤投与方法の最適化の研究

##### (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（病理部門等との共同研究）
- ・ 造影CTによる脳灌流評価の研究（大阪大学との共同研究）
- ・ 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

- ・ Radial Scan法の心臓への応用の研究
- ・ 造影MR法による心筋性状／バイアビリティ評価法の研究
- ・ 心筋タギング法の有用性の検討
- ・ 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）
- ・ 脳酸素代謝計測法の研究（大阪大学との共同研究）

(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）
- ・ 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）法による動脈内腔の血流解析
- ・ MRA による Adamkiewicz 動脈描出法の臨床的有用性の検討

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

- ・ 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

- ・ 放射光／高輝度 X 線を用いた微小血管造影法の臨床的有用性の検討（血管内科、研究所および神戸大学との共同研究）
- ・ 心臓四次元データ（CT／MRI）を用いた心臓病シミュレーション研究（研究所との共同研究）
- ・ 血管三次元データ（CT／MRI）を用いた血流シミュレーション研究
- ・ 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（Fusion Imaging）の技術開発
- ・ I-123 MIBG クリアランス解析法開発
- ・ 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] MDDI を用いた PET 法の研究

**（2006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、gradient MIP 表示法を体部血管に広く応用して有用性を明らかにし、成果を公表した。

- ・ マルチスライスCTAによる全大動脈検査時の最適造影剤注入法についての検討を行い、成果を論文発表した。
- ・ 頭蓋内血管CTAでの軌道同期差分法の意義を検討し、クリップ障害陰影除去における有用性を明らかにした。
- ・ 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、その成果を発表した。
- ・ 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を継続し、CT所見と病理所見との関連を確認した。これらの成果を学会等で発表した。
- ・ ダイナミックスキャンによる脳灌流評価法の標準化研究を行った。(大阪大学との共同研究)
- ・ 造影剤動注CTAによるAdamkiewicz動脈描出能の検討を行い、成果を2006年の北米放射線学会で発表した。(神戸大学との共同発表)
- ・ 動脈瘤拡大予測研究のための、CTデータを用いた大動脈形状の三次元計測ソフトを企業と共同開発し、臨床応用を開始した。現在、精度検証中である。

#### ○ MRI 関係：

- ・ 心臓研究では、遅延造影MR法について、急性期～亜急性期虚血性心筋傷害の重症度判定における有用性、Fabry病・サルコイドーシス・たこつぼ心筋症などの各種心筋疾患での傷害評価における有用性を明らかにした。
- ・ 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、臨床的には過去のみでなく将来の脳虚血エピソードと関連し、“vulnerable plaque”と見なせることを確認した。
- ・ 心臓MRIにおけるRadial Scan法の有用性を検討し、成果を研究会発表した。
- ・ 拡張型心筋症における心筋タギング法の有用性を検討した。(心臓内科との共同研究)
- ・ 位相コントラスト(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。その初期成果を研究会等で発表した。
- ・ 位相コントラスト(PC)法での血流速度計測に基づく動脈内血流線描出プログラムを企業と共同開発した。
- ・ 緩和速度を用いた脳酸素代謝の定量評価法の応用研究を行い、成果を論文発表した。(大阪大学との共同研究)
- ・ MRIによるWillis動脈輪の研究から正常例での形態と血流の関係を明らかにし、論文発表した。(大阪大学との共同研究)

#### ○ カテーテル診療関係・その他：

- ・ 病院設置型装置や放射光施設での微小血管造影法の開発・動物実験・臨床応用の研究を行った。(心臓内科・研究所・神戸大学との共同研究)
- ・ 心臓四次元データ(CT/MRIによる)を用いた不整脈発生シミュレーション研究

を開始した。(研究所との共同研究)

- 血管形状に基づく血流シミュレーション法開発に着手した。(企業との共同開発)
- デジタル色加算画像表示法の開発と有用性の検討を行い、論文発表した。(大阪大学との共同研究)
- Adamkiewicz 動脈描出法の大動脈瘤手術における意義を検討し、論文発表した。(血管外科との共同研究)

○ 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の治療評価への応用
  - 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 による拡張期心機能解析法の開発
  - f. 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 viability 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
- 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
- 脳循環障害診断の研究：
  - a. O-15 gas PET 検査の時間的短縮と急性脳循環障害患者への応用の検討

○ 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、冠血行再建術の適応決定に冠動脈病変の機能的重症度評価（冠血流予備能評価）が必要であるため、CAG と負荷心筋血流 SPECT の融合画像表示のソフトウェア開発に取り組んだ。
- 心臓 I-123 MIBG クリアランス解析について、従来の 2 点計測法に対して、連続的ダイナミック計測による新手法を開発した。
- 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。
- 虚血心筋細胞の遅延型細胞死と関係の深い PARP 活性のイメージングを目的として、新規に PARP 阻害薬である C-11 MDDI の合成に成功した。その効果を実験的に検討した。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Fujita N, Matsumoto K, Tanaka H, Watanabe Y, Murase K: Quantitative study of changes in oxidative metabolism during visual stimulation using absolute relaxation rates. *NMR Biomed*, 19(1): 60-68, 2006.
- 2) Hirai N, Imakita S, Tanaka R, Higashi M, Nishino T, Naito H, Ito K: Multidetector CT Angiography Using a Dual-Head Power Injector and Bolus Tracking for the Diagnosis of Aortic Aneurysms at Reduced Contrast Material Dosage. *Acad Radiol*, 13(6): 694-700, 2006.
- 3) Iihara K, Murao K, Sakai N, Yamada N, Nagata I, Miyamoto S: Outcome of carotid endarterectomy and stent insertion based on grading of carotid endarterectomy risk: a 7-year prospective study. *J Neurosurg*, 105(4): 546-554, 2006.
- 4) Kanzaki H, Nakatani S, Yamada N, Urayama S, Miyatake K, Kitakaze M: Impaired Systolic torsion in dilated cardiomyopathy: Reversal of apical rotation at mid-systole characterized with magnetic resonance tagging method. *Basic Res Cardiol*, 101(6): 465-470, 2006.
- 5) Komamura K, Sasaki T, Hanatani A, Kim J, Hashimura K, Ishida Y, Ohkaru Y, Asayama K, Tanaka T, Ogai A, Nakatani T, Kitamura S, Kangawa K, Miyatake K, Kitakaze M: Heart-type fatty acid binding protein is a novel prognostic marker in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*, 92(5): 615-618, 2006.
- 6) Nakamura S, Yoshihara F, Kamide K, Nakahama H, Nishigami K, Fukuchi K, Ogino H, Kawano Y: Microalbuminuria and deterioration of renal function after elective repair of infrarenal abdominal aortic aneurysm. *Clin.Nephrol*, 65(3): 165-172, 2006.
- 7) Ogata Y, Naito H, Azuma H, Toyota H, Ueguchi T, Matsumoto M, Tamura S, Nakamura H, Johkoh T: Novel Display Technique for Reference Images for Visibility of Temporal Change on Radiographs -Color Digital Summation Radiography-. *Radiat Med*, 24(1): 28-34, 2006.
- 8) Ogata Y, Naito H, Tomiyama N, Hamada S, Tsubamoto M, Inoue A, Murai S, Sumikawa H, Ueguchi T, Matsumoto M, Tamura S, Nishinosono H, Nakamura H, Johkoh T: Evaluation of usefulness of color digital summation radiography for solitary pulmonary nodules on chest radiographs. *Radiat Med*, 24: 351-357, 2006.
- 9) Ogata Y, Naito H, Tomiyama N, Hamada S, Kozuka T, Koyama M, Tsubamoto M, Murai S, Ueguchi T, Matsumoto M, Tamura S, Nakamura H, Johkoh T: Evaluation of the usefulness of color digital summation radiography in temporally sequential digital

radiographs: a phantom study. *Radiat Med*, 24: 182-186, 2006.

- 10) Ogino H, Sasaki H, Minatoya K, Matsuda H, Yamada N, Kitamura S: Combined use of adamkiewicz artery demonstration and motor-evoked potentials in descending and thoracoabdominal repair. *Ann Thorac Surg*, 82(2): 592-596, 2006.
- 11) Tanaka H, Fujita N, Enoki T, Matsumoto K, Watanabe Y, Murase K, Nakamura H: Relationship between variations in the circle of Willis and flow rates in internal carotid and basilar arteries determined by means of magnetic resonance imaging with semiautomated lumen segmentation: reference data from 125 healthy volunteers. *AJNR Am J Neuroradiol*, 27(8): 1770-1775, 2006.
- 12) Yakushiji Y, Otsubo R, Hayashi T, Fukuchi K, Yamada N, Hasegawa Y, Minematsu K: Glucose utilization in the inferior cerebellar vermis and ocular myoclonus. *Neurology*, 67(1): 131-133, 2006.

#### 研究業績（和文）

##### 【原著】

- 1) 岡尚嗣, 増田一孝, 木田哲生, 横野重喜, 渡辺浩, 若松久晃: 核医学検査 (PET 検査) の難易度調査報告. *核医学技術*, 26(4): 380-383, 2006.
- 2) 神尾範子, 今井克美, 柳原恵子, 大場志保子, 青天目信, 下野九理子, 沖永剛志, 大藪恵一, 渡辺嘉之, 永井利三郎: グルコーストランスポーター 1 (Glut-1) 異常症における頭部MRI所見 -多発性皮質下 T2 延長性小病変の経時的検討-. *脳と発達*, 38(1): 54-56, 2006.
- 3) 村川圭三, 片渕哲朗, 西村圭弘, 榎本直之, 佐合正義, 岡尚嗣: 心筋 SPECT における外部線源を用いた減弱補正の有用性. *日本放射線技術学会雑誌*, 62(1): 70-77, 2006.

##### 【総説】

- 1) 魚谷健祐, 東将浩, 山田直明: 心臓 CT: その実用性と問題点. *呼吸と循環*, 54(12): 1351-1356, 2006.
- 2) 石田良雄, 福島和人, 木曾啓祐, 佐合正義, 三宅義徳: Positron Emission Tomography (PET) による心不全へのアプローチ. *呼吸と循環*, 54(1): 55-62, 2006.
- 3) 石田良雄: 核医学的手法を用いた不安定プラーク検出の試み. *日本臨牀*, 64(4): 606-609, 2006.

- 4) 石田良雄：核医学検査の新指標：PET の利用. Modern Physician, 26(5): 707-712, 2006.
- 5) 石田良雄：核医学定量診断セミナー159 SNM トピックス. 映像情報 Medical, 38(8): 790-793, 2006.
- 6) 石田良雄：分子イメージングが拓く新しい世界. INNERVISION, 21(8): 64-68, 2006.
- 7) 田中良一：RSNA で私が注目したもの：64 列マルチ CT など、多列化をコンセプトにした展示が目立つ. 新医療, 33: 140-141, 2006.
- 8) 田中良一：Gradient Maximum Intensity Projection: A New Imaging Technique for Calcified or Stented Vascular Lesions. INNERVISION, 21(3): 73, 2006.
- 9) 内藤博昭：循環器疾患の画像診断 up to date : 総論. CARDIAC PRACTICE, 17(4): 343, 2006.
- 10) 内藤博昭, 山田直明：予防的イメージング：Vulnerable Plaque の診断. CARDIAC PRACTICE, 17(4): 351-357, 2006.
- 11) 内藤博昭, 由谷親夫, 橋本弘行, 内山真一郎, 水野杏一, 栗林幸夫, 椎名毅, 中谷敏, 玉木長良, 福地一樹：不安定プラークの機能画像診断. 循環器病研究の進歩, 27(1): 9-16, 2006.
- 12) 森脇博, 岡崎周平, 山田直明, 成富博章：脳梗塞超急性期における単純 CT と拡散強調 MRI の病巣検出能の比較. 脳卒中, 28(4): 493-498, 2006.
- 13) 山田直明, 東将浩, 長束一行, 飯原弘二, 由谷親夫, 植田初江：MRI による不安定プラークの描出の現状について-頸動脈を中心に-. 脈管学, 46(5): 523-529, 2006.
- 14) 渡邊嘉之：マルチスライス CT の領域別テクニックシリーズ 2. 脳神経領域 (1) 頭部 CTA における検査法 軌道同期差分 CTA の有用性について. INNERVISION, 21(7): 73-76, 2006.

#### 【著書】

- 1) 石田良雄：IV心筋と心膜を診る 2. 心筋代謝とバイアビリティ評価 1)核医学で知る. 新・心臓病診療プラクティス 8. 画像で心臓を診る, 栗林幸夫, 吉川純一, 笠貫宏, 土師一夫, 別府慎太郎, 松崎益徳(編集), 文光堂: 146-154, 2006.

- 2) 木曾啓祐, 石田良雄: PET の臨床応用 循環器の臨床. ポジトロン断層撮影 (PET) 技術マニュアル, 福喜多博義(監修), 片渕哲朗(編集), 山代印刷株式会社: 138-146, 2006.
- 3) 佐久間利治: II-9 心臓・循環器系. 超実践マニュアル MRI, VERSUS 研究会(監修), 小倉明夫, 土橋俊男, 宮地利明, 船橋正夫(編集), 医療科学社: 271-288, 2006.
- 4) 田中良一: 腹部大動脈瘤ステントグラフト治療において重要な側副血行の CT 診断. 大動脈瘤・大動脈解離診療のコツと落とし穴, 田林暁一, 栗林幸夫(編集), 中山書店: 60-61, 2006.
- 5) 内藤博昭: 7 章心筋 viability の評価 CT による評価. 冠動脈疾患プロフェッション 3 冠動脈疾患の非観血的イメージング, 山科章(編集), 中山書店: 228-234, 2006.
- 6) 内藤博昭: F. 血管撮影法 3. CT 血管撮影法. 新臨床外科学, 武藤徹一郎, 幕内雅敏(監修), 医学書院: 366-367, 2006.
- 7) 内藤博昭: 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, 似鳥俊明(編著), 南江堂: 40-45, 2006.
- 8) 内藤博昭: 4. 三次元表示法 1. 画像診断の特性と最近の進歩. 新・心臓病診療プラクティス 8. 画像で心臓を診る, 栗林幸夫(編集), 文光堂: 21-26, 2006.
- 9) 西村圭弘: I-9 心. 超実践マニュアル RI, VERSUS 研究会(監修), 横野重喜, 高橋正昭, 小野口昌久, 舟橋正夫(編集), 医療科学社: 147-182, 2006.
- 10) 東将浩: 血栓閉鎖型大動脈解離の CT 診断. 大動脈瘤・大動脈解離診療のコツと落とし穴, 田林暁一, 栗林幸夫(編集), 中山書店: 76-77, 2006.
- 11) 東将浩, 内藤博昭: IV 心筋と心膜を診る 3. 心筋症の診断と組織性状の評価 1) CT で診る. 新・心臓病診療プラクティス 8. 画像で心臓を診る, 栗林幸夫(編集), 文光堂: 165-169, 2006.
- 12) 東将浩: IV 心筋と心膜を診る 4. 心膜解剖と心膜疾患 1) CT による評価. 新・心臓病診療プラクティス 8. 画像で心臓を診る, 栗林幸夫(編集), 文光堂: 186-189, 2006.
- 13) 山田直明: ONE POINT ADVICE tagging MRI による収縮性心膜炎の評価. 新・

- 心臓病診療プラクティス 8. 画像で心臓を診る, 栗林幸夫(編集), 文光堂: 90-91, 2006.
- 14) 渡邊嘉之: 脳腫瘍における拡散・灌流 MRI. diffusion・perfusion MRI 一望千里, 西村恒彦, 山田恵, 伊藤博敏(編集), メジカルビュー社: 90-98, 2006.
- 15) 渡邊嘉之: 虚血(脳梗塞). 頭部画像診断の勘どころ, 前田正幸(編集), メジカルビュー社: 106-123, 2006.
- 16) 渡邊嘉之: 1. 脳梗塞 2)ラクナ梗塞 d. ラクナ梗塞の画像診断. インターベンション時代の脳卒中(改訂第2版下), 日本臨牀社: 144-147, 2006.

## 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た。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)を作成しメタボリック症候群、糖尿病の脳卒中および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。

### (2006年の主な研究成果)

#### 1) メタボリック症候群と循環器疾患との関連に関するコホート研究

平成元年に吹田市無作為抽出住民のコホートデータを整備し、メタボリック症候群の総死亡・脳卒中発症、急性心筋梗塞発症への影響を7年間追跡研究で検討した。メタボリック症候群の構成因子数に応じて脳卒中、心筋梗塞の発症リスクが上昇していることが明らかとなった。また、BMIよりもウェストの方が循環器疾患のリスクの評価ができることも分かった。

#### 2) 糖尿病と循環器疾患との関連に関する研究

吹田研究により、糖尿病の脳卒中、急性心筋梗塞発症への影響を7年間追跡研究で検討した。男性の糖尿病が循環器疾患、脳梗塞の危険因子であることが分かった。

#### 3) 睡眠時無呼吸症候群に関する研究

吹田研究で40-69歳の受診者を対象に、睡眠呼吸障害の検査を実施した。睡眠呼吸障害の頻度は、男性21.1%、女性6.4%であり、睡眠時呼吸障害の中等度以上群で、収縮期・拡張期血圧、血糖が男女とも高値であり、赤血球数が女性で高値であり、メタボリックシンドロームの割合が高かった。

#### 4) 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、更に女性の閉経後にその関連が顕著であることを報告した。

#### 5) 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。

#### 6) 人口動態統計による虚血性心疾患死亡の地域債に関する研究

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。

#### 7) 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ている。

#### 8) 脳卒中に関連する遺伝子多型研究

国循に脳卒中中で入院される脳卒中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。現在、脳卒中患者から同意を取得してデータを収集している。平成 18 年 12 月現在で、751 例のデータを取得している。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Elliott P, Stamler J, Dyer AR, Appel L, Dennis B, Kesteloot H, Ueshima H, Okayama A, Chan Q, Garside DB, Zhou B: Association between protein intake and blood pressure: the INTERMAP Study. *Arch Intern Med*, 166: 79-87, 2006.
- 2) Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, Sasaki S, Okada K, Kita Y, Kokubo Y, Tsugane S: JPHC Study Group. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation*, 113: 195-202, 2006.
- 3) Iwai N, Kajimoto K, Kokubo Y, Tomoike H: Extensive genetic analysis of 10 candidate genes for hypertension in Japanese. *Hypertension*, 48: 901-907, 2006.
- 4) Kadowaki T, Kanda H, Watanabe M, Okayama A, Miyamatsu N, Okamura T, Hayakawa T, Hishida K, Kita Y, Ueshima H: Are comprehensive environmental changes as effective as health education for smoking cessation?. *Tob Control*. 15: 26-29, 2006.
- 5) Kadowaki T, Watanabe M, Okayama A, Hishida K, Okamura T, Miyamatsu N, Hayakawa T, Kita Y, Ueshima H: Continuation of smoking cessation and following weight change after intervention in a healthy population with high smoking prevalence. *J Occup Health*, 48: 402-406, 2006.
- 6) Kamide K, Kokubo Y, Hanada H, Nagura J, Yang J, Takiuchi S, Tanaka C, Banno M, Miwa Y, Yoshii M, Matayoshi T, Yasuda H, Horio T, Okayama A, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T: Genetic variations of HSD11B2 in hypertensive patients and in the general population, six rare missense/frameshift mutations. *Hypertens Res*, 29: 243-252, 2006.
- 7) Kim J, Nakatani S, Hashimura K, Komamura K, Kanzaki H, Asakura M, Asanuma H, Kokubo Y, Tomoike H, Kitakaze M: Abnormal glucose tolerance contributes to the progression of chronic heart failure in patients with dilated cardiomyopathy. *Hypertens Res*, 29: 775-782, 2006.
- 8) Kimura R, Honda S, Kawasaki T, Tsuji H, Madoiwa S, Sakata Y, Kojima T, Murata M, Nishigami K, Chiku M, Hayashi T, Kokubo Y, Okayama A, Tomoike H, Ikeda Y, Miyata T: Protein S-K196E mutation as a genetic risk factor for deep vein thrombosis in Japanese patients. *Blood*, 107: 1737-1738, 2006.
- 9) Kimura R, Kokubo Y, Miyashita K, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Sakata T,

- Nagura J, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Honda S, Sato K, Tomoike H, Miyata T: Polymorphisms in vitamin K-dependent gamma-carboxylation-related genes influence interindividual variability in plasma protein C and protein S activities in the general population. *Int J Hematol*, 84: 387-397, 2006.
- 10) Kimura R, Sakata T, Kokubo Y, Okamoto A, Okayama A, Tomoike H, Miyata T: Plasma protein S activity correlates with protein S genotype but is not sensitive to identify K196E mutant carriers. *J Thromb Haemost*, 4: 2010-2013, 2006.
- 11) Kokubo Y, Tomoike H, Tanaka C, Banno M, Okuda T, Inamoto N, Kamide K, Kawano Y, Miyata T: Association of sixty-one non-synonymous polymorphisms in forty-one hypertension candidate genes with blood pressure variation and hypertension. *Hypertens Res*, 29: 611-619, 2006. Erratum in: *Hypertens Res*, 29: 833-834, 2006.
- 12) Miura K, Nakagawa H, Ueshima H, Okayama A, Saitoh S, Curb JD, Rodriguez BL, Sakata K, Okuda N, Yoshita K, Stamler J: INTERMAP Research Group; INTERLIPID Research Group. Dietary factors related to higher plasma fibrinogen levels of Japanese-americans in hawaii compared with Japanese in Japan. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26: 1674-1679, 2006.
- 13) Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Ohnishi H, Saitoh S, Sakata K, Okayama A, Ueshima H: The NIPPON DATA90 Research Group. Chronic kidney disease is a risk factor for cardiovascular death in a community-based population in Japan: NIPPON DATA90. *Circ J*, 70: 954-959, 2006.
- 14) Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H: NIPPON DATA90 Research Group. Electrocardiogram screening for left high R-wave predicts cardiovascular death in a Japanese community-based population: NIPPON DATA90. *Hypertens Res*, 29(5): 353-360, 2006. Erratum in: *Hypertens Res*, 29: 833, 2006.
- 15) Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H: Health Promotion Research Committee of the Shiga National Health Insurance Organizations. Medical costs of patients with hypertension and/or diabetes: A 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan. *J Hypertens*, 24: 2305-2309, 2006.
- 16) Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H: Health Promotion Research Committee of the Shiga National Health Insurance Organizations. The value of combining serum alanine aminotransferase levels and body mass index to predict mortality and medical costs: a 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan. *J Epidemiol*, 16: 15-20, 2006.

- 17) Nakamura Y, Yamamoto T, Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, Saitoh S, Okayama A, Ueshima H: The NIPPON DATA 80 Research Group. Combined cardiovascular risk factors and outcome: NIPPON DATA80, 1980-1994. *Circ J*, 70: 960-964, 2006.
- 18) Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H: NIPPON DATA90 Research Group. The inverse relationship between serum high-density lipoprotein cholesterol level and all-cause mortality in a 9.6-year follow-up study in the Japanese general population. *Atherosclerosis*, 184: 143-150, 2006.
- 19) Okayama A, Kadowaki T, Okamura T, Hayakawa T, Ueshima H: The NIPPON DATA80 Research Group. Age-specific effects of systolic and diastolic blood pressures on mortality due to cardiovascular diseases among Japanese men (NIPPON DATA80). *J Hypertens*, 24: 459-462, 2006.
- 20) Oki I, Nakamura Y, Okamura T, Okayama A, Hayakawa T, Kita Y, Ueshima H: Nippon Data80 Research Group. Body mass index and risk of stroke mortality among a random sample of Japanese adults: 19-year follow-up of NIPPON DATA80. *Cerebrovasc Dis*, 22: 409-415, 2006.
- 21) Tamaki J, Ueshima H, Hayakawa T, Choudhury SR, Kodama K, Kita Y, Okayama A: NIPPON DATA80 Research Group. Effect of conventional risk factors for excess cardiovascular death in men: NIPPON DATA80. *Circ J*, 70: 370-375, 2006.
- 22) Tanaka H, Yamato H, Tanaka T, Kadowaki T, Okamura T, Nakamura M, Okayama A, Ueshima H: HIPOP-OHP research group. Effectiveness of a low-intensity intra-worksites intervention on smoking cessation in Japanese employees: a three-year intervention trial. *J Occup Health*, 48: 175-182, 2006.

#### 【総説】

- 1) Miyata T, Kimura R, Kokubo Y, Sakata T: Genetic risk factors for deep vein thrombosis among Japanese: importance of protein S K196E mutation. *Int J Hematol*, 83: 217-223, 2006.

#### 研究業績（和文）

##### 【原著】

- 1) 岡山明, 高橋ヤエ, 西信雄, 坂田清美: 地域・職域における生活習慣病予防の新しい展開 国保ヘルスアップモデル事業の成果から 生活習慣病予防の支援効果 岩手県矢巾町における国保個別健康支援プログラムの効果および医療費の解析から. *北海道公衆衛生学雑誌*, 19: 12-17, 2006.

- 2) 黒澤美枝, 坂田清美, 丹野高三, 八重樫由美, 酒井明夫, 西信雄, 岡山明, 野原勝: 住民対象うつ病教育の短期効果の検討 自殺多発地域における中高年を対象とした地域介入研究より. 岩手公衆衛生学会誌, 17: 38-43, 2006.
- 3) 丹野高三, 黒澤美枝, 八重樫由美, 小栗重統, 坂田清美, 智田文徳, 大塚耕太郎, 酒井明夫, 西信雄, 岡山明: 医療従事者に対するうつ病診療に関する啓発活動の効果の検討 自殺多発地域における地域と医療機関の連携による自殺予防のための大規模介入研究より. 岩手公衆衛生学会誌, 17: 53-61, 2006.
- 4) 八重樫由美, 黒澤美枝, 坂田清美, 小栗重統, 丹野高三, 酒井明夫, 大塚耕太郎, 智田文徳, 西信雄, 岡山明, 野原勝: 住民対象うつ病健康教育の介入効果の検討 自殺多発地域における中高年を対象とした地域介入研究より. 岩手公衆衛生学会誌, 17: 44-52, 2006.

#### 【総説】

- 1) 岡山明, 遠水佐知子, 山岡栄子, 本杉ふじえ, 田中勝久: 生活習慣の改善の方策:禁煙. 血圧, 13: 1106-1110, 2006.
- 2) 岡山明: 循環器疾患の早期発見の最前線:古典的危険因子の見直し. Modern Physician, 26: 693-696, 2006.
- 3) 岡山明, 遠水佐知子, 宮田美恵子, 田中勝久: 行動変容を促そう: 行動変容のすすめ方-禁煙支援. Journal of Integrated Medicin, 16: 272-276, 2006.
- 4) 小久保喜弘: 疫学 メタボリックシンドロームに関するコホート研究 吹田研究が示す一般住民でのメタボリックシンドロームの臨床像. 日本臨床, 64(suppl): 68-73, 2006.
- 5) 小久保喜弘: 循環器疾患の早期発見の最前線:新しい早期発見指標の探索 疫学より. Modern Physician, 26: 675-684, 2006.
- 6) 清水渉, 里見和浩, 栗田隆志, 鎌倉史郎, 小久保喜弘, 友池仁暢: QT 延長症候群と Brugada 症候群の性差. 心臓, 38: 549-553, 2006.

