

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)	8
(CCU、緊急病棟、心臓血管内科E：虚血性心疾患・血管)	20
(心臓血管内科D：虚血性心疾患)	24
(心臓リハビリテーション)	28
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)	31
(脳血管内科B、SCU)	38
内科高血圧腎臓部門	43
内科動脈硬化・代謝部門	49
外科心臓血管部門	54
外科脳血管部門	63
臓器移植部門	67
麻 酔 科	70
臨床工学技士	73
小 児 科	76
周産期治療部	80
放射線診療部	83
予防検診部	91
検 査 部 門	99
病 理 部 門	106
薬 剤 部	111
看 護 部	113
臨床研究開発部（臨床研究センター）	115

研究所

病 因 部	118
生 化 学 部	124
心臓生理部	132
脈管生理部	138
循環分子生理部	142
疫 学 部	144
薬 理 部	146
循環器形態部	149
バイオサイエンス部	152
共通実験室	156
実験動物管理室	157
研究機器管理室	158

(先進医工学センター)

循環動態機能部	161
人工臓器部	168
再生医療部	172
生体工学部	176
放射線医学部	181
先進治療機器開発室	186
先進診断機器開発室	188
研究評価室	191

業績年報掲載基準	195
掲載雑誌略名一覧表	196
知的財産権（特許）申請状況一覧表	208
知的財産権（特許）登録状況一覧表	211

序

国立循環器病センター業績年報第 28 号をお届けいたします。この業績集は、2007 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 TL0 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。

2009 年 1 月

国立循環器病センター総長

橋本 信夫

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。特に心房細動のアブレーションは種々の施設で行われるようになり、当センターにおいても、昨年 10 月から急速にその施行数を増加させている。また QT 延長症候群、Brugada 症候群の他に QT 短縮症候群、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍など、種々の心筋イオンチャネル病が発見され、病態や遺伝子情報に関する新しい知見が蓄積されている。心不全に対しては、両室ペースメーカを用いた心室再同期療法 (CRT) が必須の治療法となりつつあり、ペースメーカ機能のみを有する CRT-P、除細動機能と両室ペースメーカ機能を有する 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。昨年からはこれら植込み機器の手術および患者管理のほとんどを当グループが担当するようになっており、数多くの不整脈、心不全症例を集積して、この方面の研究に対して指導的役割を果たしている。今後は薬物・非薬物療法を駆使して、あらゆる方面から難治性心不全・不整脈の治療・管理に取り組む予定である。

(2007 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 197 例に施行し、ペースメーカを徐脈の 242 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 114 例に ICD を、低心機能の 28 例に CRT-P、CT-D を植込んだ。
- 国際共同研究において、QT 延長症候群の中で最も多く認められる LQT1 の変異の部位、コードタイプ、機能別の予後を解明した (Circulation 115:2481)
- 国際共同研究において、これまで予後が悪いとされていた LQT1 の KCNQ1-A341V 変異例の人種、変異部位別の予後を解明した (Circulation 116:2366)
- Brugada 症候群が男性に多い原因を性ホルモン、BMI、体脂肪率から解明した (J Cardiovasc Electrophysiol 18:415)

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Antzelevitch C, Sicouri S, Di Diego JM, Burashnikov A, Viskin S, Shimizu W, Yan GX, Kowey P, Zhang L: Does T(peak)-T(end) provide an index of transmural dispersion of repolarization?. *Heart Rhythm*, 4: 1114-1116, 2007.
- 2) Crotti L, Spazzolini C, Schwartz PJ, Shimizu W, Denjoy I, Schulze-Bahr E, Zaklyazminskaya EV, Swan H, Ackerman MJ, Moss AJ, Wilde A A.M, Horie M, Brink PA, Insolia R, De Ferrari GM, Gabriele C: The Common Long-QT Syndrome Mutation KCNQ1/A341V Causes Unusually Severe Clinical Manifestations in Patients With Different Ethnic backgrounds Toward a Mutation-Specific Risk Stratification. *Circulation*, 116: 2366-2375, 2007.
- 3) Chun KR, Satomi K, Kuck KH, Ouyang F, Antz M: Left Ventricular Outflow Tract Tachycardia including Ventricular Tachycardia from the Aortic Cusps and Epicardial Ventricular Tachycardia. *Herz*, 32: 226-232, 2007.
- 4) Chun KR, Bansch D, Ernst S, Ujeyl A, Huang H, Chu H, Satomi K, Schmidt B, Antz M, Kuck KH, Ouyang F: Pulmonary Vein Conduction Is the Major Finding in Patients with Atrial Tachyarrhythmias after Intraoperative Maze Ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 18: 358-363, 2007.
- 5) Haruna Y, Kobori A, Makiyama T, Yoshida H, Doi T, Tsuji K, Ono S, Nishio Y, Shimizu W, Inoue T, Murakami T, Tsuboi N, Yamanouchi H, Ushinohama H, Nakamura Y, Yoshinaga M, Horigome H, Aizawa Y, Kita T, Horie M: Genotype-phenotype correlations of KCNJ2 mutations in Japanese patients with Andersen-Tawil syndrome. *Hum Mutat*, 28(2): 208, 2007.
- 6) Kurita T: Primary Prevention of Sudden Cardiac Death in Patients with Ischemic Heart Disease -Possible Role of the Shock Device in the Asia-. *J Arrhythmia*, 23: 264-268, 2007.
- 7) Kandori A, Shimizu W, Yamada S, Kamakura S, Yamaguchi I: To the editor. *Pacing Clin Electrophysiol*, 30: 827-828, 2007.
- 8) Miyamoto K, Yokokawa M, Tanaka K, Nagai T, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Shimizu W: Diagnostic and prognostic value of type 1 Brugada electrocardiogram at higher (third or second) V1 to V2 recording in men with Brugada syndrome. *Am J Cardiol*, 99: 53-57, 2007.