# 検査部門

## 1. 臨床検査部

### (研究活動の概要)

心筋マーカーとして、ミオグロビンと H-FABP、CK-MB 活性と CK-MB 蛋白量、TnT と TnI という非常に似た項目を使い分けは非常に難しい問題を残している。当然、BNP 検査と NT-proBNP 検査という検査項目も採血後の安定性や試料または検査方法などの測定・運用側からみた使い分け、心臓ホルモ的な作用を持つ BNP と活性作用を持たない NT-proBNP の臨床側からみた使い分けは非常に難しい。それらを理解するためにはそれぞれの臨床検査データを正確に出すための知識と技法を知る必要がある。我々はこれらの心筋マーカーの違いを理解しながら、手技的問題、読み方の問題、検査に必要な基礎知識、臨床的意義の研究をしている。

日常的にも凝固系関連マーカーの殆んどを測定しており、そこから見つかる病態生理的研究を行っている。

正確性と再現性、迅速性、付帯する情報の豊富さ、被検者への肉体的・精神的苦痛が少ないこと、普遍性、経済性、過誤を生じたときへの用意周到な配慮などを日常業務の臨床検査の与える情報から最良の方法を解析する。

### (2006年の主な研究成果)

- 日常業務から得られたインシデント・アクシデントの解析を行った。
- 凝固系関連マーカー全般の病態生理的意義を臨床検査技師の目で行った。
- POCT を用いた心筋マーカー検査について技術的な面をまとめた。

## 2. 生理機能検査部

### (研究活動の概要)

生理機能検査部においては、本年度も例年どおり臨床側および患者サイドに信頼されるよう、先端技術の習得は勿論のこと、院内外に対して情報を発信し、様々な機会に検査技術の伝達を行ってきた。以下に生理機能検査部の 2006 年度の主な取り組みを紹介する。

1) 心電図検査部門では、本年度は学術活動を通じて行ってきた情報発信は院内部門に留め、本年度導入されたトレッドミルおよび CPX の機器更新に伴うセットアップならびに検査条件・システムの見直しを行った。また、2007 年度に新規検査項目として行う心磁図検査についても導入方法など、新旧検査の準備年度として尽力を発揮した。

2) 心エコー図検査では、院外部への情報発信として心エコー検査を行う際にど

のようにすれば精度よく行うことができるのかを解説した。具体的には、心エコー検査を行う際の心構えにはじまり、検査時の体位、Mモード法と断層法の使い分け方などについて解説した。また緊急時の対応法や日常検査に関わる場所では、僧帽弁狭窄症の僧帽弁口の測り方、成人での動脈管開存症の検査方法、左房内腫瘍を診断する際の注意点について解説した。

3) 血管エコー分野では、静脈エコー検査での機器設定の仕方、また検査前に患者情報を得る大切さ、実際の基本テクニックについて解説した。

4) 脳波、呼吸器検査では睡眠時無呼吸症候群における Sleep apnea syndrome (SAS)の検査導入に向けて Polysomnography (PSG)および簡易検査法についての準備、解説を行った。

生理機能検査部では、精度の高い検査を患者様に提供するため、院内外、部門を問わず検査技術の向上と質の高い技術の共有を目指し活動してきた。一方、教育機関としての責務も果たすべく新たな検査技術の開発や臨床応用するための研究など、今後もその知識や技術などの情報を発信し普及に努めたい。

### 3. 輸血管理室

#### (研究活動の概要)

輸血管理室では、適正で安全な輸血療法の確立の努力を続けている。その中で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、心臓血管外科手術周術期や大量出血時におけるより効率的な止血を目標とした最適な輸血療法を検討するための、いくつかの臨床研究を実施しています。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研究を実施しています。特にヘパリン起因性血小板減少症に関する臨床疫学研究、医師主導治験を実施、もしくはそれらに参画しています。

2006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（医療品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）  
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—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) 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
- 4) 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) 厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）

全国 23 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

- 5) 「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（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）
- 6) 大量出血時における止血能の評価と輸血療法に関する研究  
厚生労働科学研究費（医療品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

## （2006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  
止血困難に陥りやすい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多施設共同でレトロスペクティブに検討を行っている。また、大血管外科手術における血小板輸血のトリガー値ならびにクリオプレチピテートの有効性を検討するための多施設共同ランダム化比較試験を計画中である。
- 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  
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、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、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た。8 症例が登録され、2006 年 9 月末をもって症例登録が終了した。現在データ固定に向けての作業をおこなっている。2007 年 3 月末までに総括報告書を提出、2007 年秋の承認申請をめざしている。
- 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  
近年、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アスピリン投与群の数%から 20%以上の割合で存在すると報告され、これらの患者群は、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。脳梗塞/TIA ならびに急性冠症候群に対する 2 次予防としてアスピリン投与を受けている患者群を対象に、アスピリンレジスタンスの発症頻度、予後、危険因子を明らかにするために、多施設共同プロスペクティブコホート研究を実施している。
- 大量出血時における止血能の評価と輸血療法に関する研究  
大量出血を起こした症例に対する輸血療法ならびに凝固線溶系のマーカーを検討することで、大量出血時の適切な輸血療法の確立を目指す。現在、多施設共

同レトロスペクティブコホート研究を実施している。

## 研究業績（欧文）

### 【原著】

- 1) Banno F, Kokame K, Okuda T, Honda S, Miyata S, Kato H, Tomiyama Y, Miyata T: Complete deficiency in ADAMTS13 is prothrombotic, but it alone is not sufficient to cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 107: 3161-3166, 2006.
- 2) Ishihara Y, Miyata S, Chiba Y, Kawai T: Successful treatment of extremely severe fetal anemia due to anti-Jr<sup>a</sup> alloimmunization. *Fetal Diagn Ther*, 21: 269-271, 2006.
- 3) Kato H, Kashiwagi H, Shiraga M, Tadokoro S, Kamae T, Ujiie H, Honda S, Miyata S, Ijiri Y, Yamamoto J, Maeda N, Funahashi T, Kurata Y, Shimomura I, Tomiyama Y, Kanakura Y: Adiponectin acts as an endogenous antithrombotic factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26: 224-230, 2006.
- 4) Kawano H, Toyoda K, Kuwashiro T, Takada T., Yamamoto H, Miyata S, Okamoto A, Nakajima H, Minematsu K: Thrombus formation during cerebrovascular catheterization in heparin-induced thrombocytopenia. *Neurology*, 67: 361-362, 2006.
- 5) Miyamoto K, Nishigami K, Nagaya N, Akutsu K, Chiku M, Kamei M, Soma T, Miyata S, Higashi M, Tanaka R, Nakatani T, Nonogi H, Takeshita S: Unblinded pilot study of autologous transplantation of bone marrow mononuclear cells in patients with thromboangiitis obliterans. *Circulation*, 114: 2679-2684, 2006.

### 【総説】

- 1) Toshiyuki Sakata, Kazuomi Kario: Increased plasma plasminogen activator inhibitor-1 levels caused by additional aspirin treatment. *Thromb Haemost*, 95: 906-907, 2006.

## 研究業績（和文）

### 【原著】

- 1) 市川眞紀子, 大上将之, 岡本章, 森下秀樹, 湊谷謙司, 荻野均, 宮田茂樹, 今中秀光: 腹部大動脈瘤術後にヘパリン起因性血小板減少症を合併し、アルガトロバン投与量の調節に難渋した1症例. *麻酔*, 55: 188-192, 2006.

### 【総説】

- 1) 新井浩司, 佐藤清, 増田喜一: 生理機能検査分野におけるインシデント・アクシデント. *臨床検査*, 50: 395-403, 2006.
- 2) 今中秀光, 宮田茂樹: ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)の診断と対処法. *LiSA*, 13: 724-729, 2006.
- 3) 小川章夫: 狭窄弁口の測り方—僧帽弁—. *心エコー*, 7: 12-20, 2006.

- 4) 小川章夫, 増田喜一: 心エコー検査の緊急性は?. 検査と技術, 34: 394-396, 2006.
- 5) 亀井政孝, 宮田茂樹: 心臓手術と術前貯血式自己血輸血の必要性. 体外循環技術, 33: 335-340, 2006.
- 6) 久保田義則: 何でもリニア. Vascular Lab, 3: 114-120, 2006.
- 7) 久保田義則: 一つの所見から診断へのステップ(動脈編). Vascular Lab, 3: 258-264, 2006.
- 8) 久保田義則: 達人養成講座-何でもリニア. Vascular Lab, 3: 114-120, 2006.
- 9) 久保田義則: 視診・触診などの臨床所見をどう読む. Vascular Lab, 3: 442-446, 2006.
- 10) 阪田敏幸: 静脈血栓症と凝固系の関連. Vascular Lab, 3: 388-393, 2006.
- 11) 住田善之: 心エコー検査の心構え 国循環-初診患者を目の前にして-. 心エコー, 7: 250- 255, 2006.
- 12) 住田善之: M モード法と断層法、どのように使い分ける?. 心エコー, 7: 948-955, 2006.
- 13) 仲宗根出: 検査時の患者の向きはどちらがよい? 患者の頭を奥にして撮っています. 心エコー, 7: 164-171, 2006.
- 14) 橋本修治: 大人になった先天性心疾患-鑑別診断と合併症-動脈管開存症. 心エコー, 7: 120- 129, 2006.
- 15) 宮田茂樹, 嘉田晃子: ヘパリン起因性血小板減少症(HIT). 特集 抗凝固療法の新しい展開. 血栓と循環. 2006, 14: 225-231.
- 16) 宮田茂樹, 長束一行, 嘉田晃子, 宮田敏行: スピリン抵抗性とそのメカニズム. 治療学, 40: 294-298, 2006.
- 17) 宮田茂樹, 山本晴子: ヘパリン起因性血小板減少症の診断・治療. 日本医事新報, 4288: 90-92, 2006.
- 18) 宮田茂樹, 豊田一則: HIT (ヘパリン起因性血小板減少症). International

Review of Thrombosis, 1: 222-225, 2006.

- 19) 幸山佳津美, 増田喜一: 左房内腫瘍はどのように診断して何に注意すればよいか. 心エコー, 7: 362-372, 2006.
- 20) 米田孝司: 特集「心筋マーカー検査を知る」2. 検査の際に留意すべきこと - ピットホール. 医学検査, 55: 1029-1031, 2006.

#### 【著書】

- 1) 久保田義則: 静脈エコー検査機器の設定と実際. すべてわかる! 血管エコーABC, 松尾汎(編), メジカルビュー社: 207-214, 2006.
- 2) 久保田義則: 腹部血管エコーのテクニック. 血管エコー テクニックと意義, 松尾汎(編), インナービジョン: 102-107, 2006.
- 3) 中谷武嗣, 宮田茂樹: 人工弁・補助循環における抗血小板療法. 抗血小板薬の新しい使い方, 内山真一郎, 堀正二(編), 医薬ジャーナル: 153-158, 2006.
- 4) 宮田茂樹: 外科周術期輸血トリガー値に関する考察 - 心臓血管外科周術期を中心に. 別冊・医学のあゆみ 輸血医療・医学の新展開, 山口一成(編), 医歯薬出版株式会社: 218(6) : 585-592, 2006.
- 5) 宮田茂樹: ヘパリン起因性血小板減少症 (Heparin-induced thrombocytopenia: HIT). 特集 循環器疾患の早期疾患の最前線, 友池仁暢(編), 新興医学出版社: 26 : 825-830, 2006.
- 6) 宮田茂樹: 抗トロンビン薬/抗Xa薬. 血栓症ナビゲーター, 池田康夫(監修), 内山真一郎, 後藤信哉, 重松宏, 半田誠(編), メディカルレビュー社: 228-229, 2006.

## 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、腎高血圧内科医、心臓外科医等といっしょに行っている。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討  
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。drug eluting stent (DES) についても検討している。
- 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
- 7) 不整脈の病理について剖検心で検討している。
- 8) 不整脈源性右室異型成 (ARVC) の心生検での検討および動物実験モデル

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)

厚生労働科学研究として

- 1) 乳幼児死亡と妊産婦死亡の分析と提言に関する研究  
(課題番号 H18-子ども一般-006 主任研究者 池田智明)

### (2006年の主な研究成果)

- ① 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。

- ② 急性心筋梗塞の冠状動脈の責任病変と病理組織学的に検討した透析患者の冠動脈と比較し、ACSの発症と進展の機序について、脈管学会、病理学会にて発表した。
- ③ 心筋症の介在板に存在する細胞接着分子に結合する細胞内骨格蛋白に着目し、ヒトの家系で報告されている心筋症の疾患モデルを作成するため、これまで、マウスのゲノムからプラログロビン遺伝子を抽出、精製し、その全塩基配列を同定し、解析した。また、ヒトの心筋症の家系で報告されている同遺伝子変異と同様の変異DNAの抽出、精製を行い、塩基配列を解析することにより確認した。
- ④ 内頸動脈内膜剥離術検体における不安定プラークの病理についてMRIと比較により検討し、MPRAGE陽性と粥腫内出血の関連を明らかにした。
- ⑤ 心移植研究会において移植例生検に認められたQuilty効果について発表した。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Adachi I, Yagihara T, Ishibashi-Ueda H, Kitamura S: Immunohistological findings for an extracardiac conduit in Fontan pathway constructed with pedicled autologous pericardium. *Eur J Cardiothorac Surg*, 29: 1059-1060, 2006.
- 2) Hao H, Gabbiani G, Camenzind E, Bacchetta M, Virmani R, Bochaton-Piallat ML: Phenotypic modulation of intima and media smooth muscle cells in fatal cases of coronary artery lesion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26: 326-332, 2006.
- 3) 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, 2006.
- 4) Itoh T, Nagaya N, Ishibashi-Ueda H, Kyotani S, Oya H, Sakamaki F, Kimura H, Nakanishi N: Increased plasma monocyte chemoattractant protein-1 level in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Respirology*, 11: 158-163, 2006.
- 5) Matsuyama TA, Inoue S, Tanno K, Makino M, Ogawa G, Sakai T, Kobayashi Y, Katagiri T, Ota H: Ectopic nodal structures in a patient with atrial tachycardia originating from the mitral valve annulus. *Europace*, 8: 977-979, 2006.
- 6) Tsunekawa T, Kobayashi J, Tagusari O, Bando K, Niwaya K, Nakajima H, Yagihara T, Ishibashi-Ueda H, Kitamura S: Infective endocarditis and pseudoaneurysm: fatal complications of mitral annular calcification. *Ann Thorac Surg*, 81: 1881-1882, 2006.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 緒方絢, 山西博道, 由谷親夫, 植田初江: 頸動脈の病理から見た適応. *脳と循環*, 11(1): 51-54, 2006.
- 2) 緒方絢, 山西博道, 由谷親夫, 植田初江: 高血圧性脳内出血の発生機序と病理. *日本臨床*, 64(増7): 107-110, 2006.
- 3) 桑城貴弘, 大坪亮一, 豊田一則, 峰松一夫, 後藤智行, 田鎖治, 植田初江, 山口武典: 脳塞栓症を契機に発見された心臓乳頭状線維弾性腫の1例. *脳と循環*, 11(1): 55-59, 2006.

【著書】

- 1) 植田初江: 上行大動脈瘤と大動脈弁論部拡張症. 大動脈瘤、大動脈解離診療のコツと落とし穴, 田林暁一, 栗林幸夫編著, 中山書店: 2-3, 2006.
- 2) 羽尾裕之, 伊藤敬, 廣田誠一, 植田初江: 大動脈瘤. 最新医学別冊 新しい診断と治療の ABC 42 大動脈瘤・大動脈解離, 永井良三編, 最新医学社: 45-54, 2006.

## 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

### (2006年の主な研究成果)

- 日本人心臓移植後患者7人を対象として、シクロスポリン (CsA) の0から4時間までの血中濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{0-4h}$ ) を簡便に予測するための採血ポイントの検討と薬物動態について解析を行なった。その結果、 $AUC_{0-4h}$  と最も相関性の高い採血ポイントは投与2時間後の血中濃度 ( $C_2$ ) であることが明らかとなった。また、移植後1ヶ月と比較して12ヵ月後の血清クレアチニン値が高値であったことから、移植日からの経過期間ごとに適切な $C_2$ を設定するようなCsAの投与量調節が必要であることが示唆された。
- 抗不整脈薬であるシベンゾリンは、病態の影響、特に腎不全を考慮した薬物血中濃度モニタリングが重要とされる。しかし、腎不全の程度だけでなく、心不全患者と非心不全患者のシベンゾリン血清濃度の比較から、心不全患者において有意にシベンゾリン血清濃度が高値であることが示された。この研究により、心不全患者のシベンゾリン投与量は副作用を低減するために、非心不全患者の投与量よりも減量する必要性が示された。
- 調剤工程や投与経路によって薬物の効果が異なる場合があり、その評価は重要であることからアミオダロンの錠剤経口投与と経鼻胃管投与の血清濃度を比較した。経鼻胃管投与では粉碎調剤による薬剤の損失と吸収の低下によって、アミオダロン、デスエチルアミオダロンの血清濃度が、錠剤経口投与の3分の1であることが示された。このことから、経鼻胃管投与においては錠剤経口投与と同等の血清濃度を得るためには、投与量を増量する必要性が示された。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Kotake T, Takada M, Goto T, Komamura K, Kamakura K, Morishita H: Serum amiodarone and desethylamiodarone concentrations following nasogastric versus oral administration. J Clin Pharm Ther, 31: 237-243, 2006.
- 2) Kotake T, Takada M, Komamura K, Kamakura S, Miyatake K, Kitakaze M, Morishita H: Heart failure elevates serum levels of cibenzoline in arrhythmic patients. Cir J, 70: 588-592, 2006.
- 3) Wada K, Takada M, Ueda T, Ochi H, Morishita H, Hanatani A, Nakatani T: Pharmacokinetic study and limited sampling strategy of cyclosporine in japanese heart transplant recipients. Circ J, 70: 1307-1311, 2006.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 岡田博, 高田充隆, 森下秀樹, 山田修: 小児におけるエポプロステノール(PGI<sub>2</sub>) 持続静注時の投与量の検討. 医療薬学, 32(8): 805-812, 2006.
- 2) 川戸順之, 高田充隆, 井上知美, 橋詰宏美, 野々木宏, 森下秀樹: 国立循環器病センターにおける心筋梗塞症に対する薬物療法についての処方実態調査－1996年3月と2004年3月の処方傾向の比較－. 医療薬学, 32(3): 242-249, 2006.

【総説】

- 1) 橋詰宏美, 森下秀樹, 中西宣文: 話題のくすり ポセタン水和物. 日本病院薬剤師会雑誌, 42(3): 389-394, 2006.
- 2) 三宅義徳: 放射性薬剤の製造・調製. 月刊薬事, 48(3): 39-46, 2006.
- 3) 和田恭一, 森下秀樹: 病気と薬の説明ガイド2006 高血圧治療薬. 薬局, 57(3): 1077-1089, 2006.
- 4) 和田恭一, 森下秀樹: D I 室 Q & A 塩酸エフェカラント注射液の使用上の注意. 治療学, 40(9): 101-103, 2006.

## 看護部

### (研究活動の概要)

国立循環器病センター専門看護師（CVEN）が誕生して5年目を迎え、看護研究活動もより循環器看護の専門性を追究したものとなった。さらに、循環器疾患の予備軍とされるメタボリックシンドロームに焦点を当て、禁煙外来での禁煙に対する支援をはじめとする生活習慣の改善につながる研究に取り組んだ。また、在院日数が短縮されるなか病病及び病診連携を充実させ円滑に継続看護が図れるためのシステムづくりに関する研究を行い、当センターを利用する患者・家族の目線にたった広い視野での看護展開ができることを目指した。

委員会活動においては、医療の質を確保する為に組織された褥瘡委員会やNST委員会の構成員として各委員会が組織横断的に活動できるように各職種との調整を図りながら、よりよい治療及びケアが提供できるように努めた。

国際交流においては、サウジアラビア2都市での臨床看護指導者能力強化プロジェクトが2年目を迎え、昨年の企画の評価に基づいて現地でのシンポジウムやワークショップに取り組み、概ね目的を達成でき一定の評価を得ることができた。

最後にセンターの役割の一つである情報発信において、突然死を減少させるために有効とされているAEDを用いたBLS（一次救命救急）を、広く一般市民へ普及させるために、市民を対象とした講座を計4回開催した。この企画・運営は、副看護師長会が中心となって行った。

2006年の主要看護研究課題は以下の通りである。

#### 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、日本看護研究学会、日本循環器看護学会、日本臨床救急医学会、日本心臓病学会、日本脳卒中学会、日本病院脳神経外科学会、日本移植学会、日本集中治療医学会、日本小児循環器学会、国立病院総合医学会、近畿地区国立病院看護学会、国立病院看護研究学会、日本心不全学会、日本臨床補助人工心臓研究会、日本手術医学会、日本静脈経腸栄養学会等への発表

#### 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) 心臓移植・臓器提供に関連する研究

#### 6) 看護教育に関する研究

#### 7) 看護管理に関する研究

### (2006年の主な研究成果)

- 看護ケアの改善・工夫として、虚血性心疾患患者の日常生活動作における心負荷の実態から日常生活指導内容の見直しや前年からの引継ぎで脳卒中患者が安全

かつ早期に経口摂取ができるために評価表の妥当性を検討した。

- 病病及び病診連携を充実させるためにクリティカルパスの改訂や「脳卒中ノート」の活用状況を分析し、ノートの内容を改訂し、より継続的に治療やケアが受けられるための看護師の役割について示唆した。
- 生活習慣改善のための患者指導として、受動喫煙に関する意識調査や患者が求める服薬指導について追求し患者の行動変容できるための支援方法について考えた。
- 安全でより質の高い看護を提供するためにインシデント報告を基に、新人看護師に必要な指導項目及び指導方法について検討し CPR や輸液ポンプ・シリンジポンプの使用方法等について具体的な方法を導いた。
- 植え込み型除細動器（ICD）装着患者やエポプロステノール持続静注療法中の患者の退院後の QOL を高めるための患者指導について、実際に患者の理解度を、調査表を用いて調査し指導方法を検討した。

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 足立拓也, 小西邦明, 中野秀和: 慢性肺動脈血栓塞栓症患者における血栓内  
膜摘除術後の急性期呼吸ケア—人工呼吸器離脱後に急性混乱を発症した1症  
例—. 呼吸器ケア, 4(5): 453-460, 2006.
- 2) 石田絹代: SMBG のリスクマネジメントへの取り組みからよりよいチーム医療  
へ. 糖尿病ケア, 3(6): 608-611, 2006.
- 3) 川口桂子: 脳神経専門ナース育成プログラム SCU 看護師の育成. ブレインナ  
ーシング, 22(9): 967-972, 2006.
- 4) 貞永千佳生, 藤原恵子: NPPV 実施に当たってのスタッフ教育はどうする. 呼  
吸器ケア, 4(11): 1186-1190, 2006.
- 5) 豊田百合子, 坂元正和: 脳神経専門ナース育成プログラム カテーテル検査室  
における看護師の教育. ブレインナーシング, 22(11): 1197-1202, 2006.
- 6) 豊田百合子, 小林陽子: 脳神経専門ナース育成プログラム 教育の考え方 看  
護部の教育体制. ブレインナーシング, 22(5): 537-541, 2006.
- 7) 豊田百合子, 竹末のり子: 脳神経専門ナース育成プログラム 脳血管コース  
CVEN の活躍. ブレインナーシング, 22(8): 878-881, 2006.
- 8) 豊田百合子: 脳神経専門ナース育成プログラム 国立循環器病センターの理念  
その役割と国内外教育研修活動. ブレインナーシング, 22(4): 381-386,  
2006.
- 9) 長岡紀江, 平川千恵: NPPV のインターフェース. 呼吸器ケア, 2006 夏季増刊:  
66-70, 2006.
- 10) 中島孝子: 脳神経専門ナース育成プログラム 新人教育 専門領域を担う看護  
師育成のために. ブレインナーシング, 22(6): 640-644, 2006.
- 11) 中屋貴子, 川上洋子, 岡田美子: 脳神経専門ナース育成プログラム 手術室  
看護師の教育. ブレインナーシング, 22(12): 1286-1291, 2006.
- 12) 西田和美: Q&A からはじめよう! 冠動脈疾患マスターブック 冠動脈バイパス  
術後の看護のケア. ハートナーシング, 2006 秋季増刊: 74-82, 2006.
- 13) 西田和美: ICU・CCU 入室患者における危険とは?. ハートナーシング, 19(4):

392-395, 2006.

- 14) 菱田千珠：浮腫における看護のポイント．ハートナーシング，19(7)：741-742，2006.
- 15) 細川美由紀，小林加代子：循環器系 刺激伝道系の機能．ナーシングカレッジ，10(10)：64-66，2006.
- 16) 細川美由紀，小林加代子：循環器系 心筋への酸素・栄養供給機能．ナーシングカレッジ，10(9)：64-66，2006.
- 17) 細川美由紀：根拠に基づいた循環器看護の実践 冠動脈バイパス術（CABG）を受ける患者の看護．看護技術，52(5)：442-451，2006.
- 18) 細川美由紀：息切れにおける看護のポイント．ハートナーシング，19(7)：735-737，2006.
- 19) 松浦ゆきみ：脳神経専門ナース育成プログラム NCU 看護師の育成．ブレインナーシング，22(10)：1068-1075，2006.
- 20) 森本朱実：循環器障害患者のポジショニング．看護技術，52(13)：1167-1173，2006.
- 21) 吉田活子：Q&Aからはじめよう！冠動脈疾患マスターブック 労作性狭心症と異型狭心症の看護ケア．ハートナーシング，2006 秋季増刊：58-65，2006.
- 22) 渡邊裕美子：脳神経専門ナース育成プログラム 能力育成．ブレインナーシング，22(7)：754-760，2006.

#### 【著書】

- 1) 中野和美，森裕子，久保田知佳，中屋貴子，渡邊裕美子，藤井利江，西田和美，渡邊きりの，堀由美子，小西邦明，尚真弓，袴純子，玉田美奈子，小田切菜穂子，小西治美 他：改訂2版 新しい心臓外科看護の知識と実際，北村惣一郎監修，メディカ出版：2006.
- 2) 藤原恵子，片山末野，渡邊きりの，朝比奈佳代，足立拓也，蒲池志穂，小西邦明，貞永千佳生，島野佐知子，竹脇奈々，田代良子，伊達清美，津林未生，森内里枝，石元洋子，宇野智子，石橋弘己，長岡紀江，森本朱実，西田和美，大西めぐみ，樽本かな子，中谷なつみ，船松扶美江，山岡綾子：改訂2版 ICU看護マニュアル，北村惣一郎監修，国立循環器病センターICU 看護部編著，メディカ出版：2006.

## 臨床研究開発部

### (臨床研究センター)

臨床研究開発部は治験推進室と開発室に分かれるため、この2つを分けて2006年度の活動を報告する。

#### 1. 臨床研究開発部・治験推進室

##### (研究活動の概要)

治験推進室は、臨床研究開発部に属し、企業の依頼による治験および医師主導治験の支援業務全般を担っている。業務の内容は、①治験の依頼から開始まで；依頼受付、治験審査委員会での審議に関連する事務手続きおよび治験実施に係る各種準備と運営局における契約業務等の支援、院内各部署への説明と業務調整、関係者への説明会開催等、②治験の開始から終了まで；被験者のスクリーニング、説明補助、検査スケジュール等の調整、有害事象発生時の対処、症例報告書作成補助、治験審査委員会への提出書類の作成補助、被験者への負担軽減費を含む各種費用の算定補助、モニタリングへの対応業務等、③治験終了後；モニタリング等への対応業務、規制当局の査察受け入れ等、と治験の開始準備から終了後にいたるまで、あらゆる段階において多岐にわたる作業の実施または補助を行っている。

##### (2006年の主な研究成果)

- 2006年の治験の実績は28課題、総実施症例数は100例であった。
- 当施設初の医師主導治験の実施支援業務を行い、4名の被験者を組み入れた。
- 植込み型補助人工心臓のfirst-in-man trialとなるパイロット治験およびピボタル治験を実施し、パイロット治験に1名、ピボタル治験に3名、計4名の被験者を組み入れた。

研究業績（和文）

##### 【総説】

- 1) 山本晴子：医師主導治験・臨床研究への対応. 月刊薬事, 48: 1861-1866, 2006.

#### 2. 臨床研究開発部・開発室

##### (研究活動の概要)

臨床研究開発部は、2005年10月に新設され、臨床研究開発室と治験推進室から成る。治験推進室が治験に関する業務を担当する一方、臨床研究開発室は、研究者

主導型の臨床試験・臨床研究に関する業務を行うことを目的としている。臨床研究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。また、臨床研究開発室は臨床部門、統計/データマネージメント（DM）部門、リサーチコーディネーター部門からなり、それぞれ協力の上、業務を分担している。

## （2006年の主な研究成果）

- ① 臨床研究をサポートする人材育成と臨床研究サポート体制の構築：2006年10月より平成18年度厚生労働科学研究費補助金（臨床研究基盤整備推進研究事業）研究 生活習慣病領域における臨床研究のインフラストラクチャー創生とその応用に関する基盤研究（主任研究者 山本晴子）が始まり、臨床研究コーディネーター、データマネージャー等の人材の募集と育成、臨床データ管理システムの導入などを進めている。
- ② 臨床部門の活動：統計/DM部門、リサーチコーディネーター部門とともに臨床研究における研究計画書や症例報告書などの作成、研究の進め方などについてアドバイスをを行った。高度先駆委員会および倫理委員会の品質向上と効率化への支援にむけた作業を開始した。さらに、高度先駆委員会および倫理委員会のオブザーバーとして参加した。
- ③ 統計/DM部門の活動：統計解析、データマネージメント、有害事象報告をセンターで行われる多数の臨床研究に対して行った。また統計相談では、研究デザインや解析方法、評価の妥当性などについての検討、アドバイスをを行った。さらに、臨床研究管理システム HITCANDIS を導入し症例報告書（CRF）とデータベース作成を支援・管理するシステムの構築をすすめている。
- ④ リサーチコーディネーター部門の活動：各研究の実施体制整備などに関する支援をセンターで行われる多数の臨床研究に対して行った。特に、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、看護部・開発部併任の専門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を実施している。
- ⑤ 臨床研究センター研究室の運営：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）の研究補助員のための活動スペースを確保し、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。
- ⑥ 臨床研究に関わる教育と啓発活動：2006年2月13日の開所記念講演会（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）に加え、2006年4月から NVCV 臨床研究セミナーを月に1回、病院医師・研究所職員・看護師・薬剤師・検査技師・研究補助員を対象に臨床研究の基礎やトピックス、統計の基礎について解説するセミナーを

と題し開催している。これまでに行ったセミナーのタイトルと講師は以下の通りである。

回（開催日）	タイトル	講師
第1回(2006/4/20)	治験・臨床研究（概説） 疫学・観察・介入研究	山本晴子(国立循環器病センター) 山本精一郎（国立がんセンター）
第2回(2006/5/18)	臨床試験とインフォームドコンセント コントロールとランダム化	佐藤恵子（京都大学） 嘉田晃子(国立循環器病センター)
第3回(2006/6/15)	臨床研究の実際・支援体制 検定と推定	荒川義弘（東京大学） 嘉田晃子(国立循環器病センター)
第4回(2006/7/21)	トランスレーショナルリサーチから標準治療の革新へ 研究デザインと効果の指標	永井洋士（先端医療センター） 米本直裕（京都大学）
第5回(2006/8/25)	システマティックレビューと診療ガイドライン：最近の話題 医学研究における症例数設計	中山健夫（京都大学） 寒水孝司（大阪大学）
第6回(2006/9/22)	臨床研究における倫理委員会など バイアスと交絡：臨床研究における pitfall	稲葉一人（科学技術文明研究所） 柴田大朗（国立がんセンター）
第7回(2006/10/20)	データマネジメントとはなんだ？ リサーチコーディネーター	大津洋（東京大学） 森下典子（国立病院機構本部）
第8回(2006/11/22)	モニタリング・監査について ITT	成田洋一（イーピーエス(株)） 佐藤俊哉（京都大学）
第9回(2006/12/21)	ゲノムからの臨床研究 薬剤疫学	田中敏博（理化学研究所） 大森崇（京都大学）

## 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、発酵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) 血小板血栓形成機構の解明とそれを用いた血栓症の診断法・治療法の開発
- 2) 日本人の血栓性素因の研究とそれを用いた個人の体質にあった予防法の開発
- 3) 血栓・動脈硬化性高ホモシステイン血症の病因と小胞体ストレスに関する研究
- 4) 多施設前向き臨床研究によるアスピリンや降圧薬の効き目にかかわる遺伝子の研究
- 5) 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
- 6) 家族性高コレステロール血症における LDL レセプター遺伝子欠損の解析
- 7) 脳内における脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) を脳内で安全に増加させる手段の開発、および、生体機能へ果たす役割の解明に関する研究
- 8) 内因性ナトリウム利尿ペプチドの心血管保護機構の解明に関する研究
- 9) 新規成長ホルモン分泌促進ペプチド・グレリンの治療応用に関する研究
- 10) 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
- 11) 臨床研究の計画、実施、終了後の各段階における統計的な研究の推進

### (2006年の主な研究成果)

#### (A) 血栓グループ

- 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の原因遺伝子 ADAMTS13 のノックアウトマウスを作製し、その表現型を解析した。本マウスは正常に出生し、血小板数の減少や微小血管内の血小板血栓を示さなかった。しかし、ずり応力下の固相コラーゲン上の血小板血栓形成能は低下しており、コラーゲン静注による血小板減少は顕著であった。このことから、TTP は ADAMTS13 の欠損だけで起こるのではなく、少なくともマウスでは何らか別の要因が必要とされると考えた。また、急性腎障害を示す先天性 ADAMTS13 欠損症患者の遺伝子解析を行い責任変異を同定した。
- 日本人の静脈血栓症の遺伝的要因に検討を加え、抗凝固因子であるプロテイン S の K196E 変異が静脈血栓症のリスクを上げることが明らかにした。本変異の A

- レル頻度は 0.009 であり、日本人 55 人に 1 人がヘテロ接合体であった。E アレル保有者の静脈血栓症に対するオッズ比は 4.72 (95%信頼区域 2.39-9.31) であった。一般住民を対象に血漿プロテイン S 活性を測定したところ、ヘテロ接合体は約 18%活性が低下することが明らかとなった。本変異は白人種にはない。
- ビタミン K サイクルを構成する遺伝子の塩基配列再解析を行い、遺伝子多型を同定するとともに、血漿プロテイン C 活性、血漿プロテイン S 活性と関連を示す多型を見出した。
  - 若年高血圧症で知られる apparent mineralocorticoid excess (AME) の原因遺伝子である  $11\beta$  ヒドロキシステロイド脱水素酵素 2 型 (*HSD11B2*) のタンパク質コード領域を、日本人高血圧患者 953 名で塩基配列再解析を行い、複数の極めて稀なミスセンス変異を同定し、患者の表現型との関連を議論した。
  - これまでに私達は高血圧の候補遺伝子 (179 個) 遺伝子多型 (525 個) の塩基配列再解析を行った。同定されたアミノ酸変化を伴う 61 多型を一般住民 (1,880 名) を対象にタイピングし、血圧の変化および高血圧に関連する 11 多型を同定した。
  - 私達が開発した ADAMTS13 の蛍光合成基質 FRET-S-VWF73 の酵素学的パラメーターを計測した。
  - 小胞体ストレス蛋白質として私達が発見した Herp に関する研究を進め、特発性封入体筋炎の筋線維で Herp が凝集体を形成していること、アンドロゲン受容体経路の下流で Herp が前立腺癌の転移に関与していること、小胞体ストレスによる Herp の発現誘導が転写因子 Luman で制御されていることなどを明らかにした。
  - アディポネクチンノックアウトマウスは血小板血栓形成能が亢進していることを明らかにした。本マウスの血小板数、凝固系パラメーターには明らかな異常を認めなかった。多血小板血漿を用いた血小板凝集能は低濃度のアゴニスト刺激に対して亢進していた。また、全血を用いたずり応力下での固相コラーゲン上の血栓解析およびマウス頸動脈に He-Ne レーザーを照射した動脈血栓惹起モデルにおいても血栓形成能の亢進を認めた。

#### (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。血中の TG 濃度は、LPL と肝臓で合成分泌される肝性トリグリセリドリパーゼ (HTGL) により調節されている。我々は、血中の HTGL 蛋白を測定できる HTGL ELISA kit (大日本住友製薬から販売されている) を開発し、本年度、本 kit の品質管理に関して報告した。高 TG 血症の成因には、遺伝因子と環境因子が関与している。本年度、LPL 欠損症患者における高 TG 血症は、環境因子としてインスリン抵抗性が関与していることを明らかにした。
- 互いに血縁のない家族性高コレステロール血症 207 例において LDL レセプター遺伝子解析を行っており、これまでの解析から点変異あるいは 25bp 以下の DNA

の小さな欠損変異が 58% (120/207)に見出されている。今回はまだ変異が明らかになっていない残りの 87 例において exon 単位の大きな欠損が見られないかどうか調べたところ 11 種類の大小欠損変異が 23 例において見出され、全体の 11% (23/207)を占めた。この結果より家族性高コレステロール血症例において欠損変異が高率に見られることがわかった。これらの欠損変異のうち頻度が高かったのは、exon1 欠損 6 例、exon2-3 欠損 5 例、exon7-14 欠損 3 例、exon16-17 欠損 2 例であった。今回明らかになった欠損変異を加えると家族性高コレステロール血症 207 例中約 70% (143/207)に LDL レセプター遺伝子変異が見出されたことになり、残りの約 30%は他の遺伝素因に基づくものと推察された。

#### (C)脳血管グループ

- 生体への高電位刺激が、シナプス形成に関わることで記憶能を高め、脳保護効果を有することで脳卒中性神経障害を抑制し、さらに、糖尿病や肥満(メタボリックシンドローム)に対する改善効果が期待される脳内脳由来神経栄養因子 (BDNF) を増加させることを発見した。

#### (D)高血圧グループ

- 心臓局所で GC-A 受容体に作用する ANP (心房性ナトリウム利尿ペプチド)や BNP (脳性ナトリウム利尿ペプチド) は、GTPase 活性を有する regulator of G-protein 4 (RGS4)の活性化を介して心筋カルシニューリン-NFAT 系の過剰な活性化を抑制し、心臓を肥大から保護している可能性を示唆した。
- グレリンの治療応用の検討として、慢性低酸素負荷肺高血圧モデルラットにおけるグレリン投与は、エンドセリン-1 の遺伝子発現抑制を介して、肺高血圧に対し保護的に作用する可能性を示唆した。

#### (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る。

#### (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、サンプルサイズの設計など)、実施中の進捗管理や評価、統計解析の実施、報告、評価など、統計的な観点から研究を推進するとともに、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。臨床研究を効率よく進めるためには、プロジェクトマネジメント、データマネジメント、統計解析、安全性情報管理、監査などの機能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) Abe Y, Sinozaki H, Takagi T, Minegishi T, Kokame K, Kangawa K, Uesaka M, Miyamoto K: Identification of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-inducible genes in human amniotic epithelial cells. *Reprod Biol Endocrinol*, 4: 1-9, 2006.
- 2) Anderson PJ, Kokame K, Sadler JE: Zinc and calcium ions cooperatively modulate ADAMTS13 activity. *J Biol Chem*, 281: 850-857, 2006.
- 3) Banno F, Kokame K, Okuda T, Honda S, Miyata S, Kato H, Tomiyama Y, Miyata T: Complete deficiency in ADAMTS13 is prothrombotic, but it alone is not sufficient to cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 107: 3161-3166, 2006.
- 4) Date Y, Shimbara T, Koda S, Toshinai K, Ida T, Murakami N, Miyazato M, Kokame K, Ishizuka Y, Ishida Y, Kageyama H, Shioda S, Kangawa K, Nakazato M: Peripheral ghrelin transmits orexigenic signals through the noradrenergic pathway from the hindbrain to the hypothalamus. *Cell Metab*, 4: 323-331, 2006.
- 5) Hendriksen PJM, Dits NFJ, Kokame K, Veldhoven A, van Weerden WM, Bangma CH, Trapman J, Jenster G: Evolution of the androgen receptor pathway during progression of prostate cancer. *Cancer Res*, 66: 5012-5020, 2006.
- 6) Kamide K, Kokubo Y, Hanada H, Nagura J, Yang J, Takiuchi S, Tanaka C, Banno M, Miwa Y, Yoshii M, Matayoshi T, Yasuda H, Horio T, Okayama A, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T: Genetic variations of *HSD11B2* in hypertensive patients and in the general population, six rare missense/frameshift mutations. *Hypertens Res*, 29: 243-252, 2006.
- 7) Kato H, Kashiwagi H, Shiraga M, Tadokoro S, Kamae T, Ujiie H, Honda S, Miyata S, Ijiri Y, Yamamoto J, Maeda N, Funahashi T, Kurata Y, Shimomura I, Tomiyama Y, Kanakura Y: Adiponectin acts as an endogenous antithrombotic factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26: 224-230, 2006.
- 8) Kimura K, Honda S, Kawasaki T, Tsuji H, Madoiwa S, Sakata Y, Kojima T, Murata M, Nishigami K, Chiku M, Hayashi T, Kokubo Y, Okayama A, Tomoike H, Ikeda Y, Miyata T: Protein S-K196E mutation as a genetic risk factor for deep vein thrombosis in Japanese patients. *Blood*, 107: 1737-1738, 2006.
- 9) Kimura R, Kokubo Y, Miyashita K, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Sakata T, Nagura J, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Honda S, Sato K, Tomoike H, Miyata T: Polymorphisms in vitamin K-dependent  $\gamma$ -carboxylation-related genes influence interindividual variability in plasma protein C and protein S activities in the

- general population. *Int J Hematol*, 84: 387-397, 2006.
- 10) Kimura R, Sakata T, Kokubo Y, Okamoto A, Okayama A, Tomoike H, Miyata T: Plasma protein S activity correlates with protein S genotype but is not sensitive to identify K196E mutant carriers. *J Thromb Haemost*, 4: 2010-2013, 2006.
  - 11) Kokubo Y, Tomoike H, Tanaka C, Banno M, Okuda T, Inamoto N, Kamide K, Kawano Y, Miyata T: Association of sixty-one non-synonymous polymorphisms in forty-one hypertension candidate genes with blood pressure variation and hypertension. *Hypertens Res*, 29: 611-619, 2006.
  - 12) Liang G, Audas TE, Li Y, Cockram GP, Dean JD, Martyn AC, Kokame K, Lu R: Luman/CREB3 induces transcription of the endoplasmic reticulum stress response protein Herp through an ERSE-II element. *Mol Cell Biol*, 26: 7999-8010, 2006.
  - 13) Matsuura K, Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Kada A, Yagihara T, Kitamura S: Prediction and incidence of atrial fibrillation after aortic arch repair. *Ann Thorac Surg*, 81: 514-518, 2006.
  - 14) Nishimura M, Iwanaga T, Ohkaru Y, Takagi A, Ikeda Y: Change in immunoreactive human hepatic triglyceride lipase (HTGL) mass and the shelf-life of the HTGL ELISA kit in long-term storage. *J Immunoassay Immunochem*, 27: 89-102, 2006.
  - 15) Nogalska A, Engel WK, McFerrin J, Kokame K, Komano H, Askanas V: Homocysteine-induced endoplasmic reticulum protein (Herp) is up-regulated in sporadic inclusion-body myositis and in endoplasmic reticulum stress-induced cultured human muscle fibers. *J Neurochem*, 96: 1491-1499, 2006.
  - 16) Shibagaki Y, Matsumoto M, Kokame K, Ohba S, Miyata T, Fujimura Y, Fujita T: Novel compound heterozygote mutations (H234Q/R1206X) of the *ADAMTS13* gene in an adult patient with Upshaw-Schulman syndrome showing predominant episodes of repeated acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 21: 1289-1292, 2006.
  - 17) Tamasawa N, Matsui J, Murakami H, Tanabe J, Matsuki K, Ogawa Y, Ikeda Y, Takagi A, Suda T: Glucose-stimulated insulin response in non-diabetic patients with lipoprotein lipase deficiency and hypertriglyceridemia. *Diabetes Res Clin Pract*, 72: 6-11, 2006.
  - 18) Yanamoto H, Miyamoto S, Nakajo Y, Nakano Y: Alternating high-voltage electropotential increases brain-derived neurotrophic factor levels in the brain, enhances spatial learning, and increases resistance to focal ischemia. *Soc Neurosci*, 36: 8725, 2006.

【総説】

- 1) Miyata T, Kimura R, Kokubo Y, Sakata T: Genetic risk factors for deep vein thrombosis among Japanese: importance of protein S K196E mutation. *Int J Hematol*, 83: 217-223, 2006.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 安部由美子, 小亀浩市, 寒川賢治, 宮本薫: ダイオキシンにより羊膜上皮細胞で誘導される遺伝子の DNA マイクロアレイと Quantitative real-Time PCR による探索. *臨床検査*, 50: 107-112, 2006.
- 2) 小亀浩市: ADAMTS13 の測定. *International Review of Thrombosis*, 1: 266-270, 2006.
- 3) 坂野史明: VWF, ADAMTS13 と血栓性血小板減少性紫斑病. *血液・腫瘍科*, 53: 203-209, 2006.
- 4) 坂野史明, 小亀浩市: 血小板血栓形成を制御するメタロプロテアーゼ ADAMTS-13. *生化学*, 78: 528-532, 2006.
- 5) 坂野史明, 小亀浩市: ADAMTS13 欠損マウスと血栓性血小板減少性紫斑病. *血栓と循環*, 14: 258-261, 2006.
- 6) 坂野麻里子, 坂野史明, 宮田敏行: ビタミンK含有食品とワーファリン. *日本血栓止血学会誌*, 17: 83-87, 2006.
- 7) 松本雅則, 松山友美, 石指宏通, 植村正人, 秋山暢, 富山順治, 名取一彦, 倉石安庸, 今村豊, 井上信正, 日笠聡, 清家雅子, 小塚輝彦, 原雅道, 小亀浩市, 宮田敏行, 藤村吉博: Upshaw-Schulman 症候群: 妊娠時の仮面を被った血小板減少症. *日本産婦人科・新生児血液学会誌*, 15: 30-40, 2006.
- 8) 宮田茂樹, 嘉田晃子: ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT). *血栓と循環*, 14: 225-231, 2006.
- 9) 宮田茂樹, 長束一行, 嘉田晃子, 宮田敏行: アスピリンの抱える問題点 1 アスピリン抵抗性とそのメカニズム. *治療学*, 40: 294-298, 2006.
- 10) 宮田敏行: 凝固線溶系の遺伝子異常. *Heart View*, 10: 790-793, 2006.
- 11) 宮田敏行: 本邦に潜在的な凝固異常はどのくらいいるのか-遺伝子調査の経

験から-. 最新医学, 61: 1683-1688, 2006.

12) 宮田敏行: 肺血栓塞栓症. THE LUNG perspectives, 14: 415-419, 2006.

13) 柳本広二: 脳機能を高め、病気から脳を守る蛋白質、脳由来神経栄養因子 (BDNF). 洛和会病院医学雑誌, 17: 13-20, 2006.

#### 【著書】

1) 大蔵直樹, 宮田敏行: TFPI. 血栓症ナビゲーター, 内山真一郎, 後藤信哉, 重松宏, 半田誠編集, メディカルレビュー社: 62-63, 2006.

2) 小亀浩市: ADAMTS13. 血栓症ナビゲーター, 内山真一郎, 後藤信哉, 重松宏, 半田誠編集, メディカルレビュー社: 204-205, 2006.

3) 中田理恵子, 宮田敏行: 高ホモシステイン血症. 血栓症ナビゲーター, 内山真一郎, 後藤信哉, 重松宏, 半田誠編集, メディカルレビュー社: 158-159, 2006.

4) 宮田敏行, 木村利奈: ワーファリン標的酵素ビタミンKエポキシド還元酵素のクローニングとワーファリン用量の最適化. Annual Review 血液 2006, 高久史磨, 溝口秀昭, 坂田洋一, 金倉護, 小島勢二(編), 中外医学社: 259-265, 2006.

5) 柳本広二, 村尾健一, 宮本亨: インターベーション時代の脳卒中学. 脳硬塞の成因と病態, 日本臨牀, 64: 11-15, 2006.

## 生 化 学 部

### (研究活動の概要)

生化学部は、○免疫化学研究室 ○酵素化学研究室 ○体液性調節研究室の3つの研究室により構成されている。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る。また、これらの新規ペプチドの生理作用や未知の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る。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で巧妙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る。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た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る。

具体的には以下のテーマの研究を行っている。

- 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

### (2006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。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延髄の孤束核に達し、孤束核から中枢に伝達されるが、今回、孤束核から視床下部へは、ノルアドレナリン神経系を介して摂食促進に関する情報が伝達されることを明らかにした。
- グレリンの生理作用の発現には、特徴的な脂肪酸修飾が必須であるが、従来、非活性型と考えられていた脂肪酸修飾のないデスアシルグレリンも、グレリン

受容体 (GHS-R) とは異なる受容体を介して生理作用を発揮することを明らかにし、摂食促進作用、ラット胎児の成長や脊髄神経細胞増殖に関与することを示した。

- グレリンの糖尿病および膵β細胞に対する作用について、糖尿病モデルラットを作製し評価した結果、グレリンは膵β細胞に対し再生作用またはアポトーシス抑制作用を有する可能性が示唆された。また、内因性のグレリンは、膵β細胞からのグルコース応答性インスリン分泌の制御に関与することが明らかとなった。
- 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、鳥類、爬虫類、魚類のグレリンの単離・構造決定を行ったが、今回、両生類と魚類におけるグレリン測定系を開発した。また、鳥類と魚類において、グレリンが摂食、飲水、免疫機能に関与している知見を得た。
- ラット後肢虚血モデルに対するアドレノメデュリン (AM) の遺伝子導入による効果を評価した結果、AM の過剰発現により虚血肢の血流改善と毛細血管密度の増加を認め、これは骨髄由来細胞動員の増加を伴っていることを明らかにした。
- 心不全に対する AM の短期的および長期的治療の有効性は既に報告しているが、今回、AM と Omapatrilat (Vasopeptidase 阻害薬) による心不全モデルラットに対する長期治療効果について検討した結果、心不全に対する有効な治療法となり得る可能性が示唆された。
- 中枢神経系で発現しているナトリウム利尿ペプチドである CNP について、培養アストロサイトを用いて CNP の遺伝子発現・分泌制御について検討した結果、神経ペプチド PACAP (Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide) によりアストロサイトでの CNP 遺伝子発現が誘導され、分泌が増加することが判明した。
- 摂食およびエネルギー代謝調節に関与する生理活性ペプチド:ニューロメジン U (NMU) の受容体に対する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) と命名した新規ペプチドの発見に成功し、NMS は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報告した。今回、NMS を非哺乳類である両生類 (カエル) からも単離・同定し、また、鳥類 (ウズラ) に対しても摂食・エネルギー代謝調節作用を有することを明らかにした。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Abe M, Sata M, Suzuki E, Takeda R, Takahashi M, Nishimatsu H, Nagata D, Kangawa K, Matsuo H, Nagai R, Hirata Y: Effects of adrenomedullin on acute ischaemia-induced collateral development and mobilization of bone-marrow-derived cells. *Clin Sci (Lond)*, 111: 381-387, 2006.
- 2) Abe Y, Sinozaki H, Takagi T, Minegishi T, Kokame K, Kangawa K, Uesaka M, Miyamoto K: Identification of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-inducible genes in human amniotic epithelial cells. *Reprod Biol Endocrinol*, 4(27): 1-9, 2006.
- 3) Akamizu T, Murayama T, Teramukai S, Miura K, Bando I, Irako T, Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Tada H, Matsuyama A, Kojima S, Wada T, Wakatsuki Y, Matsubayashi K, Kawakita T, Shimizu A, Fukushima M, Yokode M, Kangawa K: Plasma ghrelin levels in healthy elderly volunteers: the levels of acylated ghrelin in elderly females correlate positively with serum IGF-I levels and bowel movement frequency and negatively with systolic blood pressure. *J Endocrinol*, 188: 333-344, 2006.
- 4) Bolkent S, Yanardag R, Bolkent S, Mutlu O, Yildirim S, Kangawa K, Minegishi Y, Suzuki H: The effect of zinc supplementation on ghrelin-immunoreactive cells and lipid parameters in gastrointestinal tissue of streptozotocin-induced female diabetic rats. *Mol Cell Biochem*, 286: 77-85, 2006.
- 5) Chen T, Zhou M, Walker B, Harriot P, Mori K, Miyazato M, Kangawa K, Shaw C: Structural and functional analogs of the novel mammalian neuropeptide, neuromedin S (NmS), in the dermal venoms of Eurasian bombinid toads. *Biochem Biophys Res Commun*, 345: 377-384, 2006.
- 6) Date Y, Shimbara T, Koda S, Toshinai K, Ida T, Murakami N, Miyazato M, Kokame K, Ishizuka Y, Ishida Y, Kageyama H, Shioda S, Kangawa K, Nakazato M: Peripheral ghrelin transmits orexigenic signals through the noradrenergic pathway from the hindbrain to the hypothalamus. *Cell Metab*, 4: 323-331, 2006.
- 7) Dezaki K, Sone H, Koizumi M, Nakata M, Kakei M, Nagai H, Hosoda H, Kangawa K, Yada T: Blockade of pancreatic islet-derived ghrelin enhances insulin secretion to prevent high-fat diet-induced glucose intolerance. *Diabetes*, 55: 3486-3493, 2006.
- 8) Doki Y, Takachi K, Ishikawa O, Miyashiro I, Sasaki Y, Ohigashi H, Nakajima H, Hosoda H, Kangawa K, Sasakuma F, Motoori M, Imaoka S: Ghrelin reduction after esophageal substitution and its correlation to postoperative body weight loss in esophageal cancer patients. *Surgery*, 139: 797-805, 2006.

- 9) Fujikawa K, Nagayama T, Inoue K, Minamino N, Kangawa K, Niuro M, Miyata A: C-type natriuretic peptide is specifically augmented by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in rat astrocytes. *Ann N Y Acad Sci*, 1070: 282-285, 2006.
- 10) Geelissen S M, Swennen Q, Geyten S V, Kuhn E R, Kaiya H, Kangawa K, Decuypere E, Buyse J, Darras V M: Peripheral ghrelin reduces food intake and respiratory quotient in chicken. *Domest Anim Endocrinol*, 30: 108-116, 2006.
- 11) Irako T, Akamizu T, Hosoda H, Iwakura H, Ariyasu H, Tojo K, Tajima N, Kangawa K: Ghrelin prevents development of diabetes at adult age in streptozotocin-treated newborn rats. *Diabetologia*, 49: 1264-1273, 2006.
- 12) Ishizuka T, Nomura S, Hosoda H, Kangawa K, Watanabe T, Yamatodani A: A role of the histaminergic system for the control of feeding by orexigenic peptides. *Physiol Behav*, 89: 295-300, 2006.
- 13) Iwashima Y, Horio T, Suzuki Y, Kihara S, Rakugi H, Kangawa K, Funahashi T, Ogihara T, Kawano Y: Adiponectin and inflammatory markers in peripheral arterial occlusive disease. *Atherosclerosis*, 188: 384-390, 2006.
- 14) Kaiya H, Sakata I, Yamamoto K, Koda A, Sakai T, Kangawa K, Kikuyama S: Identification of immunoreactive plasma and stomach ghrelin, and expression of stomach ghrelin mRNA in the bullfrog, *Rana catesbeiana*. *Gen Comp Endocrinol*, 148: 236-244, 2006.
- 15) Kaiya H, Tsukada T, Yuge S, Mondo H, Kangawa K, Takei Y: Identification of eel ghrelin in plasma and stomach by radioimmunoassay and histochemistry. *Gen Comp Endocrinol*, 148: 375-382, 2006.
- 16) Komamura K, Sasaki T, Hanatani A, Kim J, Hashimura K, Ishida Y, Ohkaru Y, Asayama K, Tanaka T, Ogai A, Nakatani T, Kitamura S, Kangawa K, Miyatake K, Kitakaze M: Heart-type fatty acid binding protein is a novel prognostic marker in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*, 92: 615-618, 2006.
- 17) Matsuda K, Miura T, Kaiya H, Maruyama K, Shimakura S, Uchiyama M, Kangawa K, Shioda S: Regulation of food intake by acyl and des-acyl ghrelins in the goldfish. *Peptides*, 27: 2321-2325, 2006.