- 9) Moss A J, Shimizu W, Wilde AA.M, Towbin JA, Zareba W, Robinson JL, Qi M, Vincent GM, Ackerman MJ, Kaufman ES, Hofman N; Seth R, Kamakura S, Miyamoto Y, Goldenberg I, Andrews ML, McNitt Scott: Clinical Aspects of Type-1 Long-QT Syndrome by Location, Coding Type, and Biophysical Function of Mutations Involving the KCNQ1 Gene. *Circulation*, 115: 2481-2489, 2007.
- 10) Ohgo T, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Ohe T, Shimizu W: Acute and chronic management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation. *Heart Rhythm*, 4: 695-700, 2007.
- 11) Otomo K, Suyama K, Okamura H, Noda T, Satomi K, Shimizu W, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Implications of 2:1 atrioventricular block during typical atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *J Interv Card Electrophysiol*, 19: 109-119, 2007.
- 12) Otomo K, Suyama K, Okamura H, Noda T, Satomi K, Shimizu W, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Participation of concealed atriohisian tract in the reentrant circuit of the slow-fast type of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Heart Rhythm*, 4: 703-710, 2007.
- 13) Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, Satomi K, Kurita T, Noda T, Nagaya N, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Inamoto N, Akahoshi M, Tomoike H: Sex Hormone and Gender Difference -Role of Testosterone on Male Predominance in Brugada Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 18: 415-421, 2007.
- 14) Shimizu W, Aiba T, Kamakura S: Mechanism and New Findings in Brugada Syndrome. *Circ J*, 71(supplement): A-32-A-39, 2007.
- 15) Shimizu W: Acquired Form of Brugada Syndrome. *Electrical Diseases of the Heart*: 719-728, 2007.
- 16) Shimizu W, Ackerman M J : Provocative Testing in Inherited Arrhythmias. *Electrical Diseases of the Heart*: 424-433, 2007.
- 17) Saito Y, Katori N, Soyama A, Nakajima Y, Yoshitani T, Kim S, Fukushima-Uesaka H, Kurose K, Kaniwa N, Ozawa S, Kamatani N, komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Sugai K, Minami N, Kimura H, Goto Y, Minami H, Yoshida T, Kunitoh H, Ohe Y, Yamamoto N, Tamura T, Saijo N, Sawada J: CYP2C8 haplotype structures and their influence on pharmacokinetics of paclitaxel in a Japanese population. *Pharmacogenet Genomics*. 17: 461-471, 2007.

- 18) Shimizu W: Editorial Commentary. Proarrhythmic effect of altered ventricular activation sequence in patients with permanent pacemaker. *Heart Rhythm*, 4: 1487-1488, 2007.
- 19) Satomi K, Ouyang F, Kuck KH: How to determine and assess endpoints for left atrial ablation. *Heart Rhythm*, 4: 374-380, 2007.
- 20) Satomi K, Chun KR, Bansch D, Ouyang F: Catheter ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia after repair of incomplete endocardial cushion defect. *Heart Rhythm*, 5: 351-354, 2007.
- 21) Takikawa M, Noda T, Kurita T, Okamura H, Suyama K, Shimizu W, Aihara N, Nakajima H, Kobayashi J, Kamakura S: Extremely Late Pacemaker Infective Endocarditis due to *Stenotrophomonas maltophilia*. *Cardiology*, 110: 226-229, 2008. Epub Dec 12, 2007.
- 22) Tilz RR, Fedele L, Satomi K, Kuck KH, Antz M: Idiopathic Ventricular Fibrillation. *Herz*, 32: 233-239, 2007.
- 23) Yokokawa M, Noda T, Okamura H, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Shimizu W: Comparison of Long-Term Follow-Up of Electrocardiographic Features in Brugada Syndrome Between the SCN5A-Positive Proband and the SCN5A-Negative Proband. *Am J Cardiol*, 100: 649-655, 2007.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 鎌倉史郎：心電図マイルストーン. *心電図*. 27: 184, 2007.
- 2) 鎌倉史郎, 大江透, 相澤義房, 新博次, 奥村謙, 笠貫宏, 櫻田春水, 矢野捷介, 吉永正夫, 青沼和隆, 池田隆徳, 草野研吾, 清水渉, 杉董, 住友直方, 永瀬聡, 西崎光弘, 藤木明, 蒔田直昌, 小川聡, 児玉逸雄, 田中茂夫, 中田八洲郎, 平岡昌和: QT延長症候群（先天性・二次性）と Brugada 症候群の治療に関するガイドライン. *Circulation Journal*, 71(supplIV): 1205-1253, 2007.
- 3) 栗田隆志, 安田正之, 中里祐二, 高橋直之, 山下武志, 安田聡, 清水渉, 鎌倉史郎: 催不整脈作用とその他の副作用について. *心電図*, 27: 61-73, 2007.
- 4) 永井啓行, 須山和弘, 佐藤由里子, 北村聡子, 田中耕史, 横川美樹, 野田崇, 里見和浩, 清水渉, 栗田隆志, 相原直彦, 鎌倉史郎: Verapamil 感受性特発性心室頻拍における Pilsicainide の催不整脈作用. *臨床心臓電気整理*, 30:

217-229, 2007.

- 5) 中沢一雄, 原口亮, 内藤博昭, 東将浩, 清水渉, 芦原貴司, 難波経豊, 八尾武憲, 藤堂貴弘, 池田隆徳: スーパーコンピューター上の仮想心臓モデルによる心室細動発生機構の検討. 心電図, 27: 129-139, 2007.

【総説】

- 1) 相原直彦: 日本人のブルガダ症候群の予後. Medical Technology, 35:11-12, 2007.
- 2) 相原直彦: 日本における登録研究結果. Heart View, 11: 183-191, 2007.
- 3) 相原直彦: 不整脈. 薬局, 58: 545-556, 2007.
- 4) 岡村英夫, 清水渉: 頻脈および徐脈依存型発作性房室ブロック. 別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズNo.4 循環器症候群 (第2版) I, 509-512, 2007.
- 5) 岡村英夫, 鎌倉史郎: CRTにおけるICDの必要性. Heart View, 11: 638-642, 2007.
- 6) 鎌倉史郎: Brugada 症候群. 心臓, 39: 3, 2007.
- 7) 鎌倉史郎: Brugada 症候群の予後と治療. 心臓, 39: 16-20, 2007.
- 8) 鎌倉史郎: Brugada 症候群—解明された病態に基づいた診断と治療—. Heart View, 11: 102-103, 2007.
- 9) 栗田隆志: 植込み型除細動器 (ICD). 呼吸と循環. 55: 33-40, 2007.
- 10) 栗田隆志: 急性冠症候群において遭遇する不整脈の理解. Heart View, 11: 974-979, 2007.
- 11) 栗田隆志: ペースメーカー・ICD植込み術後の合併症と注意点のおさえどころ 22~28. ハートナーシング, 20: 893-900, 2007.
- 12) 栗田隆志: アミオダロンによる突然死の予防は可能か. 循環制御, 28: 103-107, 2007.
- 13) 栗田隆志, 里見和浩, 北村聡子, 岡村英夫, 野田崇, 須山和弘, 清水渉, 相原直彦, 鎌倉史郎, 庭屋和夫: デバイスによる新しい不整脈治療 ICDとCRT-Dの現状と問題点. 心臓, 39(supple4): 173-182, 2007.