- 18) Matsuda K, Miura T, Kaiya H, Maruyama K, Uchiyama M, Kangawa K, Shioda S: Stimulatory effect of n-octanoylated ghrelin on locomotor activity in the goldfish, *Carassius auratus*. *Peptides*, 27: 1335-1340, 2006.
- 19) Miura T, Maruyama K, Shimakura S, Kaiya H, Uchiyama M, Kangawa K, Shioda S, Matsuda K: Neuropeptide Y mediates ghrelin-induced feeding in the goldfish, *Carassius auratus*. *Neurosci Lett*, 407: 279-283, 2006.
- 20) Miyahara Y, Nagaya N, Kataoka M, Yanagawa B, Tanaka K, Hao H, Ishino K, Ishida H, Shimizu T, Kangawa K, Sano S, Okano T, Kitamura S, Mori H: Monolayered mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction. *Nat Med*, 12: 459-465, 2006.
- 21) Miyahara Y, Ohnishi S, Obata H, Ishino K, Sano S, Mori H, Kangawa K, Kitamura S, Nagaya N: Beraprost sodium enhances neovascularization in ischemic myocardium by mobilizing bone marrow cells in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 349: 1242-1249, 2006.
- 22) Mori M, Suzuki H, Masaoka T, Imaeda H, Nomoto Y, Hosoda H, Nishizawa T, Kangawa K, Hibi T: Intravenous ghrelin administration enhances gastric acid secretion - evaluation using wireless pH capsule. *Aliment Pharmacol Ther*, 24 Suppl 4: 96-103, 2006.
- 23) Murakami S, Nagaya N, Itoh T, Kataoka M, Iwase T, Horio T, Miyahara Y, Sakai Y, Kangawa K, Kimura H: Prostacyclin agonist with thromboxane synthase inhibitory activity (ONO-1301) attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 290: L59-65, 2006.
- 24) Nakahara K, Nakagawa M, Baba Y, Sato M, Toshinai K, Date Y, Nakazato M, Kojima M, Miyazato M, Kaiya H, Hosoda H, Kangawa K, Murakami N: Maternal ghrelin plays an important role in rat fetal development during pregnancy. *Endocrinology*, 147: 1333-1342, 2006.
- 25) Nishikimi T, Mori Y, Ishimura K, Ishikawa Y, Koshikawa S, Akimoto K, Minamino N, Kangawa K, Matsuoka H: Chronic effect of combined treatment with omapatrilat and adrenomedullin on the progression of heart failure in rats. *Am J Hypertens*, 19: 1039-1048, 2006.
- 26) Nishizawa T, Suzuki H, Nomoto Y, Masaoka T, Hosoda H, Mori M, Ohara T, Morishita T, Kangawa K, Hibi T: Enhanced plasma ghrelin levels in patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*, 24 Suppl 4: 104-110, 2006.

- 27) Sato M, Nakahara K, Goto S, Kaiya H, Miyazato M, Date Y, Nakazato M, Kangawa K, Murakami N: Effects of ghrelin and des-acyl ghrelin on neurogenesis of the rat fetal spinal cord. *Biochem Biophys Res Commun*, 350: 598-603, 2006.
- 28) Schwenke D O, Pearson J T, Kangawa K, Shirai M: Does central nitric oxide chronically modulate the acute hypoxic ventilatory response in conscious rats? *Acta Physiol (Oxf)* , 186: 309-318, 2006.
- 29) Shousha S, Nakahara K, Sato M, Mori K, Miyazato M, Kangawa K, Murakami N: Effect of neuromedin S on feeding regulation in the Japanese quail. *Neurosci Lett*, 391: 87-90, 2006.
- 30) Suzuki H, Masaoka T, Nomoto Y, Hosoda H, Mori M, Nishizawa T, Minegishi Y, Kangawa K, Hibi T: Increased levels of plasma ghrelin in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 24 Suppl 4: 120-126, 2006.
- 31) Tachibana T, Kaiya H, Denbow D M, Kangawa K, Furuse M: Central ghrelin acts as an anti-dipsogenic peptide in chicks. *Neurosci Lett*, 405: 241-245, 2006.
- 32) Takachi K, Doki Y, Ishikawa O, Miyashiro I, Sasaki Y, Ohigashi H, Murata K, Nakajima H, Hosoda H, Kangawa K, Sasakuma F, Imaoka S: Postoperative ghrelin levels and delayed recovery from body weight loss after distal or total gastrectomy. *J Surg Res*, 130: 1-7, 2006.
- 33) Takahashi H, Kurose Y, Kobayashi S, Sugino T, Kojima M, Kangawa K, Hasegawa Y, Terashima Y: Ghrelin enhances glucose-induced insulin secretion in scheduled meal-fed sheep. *J Endocrinol*, 189: 67-75, 2006.
- 34) Takeda R, Nishimatsu H, Suzuki E, Satonaka H, Nagata D, Oba S, Sata M, Takahashi M, Yamamoto Y, Terauchi Y, Kadowaki T, Kangawa K, Kitamura T, Nagai R, Hirata Y: Ghrelin improves renal function in mice with ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 17: 113-121, 2006.
- 35) Toshinai K, Yamaguchi H, Sun Y, Smith R G, Yamanaka A, Sakurai T, Date Y, Mondal M S, Shimbara T, Kawagoe T, Murakami N, Miyazato M, Kangawa K, Nakazato M: Des-acyl ghrelin induces food intake by a mechanism independent of the growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology*, 147: 2306-2314, 2006.

- 36) Ushiyama M, Sugawara H, Inoue K, Kangawa K, Yamada K, Miyata A:  
Characterization of the PAC1 variants expressed in the mouse heart. *Ann N Y Acad Sci*, 1070: 586-590, 2006.
- 37) Yada T, Kaiya H, Mutoh K, Azuma T, Hyodo S, Kangawa K: Ghrelin stimulates phagocytosis and superoxide production in fish leukocytes. *J Endocrinol*, 189: 57-65, 2006.
- 【総説】
- 1) Akamizu T, Kangawa K: Translational research on the clinical applications of ghrelin. *Endocr J*, 53: 585-591, 2006.
- 2) Hosoda H, Kojima M, Kangawa K: Biological, physiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *J Pharmacol Sci*, 100: 398-410, 2006.
- 3) Kojima M, Kangawa K: Drug insight: The functions of ghrelin and its potential as a multitherapeutic hormone. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2: 80-88, 2006.
- 4) Murakami S, Kimura H, Kangawa K, Nagaya N: Physiological significance and therapeutic potential of adrenomedullin in pulmonary hypertension. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 6: 125-132, 2006.
- 5) Nagaya N, Kangawa K: Therapeutic potential of ghrelin in the treatment of heart failure. *Drugs*, 66: 439-448, 2006.
- 6) Nagaya N, Kojima M, Kangawa K: Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of cardiopulmonary-associated cachexia. *Intern Med*, 45: 127-134, 2006.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 赤水尚史, 寒川賢治: 【分子メカニズムから解き明かす疾患のサイエンス】  
代謝・内分泌疾患 グレリンの内分泌代謝調節における意義と病態. *実験医学*, 24: 1492-1496, 2006.
- 2) 赤水尚史, 寒川賢治: 【神経性食欲不振症の今日的課題点】 グレリンを用いた神経性食欲不振症の新しい薬物治療の可能性. *ホルモンと臨床*, 54: 359-363, 2006.
- 3) 安部由美子, 小亀浩市, 寒川賢治, 宮本薫: ダイオキシンにより羊膜上皮細胞で誘導される遺伝子のDNAマイクロアレイとQuantitative Real-Time PCRによる探索. *臨床検査*, 50: 107-112, 2006.

- 4) 大西俊介, 永谷憲歳, 寒川賢治: 【高血圧 最新の研究動向】 基礎編 血圧調節因子 循環生理活性物質 グレリン. 日本臨床, 64(5): 151-155, 2006.
- 5) 岸本一郎, 寒川賢治, 中尾一和: 【ANPファミリーの新しい展開】 識る ANPファミリーの心保護作用 遺伝子改変マウスからのレッスン. Heart View, 10: 448-452, 2006.
- 6) 永谷憲歳, 清水渉, 野田崇, 野口輝夫, 土井香, 石田良雄, 鎌倉史郎, 北風政史, 中谷武嗣, 寒川賢治, 盛英三, 友池仁暢, 北村惣一郎: 骨髄細胞移植による心不全治療. 循環器病研究の進歩, XXVII: 34-40, 2006.
- 7) 細田洋司, 寒川賢治: 【メタボリックシンドローム 疾患概念から食事療法まで】 メタボリックシンドロームとアディポサイトカイン・関連遺伝子 グレリン. 臨床栄養, 108: 696-701, 2006.
- 8) 細田洋司, 森健二, 児島将康, 寒川賢治: 【メタボリックシンドローム】 グレリンとニューロメジンU,S 新規生理活性ペプチドと摂食調節. 最新医学, 61: 734-745, 2006.
- 9) 宮里幹也, 細田洋司, 寒川賢治: 【肥満・摂食のニューロサイエンス】 摂食調節系 グレリンによる摂食調節と肥満. Clinical Neuroscience, 24: 881-883, 2006.
- 10) 森健二, 宮里幹也, 寒川賢治: 視交叉上核に発現している新規生理活性ペプチド:ニューロメジンS 逆薬理学的手法を用いた探索により発見. 化学と生物, 44: 656-658, 2006.
- 11) 森健二, 宮里幹也, 児島将康, 寒川賢治: 【GPCR研究の最前線】 新規生理活性ペプチドであるニューロメジンSの同定と機能解析. 内分泌・糖尿病科, 22: 388-393, 2006.
- 12) 吉原将樹, 寒川賢治: 【高血圧 最新の研究動向】 基礎編 血圧調節因子 循環生理活性物質 アドレノメデュリン. 日本臨床, 64(増5): 122-126, 2006.

## 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

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ている。タンパク質の分子構造からの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。主な対象タンパク質としては、心筋収縮調節タンパク質、分化・形態形成制御タンパク質、細胞内 pH 制御タンパク質、細胞内シグナル伝達に関わるタンパク質等があげられる。

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、マイクロダイアリシス法により組織間質のノルエピネフリン・アセチルコリン濃度をモニターし、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。心臓マイクロダイアリシス法により測定された心筋間質ノルエピネフリン・アセチルコリン濃度は、心筋局所の節後交感・副交感神経活動を反映しており、心臓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、副腎髄質マイクロダイアリシス法により測定された副腎間質ノルエピネフリン・アセチルコリン濃度は、節前からのアセチルコリン分泌、節後のカテコラミン分泌を反映しており、交感神経節伝達の指標となることを明らかにしてきた。さらに、組織間質の蛋白・ペプチドを効率よくサンプリングできる新しいプローブを開発し、心筋間質ミオグロブリン濃度が心筋細胞傷害の指標となることを明らかにしてきた。

#### 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)やステントの留置、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、心筋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。

## （2006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
  - ・循環器形態部と共同で新しい膜結合モジュールである BAR を持つ複数のタンパク質の構造解析を進め、Endophilin BAR について論文を発表した。
  - ・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、論文を発表した。
  - ・蛇毒由来 ADAM ファミリープロテアーゼ 3 種類の構造決定を行い、内 VAP1 について論文を発表した。本論文は複数のドメインからなる ADAM ファミリータンパク質の世界で最初の結晶構造の報告である。これによりサイトカインや増殖因子の切断遊離に関与する哺乳動物の膜結合型 ADAM の理解が大きく前進した。
- 2) マイクロダイアリス法を用いた自律神経機能・心筋傷害の解析
  - ・神経電気刺激による心臓迷走神経終末からのアセチルコリン分泌には、N-および P/Q-type 電位依存性カルシウムチャンネルが関わっているが、心筋虚血時の心臓迷走神経終末からのアセチルコリン分泌は、電位依存性カルシウムチャンネルに依存しないことを明らかにした。
  - ・マグネシウムイオンは節前副腎交感神経終末ならびに節後副腎クロマフィン細胞の両方のカルシウムチャンネルに作用して副腎髄質からのカテコラミン分泌を抑制するが、L-type 電位依存性カルシウムチャンネルを有する副腎クロマフィン細胞の方がマグネシウムイオンに感受性が高いことを明らかにした。
  - ・低体温療法は、心筋虚血時の心筋エネルギー需要を低下させることにより心筋細胞傷害を減弱させ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、シート化した間葉系幹細胞を心筋虚血を有するラット心筋に直接貼付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：Nature Medicine Vol.12, 2006）。この方法では一層の心筋細胞シート（厚さ 20  $\mu$ m）が移植後自己増殖し、厚さ 600  $\mu$ m の組織を再構築して心機能の改善に資することを確認した。ブタを用いた前駆臨床研究を経て、臨床応用を目指している。

- 再生した微小血管を可視化する微小血管造影法に関しては、病院設置型微小血管造影装置 1 号機 (H 17 年産学官連携功労者表彰受賞)、プラズマ X 装置の開発に引き続いて回転セリウム陽極 X 線発生装置の開発を行った。この機器は金属フィルターを使用せずに高輝度の擬似単色 X 線を発生させることができる。本機器の開発は成人の心臓や脳の微小循環の評価に道を開く。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Amino M, Yoshioka K, Tanabe T, Tanaka E, Mori H, Furusawa Y, Zareba W, Yamazaki M, Nakagawa H, Honjo H, Yasui K, Kamiya K, Kodama I: Heavy ion radiation up-regulates Cx43 and ameliorates arrhythmogenic substrates in hearts after myocardial infarction. *Cardiovasc Res*, 72(3): 412-421, 2006.
- 2) Ben Ammar Y, Takeda S, Hisamitsu T, Mori H, Wakabayashi S: Crystal structure of CHP2 complexed with NHE1-cytosolic region and an implication for pH regulation. *EMBO J*, 25(11): 2315-2325, 2006.
- 3) Enomoto T, Sato E, Sumiyama Y, Aizawa K, Watanabe M, Tanaka E, Mori H, Kawakami H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S: Enhanced magnification angiography using 20-um-focus tungsten tube. *Jpn J Appl Phys*, 45: 8005-8009, 2006.
- 4) Fukuyama N, Onuma T, Jujo S, Tamai Y, Suzuki T, Sugio Y, Tabata Y, Ishihara Y, Takano J, Mori H: Efficient preparation of cationized gelatin for gene transduction. *Tokai J Exp Clin Med*, 31(2): 49-52, 2006.
- 5) Goto T, Fukuyama N, Aki A, Kanabuchi K, Kimura K, Taira H, Tanaka E, Wakana N, Mori H, Inoue H: Search for appropriate experimental methods to create stable hind-limb ischemia in mouse. *Tokai J Exp Clin Med*, 31(3): 128-132, 2006.
- 6) Hirata A, Minamino T, Asanuma H, Fujita M, Wakeno M, Myoishi M, Tsukamoto O, Okada K, Koyama H, Komamura K, Takashima S, Shinozaki Y, Mori H, Shiraga M, Kitakaze M, Hori M: Erythropoietin enhances neovascularization of ischemic myocardium and improves left ventricular dysfunction after myocardial infarction in dogs. *J Am Coll Cardiol*, 48(1): 176-184, 2006.
- 7) Igarashi T, Oishi Y, Araki S, Mori H, Takeda S: Crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of two vascular apoptosis-inducing proteins (VAPs) from *Crotalus atrox* venom. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun*, 62(Pt 7): 688-691, 2006.
- 8) 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(8): 882-887, 2006.
- 9) Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Uemura K, Kamiya A, Shishido T, Mori H, Sugimachi M: Effects of Ca<sup>2+</sup> channel antagonists on nerve stimulation-induced and ischemia-induced myocardial interstitial acetylcholine release in cats. *Am J Physiol*

- Heart Circ Physiol, 291(5): H2187-H2191, 2006.
- 10) Kimura K, Goto T, Yagi K, Furuya H, Jujo S, Itoh J, Sawamura S, Koide S, Mori H, Fukuyama N: Biphasic Action of Inducible Nitric Oxide Synthase in a Hindlimb Ischemia Model. *J Clin Biochem Nutr*, 38(2): 95-102, 2006.
  - 11) Kuroko Y, Tokunaga N, Yamazaki T, Akiyama T, Ishino K, Sano S, Mori H: Effect of sustained limb ischemia on norepinephrine release from skeletal muscle sympathetic nerve endings. *Neurochem Int*, 49: 448-453, 2006.
  - 12) Masuda M, Takeda S, Sone M, Ohki T, Mori H, Kamioka Y, Mochizuki N: Endophilin BAR domain drives membrane curvature by two newly identified structure-based mechanisms. *EMBO J*, 25: 2889-2897, 2006.
  - 13) Miyahara Y, Nagaya N, Kataoka M, Yanagawa B, Tanaka K, Hao H, Ishino K, Ishida H, Shimizu T, Kangawa K, Sano S, Okano T, Kitamura S, Mori H: Monolayered mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction. *Nat Med*, 12(4): 459-465, 2006.
  - 14) Miyahara Y, Ohnishi S, Obata H, Ishino K, Sano S, Mori H, Kangawa K, Kitamura S, Nagaya N: Beraprost sodium enhances neovascularization in ischemic myocardium by mobilizing bone marrow cells in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 349(4): 1242-1249, 2006.
  - 15) Sato E, Hayashi Y, Germer R, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Takayama K, Onagawa J: X-ray Spectra from Weakly Ionized Linear Copper Plasma. *Jpn J Appl Phys*, 45(6A): 5301-5306, 2006.
  - 16) Sato E, Hayasi Y, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Takayama K, Ido H: K-edge angiography utilizing a tungsten plasma x-ray generator in conjunction with gadolinium-based contrast media. *Rad Phys Chem*, 75: 1841-1849, 2006.
  - 17) Sato E, Hayasi Y, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Takayama K, Onagawa J, Ido H: Preliminary study for producing higher harmonic hard x-rays from weakly ionized nickel plasma. *Rad Phys Chem*, 75: 1812-1818, 2006.
  - 18) Sato E, Sugiyama H, Ando M, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Takayama K, Onagawa J, Ido H: Tunable narrow-photon-energy x-ray generator utilizing a tungsten-target tube. *Rad Phys Chem*, 75: 2008-2013, 2006.
  - 19) Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Izumisawa M, Takahashi K,

- Sato S, Ichimaru T, Takayama K: Enhanced real-time magnification angiography utilizing a 100- $\mu$ m-focus x-ray generator in conjunction with an image intensifier. *SPIE*, 6319(63190J): 1-7, 2006.
- 20) Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Izumisawa M, Takahashi K, Sato S, Ichimaru T, Takayama K: Super-characteristic x-ray generator utilizing a pipe and rod target. *SPIE*, 6319(63190Q): 1-6, 2006.
- 21) Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Izumisawa M, Takahashi K, Sato S, Ichimaru T, Takayama K: Demonstration of enhanced K-edge angiography using a samarium target x-ray generator. *SPIE*, 6319(63190L): 1-6, 2006.
- 22) Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Takayama K, Onagawa J: Characteristic X-ray Generator Utilizing Angle Dependence of Bremsstrahlung X-ray Distribution. *Jpn J Appl Phys*, 45(No. 4A): 2845-2849, 2006.
- 23) Schwenke DO, Pearson JT, Mori H, Shirai M: Long-term monitoring of pulmonary arterial pressure in conscious, unrestrained mice. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 53(3): 277-283, 2006.
- 24) Schwenke DO, Pearson JT, Mori H, Shirai M: Does central nitric oxide elicit pulmonary hypertension in conscious rats?. *Respir Physiol Neurobiol*, 153(3): 250-260, 2006.
- 25) Suenaga M, Kaneko Y, Kadokawa J, Nishikawa T, Mori H, Tabata M: Amphiphilic poly(N-propargylamide) with galactose and lauryloyl groups: synthesis and properties. *Macromol Biosci*, 6(12): 1009-1018, 2006.
- 26) Takahama H, Minamino T, Hirata A, Ogai A, Asanuma H, Fujita M, Wakeno M, Tsukamoto O, Okada K, Komamura K, Takashima S, Shinozaki Y, Mori H, Mochizuki N, Kitakaze M: Granulocyte colony-stimulating factor mediates cardioprotection against ischemia/reperfusion injury via phosphatidylinositol-3-kinase/Akt pathway in canine hearts. *Cardiovasc Drugs Ther*, 20(3): 159-165, 2006.
- 27) Takeda S, Igarashi T, Mori H, Araki S: Crystal structures of VAP1 reveal ADAMs' MDC domain architecture and its unique C-shaped scaffold. *EMBO J*, 25(11): 2388-2396, 2006.
- 28) Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Haruna Y, Morita Y, Kashihara N, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F: Cardioprotective role of endogenous hydrogen peroxide during ischemia-reperfusion injury in canine coronary

microcirculation in vivo. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 291(3): H1138- H1146, 2006.

【著書】

- 1) Takeda S: Preparation of protein crystals for X-ray structural study. Method in Molecular Medicine: Cardiovascular Disease, Wang QK Ed, Humana Press, 129: 291-303, 2006.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 菅弘之，盛英三，馬場嘉信，杉町勝：ナノメディシン・プロジェクトー厚生労働省指定型ナノメディシン・プロジェクトを中心にしてー．分子心血管病，7(4)：327-339，2006.
- 2) 盛英三，武田壮一，五十嵐智子，柴田洋之：特発性心筋症の原因解明と治療法開発に向けた構造生物学的アプローチ．医学のあゆみ，217(8)：819-824，2006.
- 3) 盛英三，武田壮一，若林繁夫，井上裕康，ユーセフベンアマー，松原孝宜，五十嵐智子，柴田洋之：疾患関連蛋白のサブナノ構造イメージングと分子標的薬剤の開発；ナノイメージング構造．分子心血管病，7(4)：340-346，2006.
- 4) 盛英三，望月直樹，武田壮一，井上裕康，中村俊，土屋利江：ナノレベルイメージングによる分子構造と機能の解析．日本臨床，64：358-364，2006.

## 脈管生理部

### (研究活動の概要)

「ヒトは、血管とともに老いる」との言葉通り、生活習慣病に起因する動脈硬化性心血管病の病因の主座は、血管にある。また悪性腫瘍の病態にも、腫瘍血管新生が深く関与している。こうした観点から血管機能を制御することは、多くの疾患の治療に貢献できると考えられる。我々は、血管機能を制御する基本分子を明らかに、その機能を解明することにより、心血管病の新たな治療法、診断法の開発を目指している。

酸化ストレスは、血管内皮障害、動脈硬化、虚血心筋障害、糖尿病性血管障害など、循環器疾患の様々な病態形成に深く関与している。低分子リポタンパク (LDL) の酸化的修飾により生成された酸化 LDL は、内皮機能障害因子として心血管病の initiator として働くだけではなく、promoter としても機能する。沢村の発見したレクチン様酸化 LDL 受容体 (lectin-like oxidized LDL receptor-1; LOX-1) は、酸化 LDL によって生じる様々な細胞反応を仲介する。LOX-1 は、酸化 LDL を認識し取り込むだけではなく多彩な機能を有し、生体防御機構や炎症性機転などの重要な生命現象において主要な役割を果たすことが明らかとなった。このように、LOX-1 は酸化 LDL 受容体としての役割を超え、多彩な研究領域で幅広く研究が展開されている。現在は、この LOX-1 を研究の中心におき、心血管病への治療戦略への応用を含め、幅広い観点からトランスレーショナルリサーチを展開している。

具体的には以下のテーマの研究を行っている。

- 1) LOX-1 と種々の生理活性物質とのクロストークに関する研究
- 2) 種々の病態における LOX-1 の重要性に関する研究
- 3) LOX-1 をターゲットとした心血管病の新たな治療法の開発

### (2006年の主な研究成果)

- 経皮的冠動脈形成術後の再狭窄は、冠動脈疾患治療の大きな問題点であったが、Drug-eluting stent (DES) の登場により劇的な再狭窄率の減少がもたらされた。しかしながら、ステント血栓形成や遅発性血栓閉塞が指摘され、また DES 挿入後の厳格な抗血小板療法の問題点もあり、冠動脈形成術後の再狭窄は依然、循環器疾患治療において重要な課題である。我々はこの問題に対して、抗 LOX-1 抗体を用いた検討で、LOX-1 を介する系は、血管傷害後の血管局所における酸化ストレスを亢進させることにより、平滑筋細胞の活性化に関与し、血管傷害後の内膜肥厚に重要な役割を果たしていることを明らかにし、LOX-1 が、冠動脈形成術後の再狭窄に対する新たな治療標的になる可能性を示した。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Abe Y, Sinozaki H, Takagi T, Minegishi T, Kokame K, Kangawa K, Uesaka M, Miyamoto K: Identification of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-inducible genes in human amniotic epithelial cells. *Reprod Biol Endocrinol*, 4: 1-9, 2006.
- 2) Akagi M, Nishimura S, Yoshida K, Kakinuma T, Sawamura T, Munakata H, Hamanishi C: Cyclic tensile stretch load and oxidized low density lipoprotein synergistically induce lectin-like oxidized ldl receptor-1 in cultured bovine chondrocytes, resulting in decreased cell viability and proteoglycan synthesis. *J Orthop Res*, 24: 1782-1790, 2006.
- 3) Anderson PJ, Kokame K, Sadler JE: Zinc and calcium ions cooperatively modulate ADAMTS13 activity. *J Biol Chem*, 281: 850-857, 2006.
- 4) Banno F, Kokame K, Okuda T, Honda S, Miyata S, Kato H, Tomiyama Y, Miyata T: Complete deficiency in ADAMTS13 is prothrombotic, but it alone is not sufficient to cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 107: 3161-3166, 2006.
- 5) Date Y, Shimbara T, Koda S, Toshinai K, Ida T, Murakami N, Miyazato M, Kokame K, Ishizuka Y, Ishida Y, Kageyama H, Shioda S, Kangawa K, Nakazato M: Peripheral ghrelin transmits orexigenic signals through the noradrenergic pathway from the hindbrain to the hypothalamus. *Cell Metab*, 4: 323-331, 2006.
- 6) Hendriksen PJM, Dits NFJ, Kokame K, Veldhoven A, van Weerden WM, Bangma CH, Trapman J, Jenster G: Evolution of the androgen receptor pathway during progression of prostate cancer. *Cancer Res*, 66: 5012-5020, 2006.
- 7) Hinagata J, Kakutani M, Fujii T, Naruko T, Inoue N, Fujita Y, Mehta JL, Ueda M, Sawamura T: Oxidized LDL receptor LOX-1 is involved in neointimal hyperplasia after balloon arterial injury in a rat model. *Cardiovasc Res*, 69: 263-271, 2006.
- 8) Honjo T, Inoue N, Shiraki R, Kobayashi S, Otsui K, Takahashi M, Hirata K, Kawashima S, Yokozaki H, Yokoyama M: Endothelial urocortin has potent antioxidative properties and is upregulated by inflammatory cytokines and pitavastatin. *J Vasc Res*, 43: 131-138, 2006.
- 9) Kanata S, Akagi M, Nishimura S, Hayakawa S, Yoshida K, Sawamura T, Munakata H, Hamanishi C: Oxidized LDL binding to LOX-1 upregulates VEGF expression in cultured bovine chondrocytes through activation of PPAR- $\gamma$ . *Biochem Biophys Res Commun*, 348: 1003-1010, 2006.

- 10) Liang G, Audas TE, Li Y, Cockram GP, Dean JD, Martyn AC, Kokame K, Lu R: Luman/CREB3 induces transcription of the endoplasmic reticulum stress response protein Herp through an ERSE-II element. *Mol Cell Biol*, 26: 7999-8010, 2006.
- 11) Ma FX, Zhou B, Chen Z, Ren Q, Lu SH, Sawamura T, Han ZC: Oxidized low density lipoprotein impairs endothelial progenitor cells by regulation of endothelial nitric oxide synthase. *J Lipid Res*, 47: 1227-1237, 2006.
- 12) Murphy JE, Tacon D, Tedbury PR, Hadden JM, Knowling S, Sawamura T, Peckham M, Phillips SE, Walker JH, Ponnambalam S: LOX-1 scavenger receptor mediates calcium-dependent recognition of phosphatidylserine and apoptotic cells: *Biochem J*, 393: 107-115, 2006.
- 13) Nogalska A, Engel WK, McFerrin J, Kokame K, Komano H, Askanas V: Homocysteine-induced endoplasmic reticulum protein (Herp) is up-regulated in sporadic inclusion-body myositis and in endoplasmic reticulum stress-induced cultured human muscle fibers. *J Neurochem*, 96: 1491-1499, 2006.
- 14) Oka K, Yasuhara M, Suzumura K, Tanaka K, Sawamura T: Antioxidants suppress plasma levels of lectinlike oxidized low-density lipoprotein receptor-ligands and reduce atherosclerosis in watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol*, 48: 177-183, 2006.
- 15) Shibagaki Y, Matsumoto M, Kokame K, Ohba S, Miyata T, Fujimura Y, Fujita T: Novel compound heterozygote mutations (H234Q/R1206X) of the *ADAMTS13* gene in an adult patient with Upshaw-Schulman syndrome showing predominant episodes of repeated acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 21: 1289-1292, 2006.
- 16) Shiraki R, Inoue N, Kobayashi S, Ejiri J, Otsui K, Honjo T, Takahashi M, Hirata K, Yokoyama M, Kawashima S: Toll-like receptor 4 expressions on peripheral blood monocytes were enhanced in coronary artery disease even in patients with low C-reactive protein. *Life Sci*, 80: 59-66, 2006.
- 17) Takaya T, Kawashima S, Shinohara M, Yamashita T, Toh R, Sasaki N, Inoue N, Hirata K, Yokoyama M: Angiotensin II type 1 receptor blocker telmisartan suppresses superoxide production and reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*, 186: 402-410, 2006.
- 18) Tanigawa H, Miura S, Matsuo Y, Fujino M, Sawamura T, Saku K: Dominant-negative LOX-1 blocks homodimerization of wild-type lox-1-induced cell proliferation through

extracellular signal regulated kinase 1/2 activation. Hypertension, 48: 294-300, 2006.

- 19) Tanigawa H, Miura S, Zhang B, Uehara Y, Matsuo Y, Fujino M, Sawamura T, Saku K: Low-density lipoprotein oxidized to various degrees activates ERK1/2 through Lox-1. Atherosclerosis, 188: 245-250, 2006.

【著書】

- 1) Inoue N, Sawamura T: Lectin-like oxidized LDL receptor -1: Its diverse roles beyond an oxidized LDL receptor and clinical relevance. Functional and Structural Biology and the Lipo-network (Ed by Morikawa K, Tate S), Transworld Research Network: 165-178, 2006

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 安部由美子, 小亀浩市, 寒川賢治, 宮本薫: ダイオキシンにより羊膜上皮細胞で誘導される遺伝子の DNA マイクロアレイと Quantitative real-Time PCR による探索. 臨床検査, 50: 107-112, 2006.
- 2) 井上信孝, 藤田佳子, 沢村達也: レクチン様 LDL 受容体における新たな展開とその臨床的意義. 日本薬理学会誌, 127: 103-107, 2006.
- 3) 井上信孝, 沢村達也: 酸化 LDL 受容体 Lox-1 の病態生理学的意義: 創薬の標的分子の期待. 循環器病研究の進歩, 27: 56-63, 2006.
- 4) 井上信孝, 横山光宏: 大動脈瘤成因における酸化ストレスの重要性 -ARB の保護作用. Angiotensin Research, 3: 57-62, 2006.
- 5) 乙井一典, 井上信孝: 酸化ストレスを介した動脈硬化形成機転における RAS の重要性. Angiotensin Research, 3: 237-243, 2006.
- 6) 小亀浩市: ADAMTS13 の測定. International Review of Thrombosis, 1: 266-270, 2006.
- 7) 坂野史明: VWF, ADAMTS13 と血栓性血小板減少性紫斑病. 血液・腫瘍科, 53: 203-209, 2006.
- 8) 坂野史明, 小亀浩市: 血小板血栓形成を制御するメタロプロテアーゼ ADAMTS-13. 生化学, 78: 528-532, 2006.
- 9) 坂野史明, 小亀浩市: ADAMTS13 欠損マウスと血栓性血小板減少性紫斑病. 血栓と循環, 14: 258-261, 2006.

- 10) 坂野麻里子, 坂野史明, 宮田敏行: ビタミンK含有食品とワーファリン. 日本血栓止血学会誌, 17: 83-87, 2006.
- 11) 本庄友行, 井上信孝: メタボリックシンドロームの治療戦略としての抗酸化剤の有用性. 日本臨床, 64(増): 660-667, 2006.
- 12) 松本雅則, 松山友美, 石指宏通, 植村正人, 秋山暢, 富山順治, 名取一彦, 倉石安庸, 今村豊, 井上信正, 日笠聡, 清家雅子, 小塚輝彦, 原雅道, 小亀浩市, 宮田敏行, 藤村吉博: Upshaw-Schulman 症候群: 妊娠時の仮面を被った血小板減少症. 日本産婦人科・新生児血液学会誌, 15: 30-40, 2006.

**【著書】**

- 1) 小亀浩市: ADAMTS13. 血栓症ナビゲーター, 内山真一郎, 後藤信哉, 重松宏, 半田誠編集, メディカルレビュー社: 204-206, 2006.

## 循環分子生理部

### (研究活動の概要)

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

具体的な研究テーマは以下のものである。

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

### (2006年の主な研究成果)

- 心臓に発現する1型  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換輸送体 (NHE1) と相互作用する必須因子である calcineurin 様蛋白質 (CHP) とその NHE1 結合ドメインとの複合体蛋白質の結晶構造解析に成功し、得られた構造に基づいて NHE1 の pH センシング機構の一端を明らかにした。また、NHE1 が生理的な活性を有するためには、2量体を形成することが必須であることを明らかにした。
- $\text{Ca}^{2+}$  センサー蛋白質である NCS-1 は、イオンチャネル制御やリン脂質代謝に重要であることが知られている。今回、神経障害時における NCS-1 の機能を調べた。その結果、神経が障害を受けると NCS-1 の発現量は増大し、Akt 活性化を介してサバイバルに働くという新しい機能を有することが明らかになった。
- 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遺伝的に欠損している。私たちは以前にこの病態モデルにおいて、筋変性に伴ってストレッチ感受性  $\text{Ca}^{2+}$  チャネル TRPV2 が活性化されることを明らかにしている。今回 TRPV2 に結合する新しい因子を検索したところ、Golgi 膜に局在しスペクトリン様モチーフを有する新しい蛋白質 GSRP-56 を同定した。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Ben Ammar Y, Takeda S, Hisamitsu T, Mori H, Wakabayashi S: Crystal structure of CHP2 complexed with NHE1-cytosolic region and an implication for pH regulation. *EMBO J*, 25: 2315-2325, 2006.
- 2) Hisamitsu T, Ben Ammar Y, Nakamura T Y, Wakabayashi S: Dimerization is crucial for the function of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger NHE1. *Biochemistry*, 45: 13346-13355, 2006.
- 3) Kobayashi Y, Katanosaka Y, Iwata Y, Matsuoka M, Shigekawa M, Wakabayashi S: Identification and characterization of GSRP-56, a novel Golgi-localized spectrin repeat-containing protein. *Exp Cell Res*, 312: 3152-3164, 2006.
- 4) Nakamura T Y, Jeromin A, Smith G, Kurushima H, Koga H, Nakabeppu Y, Wakabayashi S, Nabekura J: Novel Role of Neuronal Ca<sup>2+</sup> Sensor-1 as a Survival Factor Up-Regulated in Injured Neurons. *J Cell Biol*, 172: 1081-1091, 2006.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 久光隆, 若林繁夫: トランスポータ研究のいま Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>交換輸送体を中心に. *化学と生物*, 44: 56-65, 2006.
- 2) 盛英三, 武田壮一, 若林繁夫, 井上裕康, ユセフベンアマー, 松原孝宜, 五十嵐智子, 柴田洋之: 疾患関連蛋白のサブナノ構造イメージングと分子標的薬剤の開発; ナノイメージング構造. *分子心血管病*, 7: 340-346, 2006.

# 疫 学 部

## (研究活動の概要)

疫学部は、循環器疾患予防を目指した研究・調査をゲノムと環境の立場から行っています。

- 1) ゲノム疫学的手法に基づく、高血圧・心筋梗塞の素因遺伝子の探求
- 2) モデル動物を用いた高血圧・動脈硬化の病態生理の解明
- 3) 環境ナノ粒子と動脈硬化
- 4) マイクロ RNA の生物学的意義・生活習慣病との関連追及
- 5) 心不全の病態生理の解明

## (2006年の主な研究成果)

- カーボン・ブラックへの曝露により LDL レセプター・ノックアウトマウスの動脈硬化が促進されることが判明した。
- 水溶性フラレンがタンパク質のコンフォーメーションを変化させ、小胞体ストレスから細胞死を招く可能性を明らかとした。
- 脂肪細胞の分化に伴い発現レベルが大きく変化するマイクロ RNA を同定した。これらのノックアウトが脂肪細胞分化にどのような影響を与えるかを企画している。
- RBP4 レベルとインスリン抵抗性には、報告されているほどの強い相関関係は確認されなかった。
- 高血圧素因候補遺伝子 10 種類を詳細に調査し、エラスチン遺伝子と大血管の硬さに相関があることを明らかとした。
- APOA1 遺伝子領域が日本人の HDL コレステロールレベルに影響を与えること、心筋梗塞の素因となることを明らかにした。
- ラットにおいて、ミトコンドリアの遺伝的変異が体重やエネルギー代謝に関与する可能性を示唆する結果を得た。
- 神経細胞特異的マイクロ RNA を同定し、その局在を in-situ hybridization で確認した。
- G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor) の大型動物を用いた基礎実験を行ったところ、イヌ虚血再灌流モデルにおいてG-CSFは従来の報告で示された用量より低容量で梗塞縮小効果をもつことが明らかとなった。その作用機序は PI3K-Aktを介した効果であることが示唆された。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Iwai N, Kajimoto K, Kokubo Y, Okayama A, Miyazaki S, Nonogi H, Goto Y, Tomoike H: Assessment of genetic effects of polymorphisms in the MCP-1 gene on serum MCP-1 levels and myocardial infarction in Japanese. *Circ J*, 70: 805-809, 2006.
- 2) Iwai N, Kajimoto K, Kokubo Y, Tomoike H: Extensive genetic analysis of 10 candidate genes for hypertension in Japanese. *Hypertension*, 48: 901-907, 2006.
- 3) Kajimoto K, Naraba H, Iwai N: MicroRNA and 3T3-L1 pre-adipocyte differentiation. *RNA*, 12: 1626-1632, 2006.
- 4) Kim J, Ogai A, Nakatani S, Hashimura K, Kanzaki H, Komamura K, Asakura M, Asanuma H, Kitamura S, Tomoike H, Kitakaze M: Impact of blockade of histamine H2 receptors on chronic heart failure revealed by retrospective and prospective randomized studies. *J Am Coll Cardiol*, 48: 1378-84, 2006.
- 5) Niwa Y, Iwai N: Genotoxicity in cell lines induced by chronic exposure to water-soluble fullerenes using micronucleus test. *Environ Health Prev Med*, 11: 292-297, 2006.
- 6) Takashima N, Tomoike H, Iwai N: Retinol-binding protein 4 and insulin resistance. *N Engl J Med*, 355: 1392-1395(letter), 2006.
- 7) Yamawaki H, Iwai N: Cytotoxicity of water-soluble fullerene in vascular endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 290: C1495-C1502, 2006.
- 8) Yamawaki H, Iwai N: Mechanisms underlying nano-sized air-pollution- mediated progression of atherosclerosis -Carbon black causes cytotoxic injury/inflammation and inhibits cell growth in vascular endothelial cells-. *Circ J*, 70: 129-140, 2006.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 岩井直温：高血圧のゲノム疫学。心臓, 38: 1171-1174, 2006.

【著書】

- 1) 岩井直温：ALDH2. 高血圧, 日本臨床, 64(増5): 357-362, 2006.
- 2) 岩井直温：SLC12A3. 高血圧, 日本臨床, 64(増5): 363-367, 2006.

## 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、実施し、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ている。対象を組織から培養細胞へ拡大し、ペプチド調製や分離・解析方法を改善することにより、生体が産生・分泌するペプチドの実態が解析可能となりつつある。当部で発見されたカルシトニン受容体刺激ペプチド(CRSP)の中枢性代謝制御作用を明らかにすると共に、他のペプチドについても生体内での情報伝達や制御における役割や病態時における機能や変動の解析を行い、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し研究を実施している。

循環器系疾患の発症進展と治療に深く関与する細胞の増殖-アポトーシス間の調節メカニズムの解明を目的として、ヒト血管・血球系細胞および疾患モデル動物を用い、脂質性物質や血管作動性ホルモンのシグナル伝達系との関係の解明、これらの調節機構を標的とした抗動脈硬化性を示す生理活性因子の探索を行っている。また、細胞内新規2次メッセンジャー候補因子と循環器系疾患との関係についての解析を開始した。

高トリグリセリド血症発症における遺伝因子と環境因子の関係を知るため、リポ蛋白リパーゼに加えて、肝臓由来トリグリセリドリパーゼの測定系の開発を行った。蛋白測定系を用いたスクリーニングにより、これら蛋白の遺伝子変異の探索を行っている。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作製を行っている。常染色体性劣性高コレステロール血症 (autosomal recessive hypercholesterolemia) についても、その原因遺伝子である ARH 遺伝子の作用機序に関する研究を、バイオサイエンス部斯波博士と共同で行っている。

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、ペプチドの探索研究
- 5) ヒト血管・血球系細胞の膜および核内受容体を介するシグナル伝達機構の解明
- 6) 細胞内新規二次メッセンジャー候補因子の生理的活性と役割の解明
- 7) 高トリグリセリド血症の病因診断のための蛋白測定系の開発と変異情報集積
- 8) 高トリグリセリド血症とインスリン抵抗性の関係

## (2006年の主な研究成果)

- 「ペプチドーム・データベース」の情報収集システムを用いてラット脳の塩基性ペプチド画分についてペプチドーム解析を行い、情報の一部をホームページ (URL: [www.peptidome.org](http://www.peptidome.org)) より公開した。
- 各種培養細胞株の産生・分泌するペプチドの一斉解析を、細胞種を増加して実施した。同定されたペプチドについては、アミド化などの修飾構造の有無、ヒトや各種動物におけるアミノ酸配列の相同性、切断部位及び周辺配列の保存性などを基準に生理活性ペプチド候補を選択し、合成ペプチドを調製した。一部については抗体を調製し内在性を確認すると共に、産生組織や細胞の探索を実施した。合成ペプチドについては、培養細胞株に対する作用、薬理活性などを測定し、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の開発を進めた結果、数種のペプチドについて活性を見出すことができた。
- ラット中枢への投与実験より、CRSP-1 が摂食抑制、体温上昇、運動量の低下等を誘導し、エネルギー代謝を調節すると共に、胃酸分泌の抑制、ACTH や糖質ステロイドの血中濃度を上昇させることが示され、中枢性のカルシトニン受容体リガンドとしての機能を具備することが確認された。また、CRSP の遺伝子解析を進め、哺乳類内での遺伝子数や構造の多様性が明確となった。
- アドレノメデュリン、CNP などの機能解析を進めると共に、ラットに 12 残基のアンジオテンシンのプロセシング中間体が存在し、末梢組織ではアンジオテンシン I, II よりも高濃度存在することを宮崎大学と共同で見出した。
- ヒト血管内皮細胞において、核内受容体 PPAR・活性化に用いるリガンドの種類により増殖が異なることが示された。また、ヒト冠動脈平滑筋細胞において、PPAR・活性化剤の種類により癌抑制因子の遺伝子応答性が異なることが示された。
- 細胞の新しい二次メッセンジャー候補と推定されている因子をヒト活性化リンパ球に細胞外から投与し、炎症性サイトカインの発現が遺伝子レベルで部分的に抑制されること、これに PKC/AP-1 経路が関与することが示された。
- 開発した高トリグリセリド血症の病因解析に必要な肝臓由来トリグリセリドリパーゼ測定キットについて、測定値の再現性を高めるため標準物質の安定化研究を行い、長期安定標準物質の供給を可能とした。(病因部池田室長及び大日本住友製薬との共同)
- LPL 欠損症による高トリグリセリド血症者の観察から、血中高トリグリセリド血症は、直接的なインスリン抵抗性の原因とはならないことを明らかにした。(病因部池田室長及び弘前大学との共同)

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Fujikawa K, Nagayama T, Inoue K, Minamino N, Kangawa K, Niuro M Miyata A: C-type natriuretic peptide is specifically augmented by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in rat astrocytes. *Ann N Y Acad Sci*, 1070: 282-285, 2006.
- 2) Komori K, Konishi M, Maruta Y, Toriba M, Sakai A, Matsuda A, Hori T, Nakatani M, Minamino N, Akizawa T: Characterization of a novel metalloproteinase in Duvernoy's gland of *Rhabdophis tigrinus tigrinus*. *J Toxicol Sci*, 31: 157-168, 2006.
- 3) Nagata S, Kato J, Sasaki K, Minamino N, Eto T, Kitamura K: Isolation and identification of proangiotensin-12, a possible component of the renin-angiotensin system. *Biochem Biophys Res Commun*, 350: 1026-1031, 2006.
- 4) Nishimura M, Iwanaga T, Ohkaru Y, Takagi A, and Ikeda Y: Change in immunoreactive human hepatic triglyceride lipase (HTGL) mass and the shelf-life of HTGL ELISA kit in long-term storage. *J Immunoassay Immunochem*, 27: 89-102, 2006.
- 5) Nishikimi T, Mori Y, Ishimura K, Ishikawa Y, Koshikawa S, Akimoto K, Minamino N, Kangawa K, Matsuoka H: Chronic effect of combined treatment with omapatrilat and adrenomedullin on the progression of heart failure in rats. *Am J Hypertens*, 19: 1039-1048, 2006.
- 6) Sawada H, Yamaguchi H, Shimbara T, Toshinai K, Mondal MS, Date Y, Murakami N, Katafuchi T, Minamino N, Nuno H, Nakazato M: Central effects of calcitonin receptor-stimulating peptide-1 on energy homeostasis in rats. *Endocrinology*, 147: 2043-2050, 2006.
- 7) Tamasawa N, Matsui J, Murakami H, Tanabe J, Matsuki K, Ogawa Y, Ikeda Y, Takagi A, Suda T: Glucose-stimulated insulin response in non-diabetic patients with lipoprotein lipase deficiency and hypertriglyceridemia. *Diabetes Res Clin Pract*, 72: 6-11, 2006.

【著書】

- 1) Minamino N, Horio T, Nishikimi T: Natriuretic peptides in the cardiovascular system. in "Handbook of the Biologically Active Peptides" (Ed. Kastin A.J.), Academic Press: 1199-1207, 2006.

## 循環器形態部

### (研究活動の概要)

循環器形態部は血管・心筋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。心筋は心臓内の毛細血管と接着あるいは、パラクライン機序で相互に密接に情報伝達系を調節します。この心筋-血管の調節機構によって心機能が維持されています。

現在の研究テーマは

- 心臓を如何にして虚血などのダメージから守り、壊死やアポトーシスから回避させるか、あるいは血管障害が生じた場合には、いかに正常に近い血管構築に戻すことができるか（再構築）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。
- 生理的にどのようなメカニズムが機能して、心臓・血管が恒常性を維持しているのかを探っています。特に、細胞間接着による細胞内情報伝達の解明を目指しています。

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

### (2006年の主な研究成果)

- 血管内皮細胞の接着依存性に Rap1 が活性化することをイメージングによって明らかにした。VE-cadherin に結合する catenin に Rap1 活性化因子 PDZ-GEF がリクルートされて接着部位での Rap 1 の活性化を引き起こすことを証明した。
- VE-cadherin のプロモーター活性化をモニター可能なマウスを作製して、虚血部

位の血管内皮細胞で VE-cadherin の転写が増加していることを個体レベルで証明した。

- エンドサイトーシスに重要な分子である、エンドフィリンの結晶構造解析を行って細胞膜の変形メカニズムを突き止めた。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Cao Y, Kamioka Y, Yokoi N, Kobayashi T, Hino O, Onodera M, Mochizuki N, Nakae J: Interaction of FoxO1 and TSC2 induces insulin resistance through activation of mTOR/p70S6K pathway. *J Biol Chem*, 281: 40242-40251, 2006.
- 2) Kogata N, Arai Y, Pearson JT, Hashimoto K, Hidaka K, Koyama T, Somekawa S, Nakaoka Y, Ogawa M, Adams RH, Okada M, Mochizuki N: Cardiac ischemia activates vascular endothelial cadherin promoter in both preexisting vascular cells and bone marrow cells involved in neovascularization. *Circ Res*. 98: 897-904, 2006.
- 3) Linguh H, Tsuda M, Makino Y, Sakai M, Watanabe T, Ichihara S, Sawa H, Nagashima K, Mochizuki N, Tanaka S: Involvement of adaptor protein Crk in malignant feature of human ovarian cancer cell line MCAS. *Oncogene*, 25: 3547-3556, 2006.
- 4) Maeng YS, Min JK, Kim JH, Yamagishi A, Mochizuki N, Kwon JY, Park YW, Kim YM, Kwon YG: ERK is an anti-inflammatory signal that suppresses expression of NF-kappaB-dependent inflammatory genes by inhibiting IKK activity in endothelial cells. *Cell Signal*, 18: 994-1005, 2006.
- 5) Masuda M, Takeda S, Sone M, Ohki T, Mori H, Kamioka Y, Mochizuki N: Endophilin BAR domain drives membrane curvature by two newly identified structure-based mechanisms. *EMBO J*, 5: 2889-2897, 2006.
- 6) Okazaki H, Minamino T, Tsukamoto O, Kim J, Okada K, Myoishi M, Wakeno M, Takashima S, Mochizuki N, Kitakaze M: Angiotensin II type 1 receptor blocker prevents atrial structural remodeling in rats with hypertension induced by chronic nitric oxide inhibition. *Hypertens Res*, 29: 277-284, 2006.
- 7) Sakurai A, Fukuhara S, Yamagishi A, Sako K, Kamioka Y, Masuda M, Nakaoka Y, Mochizuki N: MAGI-1 is required for Rap1 activation upon cell-cell contact and for enhancement of VE-cadherin-mediated cell adhesion. *Mol Biol Cell*, 17: 966-976, 2006.
- 8) Takahama H, Minamino T, Hirata A, Ogai A, Asanuma H, Fujita M, Wakeno M, Tsukamoto O, Okada K, Komamura K, Takashima S, Shinozaki Y, Mori H, Mochizuki N, Kitakaze M: Granulocyte colony-stimulating factor mediates cardioprotection against ischemia/reperfusion injury via phosphatidylinositol-3-kinase/Akt pathway in canine hearts. *Cardiovasc Drugs Ther*, 20: 159-165, 2006.
- 9) Wakeno M, Minamino T, Seguchi O, Okazaki H, Tsukamoto O, Okada K, Hirata A,

Fujita M, Asanuma H, Kim J, Komamura K, Takashima S, Mochizuki N, Kitakaze M: Long-term stimulation of adenosine A2b receptors begun after myocardial infarction prevents cardiac remodeling in rats. *Circulation*, 114:1923-1932, 2006.

**【総説】**

- 1) Fukuhara S, Sakurai A, Yamagishi A, Sako K, Mochizuki N: Vascular endothelial cadherin-mediated cell-cell adhesion regulated by a small GTPase, Rap1. *J Biochem Mol Biol*, 39: 132-139, 2006.

研究業績（和文）

**【原著】**

- 1) 桜井貴子, 福原茂朋, 望月直樹: ナノイメージング;血管構築を制御する分子の機能をイメージングで研究する. *分子心血管病*, 7: 21-24, 2006.
- 2) 福原茂朋, 藤田寿一, 望月直樹: 血管新生を制御する分子の機能イメージング. *光学*, 35: 72-75, 2006.

**【総説】**

- 1) 中岡良和, 福原茂朋, 望月直樹: 心血管系の情報伝達の概観と心血管系に特徴的なメカノシグナル「疾患のサイエンス」. *実験医学*, 24(増): 1446-1450, 2006.

## バイオサイエンス部

### (研究活動の概要)

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

具体的には以下のテーマで研究を行っています。

- 1) 心筋の発生分化再生の分子機構の解明
- 2) ゲノムアプローチによる循環器疾患関連遺伝子の探索と病態解明
- 3) 遺伝子改変モデル動物の解析による遺伝子機能解明に関する研究
- 4) ヒト動脈硬化症の発症と進展に関わる分子メカニズムの解明
- 5) 発生工学的手法を用いた疾患モデル動物の作成とその解析
- 6) 循環器疾患の病因および病態に関わる遺伝子検索とその機能解析、創薬への応用
- 7) 循環器疾患に対する高分子ナノデバイスを用いた新しい遺伝子導入法の開発

### (2006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発生・再生を人為的な制御をめざして、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・解析と、その分子機構の研究を行っている。2006年度には、心筋細胞へと分化する細胞系譜についてマーカーを有する胚幹細胞株を利用して、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、個体発生、細胞分化システムでの発現制御様式の解析を進めている。また、RNA干渉を利用した個体レベルでの発現制御システムの確立を順次進めている。
- 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盤研究を推進している。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、糖脂質代謝異常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た。とくに、遺伝性循環器疾患ことにマルファン症候群など動脈疾患、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新規遺伝子変異を同定した。
- 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

子などにつき自ら樹立した遺伝子改変モデル動物の解析を進めた。とくに、心血管系など種々の病態と遺伝子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き、詳細な解析を進めている。

- ヒト動脈硬化症の発症と進展に関わる分子メカニズムの解明については、脳卒中の基礎疾患であるヒト頸動脈硬化粥腫につき検討し、matrix metalloproteinases (MMPs)はその抑制因子 (TIMPs) に比べて有意に発現亢進することを明らかにした。
- 発生工学的手法を用いた疾患モデル動物の作成とその解析については、初期胚を用いたインプリント遺伝子の解析とモデルマウスを用いた血管新生の機構の解析ができた。
- 循環器疾患の病因および病態に関わる遺伝子検索とその機能解析、創薬への応用については、コレステロール代謝に関わる遺伝子として、ARH、NMUについて、遺伝子改変マウスを作成し、その病態解析を行い、新しいコレステロール代謝のメカニズムを発見した。
- 循環器疾患に対する高分子ナノデバイスを用いた新しい遺伝子導入法の開発については、高分子ナノデバイスを用いて、気管内投与により極端に発現効率の良い遺伝子導入に成功し、肺高血圧症モデル動物に対してアドレノメデュリン遺伝子の導入を行って、病態の改善を認めた。

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, 2006.
- 2) Ichi I, Nakahara K, Miyashita Y, Hidaka A, Kutsukake S, Inoue K, Maruyama T, Miwa Y, Harada-Shiba M, Tsushima M, Kojo S, Kisei Cohort Study Group: Association of ceramides in human plasma with risk factors of atherosclerosis. *Lipids*, 41: 859-863, 2006.
- 3) Jo J, Nagaya N, Miyahata Y, Kataoka M, Harada-Shiba M, Kangawa K, Tabata Y: Transplantation of genetically engineered mesenchymal stem cells improves cardiac function in rats with myocardial infarction: Benefit of a novel nonviral vector, cationized dextran. *Tissue Eng*, 13: 313-322, 2006.
- 4) Kogata N, Arai Y, Pearson JT, Hashimoto K, Hidaka K, Koyama T, Somekawa S, Nakaoka Y, Ogawa M, Adams RH, Okada M, Mochizuki N: Cardiac ischemia activates vascular endothelial cadherin promoter in both preexisting vascular cells and bone marrow cells involved in neovascularization. *Circ Res*, 98: 897-904, 2006.
- 5) Machado RD, Aldred MA, James V, Harrison RE, Patel B, Schwalbe EC, Gruenig E, Janssen B, Koehler R, Seeger W, Eickelberg O, Olschewski H, Elliott CG, Glissmeyer E, Carlquist J, Kim M, Torbicki A, Fijalkowska A, Szewczyk G, Parma J, Abramowicz MJ, Galie N, Morisaki H, Kyotani S, Nakanishi N, Morisaki T, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O, Soubrier F, Coulet F, Morrell NW, Trembath RC: Mutations of the TGF- $\beta$  Type II Receptor BMPR2 in Pulmonary Arterial Hypertension. *Hum Mutat*, 27: 121-132, 2006.
- 6) Mizuta E, Furuichi H, Kazuki Y, Miake J, Yano S, Bahrudin U, Yamamoto Y, Igawa O, Shigemasa C, Hidaka K, Morisaki T, Kurata Y, Ninomiya H, Kitakaze M, Shirayoshi Y, Oshimura M, Hisatome I: Delayed onset of beating and decreased expression of T-type Ca<sup>2+</sup> channel in mouse ES cell-derived cardiocytes carrying human chromosome 21. *Biochem Biophys Res Commun*, 351: 126-132, 2006.
- 7) Naito AT, Shiojima I, Akazawa H, Hidaka K, Morisaki T, Kikuchi A, Komuro I: Developmental stage-specific biphasic roles of Wnt/beta-catenin signaling in cardiomyogenesis and hematopoiesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103: 19812-19817, 2006.