- 14) 栗田隆志：抗不整脈薬～心房細動に対する薬物治療の新しい展開～. 医薬ジャーナル, 43: 435-440, 2007.
- 15) 栗田隆志：心電図の不思議. 心電図, 27: 273-274, 2007.
- 16) 里見和浩, Ouyang F, Kuck KH, 清水渉：致死性不整脈の発生機序とカテーテルアブレーション療法. The Circulation Frontier, 11: 28-38, 2007.
- 17) 清水渉：Brugada 症候群・QT 延長症候群の治療戦略. Modern Physician, 27: 111-116, 2007.
- 18) 清水渉：QT 延長症候群. 臨床麻酔, 31: 5-14, 2007.
- 19) 清水渉：Brugada 症候群の診断と治療. 日本医事新報, 4338: 57-62, 2007.
- 20) 清水渉：QT 短縮症候群. 不整脈 2007: 158-165, 2007.
- 21) 清水渉：突然死をきたす遺伝性不整脈の最近の話題. 臨床と研究, 84: 1585-1588, 2007.
- 22) 清水渉, 柴田季子, 山下奈津子, 大田直孝, 浦敏郎, 宮本恵宏, 吉政康直, 鎌倉史郎：チャンネル病と遺伝子多型. 心臓, 39: 586-591, 2007.
- 23) 清水渉, 相庭武司：Brugada 症候群. QT 間隔の診かた・考えかた, 169-185, 2007.
- 24) 清水渉：Brugada 症候群の性差、人種差、治療. 「Brugada 症候群の治療」, 1-6, 2007.
- 25) 清水渉：Atrial Fibrillation:Where We Are, Where We Are Going. AHA Highlight, 114-118, 2007.
- 26) 野田崇, 清水渉：心電図モニターでどこまで病気が読めるか. 第 6 回 U 波が異常な波形 Circulation up-to-Date, 2: 414-418, 2007.
- 27) 野田崇, 鎌倉史郎：心不全における ICD の適応. 日本臨床(増 5), 65: 195-199, 2007.
- 28) 野田崇, 清水渉：不整脈源性右室形成. 別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.4 循環器症候群(第 2 版) III 不整脈, 539-545, 2007.

- 29) 宮本康二, 清水渉: 2. Brugada 症候群の心電図診断. b. 高位肋間心電図、負荷心電図. 特集「Brugada 症候群 - 解明された病態に基づいた診断と治療 -, Heart View, 11: 118-127, 2007.
- 30) 宮本康二, 清水渉: 高位肋間心電図 負荷心電図. Heart View, 11: 22(118)-28(124), 2007.
- 31) 山田優子, 栗田隆志: ICD 不適切作動とその対策. 不整脈 2007: 198-207, 2007.
- 32) 山田優子, 鎌倉史郎: Brugada 症候群. Pharma Medica, 25: 53-57, 2007.
- 33) 山田優子, 鎌倉史郎: WPW 症候群. 検査と技術, 35: 1418-1423, 2007.

【著書】

- 1) 鎌倉史郎: 心室頻拍. 今日の治療指針, 山口徹 北原光夫 福井次夫総編集, 医学書院: 256, 2007.
- 2) 北村聡子, 鎌倉史郎: 非虚血性心室頻拍. 抗不整脈薬のすべて特別編, 小川聡 大江透 井上博, 先端医学社: 80-14, 2007.
- 3) 栗田隆志: 植込み型除細動器 (ICD) 5. ICD 術中・術後の合併症と植込み後の問題. 心臓ペースメーカー・植込み型除細動器改訂版, 田中茂夫, 医薬ジャーナル社: 78-81, 2007.
- 4) 栗田隆志: 植込み型除細動器 (ICD) 6. ICD の治療成績. 心臓ペースメーカー・植込み型除細動器改訂版, 田中茂夫, 医薬ジャーナル社: 82-83, 2007.
- 5) 栗田隆志: 副伝導路症候群. EPS 臨床心臓電気生理検査 第2版, 井上博 奥村謙, 医学書院, 200-253, 2007.
- 6) 清水渉: QT 延長症候群. 新目でみる循環器シリーズ3 心臓電気生理検査, 大江透, メディカルビュー社: 172-181, 2007.
- 7) 清水渉: QT 延長症候群・Brugada 症候群・QT 短縮症候群. EPS 臨床心臓電気生理検査 第2版, 井上博 奥村謙, 医学書院, 326-346, 2007.

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。

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、肺高血圧治療薬の臨床試験が進行中で、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。

慢性肺血栓塞栓症も肺高血圧症を主徴とする難治性の肺血管疾患で、現在本症に対する根治療法は肺動脈血栓内膜摘除術しかない。本手術は極めて難易度の高い手術で、現在この手術を安定して実施可能な施設は本邦では数ヶ所しかない。当院は我が国では最も手術症例数の多い施設で、内科・心臓外科の良好な連携により手術成績も良好で、術後の病状改善は著明である。

成人先天性心疾患例における臨床上的主要な問題点には不整脈とともに肺血圧・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

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。

私どもの病棟には、カテコラミン使用中の重症心不全症例が多数入院中で、心臓移植を視野に入れて、最先端の内科的・外科的治療を施している。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り、良好な成績をえている。

また、心臓超音波法による心肥大・心不全の診断の分野においても我々は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、心不全の予防を目指した有田町疫学検診において1,800例の心エコー検査を行い、未治療の重篤な心疾患を見つけるとともに、約半数に拡張機能障害を見出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。その成果で、去年はMLCK3が心不全と関連があることを見出し、特許出願中である。

さらに、2002年度1月より、心不全で入退院された患者さんの臨床データを集積し、そのデータからデータマイニング法にて治療の最適化、新しい治療法の確立を目指している。実際にかかる解析から α グルコシダーゼ阻害薬やヒスタミンH2レセプター拮抗薬といった心不全とは無関係であると考えられてきた薬剤が、心不全を改善することを見出し、現在その臨床研究が進行中である。

また、共同研究として、研究所循環動態機能部（望月部長）、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、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。

（2007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る。本年2007年の2月に5年に一度の肺高血圧症ワールドシンポジウムが米国で開催された。これまで本分野での実績を評価され、我が国では本院の中西宣文医師がワールドシンポジウムのワーキンググループのメンバーに選出されて本会議に参加し、各国の専門家と意見の交換をおこなうことができた。

○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 β 遮断剤の心保護メカニズムに関する新知見や、心移植の対象となる拡張型心筋症の脂肪酸代謝の変化を見いだした研究、心筋内血流の評価、血管内エコー法を用いた冠血管リモデリングの検討など、幅広い分野においてその成果を発表できた。

一方、心不全の病態についても、症例報告や学会発表などを行い、単に臨床レベルの高さだけでなく臨床研究のレベルの高さをアピールしている。さらに、ゲノム解析から心不全の病態にアデノシンが大きく関することが明らかにした。また、病理部と共同で、剖検のサンプルを用いてER stressの臨床研究を行い、その内容はCirculationに掲載されている。

また、動物実験についても心肥大・心不全の分子メカニズムに関する研究や、心保護のメカニズムに関する研究について他施設との共同研究にて多くの成果を挙げ、これもJ Clin Investなどの英文誌に発表している。

また、日本全国レベルの共同研究として、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1,200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、2007年度に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を基礎研究・臨床研究で確認中である。