- 8) Yamamoto A, Harada-Shiba M, Endo M, Kusakabe N, Tanioka T, Kato H, Shoji T: The effect of ezetimibe on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy. *Atherosclerosis*, 186: 126-131, 2006.
- 9) Zhang Z, Joh K, Yatsuki H, Wang Y, Arai Y, Soejima H, Higashimoto K, Iwasaka T, Mukai T: Comparative analyses of genomic imprinting and CpG island-methylation in mouse *Murr1* and human *MURR1* loci revealed a putative imprinting control region in mice. *Gene*, 366: 77-86, 2006.

#### 研究業績（和文）

##### 【総説】

- 1) 小形尚子, 荒井勇二, 日高京子, 小山達也, 染川聡, 中岡良和, 望月直樹: 血管新生におけるVascular Endothelial Cadherin発現細胞の役割. *循環器病研究の進歩*, 27: 64-71, 2006.
- 2) 斯波真理子, 杉沢貴子: 常染色体劣性高コレステロール血症. *循環器病研究の進歩*, 27: 49-55, 2006.
- 3) 斯波真理子: 高脂血症. *スズケンファーマ*, 9: 6, 2006.
- 4) 斯波真理子: 高脂血症と遺伝の関係は? 高脂血症と遺伝の関係について教えてください. *肥満と糖尿病*, 5: 420-421, 2006.
- 5) 斯波真理子: 生活習慣病 高脂血症. *Modern Physician*, 26: 819-823, 2006.
- 6) 斯波真理子: ナノテクノロジー（ナノDDS）を用いた動脈硬化性病変の治療・予防. *分子心血管病*, 7: 57-62, 2006.
- 7) 槇野久士, 斯波真理子: LDLアフェレーシスー効果と限界ー. *The Lipid*, 17: 49-54, 2006.
- 8) 森崎隆幸, 日高京子: 再生医療への挑戦. *日本臨床*, 64: 990-995, 2006.
- 9) 森崎隆幸: AMPデアミナーゼの酵素機能と欠損症. *高尿酸血症と痛風*, 14: 64-69, 2006.
- 10) 森崎隆幸, 森崎裕子: 筋肉と尿酸. *高尿酸血症と痛風*, 14: 99-104, 2006.

- 11) 森崎隆幸：AMP と AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK)．高尿酸血症と痛風，14：154-159，2006.
- 12) 森崎隆幸：生体諸臓器におけるアデニンヌクレオチドの役割と AMPD．高尿酸血症と痛風，15：70-74，2006.
- 13) 森崎隆幸：日本人の循環器疾患の遺伝子．最新医学，61：2183-2197，2006.
- 14) 森崎隆幸：究極の早期発見：ゲノムタイピングの位置づけ．Modern Physician，26：670-672，2006.

## 共通実験室

### (研究活動の概要)

イモリは、大人になってからも失った器官をつくる事ができる唯一の生物であり、この再生機構を解明することは今後の臓器・器官の再生医療を目指す上で極めて重要であると思われます。そこで私たちは、水晶体を除去した時や四肢切断の際の傷（炎症）が、再生の引き金となっているのではないかと考え、その傷の修復に関わる自然免疫能の再生開始に及ぼす影響を調べてみました。

### (2006年の主な研究成果)

私たちは、水晶体に小さな傷をつけ、摘出しない方法で再生を誘導する方法を考案しました。その結果、傷をつけてから9日目に、本来ある水晶体がオートファジー細胞死という過程で崩壊し完全に消失することと、その残骸除去に眼内の樹状細胞が重要な役割をしていることを明らかにしました。さらにそのレンズの残骸を貪食した樹状細胞を集め、別のイモリの前房に移植すると、健全の目からも水晶体再生が始まることを見出しました。そうになると、樹状細胞は、組織再生に絶対に必要な成分となってきます。しかし興味深いことに、樹状細胞の移植前に、レシピエントの脾臓を手術で摘出した時には、新たなる再生は全く起きてきませんでした。これは、「脱分化（再生）」という現象が、免疫系とリンクした全身的な作用であることを示唆しています。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Kanao T, Miyachi Y: Lymphangiogenesis promotes lens destruction and subsequent lens regeneration in the newt eyeball, and both processes can be accelerated by transplantation of dendritic cells. *Dev Biol*, 290: 118-124, 2006.
  
- 2) Kanao T, Miyachi Y: Exposure to low-dose X-rays promotes peculiar autophagic cell death in *Drosophila melanogaster*, an effect that can be regulated by the inducible expression of *Hml* dsRNA. *Mutat Res*, 595: 60-68, 2006.

## 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質の向上化をめざして

動物の保護及び管理に関する法律、新感染症法、外来生物法等の改正に迅速に対応し、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法令順守の立場から実施されるよう施設内の動物実験の体制を検討しました。

また、施設内を現在の法規制に適合するよう整備し、さらに施設の充実を図り、研究者と実験動物双方にとってよりよい施設となるよう活動しました。

### (2006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、経費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。
- 実験動物診療施設としての承認を大阪府より受け、積極的に実験動物の疾病予防・治療に取り組みました。

## 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攻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動き解析、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

### (2006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、期外収縮発生から VT、VF に至る確率に基づく不整脈発生危険度予測を行うシステムを試作した。あわせて、将来的に患者データに基づく心臓形状モデル作成と生理的パラメータの埋め込みの効率化のために各種プログラムの開発を行った。
- 心臓カテーテル検査における効率的所見入力のため、冠動脈シェーマに対してスケッチ入力された所見を解析し、AHA標準形式レポートを自動的にXML出力するアルゴリズムを提案した。
- 冠動脈シネアンギオを用い、カメラの動きや造影剤の流れの影響を低減した冠動脈造影のパノラマ動画像を作成した。
- MR位相コントラスト画像を用いた心室壁運動解析を行い、局所心筋の短縮伸展速度分布と心室ねじれ運動の可視化を行った。

## 研究業績（和文）

### 【原著】

- 1) 高田雅弘, 八尾武憲, 原口亮, 松田淳子, 李関吏, 五十嵐健夫, 永田啓, 難波経豊, 中沢一雄: 電子カルテにおけるのペン入力インタフェースに対する期待感の評価 -セミナー参加者を対象にしたアンケート調査による分析-. 医療情報学, 25(5): 309-315, 2006.
- 2) 高田雅弘, 小原延章, 永田哲, 原口亮, 難波経豊, 中沢一雄: ゲフィチニブ副作用記録からみた電子カルテ導入の効果とその分析. 医療情報学, 26(1): 53-58, 2006.
- 3) 藤堂貴弘, 原口亮, 八尾武憲, 難波経豊, 芦原貴司, 永田啓, 東将浩, 稲田紘, 中沢一雄: コンピュータシミュレーションによる不整脈発生 危険予測システムの開発の試み. 電子情報通信学会技術研究報告, MBE2006-58: 5-8, 2006.
- 4) 難波経豊, 八尾武憲, 芦原貴司, 原口亮, 中沢一雄, 大江透, 池田隆徳: 心房細動の興奮伝播に対するアミオダロンの急性効果 -電極マッピングからランダムリエントリーを自動で可視化するアルゴリズムの開発を含めて-. Progress in Medicine, 26(Suppl.1): 1409-1413, 2006.
- 5) 原口亮, 中沢一雄, 関口博之, 杉本直三, 英保茂: 冠動脈造影のパノラマ動画の作成. 生体医工学, 44(1): 107-113, 2006.
- 6) 堀尾秀之, 原口亮, 中沢一雄, 内藤博昭, 東将浩, 佐久間利治, 増田泰, 大城理: MR Phase-contrast 法による心室壁運動の解析 -心室壁速度場の可視化とその評価-. 電子情報通信学会技術研究報告, MBE2006-57: 1-4, 2006.
- 7) 森悠紀, 五十嵐健夫, 原口亮, 大川常吉, 吉田達雄, 稲田紘, 中沢一雄: 心臓カテーテル検査におけるグラフィカルで効率的な所見入力を可能にした電子カルテ・インターフェースの開発. 医療情報学, 26(3): 169-175, 2006.

### 【総説】

- 1) 芦原貴司, 難波経豊, 中沢一雄: 細胞外刺激による心筋反応のバイドメインモデルシミュレーション: ペーシング刺激から電氣的除細動まで. 心電図, 26(2): 175-182, 2006.

### 【著書】

- 1) 芦原貴司, 中沢一雄: 不整脈シミュレーションはどこまで真実か -有用性から限界まで-. なぜ不整脈は起こるのか -心筋活動電位からスパイラルリエントリーまで-, 稲田紘, 児玉逸雄, 佐久間一郎, 中沢一雄編著, コロナ社: 203-215, 2006.

- 2) 中沢一雄, 原口亮, 鈴木亨: スーパーコンピュータ上でつくった不整脈 -バーチャルハート (仮想心臓) におけるスパイラルリエントリー-. なぜ不整脈は起こるのか -心筋活動電位からスパイラルリエントリーまで-, 稲田紘, 児玉逸雄, 佐久間一郎, 中沢一雄編著, コロナ社: 131-146, 2006.
- 3) 原口亮, 中沢一雄: 不整脈をわかりやすく表現する -コンピュータグラフィックスの基礎と可視化技術-. なぜ不整脈は起こるのか -心筋活動電位からスパイラルリエントリーまで-, 稲田紘, 児玉逸雄, 佐久間一郎, 中沢一雄編著, コロナ社: 120-130, 2006.

## 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。従来の生理学には、生体のような複雑系の機能を解析する枠組み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扱う枠組みを積極的に導入し、生理現象・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、高機能な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電子装置の設計制作や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、心不全の病態診断と新規治療法に関するトランスレーショナル・逆トランスレーショナル研究、脳微小循環の保護・再生を基盤とした脳梗塞予防および脳梗塞治療に関する開発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脳微小循環をターゲットとした細胞治療法の開発

### (2006年の主な研究成果)

- 心筋細胞の機械的特性を定量化する方法を開発し、心筋細胞と心室の力学的統

- 合を試みた。
- Norwood 手術におけるシャント術式が心臓エナジェティクスに与える影響をコンピュータ・シミュレーションを用いて検討した。
  - ムスカリン性 K<sup>+</sup>チャネルが、心拍応答の高速化に寄与し、定常応答に対する貢献度は迷走神経の刺激強度に依存して増大することを明らかにした。
  - ウサギ虚血再灌流モデルにおいて、迷走神経の電気刺激は心筋細胞 TIMP-1 の発現を誘導し、MMP-9 の活性を低下させることを明らかにした。
  - 超小型のマルチ電極型の神経センサー兼刺激装置のプロトタイプを開発し、ウサギ交感神経と迷走神経の活動の記録に成功した。
  - 金属カフ電極を改良し、ラット腎交感神経活動を1ヶ月間記録すること、植込み式発信器を用いて迷走神経活動を2ヶ月間記録することに成功した。
  - 心筋梗塞ラットの飲水行動と尿排出量を連続記録し、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬による治療で心不全ラットの飲水量は増えずに、尿量が増えることを明らかにした。
  - アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬とアセチルコリエステラーゼ阻害薬の併用で、心筋梗塞後重症心不全ラットの心機能、心臓リモデリングが改善することを明らかにした。
  - ヒトの心筋梗塞に近い大型モデル動物において迷走神経神経刺激システムの植込みを行い、その予後や心室リモデリングに及ぼす影響を検討している。
  - 間葉系幹細胞移植と迷走神経刺激の組み合わせによる心筋梗塞後心不全ラットにおける心臓リモデリングの改善作用を検討した。
  - 高精度心臓シミュレータを用いて、右室と左室側壁冠状静脈間の6J程度の通電で除細動が可能であることを予測して、実験で確認した。
  - 体表面電位マッピングのコンピュータ解析により、Brugada 症候群における再分極異常が右室流出路に限局することを明らかにした。
  - 自己組織化マップを用いて心筋シートモデルにおける虚血領域の検出に成功した。
  - 拍動心の仮想静止化のための最適マーカー散布密度を決定した。
  - ハブ・ネットワーク型オーバードライブペーシングによる不整脈停止法を開発した。
  - 心筋梗塞後患者の運動負荷回復期のV<sub>O2</sub>減衰曲線に出現する一過性の“Hump”状成分が、特異性の高い誘発心筋虚血の指標であることを明らかにした。
  - 特発性拡張型心筋症患者で観察される運動負荷誘発性 ST 上昇は予後不良因子であり、Peak V<sub>O2</sub> との併用で生命予後の予測精度が大きく改善することを明らかにした。
  - 肺動脈圧からの左房圧連続推定法および、それを利用した心不全血行動態の自動治療システムを開発し、イヌ急性心不全モデルの自動治療に成功した。
  - 宇宙環境における血行動態の自動治療システムのプロトタイプを開発し、ショックの自動治療に成功した。
  - アルガトロバン包埋コーティングを行ったカテーテルを試作し、動脈内に3ヶ月間ヘパリンフリーの状態に留置することに成功した。

- ICD に統合できる植込み型の心機能モニターシステムとして、左肺のインピーダンス信号から心拍出量を推定する方法を開発した。
- 最新の心室再同期機能付き植込み型除細動器(CRT-D)と同等の機能に加え迷走神経刺激機能を持つ試作機を作成し、設計通りに動作することを確認した。
- 自己組織化マップを用いて不整脈を高速かつ高精度に診断するアルゴリズムを開発し、植込み型突然死防止装置のマイコンに実装した。
- 経済産業省、石川県産業創出支援機構からの受託研究である平成 18 年度地域新生コンソーシアム研究開発事業「小動物用心磁計の研究開発」において、マウス・ラットを用いたインビボ実験を用いて基礎的研究成果をあげた。
- 拡張型心筋症患者において心臓型脂肪酸結合蛋白 H-FABP が予後規程因子となることを初めて明らかにした。
- 脳梗塞患者における末梢血中血管血球系幹細胞の減少が認知機能障害の発症や悪化と関連していることを明らかにした。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Aiba T, Shimizu W, Hidaka I, Uemura K, Noda T, Zheng C, Kamiya A, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K: Cellular basis for trigger and maintenance of ventricular fibrillation in the Brugada syndrome model high-resolution optical mapping study. *J Am Coll Cardiol*, 47: 2074-2085, 2006.
- 2) Asanuma H, Minamino T, Ogai A, Kim J, Asakura M, Komamura K, Sanada S, Fujita M, Hirata A, Wakeno M, Tsukamoto O, Shinozaki Y, Myoishi M, Takashima S, Tomoike H, Kitakaze M: Blockade of histamine H<sub>2</sub> receptors protects the heart against ischemia and reperfusion injury in dogs. *J Mol Cell Cardiol*, 40: 666-674, 2006.
- 3) Fukumoto K, Kobayashi T, Tachibana K, Kato R, Tanaka K, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Ueno K: Effect of Amiodarone on the Serum Concentration/Dose Ratio of Metoprolol in Patients with Cardiac Arrhythmia. *Drug Metab Pharmacokinet*, 21: 501-505, 2006.
- 4) Hirata A, Minamoto T, Asanuma H, Fujita M, Wakeno M, Myoishi M, Tsukamoto O, Okada K, Koyama H, Komamura K, Takashima S, Shinozaki Y, Mori H, Shiraga M, Kitakaze M, Hori M: Erythropoietin enhances neovascularization of ischemic myocardium and improves left ventricular dysfunction after myocardial infarction in dogs. *J Am Coll Cardiol*, 48: 176-184, 2006.
- 5) Kamiya A, Kawada T, Mizuno M, Miyamoto T, Uemura K, Seki K, Shimizu S, Sugimachi M: Baroreflex increases correlation and coherence of muscle sympathetic nerve activity (SNA) with renal and cardiac SNAs. *J Physiol Sci*, 56: 325-333, 2006.
- 6) Kato M, Komamura K, Kitakaze M: Tiotropium, a novel muscarinic M<sub>3</sub> receptor antagonist, improved symptoms of chronic obstructive pulmonary disease complicated by chronic heart failure. *Circ J*, 70: 1658-1660, 2006.
- 7) 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.
- 8) Kawada T, Miyamoto T, Miyoshi Y, Yamaguchi S, Tanabe Y, Kamiya A, Shishido T, Sugimachi M: Sympathetic neural regulation of heart rate is robust against high plasma catecholamines. *J Physiol Sci*, 56: 235-245, 2006.
- 9) Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Uemura K, Kamiya A, Shishido T, Mori H, Sugimachi M: Effects of Ca<sup>2+</sup> channel antagonists on nerve stimulation-induced and

- ischemia-induced myocardial interstitial acetylcholine release in cats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 291: H2187-H2191, 2006.
- 10) Kawada T, Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, Kamiya A, Uemura K, Mori H, Sugimachi M: Hypothermia reduces ischemia- and stimulation-induced myocardial interstitial norepinephrine and acetylcholine releases. *J Appl Physiol*, 102: 622-627, 2007. Epub 2006 Nov 2.
  - 11) Kikuchi-Taura A, Soma T, Matsuyama T, Stern DM, Taguchi A: A new protocol for quantifying CD34<sup>+</sup> cells in peripheral blood of patients with cardiovascular disease. *Tex Heart Inst J*, 33: 427-429, 2006.
  - 12) Kim J, Ogai A, Nakatani S, Hashimura K, Kanzaki H, Komamura K, Asakra M, Asanuma H, Kitamura S, Tomoike H, Kitakaze M: Impact of blockade of histamine H<sub>2</sub> receptors on chronic heart failure revealed by retrospective and prospective randomized studies. *J Am Coll Cardiol*, 48: 1378-1384, 2006.
  - 13) Komamura K, Sasaki T, Hanatani A, Kim J, Hashimura K, Ishida Y, Ohkaru Y, Asayama K, Tanaka T, Ogai A, Nakatani T, Kitamura S, Kangawa K, Miyatake K, Kitakaze M: Heart-type fatty acid binding protein is a novel prognostic marker in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*, 92: 615-618, 2006.
  - 14) Kotake T, Takada M, Goto T, Komamura K, Kamakura S, Morishita H: Serum amiodarone and desethylamiodarone concentrations following nasogastric versus oral administration. *J Clin Pharm Ther*, 31: 237-243, 2006.
  - 15) Kotake T, Takada M, Komamura K, Kamakura S, Miyatake K, Kitakaze M, Morishita H: Heart failure elevates serum levels of cibenzoline in arrhythmic patients. *Circ J*, 70: 588-592, 2006.
  - 16) Mizuno M, Tokizawa K, Muraoka I: Heterogeneous oxygenation in nonexercising triceps surae muscle during contralateral isometric exercise. *Eur J Appl Physiol*, 97: 181-188, 2006.
  - 17) Maruo T, Nakatani S, Jin Y, Uemura K, Sugimachi M, Ueda-Ishibashi H, Kitakaze M, Ohe T, Sunagawa K, Miyatake K: Evaluation of transmural distribution of viable muscle by myocardial strain profile and dobutamine stress echocardiography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 292: H921-H927, 2007. Epub 2006 Sep 29.
  - 18) Michikami D, Kamiya A, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Yamamoto K, Ariumi H, Iwase S, Sugenoja J, Sunagawa K, Sugimachi M: Short-term electroacupuncture at

Zusanli resets the arterial baroreflex neural arc toward lower sympathetic nerve activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 291: H318-H326, 2006.

- 19) Saeki M, Saito Y, Jinno H, Sai K, Ozawa S, Kurose K, Kaniwa N, Komamura K, Kotake T, Morishita H, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Shirao K, Tamura T, Yamamoto N, Kunitoh H, Hamaguchi T, Yoshida T, Kubota K, Ohtsu A, Muto M, Minami H, Saijo N, Kamatani N, Sawada JI: Haploptype structures of the UGT1A gene complex in a Japanese population. *Pharmacogenomics J*, 6: 63-75, 2006.
- 20) Sai K, Itoda M, Saito Y, Kurose K, Katori N, Kaniwa N, Komamura K, Kotake T, Morishita H, Tomoike H, Kamakura S, Kitakaze M, Tamura T, Yamamoto N, Kunitoh H, Yamada Y, Ohe Y, Shimada Y, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Kamatani N, Ozawa S, Sawada J: Genetic variations and haplotype structure of the ABCB1 gene in a Japanese population: An expanded haplotype block converging the distal promoter region, and associated ethnic differences. *Ann Hum Genet*, 70: 605-622, 2006.
- 21) Soyama A, Saito Y, Kubo T, Miyajima A, Ohno Y, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Ozawa S, Sawada J: Sequence-based analysis of the CYP2D6\*36-CYP2D6\*10 tandem-type arrangement, a major CYP2D6\*10 haplotype in the Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet*, 21: 208-216, 2006.
- 22) Takahama H, Minamoto T, Hirata A, Ogai A, Asanuma H, Fujita M, Wakeno M, Tsukamoto O, Okada K, Komamura K, Takashima S, Shinozaki Y, Mori H, Mochizuki N, Kitakaze M: Granulocyte colony-stimulating factor mediates cardioprotection against ischemia/reperfusion injury via phosphatidylinositol-3-kinase/Akt pathway in canine hearts. *Cardiovasc Drugs Ther*, 20: 159-165, 2006.
- 23) Takaki H, Sakuragi S, Nagaya N, Suzuki S, Goto Y, Sato T, Sunagawa K: Postexercise VO<sub>2</sub> "Hump" phenomenon as an indicator for inducible myocardial ischemia in patients with acute anterior myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 111: 67-74, 2006.
- 24) Tokizawa K, Mizuno M, Muraoka I: Forearm vascular responses to combined muscle metaboreceptor activation in the upper and lower limbs in humans. *Exp Physiol*, 91: 723-729, 2006.
- 25) Tokizawa K, Mizuno M, Hayashi N, Muraoka I: Cardiovascular responses to static extension and flexion of arms and legs. *Eur J Appl Physiol*, 97: 249-252, 2006.

- 26) 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.
- 27) Wakeno M, Minamino T, Seguchi O, Okazaki H, Tsukamoto O, Okada K, Hirata A, Fujita M, Asanuma H, Kim J, Komamura K, Takashima S, Mochizuki N, Kitakaze M: Long-term stimulation of adenosine A2b receptors begun after myocardial infarction prevents cardiac remodeling in rats. *Circulation*, 114: 1923-1932, 2006.
- 28) Yokokawa M, Takaki H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Kamakura S, Shimizu W: Spatial distribution of repolarization and depolarization abnormalities evaluated by body surface potential mapping in patients with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*, 29: 1112-1121, 2006.
- 29) Zheng C, Kawada T, Li M, Sato T, Sunagawa K, Sugimachi M: Reversible vagal blockade in conscious rats using a targeted delivery device. *J Neurosci Methods*, 156: 71-75, 2006.

#### 研究業績（和文）

##### 【原著】

- 1) 川田徹, 杉町勝: 人工神経. *人工臓器*, 35: 352-355, 2006.
- 2) 駒村和雄, 宮本政和, 河合淳, 足立善昭, 上原弦, 春田康博: 小動物用超小型心磁計. *生体医工学*, 44: 747-754, 2006.
- 3) 高木洋: 運動時換気異常の臨床的意義. *心臓リハビリテーション*, 11: 239-243, 2006.
- 4) 田口明彦, 明神和紀, 松山知弘: 脳卒中に対する再生医療的技術を用いた治療法の開発に関する研究. *脳卒中*, 28: 433-436, 2006.
- 5) 宮本忠吉, 高木洋, 稲垣正司, 川田徹, 杉町勝: 運動時の呼吸調節 運動による呼吸調節負帰還システムの変化 呼吸調節の不安定条件など. *Heart View*, 10: 238-245, 2006.

##### 【総説】

- 1) 駒村和雄: 【高血圧 最新の研究動向】基礎編 遺伝子研究 遺伝子多型 薬剤反応性遺伝子の多型解析. *日本臨床*, 64(増5): 465-470, 2006.
- 2) 駒村和雄: Molecular Biological Review of Heart failure. *循環器科*, 60:

590-594, 2006.

## 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

### (2006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、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ものである。37℃の水中に総ての部品を浸漬した耐久性試験で2年を超える連続運転6機を実現した。
- 長期呼吸循環補助用の心肺補助装置の研究開発のうち、材料表面の抗血栓性処理技術として開発した Toyobo-NCVC Coating®を施した人工肺 Platinum Cube NCVC®の製品化に成功し、体外循環ばかりではなく長期呼吸循環補助装置としても優れた臨床成績を挙げた。人工肺、遠心式血液ポンプ、血液循環回路を一体化したものの研究を開始した。
- 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。一昨年度に厚生労働省からの承認を得た駆動装置の患者での使用を開始した。また、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 H, Taenaka Y: Observation and quantification of cavitation on a mechanical heart valve with an electro-hydraulic total artificial heart. *Int J Artif Organs*, 29: 303-307, 2006.
- 2) Lee HS, Tatsumi E, Homma A, Tsukiya T, Taenaka Y: Mechanism for cavitation of monoleaflet and bileaflet valves in an artificial heart. *J Artif Organs*, 9: 154-160, 2006.
- 3) Lee HS, Taenaka Y, Kitamura S: Estimation of mechanical heart valve cavitation in an electro-hydraulic total artificial heart. *Artif Organs*, 30: 16-23, 2006.
- 4) Nishinaka T, Schima H, Roerhy W, Rajek A, Nojiri C, Wolner E, Wieselthaler GM: The DuraHeart VAD, a magnetically letitated centrifugal pump-The University of Vienna bridge-to-transplant experience-. *Circ J*, 70: 1421-1425, 2006.