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

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Asanuma H, Nakai K, Sanada S, Minamino T, Takashima S, Ogita H, Fujita M, Hirata A, Wakeno M, Takahama H, Kim J, Asakura M, Sakuma I, Kitabatake A, Hori M, Komamura K, Kitakaze M: *S*-nitrosylated and pegylated hemoglobin, a newly developed artificial oxygen carrier, exerts cardioprotection against ischemic hearts. *J Mol Cell Cardiol*, 42: 924-930, 2007.
- 2) Asakura M, Asanuma H, Kim J, Liao Y, Nakamaru K, Fujita M, Komamura K, Isomura T, Furukawa H, Tomoike H, Kitakaze M: Impact of adenosine receptor signaling and metabolism on pathophysiology in patients with chronic heart failure. *Hypertens Res*, 30: 781-787, 2007.
- 3) Fujita M, Asanuma H, Kim J, Liao Y, Hirata A, Tsukamoto O, Minamino T, Hori M, Goto M, Node K, Kitakaze M: Impaired glucose tolerance: A possible contributor to left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction. *Int J Cardiol*, 118: 76-80, 2007.
- 4) Fujita M, Asanuma H, Hirata A, Wakeno M, Takahama H, Sasaki H, Kim J, Takashima S, Tsukamoto O, Minamino T, Shinozaki Y, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M: Prolonged transient acidosis during early reperfusion contributes to the cardioprotective effects of postconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 292: H2004-H2008, 2007.
- 5) Hirota T, Ohki K, Kawagishi R, Kajimoto Y, Mizuno S, Nakamura Y, Kitakaze M: Casein hydrolysate containing antihypertensive tripeptides, VPP and IPP improves vascular endothelial function independent of blood pressure-lowering effects: Contribution of the inhibitory action of angiotensin converting enzyme. *Hypertens Res*, 30: 489-496, 2007.
- 6) Ishikura F, Otani K, Kayano H, Toshida T, Iwata A, Asanuma T, Kitakaze M, Shinozaki Y, Mori H, Beppu S: Quantitative assessment of microcollateral recruitment during coronary occlusion using real-time intravenous myocardial contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 21: 139-145, 2008. Epub 2007. Jul 12
- 7) Kataoka Y, Nakatani S, Tanaka N, Kanzaki H, Yasuda S, Morii I, Kawamura A, Miyazaki S, Kitakaze M: Role of transthoracic Doppler-determined coronary flow Reserve in patients with chest pain. ***Circ J***, 71: 891-896, 2007.
- 8) Kitakaze M, Asakura M, Kim J, Shintani Y, Asanuma H, Hamasaki T, Seguchi O, Myoishi M, Minamino T, Ohara T, Nagai Y, Nanto S, Watanabe K, Fukuzawa S, Hirayama A, Nakamura N, Kimura K, Fujii K, Ishihara M, Saito Y, Tomoike H,

- Kitamura S, J-WIND investigators: Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet*, 370: 1483-1493, 2007.
- 9) Kohyama K, Nakatani S, Kagisaki K, Kanzaki H, Masuda Y, Amaki M, Tanaka J, Kitakaze M: Usefulness of three-dimensional echocardiography for assessment of atrial septal defect: Comparison to surgical findings. *J Echocardiogr*, 5: 79-83, 2007.
- 10) Maruo T, Nakatani S, Jin Y, Uemura K, Sugimachi M, Ueda 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.
- 11) Myoishi M, Hao H, Minamino T, Watanabe K, Nishihira K, Hatakeyama K, Asada Y, Okada, Ishibashi-Ueda H, Gabbiani G, Bochaton-Piallat ML, Mochizuki N, Kitakaze M: Increased endoplasmic reticulum stress in atherosclerotic plaques associated with acute coronary syndrome. *Circulation*, 116: 1226-1233, 2007.
- 12) Mori S, Nakatani S, Kanzaki H, Yamagata K, Take Y, Matsuura Y, Kyotani S, Nakanishi N, Kitakaze M: Patterns of the interventricular septal motion can predict conditions of patients with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*, 21: 386-393, 2008. Epub 2007. Jul 30.
- 13) Maeba H, Nakatani S, Sugawara M, Mimura J, Nakatani N, Ogino H, Kitakaze M, Iwasaka T, Miyatake K: Different time course of changes in tricuspid regurgitant pressure gradient and pulmonary artery flow acceleration after pulmonary thromboendarterectomy – Implication for discordant recovery of pulmonary artery pressure and compliance –. *Circ J*, 71: 1771-1775, 2007.
- 14) Ohara T, Nakatani S, Hashimoto S, Akaiwa Y, Yazaki S, Kimura K, Nakasone I, Masuda Y, Kanzaki H, Kitakaze M: A case of platypnea-orthodeoxia syndrome in a patient with a pulmonary arteriovenous fistula and a patent foramen ovale. *J Am Soc Echocardiogr*, 20: 439.e5-439.e10, 2007.
- 15) Ogata H, Nakatani S, Ishikawa Y, Negishi A, Kobayashi M, Ishikawa Y, Minami R: Myocardial strain changes in patients with Duchenne muscular dystrophy without overt cardiomyopathy. *Int J Cardiol*, 115: 190-195, 2007.
- 16) Oda N, Kato TS, Niwaya K, Komamura K: Unusual cause of left ventricular assist device failure : pendulating mass in the cavity. *Eur J Cardiothorac Surg*, 32: 533, 2007.

- 17) Piriou V, Mantz J, Goldfarb G, Kitakaze M, Chiari P, Paquin S, Cornu C, Lechamy JB, Aussage P, Vicaut E, Pons A, Lehot JJ: Sevoflurane preconditioning at 1 MAC only provides limited protection in patients undergoing coronary artery bypass surgery. A randomized bi-centre trial. *Br J Anaesth*, 99: 624-631, 2007.
- 18) Saito Y, Katori N, Soyama A, Nakajima Y, Yoshitani T, Kim S, Fukushima-Uesaka H, Kurose K, Kaniwa N, Ozawa S, Kamatani N, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Sugai K, Minami N, Kimura H, Goto Y, Minami H, Yoshida T, Kunitoh H, Ohe Y, Yamamoto N, Tamura T, Saijo N, Sawada J: CYP2C8 haplotype structures and their influence on pharmacokinetics of paclitaxel in a Japanese population. *Pharmacogenet Genomics*, 17: 461-471, 2007.
- 19) Sanada S, Asanuma H, Koretsune Y, Watanabe K, Nanto S, Awata N, Hoki N, Fukunami M, Kitakaze M, Hori M: Long-term oral administration of dipyridamole improved both cardiac and physical status in patients with mild to moderate chronic heart failure: A prospective open-randomized study. *Hypertens Res*, 30: 913-919, 2007.
- 20) Seguchi O, Takashima S, Yamazaki S, Asakura M, Asano Y, Shintani Y, Wakeno M, Minamino T, Kondo H, Furukawa H, Nakamaru K, Naito A, Takahashi T, Ohtsuka T, Kawakami K, Isomura T, Kitamura S, Tomoike H, Mochizuki N, Kitakaze M: A novel cardiac myosin light chain kinase regulates sarcomere assembly in the vertebrate heart. *J Clin Invest*, 117: 2812-2824, 2007.
- 21) Toh N, Kanzaki H, Nakatani S, Kohyama K, Ohara T, Kim J, Hashimura K, Kitakaze M: Partial atrioventricular septal defect assessed by real-time three-dimensional echocardiography: A Case Report. *J Cardiol*, 50: 379-382, 2007.
- 22) Wada K, Takada M, Kotake T, Ochi H, Morishita H, Komamura K, Oda N, Mano A, Kato TS, Hanatani A, Nakatani T: Limited sampling strategy for mycophenolic acid in Japanese heart transplant recipients. *Circ J*, 71: 1022-1028, 2007.
- 23) Yamano T, Nakatani S, Nakamura T, Sawada T, Azuma A, Yaku H, Matsubara H: Left atrial appendage collapse as a sole feature of cardiac tamponade after cardiac surgery: a case report. *J Am Soc Echocardiogr*, 20: 1415.e1-1415.e2, 2007.

【総説】

- 1) Komamura K, Kawai J, Miyamoto M, Adachi Y, Uehara G, Haruta Y: Diagnosis of the location of myocardial injury using mouse/rat magnetocardiography system with a single-chip SQUID magnetometer array. *New Frontiers in Biomagnetism Proceedings of the 15th international Conference on Biomagnetism, Int Congr Ser*, 1300: 574-577, 2007.
- 2) Takashima S, Kitakaze M: HB-EGF, Transactivation and cardiac hypertrophy. *Int J*.

Gerontol, 1: 2-9, 2007.

3) Tomiyama M, Nakatani S, Ishibashi-Ueda H, Yutani C, Yamagishi M: Inflammatory pseudotumor of the heart. Ann Intern Med, 147: 351-352, 2007.

4) Yamano T, Nakatani S: Cardiac sarcoidosis : what can we know from echocardiography. J Echocardiogr, 5: 1-10, 2007.

【著書】

1) Komamura K, Miyazaki J, Imai E, Matsumoto K, Nakamura T, Hori M: Hepatocyte Growth Factor Gene Therapy for Hypertension. Electroporation Protocols -Preclinical and Clinical Gene Medicine-, 378-389, 2007.

研究業績（和文）

【総説】

1) 朝倉正紀, 北風政史: 不整脈と心不全—RAS 抑制薬の役割—. Angiotensin Research, 4: 94-98, 2007.

2) 朝倉正紀: 急性心筋梗塞における医師主導型臨床研究. 医学のあゆみ, 221: 829-833, 2007.

3) 朝倉正紀, 北風政史: メタボリックシンドロームと心不全. 呼吸と循環, 55: 985-990, 2007.

4) 朝倉正紀, 北風政史: 心不全における薬物療法について. 治療, 89: 2072-2082, 2007.

5) 朝倉正紀: 急性心筋梗塞の治療 補助療法における最近の話題. 呼吸と循環, 55: 927-931, 2007.

6) 朝倉正紀, 北風政史: J-WIND試験. 循環器病研究の進歩, 28: 26-32, 2007.

7) 朝倉正紀, 北風政史: 急性心筋梗塞の急性期治療における補助療法としての hANP の有用性—J-WIND 試験から—. ICU と CCU, 31: 797-802, 2007.

8) 朝倉正紀, 北風政史: 強心薬・β遮断薬による心不全治療. 成人病と生活習慣病, 37: 796-800, 2007.

9) 朝倉正紀, 北風政史: 閉経後の高コレステロール血症—MEGA スタディが教えるもの—. 臨床婦人科産科, 61: 920-923, 2007.

10) 朝倉正紀, 北風政史: 心房粗動. HEART Nursing 春季増刊, 124-128, 2007.

- 11) 朝倉正紀, 北風政史: 心不全と腎機能. *Nephrology Frontier*, 6: 257-261, 2007.
- 12) 朝倉正紀, 北風政史: 生活習慣病から虚血性心疾患・心不全まで～耐糖能異常・糖尿病の関与～. *AID*, 12: 2-11, 2007.
- 13) 朝倉正紀, 北風政史: CKDと心血管イベントの関係 非虚血性心血管イベントとCKD. *実験治療*, 687: 123-128, 2007.
- 14) 朝倉正紀, 北風政史: 心不全. *日本臨牀* 64(増刊号 8) 医薬品副作用学, 高橋隆一編, 日本臨牀社: 445-449, 2007.
- 15) 浅沼博司, 北風政史: 心筋保護的薬物療法. *臨床と研究*, 84(1): 42-50, 2007.
- 16) 浅沼博司, 北風政史: 心筋虚血. *日本臨牀* 65(増刊号 4), 日本臨牀社: 321-325, 2007.
- 17) 大原貴裕, 磯部光章: たこつぼ心筋症・心筋炎. *総合臨牀*, 56: 380-388, 2007.
- 18) 大原貴裕, 磯部光章: 心タンポナーデ・急性心膜炎・収縮性心膜炎. *総合臨牀*, 56: 1969-1976, 2007.
- 19) 小田登, 加藤倫子: 心臓移植待機患者と移植後患者の管理. *呼吸と循環*, 55: S18-S19, 2007.
- 20) 加藤真帆人, 北風政史: 「 β 遮断薬時代」における強心薬 PDEⅢ阻害薬の臨床応用. *呼吸と循環*, 55(2): 205-212, 2007.
- 21) 加藤倫子, 中谷武嗣, 北村惣一郎: 心臓移植患者の遠隔期. *胸部外科*, 60: 963-968, 2007.
- 22) 神谷千鶴子, 中谷敏: 心音の異常・心雑音. *周産期医学*, 37(増刊号): 97-99, 2007.
- 23) 神崎秀明, 中谷敏: 負荷心エコー検査の読み方—ドブタミン負荷—. *心エコー*, 8(2): 154-160, 2007.
- 24) 神崎秀明: 心エコー図で診たCRT. *循環器科*, 61: 78-84, 2007.
- 25) 神崎秀明: 呼吸困難を訴える肺炎様陰影患者の心不全の有無の鑑別に心エコーは有用か?. *THE LUNG perspectives*, 15(3): 369-371, 2007.