## 研究業績（和文）

### 【原著】

- 1) 太田圭, 水野敏秀, 巽英介, 片桐伸将, 神作麗, 石塚隆伸, 緒方嘉貴, 角田幸秀, 李桓成, 赤川英毅, 築谷朋典, 本間章彦, 妙中義之: PCPS と人工酸素運搬体併用による新規心肺蘇生法の実験的検討. *膜型肺*, 29: 17-19, 2006.
- 2) 片桐伸将, 舟久保昭夫, 築谷朋典, 巽英介, 妙中義之, 本間章彦, 福井康裕: 人工肺内血中酸素・炭酸ガス濃度分布に対してガス層濃度変化が及ぼす効果に関する数値流体解析を用いた検討. *膜型肺*, 29: 24-29, 2006.
- 3) 妙中義之, 水野敏秀, 巽英介, 西中知博: ナノ表面操作技術による血液界面を有する人工臓器の開発研究. *生体医工学*, 44: 277, 2006.
- 4) 李桓成, 本間章彦, 築谷朋典, 上村匡敬, 巽英介, 妙中義之, 武輪能明, 高野久輝, 北村惣一郎: Observation of cavitation bubbles in monoleaflet mechanical heart valves. *人工臓器*, 35: 174-175, 2006.

### 【総説】

- 1) 水野敏秀, 西中知博, 片桐伸将, 佐藤正喜, 田中秀典, 柏原進, 酒井一成, 松田智昌, 築谷朋典, 本間章彦, 巽英介, 妙中義之: ナノサーフェーステクノロジーによる新規生体適合性表面処理 Toyobo-NCVC コーティングの開発と補助人工心臓および膜型人工肺への応用. *分子心血管病*, 7: 375-381, 2006.

## 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、新たな生理作用の発見や新規治療法の開発に始まり、難治性循環器疾患に対する臨床試験までを行っています。近年、脂肪組織や卵膜にも幹細胞が存在することが明らかになり、これらの細胞を用いた心血管病治療の開発を行っています。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) 非骨髄（脂肪組織や卵膜等）由来幹細胞の分離・培養に関する研究
- 3) 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
- 4) 生理活性ペプチドの徐放化と褥瘡治療への応用に関する研究
- 5) SLA 遺伝子の解析と SLA 遺伝子純系ミニブタ家系の樹立
- 6) 慢性拒絶反応と抗 HLA 抗体の相関に関する研究
- 7) 拒絶反応における Cd4 と抗 HLA 抗体に関する研究
- 8) 心・肺移植時の虚血再灌流障害に関する研究
- 9) 体外循環に起因する生体反応の制御に関する研究
- 10) 心移植後の慢性拒絶反応に関する研究
- 11) 脱細胞化組織を用いた再生型組織移植に関する研究
- 12) 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
- 13) 生体内吸収性材料を用いた人工血管に関する研究

### (2006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 14 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、安全性と有効性を確認した。
- 心臓血管内科、生化学部との共同研究で、急性心筋梗塞症患者を対象にアドレノメデュリンによる心筋保護治療の臨床試験を行った。
- アドレノメデュリンの徐放化に成功し、マウス褥瘡モデルで創傷治癒促進効果を証明した。

- 治療法のない急性心筋炎の新規治療として、CNP やアドレノメデュリン投与による方法を開発した。
- 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の単層シートを作製した。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い出し、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 HLA 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。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) De Grand AM, Lomnes SJ, Lee DS, Pietrzykowski M, Ohnishi S, Morgan TG, Gogbashian A, Laurence RG, Frangioni JV: Tissue-like phantoms for near-infrared fluorescence imaging system assessment and the training of surgeons. *J Biomed Opt*, 11: 14007, 2006.
- 2) Itoh T, Nagaya N, Ishibashi-Ueda H, Kyotani S, Oya H, Sakamaki F, Kimura H, Nakanishi N: Increased plasma monocyte chemoattractant protein-1 level in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Respirology*, 11: 158-163, 2006.
- 3) Kobayashi T, Wang T, Maezawa M, Kobayashi M, Ohnishi S, Hatanaka K, Hige S, Shimizu Y, Kato M, Asaka M, Tanaka J, Imamura M, Hasegawa K, Tanaka Y, Brachmann RK.: Overexpression of the oncoprotein prothymosin alpha triggers a p53 response that involves p53 acetylation. *Cancer Res*, 66: 3137-3144, 2006.
- 4) Miyahara Y, Nagaya N, Kataoka M, Yanagawa B, Tanaka K, Hao H, Ishino K, Ishida H, Shimizu T, Kangawa K, Sano S, Okano T, Kitamura S, Mori H: Monolayered mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction. *Nat Med*, 12: 459-465, 2006.
- 5) Miyahara Y, Ohnishi S, Obata H, Ishino K, Sano S, Mori H, Kangawa K, Kitamura S, Nagaya N: Beraprost sodium enhances neovascularization in ischemic myocardium by mobilizing bone marrow cells in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 349: 1242-1249, 2006.
- 6) Miyamoto K, Nishigami K, Nagaya N, Akutsu K, Chiku M, Kamei M, Soma T, Miyata S, Higashi M, Tanaka R, Nakatani T, Nonogi H, Takeshita S: Unblinded Pilot Study of Autologous Transplantation of Bone Marrow Mononuclear Cells in Patients With Thromboangiitis Obliterans. *Circulation*, 114: 2679-2684, 2006.
- 7) Murakami S, Nagaya N, Itoh T, Kataoka M, Iwase T, Horio T, Miyahara Y, Sakai Y, Kangawa K, Kimura H: Prostacyclin agonist with thromboxane synthase inhibitory activity (ONO-1301) attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 290: L59-L65, 2006.
- 8) Nagaya N, Kojima M, Kangawa K: Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of cardiopulmonary-associated cachexia. *Intern Med*, 45:127-134, 2006.
- 9) Nagaya N, Kangawa K: Therapeutic potential of ghrelin in the treatment of heart

failure. *Drugs*, 66: 439-448, 2006.

- 10) Ohnishi S, Vanderheyden JL, Tanaka E, Patel B, De Grand AM, Laurence RG, Yamashita K, Frangioni JV: Intraoperative detection of cell injury and cell death with an 800 nm near-infrared fluorescent annexin V derivative. *Am J Transplant*, 6: 2321-2331, 2006.
- 11) Ohnishi S, Garfein, ES, Karp SJ, Frangioni JV: Radiolabeled and near-infrared fluorescent fibrinogen derivatives create a system for the identification and repair of obscure gastrointestinal bleeding. *Surgery*, 140: 785-792, 2006.
- 12) Qiu HY, Fujimori Y, Nishioka K, Yamaguchi N, Hashimoto-Tamaoki T, Sugihara A, Terada N, Nagaya N, Kanda M, Kobayashi N, Tanaka N, Westerman KA, Leboluch P, Hara H: Postnatal neovascularization by endothelial progenitor cells immortalized with the simian virus 40T antigen gene. *Int J Oncol*, 28: 815- 821, 2006.
- 13) Tsujimura A, Fujita K, Komori K, Tanjapatkul P, Miyagawa Y, Takada S, Matsumiya K, Sada M, Katsuyama Y, Ota M, Okuyama A: Associations of homologous RNA-binding motif gene on the X chromosome (RBMX) and its like sequence on chromosome 9 (RBMXL9) with non-obstructive azoospermia. *Asian J Androl*, 8: 213-218, 2006.
- 14) Zimmer JP, Kim SW, Ohnishi S, Tanaka E, Frangioni JV, Bawendi MG: Size series of small indium arsenide-zinc selenide core-shell nanocrystals and their application to in vivo imaging. *J Am Chem Soc*, 128: 2526-2527, 2006.

#### 【総説】

- 1) Murakami S, Kimura H, Kangawa K, Nagaya N: Physiological significance and therapeutic potential of adrenomedullin in pulmonary hypertension. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 6: 125-132, 2006.

#### 【著書】

- 1) Nagaya N, Kangawa K: Ghrelin: Its Therapeutic Potential in Heart Failure. *Handbook of Biologically Active Peptides*(Ed by Kastin AJ), Academic Press: 1193-1198, 2006.
- 2) Nagaya N: Therapeutic Potential of Adrenomedullin for Pulmonary Hypertension. *Handbook of Biologically Active Peptides*(Ed by Kastin AJ), Academic Press: 1283-1287, 2006.
- 3) Terasaki P, Ozawa M, Castro R, Lee S, Cook D, Abdelnoor A, Bow L, Chan L, Christensen F, Crowe D, du Toit E, Esquenazi V, Fuggle S, Glehn C, Higgins N,

Humar I, Jobim L, Lee P Kankonkar, LeFor W, Mahoney R, McAlack R, Mehra N, Milford E, Naumova E, Neumann J, Orosz C, Piazza A Perichon, Reed E Polymenidis, Reinsmoen N, Sada M, Saidman S, Schonenmann C, Semana G, Slavcev A, Stavropoulos-Giokas C, Suesal C, Tait B, Zeeve A: 13<sup>th</sup> IHWS Chronic Rejection of Solid Organ Grafts Joint Report. Immunobiology of the human MHC, IHWS Press:1404-1407, 2006.

#### 研究業績（和文）

##### 【原著】

- 1) 永谷憲歳，伊藤武文，小幡裕明，木村弘：シルデナフィルとベラプロストの併用投与による肺高血圧治療効果の検討． Therapeutic Research, 27: 1598-1961, 2006.

##### 【総説】

- 1) 大西俊介，永谷憲歳，寒川賢治：グレリン． 日本臨床， 64(増 5)： 151-155, 2006.
- 2) 小幡裕明，永谷憲歳：循環器：肺高血圧症の遺伝子療法． 最新医学， 61(増 9)： 134-143, 2006.
- 3) 片岡雅晴，永谷憲歳：循環器領域での再生医療の現況． 腎臓， 28： 190-196, 2006.
- 4) 木村彰方，赤座達也，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：第9回 HLA-QC ワークショップレポート． 日本組織適合性学会誌 MHC， 12： 223-282, 2006.
- 5) 佐田正晴：臓器移植と組織適合性． 総合臨床， 55： 1991-1997, 2006.
- 6) 佐田正晴，高原史郎：クロスマッチ検査(直接交差試験)の進歩-抗体関連型拒絶反応の関係-. Renal Transplantation (Excerpta Medica), 7: 2-5, 2006.
- 7) 田中光一，永谷憲歳：CNPによる再狭窄予防. Heart View, 10: 492-497, 2006.
- 8) 中谷武嗣，富田伸司，永谷憲歳：拡張型心筋症における心筋再生療法. CARDIAC PRACTICE, 17: 21-24, 2006.
- 9) 永谷憲歳：新規循環調節ペプチドを用いた心血管病治療の開発. 循環器科, 59: 281-286, 2006.
- 10) 永谷憲歳：循環調節ペプチドを用いた難治性循環器疾患治療の開発. 診療と

新薬, 43: 367-370, 2006.

- 11) 永谷憲歳: 肺高血圧症とプロスタサイクリン. 血管医学, 7: 187-192, 2006.
- 12) 永谷憲歳: 重症心不全に対する再生療法. CARDIAC PRACTICE, 17: 289-295, 2006.
- 13) 永谷憲歳, 小幡裕明: 将来の治療(細胞移植、遺伝子治療). Heart View, 10: 931-936, 2006.
- 14) 永谷憲歳: 骨髄細胞移植による心不全治療. 循環器科, 60: 73-78, 2006.
- 15) 永谷憲歳, 寒川賢治: 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. 循環制御, 27: 317-323, 2006.
- 16) 永谷憲歳, 清水渉, 野田崇, 野田輝夫, 土井香, 石田良雄, 鎌倉史郎, 北風政史, 中谷武嗣, 寒川賢治, 盛英三, 友池仁暢, 北村惣一郎: 骨髄細胞移植による心不全治療. 循環器病研究の進歩, 27: 34-40, 2006.
- 17) 永谷憲歳: アドレノメデュリンと心保護作用. 循環器科, 59: 566-572, 2006.

**【著書】**

- 1) 永谷憲歳: BNP と肺高血圧症・肺血栓塞栓症. 新 BNP と日常臨床, 蔦本尚慶, 斎藤能彦編集, 南江堂: 139-152, 2006.
- 2) 宮原義典, 永谷憲歳: IGF-1 を用いた心筋再生療法. 細胞増殖因子と再生医療, 松本邦夫, 田畑泰彦編集, メディカルレビュー社: 369-373, 2006.

## 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、循環器疾患治療のためのデバイス開発、新規技術の設計、再生医療戦略の確立に関する研究を行っている。特に、材料学的手法を用いて、人工循環器材料表面の修飾技術や、細胞を一成分とした循環器系再生医療を支える工学技術の開発に注力している。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て新しい領域の開拓を目指し、具体的には以下のテーマの研究を行っている。

- 1) 移植幹細胞追跡システムの構築
- 2) 機能性幹細胞分離システムの開発
- 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) 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

### (2006年の主な研究成果)

- 細胞表面マーカー密度を閾値して、有用な幹細胞のみを単離するカラムの開発に成功した。
- MRI、および、PETを利用して、移植された幹細胞を in vivo で長期間追跡するシステムの開発に成功した。
- 細胞内でDNA分子を特異的にリリースする、非ウイルスキャリアーの開発に成功した。
- 脳内での神経活動に伴う局所温度変動を計測することで脳機能を可視化するため、赤外線カメラを用いた高感度の温度イメージングシステムを構築した。
- 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た。
- ナノアパタイト製造工程、および経皮端子付き中心静脈用カテーテルの製造工程の標準化を行った。
- アミノ酸化チタン経皮端子の製造と光を介さない非侵襲性抗菌システムの概念を構築した。
- ナノアパタイトコーティングステントの動物実験にて、急性期における内膜肥

厚の低減を認めた。

- 自己拡張型薬物放出性ステントを開発し、動物実験によって有効性を確かめた（第66回日本医学放射線学会 Platinum Medal 賞受賞）。
- 大動脈の応力-歪関係を表すのに適すると思われる双曲線関数を用いた歪エネルギー密度関数を考案した。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Furuzono T, Masuda M, Okada M, Yasuda S, Kadono H, Tanaka R, Miyatake K: Increase in cell adhesiveness on poly(ethylene terephthalate) fabric by sintered hydroxyapatite nanocrystal coating in the development of an artificial blood vessel. *ASAIO J*, 52: 315-320, 2006.
- 2) Hashimoto T, Mahara A, Kobori A, Murakami A, Yamaoka T: Various properties of polymeric carriers improved the transfection efficiency. *Nucleic Acids Symp Ser(Oxf)*, No.50: 333-334, 2006.
- 3) Hoshikawa A, Nakayama Y, Matsuda T, Oda H, Nakamura K, Mabuchi K: Encapsulation of chondrocytes in photopolymerizable styrenated gelatin for cartilage tissue engineering. *Tissue Eng*, 12: 2333-2341, 2006.
- 4) Inoguchi H, Kwon IK, Inoue E, Takamizawa K, Maehara Y, Matsuda T: Mechanical responses of a compliant electrospun poly(L-lactide-co-ε-caprolactone) small-diameter vascular graft. *Biomaterials*, 27: 1470-1478, 2006.
- 5) Kitagawa T, Yamaoka T, Iwase R, Murakami A: Three-dimensional cell seeding and growth in radial-flow perfusion bioreactor for in vitro tissue reconstruction. *Biotechnol Bioeng*, 93(5): 947-954, 2006.
- 6) Munaka T, Abe H, Kanai M, Sakamoto T, Nakanishi H, Yamaoka T, Shoji S, Murakami A: Real-Time monitoring of antibody secretion from hybridomas on a microchip by time-resolve luminescence anisotropy analysis. *Anal Biochem*, 353(1): 1-6, 2006.
- 7) Munaka T, Abe H, Kanai M, Sakamoto T, Nakanishi H, Yamaoka T, Shoji S, Murakami A: Monitoring cellular events in living mast cells stimulated with an extremely small amount of fluid on a microchip. *Jpn J Appl Phys*, 45(24): L634-L637, 2006.
- 8) Nakayama Y, Kameo T, Ohtaka A, Hirano Y: Enhancement of visible light-induced gelation of photocurable gelatin by addition of polymeric amine. *J Photochem Photobiol A Chem*, 177: 205-211, 2006.
- 9) Niimi H, Komai Y, Yamaguchi S, Seki J: Microembolic flow disturbances in the cerebral microvasculature with an arcadial network: A numerical simulation. *Clin Hemorheol Microcirc*, 34: 247-255, 2006.
- 10) Okada M, Furuzono T: Fabrication of high-dispersibility nanocrystals of calcined hydroxyapatite. *J Mater Sci*, 41: 6134-6137, 2006.
- 11) Ooi Y, Satomura Y, Seki J, Yanagida T, Seiyama A: Optical coherence tomography

reveals in vivo cortical plasticity of adult mice in response to peripheral neuropathic pain. *Neurosci Lett*, 397: 35-39, 2006.

12) Seki J, Satomura Y, Ooi Y, Yanagida T, Seiyama A: Velocity profiles in the rat cerebral microvessels measured by optical coherence tomography. *Clin Hemorheol Microcirc*, 34: 233-239, 2006.

13) Sase I, Takatsuki A, Seki J, Yanagida T, Seiyama A: Noncontact Backscatter-mode near-infrared time-resolved imaging system preliminary study for functional brain mapping. *J Biomed Opt*, 11(054006): 1-7, 2006.

14) Yazawa M, Mori T, Tuchiya K, Nakayama Y, Ogata H, Nakajima T: Influence of vascularized transplant bed on fat grafting. *Wound Rep Reg*, 14: 586-592, 2006.

#### 【総説】

1) Furuzono T: Development of nano-ceramic coating on a substrate through covalent linkage and its biological properties. *Advances in Science and Technology*, 49: 37-44, 2006.

2) Hirose M, Hamada K, Tanaka T, Kotobuki N, Ohgusi H, Yasuda S, Furuzono T: Nano-scaled hydroxyapatite/silk fibroin composites as mesenchymal cell culture scaffolds. *Key Eng Mater*, 309-311: 923-926, 2006.

#### 研究業績（和文）

##### 【原著】

1) 河原豊, 古川敬子, 山本岳志, 益田美和, 古菌勉: 柔軟な絹フィブロインフィルムの開発. *日本シルク学会誌*, 15: 3-6, 2006.

##### 【総説】

1) 岡田正弘, 古菌勉: 臨床工学技士のためのバイオマテリアル 第3回: バイオマテリアルに求められる生体適合性. *クリニカルエンジニアリング*, 17: 75-81, 2006.

2) 岡田正弘, 古菌勉: 臨床工学技士のためのバイオマテリアル 第4回: 高分子系バイオマテリアルの基礎から医療応用まで. *クリニカルエンジニアリング*, 17: 285-294, 2006.

3) 岡田正弘, 古菌勉: 臨床工学技士のためのバイオマテリアル 第5回: セラミックス系バイオマテリアルの基礎から医療応用まで. *クリニカルエンジニアリング*, 17: 517-523, 2006.

- 4) 岡田正弘, 古菌勉: 臨床工学技士のためのバイオマテリアル 第6回: 金属系バイオマテリアルの基礎から医療応用まで. クリニカルエンジニアリング, 17: 762-772, 2006.
- 5) 岡田正弘, 古菌勉: 臨床工学技士のためのバイオマテリアル 第7回: 再生医療におけるバイオマテリアルの位置付け. クリニカルエンジニアリング, 17: 981-990, 2006.
- 6) 岡田正弘, 古菌勉: 臨床工学技士のためのバイオマテリアル 第8回: 近未来に登場する先端バイオマテリアル. クリニカルエンジニアリング, 17: 1250-1263, 2006.
- 7) 林田恭子, 黄海瑛, 神田圭一, 夜久均, 岡本吉弘, 根本泰, 安藤譲二, 中山泰秀: 生体内組織形成技術(In Body Tissue Architecture Technology)による生体内で作る心臓弁(バイオバルブ)の開発. 人工臓器, 35: 177-179, 2006.
- 8) 古菌勉, 安田昌司, 木村剛, 京谷晋吾, 田中順三, 岸田晶夫: Nano-scaled hydroxyapatite/polymer composite IV. Fabrication and cell adhesion properties of a three-dimensional scaffold made of composite material with a silk fibroin substrate to develop a percutaneous device. 人工臓器, 35: 170-171, 2006.
- 9) 山岡哲二: 再生医療のための生体吸収性材料. 人工臓器, 35(1): 197-202, 2006.
- 10) 山岡哲二: 再生医療における工学技術. 生命化学研究レター, 22: 9-14, 2006.

#### 【著書】

- 1) 木村剛, 古菌勉, 岸田晶夫: 遺伝子導入におけるセラミック材料-リン酸カルシウムを中心に-. 遺伝子医学MOOK 5号 先端生物医学研究・医療のための遺伝子導入テクノロジー ウィルスを用いない遺伝子導入法の方法論の新たな展開, 原島秀吉, 田畑泰彦(編), メディカルドゥ: 75-78, 2006.
- 2) 橋本朋子, 山岡哲二: カチオン性ポリマー. 遺伝子医学MOOK 5号 先端生物医学研究・医療のための遺伝子導入テクノロジー ウィルスを用いない遺伝子導入の方法論の新たな展開, 原島秀吉, 田畑泰彦(編), メディカルドゥ: 37-44, 2006.
- 3) 古菌勉, 岡田正広共著: ヴィジュアルでわかるバイオマテリアル, 秀潤社: 2006.

## 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、○心血管撮影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。これらの技術は日常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はなく、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して研究を進めています。

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やトレーサの合成法と自動化システムの開発を行う一方、限りなく臨床に近い動物実験モデルを構築することで新規治療法の前臨床評価研究を実施しています。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、SPECTの定量化と標準化についても多施設の協力を得つつ実施しています。従来から吸収と散乱という二つの物理的要因によって SPECT の定量化は困難とされ

てきましたが、これを実現する本質的な画像再構成理論を整備し、異なる機器メーカーの各機種データに対応できる普遍的な画像再構成ソフトの開発に成功しました。現在頭蓋内バイパス術の適用を診断する標準検査法として利用され、今まではPETでのみ可能だった脳や心筋の血管反応性と動脈硬化進行との関係に関する調査研究に応用されるようになりました。全国の核医学臨床研究施設や機器メーカーの協力のもとに有効性評価を行っています。

一方、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。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、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、カン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・酸素代謝量測定法やMRI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実施しています。カテーテル監視下で自家血血栓を作成する手法においては、内頸動脈基枝部だけでなく、中大脳動脈の各分枝(M1, M2, M3など)の選択的かつ局所的な脳梗塞の作成を可能にし、薬効評価には本質的と考えられるようになりました。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

<sup>15</sup>O-標識水、<sup>15</sup>O-標識酸素ガス、<sup>15</sup>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。またSPECTを用いた定量評価法を応用し、心筋の組織血流量や負荷に対する反応性(血流予備能)の定量評価も可能にしました。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。インスリンラング下に行う<sup>18</sup>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。一方で、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、高い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に成功しました。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、今までは困難だった生理機能の定量評価を可能にしました。局所脳血流量や局所心筋血流量、血

管反応性などの機能のイメージング評価が可能になり、今後動脈硬化治療薬や心不全治療法の評価に応用が期待されています。

## (2006年の主な研究成果)

### 1) 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

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、脳梗塞急性期の病態把握研究が開始された。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臨床生理的意義の検証を行った。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。このことは、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) 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。すでに 50 を超える施設にて実施され、頭蓋内バイパス術の適用診断法として利用が開始された。

### 3) 虚血性疾患の分子イメージング評価法の開発

PET では O-15 以外にも C-11 や F-18 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、当該研究部でもドーパミン (D2, D1) 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開始された。一方 MRI を使って脳内の線維連絡の可視化だけでなく、部位間の連絡確率を定量的に評価することに成功した。脳の可塑性や回復過程の客観的評価への利用が期待されるようになった。

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 C-11 標識合成とラットイメージングにも成功し、PARP 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。担癌ラットにおいて腫瘍に一致する集積を確認し、抗癌剤の有効性評価の指標の可能性が示唆された一方、健常ラットの脳への集積およびクリアランスが認められ、脳血液関門を透過すること、したがって PARP が脳梗塞治療薬として期待できることも示された。

従来よりも約 1000 倍高い比放射能の F-18 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  $^{18}F$ -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 F-18 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  $^{18}F$  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  $^{18}F$ -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 F-18 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を定量的に評価できることを確認した。また、覚醒下ラットの心筋血流量および血管拡張時の血流量（すなわち血管反応性）が定量的に評価できることも確認された。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。

#### 4) 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、再生医療や新規治療薬の評価におけるプレ臨床評価に貢献した。当該事業で開発した迅速な PET 撮像法で得た組織酸素代謝量の解析により、梗塞の重症度が定量評価できるので、薬効評価の客観的指標としての位置づけが明らかになった。

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。

#### 5) 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1mm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クラスターコンピュータを導入し計算の高速化に成功した。

#### 6) 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。

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。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Aoi T, Zeniya T, Watabe H, Deloar HM, Matsuda T, Iida H: System design and development of a pinhole SPECT system for quantitative functional imaging of small animals. *Ann Nucl Med*, 20(3): 245-251, 2006.
- 2) Fujita M, Ichise M, Zoghbi SS, Liow JS, Ghose S, Vines DC, Sangare J, Lu JQ, Cropley VL, Iida H, Kim KM, Cohen RM, Bara-Jimenez W, Ravina B, Innis RB: Widespread decrease of nicotinic acetylcholine receptors in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 59: 174-177, 2006.
- 3) Kim KM, Watabe H, Hayashi T, Hayashida K, Katafuchi T, Enomoto N, Ogura T, Shidahara M, Takikawa S, Eberl S, Nakazawa M, Iida H: Quantitative mapping of basal and vasoreactive cerebral blood flow using split-dose (123)I-iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. *Neuroimage*, 33 (4): 1126-1135, 2006.
- 4) Ohnishi T, Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Iida H, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Ohmori M, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Arima K, Saitoh O, Kunugi H: The association between the Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyl transferase gene and morphological abnormalities of the brain in chronic schizophrenia. *Brain*, 129 (Pt 2): 399-410 ISSN 1460-2156, 2006.
- 5) Shimamura M, Sato N, Waguri S, Uchiyama Y, Hayashi T, Iida H, Nakamura T, Ogihara T, Kaneda Y, Morishita R: Gene transfer of hepatocyte growth factor gene improves learning and memory in the chronic stage of cerebral infarction. *Hypertension*, 47: 742-751, 2006.
- 6) Shidahara M, Inoue K, Maruyama M, Watabe H, Taki Y, Goto R, Okada K, Kinomura S, Osawa S, Onishi Y, Ito H, Arai H, Fukuda H: Predicting human performance by channelized Hotelling observer in discriminating between Alzheimer's dementia and controls using statistically processed brain perfusion SPECT. *Ann Nucl Med*, 20 (9): 605-613, 2006.
- 7) Sohlberg A, Watabe H, Zeniya T, Iida H: Comparison of multi-ray and point-spread function based resolution recovery methods in pinhole SPECT reconstruction. *Nucl Med Commun*, 27 (10): 823-827, 2006.
- 8) Temma T, Magata Y, Kuge Y, Shimonaka S, Sano K, Katada Y, Kawashima H, Mukai T, Watabe H, Iida H, Saji H: Estimation of oxygen metabolism in a rat model of permanent ischemia using positron emission tomography with injectable(15)O-O(2). *J Cereb Blood Flow Metab*, 26(12): 1577-1583, 2006.

- 9) Ugawa Y, Okabe S, Hayashi T, Ohnishi T, Nonaka Y: Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in monkeys. *Suppl Clin Neurophysiol*, 59: 173-181, 2006.
- 10) Watabe H, Matsumoto K, Senda M, Iida H: Performance of list mode data acquisition with ECAT EXACT HR and ECAT EXACT HR+ positron emission scanners. *Ann Nucl Med*, 20 (3): 189-194, 2006.
- 11) Yakushiji Y, Otsubo R, Hayashi T, Fukuchi K, Yamada N, Hasegawa Y, Minematsu K: Glucose utilization in the inferior cerebellar vermis and ocular myoclonus. *Neurology* 67 (1): 131-133, 2006.
- 12) Zeniya T, Watabe H, Aoi T, Kim KM, Teramoto N, Takeno T, Ohta Y, Hayashi T, Mashino H, Ota T, Yamamoto S, Iida H: Use of a compact pixellated gamma camera for small animal pinhole SPECT imaging. *Ann Nucl Med*, 20 (6): 409-416, 2006.