- 26) 神崎秀明: dyssynchrony の評価. Heart View, 11: 91-93, 2007.
- 27) 神崎秀明: ペースメーカー機能の評価(CRT の評価を含む). 救急・集中治療, 総合医学社: 19 (7・8) : 939-944, 2007.
- 28) 北風政史: Late-Breaking Clinical Trials II. AHA Highlights 2006, 54-58, 2007.
- 29) 北風政史: 耐糖能異常と心血管疾患. 大阪府内科医会会誌, 16(2) : 204-211, 2007.
- 30) 京谷晋吾, 小野文明, 中西宣文: 循環器内科の立場から. Prog Med, 27: 540-542, 2007.
- 31) 金智隆, 北風政史: かかりつけ医が診る心不全. クリニカルプラクティス 26: 2-5, 2007.
- 32) 金智隆, 北風政史: 心血管疾患発症・進展リスクとしての耐糖能異常. 循環器専門医, 15(2) : 297-304, 2007.
- 33) 金智隆: J-WIND, J-WIND2. Vascular Medicine, 3: 357-363, 2007.
- 34) 金智隆, 北風政史: 心不全患者の糖代謝異常と α -GI. 日本臨牀 65(増刊号5) 心不全, 日本臨牀社: 581-587, 2007.
- 35) 駒村和雄: Growth factor therapy: IGF-1. 日本臨牀 65(増刊号 5) 心不全, 日本臨牀社: 182-186, 2007.
- 36) 駒村和雄: 心筋疾患 頻脈性心筋症 Thchycardia-induced cardiomyopathy. 日本臨牀 65(増刊号 5) 心不全, 日本臨牀社: 439-445, 2007.
- 37) 中谷敏: 臨床ノート 胸部不快感を主訴とした高齢女性. 内科, 99(1) : 142-143, 2007.
- 38) 中谷敏: 心房中隔欠損・卵円孔開存の鑑別と血行動態. 日本医事新報 (5月12日号), 4333: 90-91, 2007.
- 39) 中谷敏: 超音波検査 (ICD、CRTD) . 臨床検査, 51: 715-719, 2007.
- 40) 中谷敏: 弁置換術と弁形成術—メリット・デメリット. 最新医学, 62: 1710-1715, 2007.

- 41) 中谷敏: 変性性大動脈弁狭窄症と動脈硬化を識る. Heart View, 11 (10): 1140-1145, 2007.
- 42) 中谷敏: 感染性心内膜炎. 総合臨牀, 56(10): 2843-2848, 2007.
- 43) 中谷敏: ストレイン、ストレインイメージ. Heart View, 11: 82-85, 2007.
- 44) 中谷敏: 心臓腫瘍. Medicina, 44: 218-221, 2007.
- 45) 中谷敏: タコツボ型心筋症と急性心筋梗塞を早期・急性期に鑑別できますか. 心エコー, 8: 1088-1093, 2007.
- 46) 中谷敏: 血流ドプラ法. 救急・集中治療, 総合医学社: 19 (7・8) : 801-805, 2007.
- 47) 中西宣文: わが国の難治性循環器疾患診療の現状と今後の展望 肺高血圧症. 循環器科, 62: 40-45, 2007.
- 48) 中西宣文: 肺高血圧症 UP-to-date 肺高血圧症における遺伝子異常. 血管医学, 8: 237-243, 2007.
- 49) 中西宣文: 肺血栓塞栓症に対する治療の新展開 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の内科的治療. Medical Science Digest, 33 : 979-982, 2007.
- 50) 中西宣文: BNPとD-dimerの基準値と増減の意義. 日本医事新報, 4338: 90-91, 2007.
- 51) 拝殿未央, 中谷敏, 宮坂陽子, 田中教雄, 増田喜一, 北風政史, 岩坂壽二: 孤立性心房細動における拡張能障害—パルスドプラ法による検討—. 日本臨床生理学会雑誌, 37: 197-201, 2007.
- 52) 杜徳尚, 神崎秀明: ストレイン法. 心エコー, 8: 70-81, 2007.
- 53) 山野哲弘, 中谷敏: 臨床で必要なストレイン・ストレインレートからの情報. 心エコー, 8: 396-407, 2007.

【著書】

- 1) 朝倉正紀, 北風政史: 心筋症と遺伝子発現. 新目で見える循環器病シリーズ15心筋症, 松森昭編, メジカルビュー社: 299-302, 2007.
- 2) 朝倉正紀, 浅沼博司, 北風政史: 虚血性心疾患—冠血流調節と心筋虚血. 内科学—第九版, 小俣政男, 水野美邦, 伊藤貞嘉, 岩本愛吉, 岡芳知, 金倉讓, 島本和明,

- 菅野健太郎, 曾根三郎, 永井良三, 中尾一和, 山本一彦, 朝倉書店: 487-490, 2007.
- 3) 朝倉正紀, 北風政史: 心筋梗塞合併時の薬物療法. 高血圧ナビゲーター, 熊谷裕生, 小室一成, 堀内正嗣, 森下竜一編, メディカルレビュー社: 288-289, 2007.
 - 4) 朝倉正紀, 浅沼博司, 北風政史: 心筋保護対策. 最新医学・別冊 新しい診断と治療のABC 48 循環器7 急性冠症候群, 高野照夫編, 最新医学社: 136-143, 2007.
 - 5) 浅沼博司, 北風政史: 酸化ストレスと心筋虚血・再灌流障害. 酸化ストレスと心血管病, 横山光宏, 藤田敏郎編, 日本医学出版: 215-223, 2007.
 - 6) 浅沼博司, 朝倉正紀, 北風政史: 再灌流障害の概念とその対策. 新目でみる循環器病シリーズ10 心筋梗塞症, 吉野秀朗編, メジカルビュー社: 114-117, 2007.
 - 7) 浅沼博司, 北風政史: Ca拮抗薬の多面的作用. Annual Review 2007 循環器, 18-26, 2007.
 - 8) 井野秀一, 山岸正和, 橋村一彦, 長谷川拓也, 中谷敏, 石田良雄, 神崎秀明, 吉牟田剛, 野口輝夫, 大原貴裕, 植田初江, 杜徳尚, 安村良男, 加藤真帆人, 浅沼博司, 山野哲弘, 阿部晴彦, 永谷憲歳, 小林順二郎, 加藤倫子, 中谷武嗣, 花谷彰久, 瀬口理, 朝倉正紀, 駒村和雄, 神出計, 中野敦, 宮本恵宏, 関庚徳, 山本晴子, 金智隆, 北風政史: 心不全の診かた・考えかた, 北風政史編, 医学書院: 1-261, 2007.
 - 9) 加藤倫子: 心移植待機患者の管理. 新・心臓病診療プラクティス 10 心筋症を識る・診る・治す, 磯部光章, 松崎益徳編, 文光堂: 359-361, 2007.
 - 10) 京谷晋吾: 肺性心疾患 肺高血圧とは. エキスパートをめざす循環器診療5 高血圧、肺循環、脳血管障害、動脈・静脈疾, 井上博編, 南江堂: 102-106, 2007.
 - 11) 京谷晋吾: 肺性心疾患の診断と治療 慢性肺性心. エキスパートをめざす循環器診療5 高血圧、肺循環、脳血管障害、動脈・静脈疾, 井上博編, 南江堂: 119-124, 2007.
 - 12) 京谷晋吾: 肺性心疾患の診断と治療 原発性肺高血圧症. エキスパートをめざす循環器診療5 高血圧、肺循環、脳血管障害、動脈・静脈疾, 井上博編, 南江堂: 125-133, 2007.
 - 13) 駒村和雄: 心筋症って怖い病気ですか? 知っておきたい循環器病あれこれ6 2, 循環器病振興財団: 2-15, 2007.

- 14) 中谷敏: 大動脈二尖弁症と大動脈拡張. Annual Review 循環器 2007, 山口徹, 高本眞一, 中澤誠, 小室一成編, 中外医学社: 253-259, 2007.
- 15) 中谷敏: 大動脈弁狭窄の手術適応. 新・心臓病プラクティス 9 弁膜症を解く, 山本一博, 別府慎太郎編, 文光堂: 189-193, 2007.
- 16) 中谷敏: 大動脈弁狭窄に対するスタチン療法. 新・心臓病プラクティス 9 弁膜症を解く, 山本一博, 別府慎太郎編, 文光堂: 201-202, 2007.
- 17) 中谷敏: 慢性心不全の急性増悪. 携帯心エコー, 伊藤浩編, 中山書店: 44-52, 2007.
- 18) 中谷敏: 心エコー・ドプラによる心室非同期の評価. 新・心臓病診療プラクティス 10 心筋症を識る・診る・治す, 磯部光章, 松崎益徳編, 文光堂: 193-196, 2007.
- 19) 中西宣文: 肺高血圧症 疫学と予後. 新目で見える循環器病シリーズ—肺循環障害, 中野尠編, メジカルビュー社: 45-49, 2007.
- 20) 中西宣文: 肺高血圧症の治療効果判定. Annual Review 2007 呼吸器, 151-154, 2007.
- 21) 松浦祐之介, 加藤真帆人, 大郷剛, 山田優子, 神谷千津子, 分野正敢, 高濱博幸, 佐々木英之, 種池里佳, 塚本蔵, 眞野暁子, 安部晴彦, 中野敦, 八木秀介, 又吉哲太郎, 尾原知行, 北田修一, 宮本康二, 岡村英夫, 田中旬, 岡崎英俊, 瀬口理, 小野文明, 神津英至, 中尾一泰: 循環器内科レジデントハンドブック, 北風政史監修, 加藤真帆人編, 中外医学社: 1-419, 2007.

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) 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) 急性心筋梗塞症の超急性期診療体制の構築
- 6) 虚血性心疾患に対するカテーテル治療法の有用性に関する研究
- 7) 心原性院外心停止の実態とその対策
- 8) 簡易型心肺蘇生法とAEDの有用性と普及啓発
- 9) 大血管疾患における長期予後と治療指針の確立
- 10) 閉塞性動脈硬化症あるいはバージャー病に対する血管新生医療

(2007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。
- サイファーステントの全国レジストリーデータからその有用性の検討。
- 急性心筋梗塞症に対する病院前体制の検討を行い、発症から入院までの遅れの要因解析、モバイルテレメディシン活用によるオンラインメディカルコントロールにより救急隊との12誘導伝送により治療までの時間短縮を検討。
- 世界的に最大規模となる大阪府の心原性院外心停止の登録データベースから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をCirculation誌に発表し、国際ガイドライン改訂に寄与した。その結果を基盤に胸骨圧迫のみとAEDの組合せによる簡易型CPRを開発し、吹田市で普及啓発をはかり、救命率の向上を目的とした事業を継続。
- 治療抵抗性心室細動に対するニフェカランの有用性を検討。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Akutsu K, Matsuda H, Sasaki H, Minatoya K, Ogino H, Kasai S, Tamori Y, Yokoyama N, Nonogi H, Takeshita S: A Case of Acute Type B Aortic Dissection: Limited Role of Laboratory Testing for the Diagnosis of Mesenteric Ischemia. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 13: 360-364, 2007
- 2) Akutsu K, Morisaki H, Takeshita S, Sakamoto S, Tamori Y, Yoshimuta T, Yokoyama N, Nonogi H, Ogino H, Morisaki T: Phenotypic Heterogeneity of Marfan-Like Connective Tissue Disorders Associated With Mutations in the Transforming Growth Factor- β Receptor Genes. *Circ J*, 71: 1305-1309, 2007
- 3) Iwami T, Kawamura T, Hirade A, Berg R, Hayashi Y, Nishiuchi T, Kajino K, Yonemoto N, Yukioka H, Sugimoto H, Kakuchi H, Sase K, Yokoyama H, Nonogi H: Effectiveness of Bystander-Initiated Cardiac-Only Resuscitation for Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Circulation*, 116: 2900-2907, 2007.
- 4) Kataoka Y, Nakatani S, Tanaka N, Kanzaki H, Yasuda S, Morii I, Kawamura A, Miyazaki S, Kitakaze M: Role of Transthoracic Doppler-Determined Coronary Flow Reserve in Patients With Chest Pain. *Circ J*, 71: 891-896, 2007.
- 5) Mori S, Abe M, Kawamura A, Kazuno K, Higashi M, Ishibashi-Ueda H, Nonogi H: Asymptomatic Huge Popliteal Pseudoaneurysm With 2 Internal Solid Thrombi. *Circulation*, 116: e139-e141, 2007.
- 6) Mori S, Otsuka Y, Kawamura A: Usefulness of the SafeCut Dual Wire PTCA Catheter for the Treatment of Calcified Lesions. *J Invasive Cardiol*, 19: E254-E256, 2007.
- 7) Otsuka Y, Chronos NA, Apkarian RP, Robinson KA: Scanning Electron Microscopic Analysis of Defects in Polymer Coatings of Three Commercially Available Stents: Comparison of BiodivYsio, Taxus and Cypher Stents. *J Invasive Cardiol*, 19: 71-76, 2007.
- 8) Otsuka Y, Kasahara Y, Kawamura A: Use of Safe-cut Balloon for Treatment of In-Stent Restenosis of a Previously Underexpanded Sirolimus-Eluting Stent with a Heavily Calcified Plaque. *J Invasive Cardiol*, 19: E359-E362, 2007.

- 9) Takashima N, Shioji K, Kokubo Y, Okayama A, Goto Y, Nonogi H, Iwai N: Validation of the Association Between the Gene Encoding Proteasome Subunit α Type 6 and Myocardial Infarction in a Japanese Population. *Circ J*, 71: 495-498, 2007.
- 10) Tsuda E, Matsuo M, Naito H, Noguchi T, Nonogi H, Echigo S: Clinical features in adults with coronary arterial lesions caused by presumed Kawasaki disease. *Cardiol Young*, 23: 1-6, 2007
- 11) Yasuda S, Miyazaki S, Kinoshita H, Nagaya N, Kanda M, Goto Y, Nonogi H: Enhanced cardiac production of matrix metalloproteinase-2 and -9 and its attenuation associated with pravastatin treatment in patients with acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond)*, 112: 43-49, 2007
- 12) Yui Y, Hirayama A, Nonogi H, Kimura K, Kodama K, Hosoda S, Kawai C: Unstable Angina and Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome – Epidemiology and Current Management in Japan (Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Disease-D(JMIC-D) Committee –. *Circ J*, 71: 1335-1347, 2007.
- 13) Yui Y, Shinoda E, Kodama K, Hirayama A, Nonogi H, Haze K, Sumiyoshi T, Hosoda S, Kawai C, and the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases B(JMIC-B) Study Group: Nifedipine retard prevents hospitalization for angina pectoris better than angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertensive Japanese patient with previous myocardial infarction(JMIC-B substudy). *J hypertens*, 25: 2019-2026, 2007.
- 14) Yin T, Takeshita S, Sato Y, Sakata T, Shin Y, Honda S, Kawasaki T, Tsuji H, Kojima T, Madoiwa S, Sakata Y, Murata M, Ikeda Y, Miyata T: A large deletion of the PROSI gene in a deep vein thrombosis patient with protein S deficiency. *Thromb Haemost* 98:783-789, 2007.