【総説】

- 1) Watabe H, Ikoma Y, Kimura Y, Naganawa M, Shidahara M: PET kinetic analysis-compartmental model. *Ann Nucl Med*, 20 (9): 583-588, 2006.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 飯田秀博, 寺本昇, 越野一博, 太田洋一郎, 渡部浩司, 久富信之, 林拓也, 猪股亨, 銭谷勉, 金敬王文, 佐藤博司, 朴日淑: 病態生理からみた心筋 viability. *臨床放射線*, 51(9): 1035-1041, 2006.
- 2) 林拓也: 拡散テンソルMRIによる大脳皮質・深部灰白質間の線維連絡解析. *神経内科*, 65(2): 161-168, 2006.

## 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

### (2006年の主な研究成果)

- 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の細胞シートを得た。
- 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、間葉系幹細胞の分化誘導を検討した。このメンブレン上に接着した間葉系幹細胞はz帯を示す筋原繊維として $\alpha$ -アクチニンを発現していることが確認された。
- ポリシロキサ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。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Suenaga M, Kaneko Y, Kadokawa J, Nishikawa T, Mori H, Tabata M: Amphiphilic Poly(*N*-propargylamide) with Galactose and Lauryloyl Groups: Synthesis and Properties. *Macromol Biosci.* 6: 1009-1018, 2006.

## 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、生体内の細胞、たんぱく、酵素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い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を含めて具現化すべく、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、 $^{0-17}$ 、 $^{Xe-127}$  など MRI 感度を持つ同位体標識薬剤による動態解析、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

### (2006年の主な研究成果)

- これまでに開発を行ってきたステレオ赤外線カメラによる PET 画像と MRI 画像を重ね合わせる技術の最適化を行った。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である。動物モデルにおける検証の結果、カメラと非検体の距離が2 m以上となるMRI の場合において、2mm 以上の誤差が生じることを確認した。これはMRI の分解能に比べて不十分であり、精度をあげる研究を継続している。カメラを磁場内に近づける方法としてシールドの工夫やより安価な非磁性筐体を使用したUSB カメラの使用の基礎検討を行った。また高速EPI 撮像によるMRI 機能画像は解剖画像と比べて空間歪が大きく、PET との重ね合わせにおいても問題であり、位相情報を使用した補正プログラムを開発した。視覚的に大幅な改善が観察された。また内視鏡型放射線検出器を開発し、ブタ食道部においてMRI との重ね合わせを検証し、 $\pm 4\text{mm}$  の再現性が得られた。

- 臨床用として開発された高磁場(3T)MRI 装置において、中動物(サル)の撮像を行うコイル、シーケンス、固定冶具類の開発に着手した。カニクイザルの頭から型を作成し、うつ伏せで顔を上げた体位において、8 Ch の受信専用フェーズドアレイコイルの設計を行った。EPI などの高速撮像法にも対応できるようにし、信号対雑音比が数倍のオーダーで向上することに配慮した。これまでに開発してきた小動物用のシステムと含めて、小動物から中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。
- 拡散テンソルイメージング法における解析法として、拡散エンコード軸を任意の方向に回転させるプログラムを開発した。これにより、イヌ心筋における短軸像の筋繊維方向の解析に成功した。内、中、外側の心筋走向がねじれ、内と外が互いに逆の角度を持つらせん状になっていること可視化した。これにより非破壊的に心筋トラクトグラフィが可能となった。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Goto T, Iwadate Y, Carlos E, Sato H, Watabe K, Motomura H, Maekawa A, Kanoi T, Saito K, Iida H, Tsukamoto T: Development of Endoscopic Radiation Probe for fusion imaging with MRI. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med., 14: 1362, 2006.
- 2) Sato H, Watabe H, Teramoto N, Koshino K, Yamamoto A, Enmi J, Goto T, Iwadate Y, Tsukamoto T, Iida H: Registration Technique of Endoscopic Scintillator on MRI Using Optical Position Sensor for Early Detection of Gastrointestinal Stromal Cancer. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med., 14: 3545, 2006.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 飯田秀博, 寺本昇, 越野一博, 太田洋一郎, 渡部浩司, 久富信之, 林拓也, 猪俣亨, 銭谷勉, 金敬王文, 佐藤博司, 朴日淑: 病態生理からみた心筋 viability. 臨床放射線, 51: 1035-1041, 2006.
- 2) 飯田秀博, 渡部浩司, 林拓也, 寺本昇, 三宅義徳, 大田洋一郎, 銭谷勉, 越野一博, 猪股亨, 圓見純一郎, 佐藤博司, 山本明秀, 朴日淑, Sohlberg Antti, 黒川麻紀, 樋掛正明, 合瀬恭幸, 山内美穂: PET/SPECT分子イメージング研究の展望. INNERVISION, 21 (12): 18-24, 2006.

## 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設置の省令室として2005年3月1日より活動を行っている。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分野と、人工臓器部との共同研究による研究活動分野に大別される。主任研究者を務める以下の4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研究（2005年4月～2007年3月）。
- 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(2002年4月～2006年3月)。
- 3) 文部科研基盤A2「緊急使用および長期使用が可能な抗凝固療法不要の次世代型PCPS装置の実用化開発」：容易かつ迅速に適用可能でしかも抗凝固療法が不要で長期間安全に使用できる次世代型PCPS装置を開発し、生命危機に陥った重症患者の治療成績の向上とその救命・社会復帰に貢献することを目指す実用化開発研究(2006年4月～2009年3月予定)。
- 4) 文部科研萌芽「埋込み型医用機器使用時の感染防御に有用な新規皮膚貫通部被覆デバイスの開発」：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4月～2007年3月)。

### (2006年の主な研究成果)

- 1) 厚生労働省・経済産業省合同の次世代医療機器評価ガイドライン策定事業の次世代人工心臓評価ガイドライン策定委員会について、厚生労働省作業部会の委員および経済産業省作業部会の委員として参画し、次世代人工心臓評価に関する具体的なガイドライン策定作業を進めた。とくに次世代人工心臓開発の重要な前提となる作業として、その適応対象となる不可逆性重症心不全の国内外における最新動向と次世代人工心臓開発の必要性について国内外の公文書その他の資料に基づく調査を行い、これを上記両作業部会の報告書に反映させた。また、研究成果の広い利用を目的として調査結果の学術誌への寄稿を行った。
- 2) 「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」に関して、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、キャリー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、補助循環と細胞移植の共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) 「緊急使用および長期使用が可能な抗凝固療法不要の次世代型 PCPS 装置の実用化開発」に関して、PCPS システムの基本構築について当施設臨床部門と意見交換を行いつつ装置全体のパッケージ化を進め、優れた移動性・携帯性を発揮し得る一時試作モデルを完成した。

4) 「埋込み型医用機器使用時の感染防御に有用な新規皮膚貫通部被覆デバイスの開発」に関して、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。この試作皮膚貫通デバイスを用いた慢性動物実験で、24 ヶ月間消毒なしで感染フリーの状態を維持することに成功した。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Lee HS, Tatsumi E, Homma A, Tsukiya T, Taenaka Y: Mechanism for cavitation of monoleaflet and bileaflet valves in an artificial heart. J Artif Organs 9: 154-160, 2006.

【総説】

- 1) Sawa Y, Horiuchi T, Kishida A, Masuzawa T, Mizuguchi K, Nishimura M, Okoshi T, Shinzato T, Tatsumi E, Tomizawa Y, Watanabe H. and Journal of Artificial Organs Editorial Committee. Journal of Artificial Organs 2005: the year in review. J Artif Organs, 9: 1-7, 2006.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 太田圭, 水野敏秀, 巽英介, 片桐伸将, 神作麗, 石塚隆伸, 緒方嘉貴, 角田幸秀, 李桓成, 赤川英毅, 築谷朋典, 本間章彦, 妙中義之: PCPS と人工酸素運搬体併用による新規心肺蘇生法の実験的検討. 膜型肺, 29: 17-19, 2006.
- 2) 片桐伸将, 舟久保昭夫, 築谷朋典, 巽英介, 妙中義之, 本間章彦, 福井康裕: 人工肺内血中酸素・炭酸ガス濃度分布に対してガス層濃度変化が及ぼす効果に関する数値流体解析を用いた検討. 膜型肺, 29: 24-29, 2006.
- 3) 李桓成, 本間章彦, 築谷朋典, 上村匡敬, 巽英介, 妙中義之, 武輪能明, 高野久輝, 北村惣一郎: Observation of cavitation bubbles in monoleaflet mechanical heart valves. 人工臓器, 35: 174-175, 2006.

【総説】

- 1) 水野敏秀, 西中知博, 片桐伸将, 佐藤正喜, 田中秀典, 柏原進, 酒井一成, 松田智昌, 築谷朋典, 本間章彦, 巽英介, 妙中義之: ナノサーフェステクノロジーによる新規生体適合性表面処理 Toyobo-NCVC コーティングの開発と補助人工心臓および膜型人工肺への応用. 分子心血管病, 7: 375-381, 2006.

## 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
A)	
Acad Radiol	Academic radiology
Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun	Acta crystallographica. Section F, Structural biology and crystallization communications
Acta Neurol Scand	Acta neurologica Scandinavica
Acta Physiol (Oxf)	Acta physiologica (Oxford, England)
Advances in Science and Technology	Advances in Science and Technology
AJNR Am J Neuroradiol	AJNR. American journal of neuroradiology
Aliment Pharmacol Ther	Alimentary pharmacology & therapeutics
Am J Cardiol	The American journal of cardiology
Am J Hypertens	American journal of hypertension : journal of the American Society of Hypertension
Am J Physiol Cell Physiol	American journal of physiology. Cell physiology
Am J Physiol Heart Circ Physiol	American journal of physiology. Heart and circulatory physiology
Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol	American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology
Am J Transplant	American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons
Anaesthesia	Anaesthesia
Anal Biochem	Analytical biochemistry
Anesth Analg	Anesthesia and analgesia
Ann Hum Genet	Annals of human genetics
Ann N Y Acad Sci	Annals of the New York Academy of Sciences
Ann Neurol	Annals of neurology
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
Arch Intern Med	Archives of internal medicine

掲載雑誌略名一覧表

略名	雑誌名
Arterioscler Thromb Vasc Biol	Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology
Artif Organs	Artificial organs
ASAIO J	ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)
Asian Cardiovasc Thorac Ann	Asian cardiovascular & thoracic annals
Asian J Androl	Asian journal of andrology
Atherosclerosis	Atherosclerosis
B)	
Basic Res Cardiol	Basic research in cardiology
Biochem Biophys Res Commun	Biochemical and biophysical research communications
Biochem J	The Biochemical journal
Biochemistry	Biochemistry
Biol	O Biologico
Biomaterials	Biomaterials
Bioorg Med Chem	Bioorganic & medicinal chemistry
Biotechnol Bioeng	Biotechnology and bioengineering
Blood	Blood
Brain	Brain : a journal of neurology
C)	
Cancer Res	Cancer research
Cardiol Young	Cardiology in the young
Cardiology	Cardiology
Cardiovasc Drugs Ther	Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy
Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets	Cardiovascular & hematological disorders drug targets
Cardiovasc Res	Cardiovascular research
Cardiovasc Revasc Med	Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions

掲載雑誌略名一覧表

略名	雑誌名
Cell Metab	Cell metabolism
Cell Signal	Cellular signalling
Cerebrovasc Dis	Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)
Childs Nerv Syst	Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery
Circ J	Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society
Circ Res	Circulation research
Circulation	Circulation
Clin Hemorheol Microcirc	Clinical hemorheology and microcirculation
Clin Nephrol	Clinical nephrology
Clin Sci (Lond)	Clinical science (London, England : 1979)
Clin.Nephrol	Clinical nephrology
D)	
Dev Biol	Developmental biology
Diabetes Res Clin Pract	Diabetes research and clinical practice
Diabetes	Diabetes
Diabetologia	Diabetologia
Domest Anim Endocrinol	Domestic animal endocrinology
Drug Metab Pharmacokinet	Drug metabolism and pharmacokinetics
Drugs	Drugs
E)	
Echocardiography	Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)
EMBO J	The EMBO journal
Endocr J	Endocrine journal
Endocrinology	Endocrinology
Environ Health Prev Med	Environmental health and preventive medicine

掲載雑誌略名一覧表

略名	雑誌名
Epilepsy Res	Epilepsy research
Epilepsy Behav	Epilepsy & behavior : E&B
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 : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery
Eur J Vasc Endovasc Surg	European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery
Eur Neurol	European neurology
Europace	Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology
Exp Brain Res	Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation cérébrale
Exp Cell Res	Experimental cell research
Exp Physiol	Experimental physiology
F)	
Fetal Diagn Ther	Fetal diagnosis and therapy
G)	
Gen Comp Endocrinol	General and comparative endocrinology
Gene	Gene
H)	
Heart Rhythm	Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society
Heart Vessels	Heart and vessels
Heart	Heart (British Cardiac Society)
Hum Mutat	Human mutation
Hypertens Res	Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension
Hypertension	Hypertension
I)	

掲載雑誌略名一覧表

略名	雑誌名
Int J Artif Organs	The International journal of artificial organs
Int J Cardiol	International journal of cardiology
Int J Cardiovasc Imaging	The international journal of cardiovascular imaging
Int J Hematol	International journal of hematology
Int J Oncol	International journal of oncology
Intern Med	Internal medicine (Tokyo, Japan)
Intervent Neuroradiol	Interventional Neuroradiology
J)	
J Am Chem Soc	Journal of the American Chemical Society
J Am Coll Cardiol	Journal of the American College of Cardiology
J Am Soc Nephrol	Journal of the American Society of Nephrology : JASN
J Am Soc of Echocardiogr	Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography
J Anesth	Journal of anesthesia
J Appl Physiol	Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)
J Arrhythmia	Journal of arrhythmia
J Artif Organs	Journal of artificial organs : the official journal of the Japanese Society for Artificial Organs
J Biochem Mol Biol	Journal of biochemistry and molecular biology
J Biol Chem	The Journal of biological chemistry
J Biomed Opt	Journal of biomedical optics
J Cardiac Fail	Journal of cardiac failure
J Cardiovasc Electrophysiol	Journal of cardiovascular electrophysiology
J Cardiovasc Pharmacol	Journal of cardiovascular pharmacology
J Cell Biol	The Journal of cell biology
J Cereb Blood Flow Metab	Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism
J Clin Biochem Nutr	Journal of clinical biochemistry and nutrition

掲載雑誌略名一覧表

略名	雑誌名
J Clin Pharm Ther	Journal of clinical pharmacy and therapeutics
J Echocardiogr	Journal of echocardiography
J Endocrinol	The Journal of endocrinology
J Hypertens	Journal of hypertension
J Immunoassay Immunochem	Journal of immunoassay & immunochemistry
J Lipid Res	Journal of lipid research
J Mater Sci	Journal of materials science
J Mol Cell Cardiol	Journal of molecular and cellular cardiology
J Neurochem	Journal of neurochemistry
J Neurosci Methods	Journal of neuroscience methods
J Neurosurg	Journal of neurosurgery
J Occup Health	Journal of occupational health
J Orthop Res	Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society
J Pharmacol Sci	Journal of pharmacological sciences
J Pharmacol Toxicol Methods	Journal of pharmacological and toxicological methods
J Photochem Photobiol A Chem	Journal of photochemistry and photobiology. A, Chemistry
J Physiol Sci	The journal of physiological sciences : JPS
J Surg Res	The Journal of surgical research
J Thorac Cardiovasc Surg	The Journal of thoracic and cardiovascular surgery
J Thromb Haemost	Journal of thrombosis and haemostasis : JTH
J Toxicol Sci	The Journal of toxicological sciences
J Ultrasound Med	Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine
J Vasc Res	Journal of vascular research
J Vasc Surg	Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter

掲載雑誌略名一覧表

略名	雑誌名
JMAJ	Japan Medical Association Journal
Jpn J Appl Phys	Japanese journal of applied physics
K)	
Key Eng Mater	Key engineering materials
Kidney Blood Press Res	Kidney & blood pressure research
L)	
Life Sci	Life sciences
Lipids	Lipids
M)	
Macromol Biosci	Macromolecular bioscience
Metabolism	Metabolism: clinical and experimental
Mol Biol Cell	Molecular biology of the cell
Mol Cell Biochem	Molecular and cellular biochemistry
Mol Cell Biol	Molecular and cellular biology
Mutat Res	Mutation research
N)	
N Engl J Med	The New England journal of medicine
Nat Clin Pract Endocrinol Metab	Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism
Nat Med	Nature medicine
Nephrol Dial Transplant	Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association
Neurochem Int	Neurochemistry international
Neuroimage	NeuroImage
Neurol Res	Neurological research
Neurology	Neurology
Neuroradiology	Neuroradiology

掲載雑誌略名一覧表

略名	雑誌名
Neurosci Lett	Neuroscience letters
Neurosurgery	Neurosurgery
NMR Biomed	NMR in biomedicine
Nucl Med Biol	Nuclear medicine and biology
Nucl Med Commun	Nuclear medicine communications
Nucleic Acids Symp Ser(Oxf)	Nucleic acids symposium series
O)	
Oncogene	Oncogene
P)	
Pacing Clin Electrophysiol	Pacing and clinical electrophysiology : PACE
Pediatr Cardiol	Pediatric cardiology
Pediatr Res	Pediatric research
Peptides	Peptides
Pharmacogenet Genomics	Pharmacogenetics and genomics
Pharmacogenomics J	The pharmacogenomics journal
Physiol Behav	Physiology & behavior
Proc Natl Acad Sci USA	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America
Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.	Proceedings of International Society of Magnetic Resonance in Medicine
R)	
Rad Phys Chem	Radiation Physics and Chemistry.
Radiat Med	Radiation medicine
Reprod Biol Endocrinol	Reproductive biology and endocrinology : RB&E
Respir Physiol Neurobiol	Respiratory physiology & neurobiology
Respirology	Respirology (Carlton, Vic.)
RNA	RNA (New York, N.Y.)

掲載雑誌略名一覧表

略名	雑誌名
S)	
Seizure	Seizure : the journal of the British Epilepsy Association
Soc Neurosci	Social neuroscience
SPIE	Proceedings of SPIE
Stroke	Stroke; a journal of cerebral circulation
Suppl Clin Neurophysiol	Supplements to Clinical neurophysiology
Surgery	Surgery
T)	
Tex Heart Inst J	Texas Heart Institute journal
Thromb Haemost	Thrombosis and haemostasis
Tissue Eng	Tissue engineering
Tob Control	Tobacco control
Tokai J Exp Clin Med	The Tokai journal of experimental and clinical medicine
W)	
Wound Rep Reg	Wound Repair and Regeneration

## 知的財産権（特許）申請状況一覧表

※特許出願中の発明で2006年1月1日から12月31日に公開可能となったものを出願年月日順に掲載

発明の名称	発明を行った代表者名 (所属部名) ※センター職員のみ掲載	出願年月日	出願番号
1 手書き電子情報記録システム	中沢 一雄 (研究機器管理室)	2004年7月13日	特願2004-206524
2 創傷治癒促進材	中山 泰秀 (生体工学部)	2004年8月5日	特願2004-229562
3 カーテルシース	中山 泰秀 (生体工学部)	2004年8月19日	特願2004-239698
4 dCCBへの感受性の遺伝子診断に用いられる核酸分子	神出 計 (高血圧腎臓部門)	2004年9月1日	特願2004-254754
5 遺伝子多型と生活習慣との組み合わせを利用した動脈硬化症のリスク診断	小久保 喜弘 (予防検診部)	2004年9月2日	特願2004-255405
6 遺伝子多型と生活習慣との組み合わせを利用した高血圧症のリスク診断法	小久保 喜弘 (予防検診部)	2004年9月2日	特願2004-255361
7 残留物回収装置	山岸 正和 (心臓血管内科)	2004年9月7日	特願2004-259488
8 心筋梗塞モデルの作成方法およびキット	飯田 秀博 (放射線医学部)	2004年9月13日	特願2004-265677
9 動脈塞栓動物モデルの作成方法	飯田 秀博 (放射線医学部)	2004年9月13日	特願2004-265671
10 セラミック粒子群およびその製造方法、並びにその利用	古菌 勉 (生体工学部)	2004年9月14日	特願2004-267404
11 官能基導入無機化合物およびその製造方法、複合体およびその製造方法、医療用材料	古菌 勉 (生体工学部)	2004年9月21日	特願2004-274148
12 交流高電位を用いた生体内神経栄養因子産生方法及び生体内神経栄養因子産生装置	柳本 広二 (病因部)	2004年9月28日	特願2004-282082
13 高血圧症のリスク評価方法	小久保 喜弘 (予防検診部)	2004年10月6日	特願2004-294318
14 高血圧症のリスク評価方法	小久保 喜弘 (予防検診部)	2004年10月6日	特願2004-294319
15 貼付剤型強心薬	駒村 和雄 (循環動態機能部)	2004年10月13日	特願2004-298853
16 動脈硬化抑制剤	柳本 広二 (病因部)	2004年10月14日	特願2004-299921
17 PET撮像による画像定量化装置及び方法	飯田 秀博 (放射線医学部)	2004年10月21日	特願2004-307455
18 虚血性脳障害抑制剤	柳本 広二 (病因部)	2004年11月2日	特願2004-319719
19 ハイブリッド複合体およびその製造方法、並びにそれを用いた医療用材料	古菌 勉 (生体工学部)	2004年11月4日	特願2004-321101
20 スtentデリバリシステム	中山 泰秀 (生体工学部)	2004年11月5日	特願2004-322505
21 心不全の治療・予防薬	北風 政史 (心臓血管内科)	2004年11月8日	特願2004-323428
22 医薬組成物及び該組成物による遺伝子治療方法	中山 泰秀 (生体工学部)	2004年11月9日	特願2004-325236
23 スtentデリバリシステム	中山 泰秀 (生体工学部)	2004年11月10日	特願2004-326376
24 スtentデリバリシステム	中山 泰秀 (生体工学部)	2004年11月12日	特願2004-329332
25 スtent及びその製造方法	中山 泰秀 (生体工学部)	2004年11月17日	特願2004-333441
26 人工血管	中山 泰秀 (生体工学部)	2004年11月19日	特願2004-335754

## 知的財産権（特許）申請状況一覧表

※特許出願中の発明で2006年1月1日から12月31日に公開可能となったものを出願年月日順に掲載

発明の名称	発明を行った代表者名 (所属部名) ※センター職員のみ掲載	出願年月日	出願番号
27 高トリグリセリド血症の成因となる2種類のホリパクリン遺伝子変異及びそれを利用した高トリグリセリド血症を診断するためのLPL変異検出キット	高木 敦子 (薬理部)	2004年12月14日	特願2004-360876
28 多重導管、多重導管駆動装置、及び多重導管駆動システム	千葉 喜英 (周産期)	2004年12月21日	特願2004-366481
29 新規ホリパクリンおよびその用途	寒川 賢治 (生化学部)	2004年12月24日	特願2004-374029
30 人工赤血球及びその製造方法	中山 泰秀 (生体工学部)	2004年12月28日	特願2004-379634
31 神経幹細胞の調製法	田口 明彦 (循環動態機能部)	2005年2月10日	特願2005-035032
32 GPR91遺伝子およびGPR99遺伝子の多型を利用した高血圧症、高脂血症および動脈硬化症のリスクを予測する方法	小久保 喜弘 (予防検診部)	2005年2月14日	特願2005-036011
33 脳血管疾患に対するアドレノメジュリンと間葉系幹細胞の併用療法	宮武 邦夫 (副院長)	2005年2月14日	特願2005-036419
34 ゲル粒子及びその製造方法	中山 泰秀 (生体工学部)	2005年2月14日	特願2005-035822
35 心筋組織の障害を抑制するための医薬組成物	北風 政史 (心臓血管内科)	2005年2月17日	特願2005-040930
36 ヒト有機カチオントランスポーターhOCT2/SLC22A2遺伝子の多型を検出するプライマーセット及びプローブ、並びに該トランスポーターの輸送活性検査薬及びその検査方法	駒村 和雄 (循環動態機能部)	2005年2月18日	特願2005-042669
37 結合組織シート（バイオシート）の形成基材およびバイオシートの製造方法	中山 泰秀 (生体工学部)	2005年3月1日	特願2005-055562
38 アドレノメジュリンを用いて障害組織を再生または修復する方法	永谷 憲歳 (再生医療部)	2005年3月7日	特願2005-062951
39 細胞分化誘導法	中山 泰秀 (生体工学部)	2005年3月10日	特願2005-066683
40 スtent	中山 泰秀 (生体工学部)	2005年3月18日	特願2005-079669
41 スtent	中山 泰秀 (生体工学部)	2005年3月22日	特願2005-081282
42 スキャフォールドシート及びその製造方法	中山 泰秀 (生体工学部)	2005年3月31日	特願2005-159380
43 ベクター	中山 泰秀 (生体工学部)	2005年4月8日	特願2005-505463
44 除細動装置	中沢 一雄 (研究機器管理室)	2005年4月12日	特願2005-115152
45 細動防止装置	中沢 一雄 (研究機器管理室)	2005年4月12日	特願2005-115153
46 脂肪由来前駆細胞およびその利用	永谷 憲歳 (再生医療部)	2005年4月14日	特願2005-117588
47 補助人工心臓システム	駒村 和雄 (循環動態機能部)	2005年4月18日	特願2005-120104
48 ゲル粒子及びその製造方法	中山 泰秀 (生体工学部)	2005年4月28日	特願2005-131882
49 ゲル粒子及びその製造方法	中山 泰秀 (生体工学部)	2005年4月28日	特願2005-131883
50 磁性ゲル粒子及びその製造方法とこの磁性ゲル粒子を用いるドラッグデリバ	中山 泰秀 (生体工学部)	2005年4月28日	特願2005-131881
51 心筋血流量の定量法、血流量定量プログラム及び血流量定量プログラム	飯田 秀博 (放射線医学部)	2005年5月2日	特願2005-134576

## 知的財産権（特許）申請状況一覧表

※特許出願中の発明で2006年1月1日から12月31日に公開可能となったものを出願年月日順に掲載

発明の名称	発明を行った代表者名 (所属部名) ※センター職員のみ掲載	出願年月日	出願番号
52 人工ポンプ 駆動装置	本間 章彦 (人工臓器部)	2005年5月6日	特願2005-129124
53 結合組織体形成基材およびそれを用いた結合組織体の製造方法	中山 泰秀 (生体工学部)	2005年5月13日	特願2005-141044
54 抗がん剤徐放シート及びその製造方法	中山 泰秀 (生体工学部)	2005年5月31日	特願2005-159377
55 開存性向上シート及びその製造方法	中山 泰秀 (生体工学部)	2005年5月31日	特願2005-159381
56 術後癒着防止シート及びその製造方法	中山 泰秀 (生体工学部)	2005年5月31日	特願2005-159382
57 術後癒着防止剤	中山 泰秀 (生体工学部)	2005年5月31日	特願2005-159383
58 ポケット感染予防シート及びその製造方法	中山 泰秀 (生体工学部)	2005年5月31日	特願2005-159378
59 スtent及びその製造方法	中山 泰秀 (生体工学部)	2005年5月31日	特願2005-159379
60 生体組織マトリックスへの細胞播種方法	藤里 俊哉 (再生医療部)	2005年6月21日	特願2005-180344
61 慢性心不全治療および/または予防薬	北風 政史 (心臓血管内科)	2005年6月29日	特願2005-189970

## 知的財産権（特許）登録状況一覧表

※2006年1月1日から12月31日に特許登録された発明

	発明の名称	発明を行った代表者名 (所属部名)	登録年月日	登録番号
1	ハイドロキシアパタイト複合体およびその製造方法、ならびに、それを用いた医療材料	古菌勉 (生体工学部)	2006年8月4日	特許第3836444号