研究業績(和文)

【総説】

- 1) 阿部充、野々木宏： 急性冠症候群の概念. *Heart View*, 11: 8-13, 2007.
- 2) 川村淳, 野々木宏: DESで冠動脈は開存しているが虚血性心筋症となっている: 追加治療はどうか. *Coronary Intervention*, 3: 27-33, 2007.
- 3) 野々木宏: わが国からのデータ発信: 国際ガイドライン改訂にインパクト. *MMJ*, 3: No.9 710-711, 2007.

- 4) 野々木宏： J-PULSE. 院外心停止者の救命率向上に対する自動体外式除細動器を用いた心肺蘇生法の普及とエビデンス確立のためのウツタイン様式を用いた大規模臨床研究. 不整脈 News&Views, 24：13-14, 2007.
- 5) 野々木宏： 外傷後の生存とエストロゲン. ReSS Report 2007, 2：45

【著書】

- 1) 川村淳、野々木宏： 血行動態異常の評価法と左心不全/治療 129-133 新・目でみる循環器病シリーズ 10 心筋梗塞症 2007年 (株)メディカルビュー社
- 2) 野々木宏： 55. 心肺停止. わかりやすい内科学, 井村裕夫, 文光堂：1441, 2007.
- 3) 野々木宏： 急性心筋梗塞 (内科). 今日の治療指針, 266-268, 2007.

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、また虚血性心疾患や心不全の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、個別病態に即した最適治療と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) 心不全および左室収縮拡張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と普及促進に関する研究
- 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) 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

(2007年の主な研究成果)

- 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、わが国における心臓リハビリテーション、特に退院後の外来心臓リハビリテーションの実施施設が著しく少ないことを明らかにした。
- 心不全患者に対する運動療法において、開始時の左室拡張末期径が3ヶ月の運動療法期間中の心イベント発生を予測する因子であることを明らかにした。
- 運動時換気亢進を示す心疾患患者の換気効率(VE/VC02 slope)が心臓リハビリテーション後に改善することを明らかにし、その予測因子を検討した。
- 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に対して左室拡張期壁応力と肥満(Body mass index)が独立した規定因子であることを明らかにした。
- 急性心筋梗塞後患者において、上昇していた MMP-2 および MMP-9 の心臓における産生がプラバスタチン投与後に低下することを明らかにした。
- proteasome subunit α type 6 (PSMA6) 遺伝子多型は、急性心筋梗塞発症には有意に関与しないが頸動脈肥厚に関与することを明らかにした。

研究業績（欧文）

【総説】

- 1) Goto Y, Saito M, Iwasaka T, Daida H, Kohzuki M, Ueshima K, Makita S, Adachi H, Yokoi H, Omiya K, Mikouchi H, Yokoyama H, for the Japanese Cardiac Rehabilitation Survey Investigators: Poor Implementation of Cardiac Rehabilitation despite Broad Dissemination of Coronary Interventions for Acute Myocardial Infarction in Japan-A Nationwide Survey-. *Circ J*, 71: 173-179, 2007.
- 2) Iwanaga Y, Kihara Y, Niizuma S, Noguchi T, Nonogi H, Kita T, Goto Y: BNP in overweight and obese patients with heart failure: An analysis based on the BNP-LV diastolic wall stress relationship. *J Cardiac Fail*, 13: 663-667, 2007.
- 3) Nishi I, Noguchi T, Furuichi S, Iwanaga Y, Kim J, Ohya H, Aihara N, Takaki H, Goto Y: Are cardiac events during exercise therapy for heart failure predictable from the baseline variables? *Circ J*, 71: 1035-1039, 2007.
- 4) Takashima N, Shioji K, Kokubo Y, Okayama A, Goto Y, Nonogi H, Iwai N: Validation of the association between the gene encoding proteasome subunit alpha type 6 and myocardial infarction in a Japanese population. *Circ J*, 71: 495-498, 2007.
- 5) Yasuda S, Miyazaki S, Kinoshita H, Nagaya N, Kanda M, Goto Y, Nonogi H: Enhanced cardiac production of matrix metalloproteinase-2 and -9 and its attenuation associated with pravastatin treatment in patients with acute myocardial infarction. *Clin Sci(Lond)*, 112: 43-49, 2007.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 種池里佳, 川上利香, 肥後太基, 谷口泰代, 野口輝夫, 金智隆, 高木洋, 相原直彦, 後藤葉一: 運動時換気亢進を示す心疾患患者における心臓リハビリテーション後換気効率(VE/VC02 slope)改善の予測因子. *心臓*, 39(Suppl 2): 6-8, 2007.

【総説】

- 1) 阿部充, 後藤葉一: 非粥状硬化性急性心筋梗塞. 別冊日本臨床. 新領域別症候群シリーズNo.4 循環器症候群(第2版)Ⅱ: 218-222, 2007.

- 2) 伊吹宗晃, 後藤葉一: 運動療法・運動制限について. 治療, 89: 2064-2071, 2007.
- 3) 後藤葉一: [心不全(上) - 最新の基礎・臨床研究の進歩 -] 循環動態. 日本臨床, 65(増刊号4): 307-315, 2007.
- 4) 後藤葉一: わ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実施状況. Modern Physician, 27: 191-196, 2007.
- 5) 後藤葉一: [心不全(下) - 最新の基礎・臨床研究の進歩 -] ホスホジエステラーゼ(PDE)Ⅲ阻害薬の使い方. 日本臨床増刊, 65(増刊号5): 49-56, 2007.
- 6) 後藤葉一: 慢性心不全マネジメントの将来像. 治療, 89: 1986-1996, 2007.
- 7) 後藤葉一: 総論 - 心臓リハビリテーションの現況と将来展望 -. CARDIAC PRACTICE, 18: 213-214, 2007.
- 8) 安賀裕二, 後藤葉一: 右室梗塞. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズNo.4 循環器症候群(第2版)Ⅱ: 16-19, 2007.

【著書】

- 1) 後藤葉一: 心不全の治療. 肥大型心筋症ハンドブック, 今泉勉監修, 古賀義則編集, 日本医事新報社: 284-294, 2007.
- 2) 後藤葉一: 退院後の管理. 新目でみる循環器病シリーズ10. 心筋梗塞症, 木全心一企画, 吉野秀明編集, メジカルビュー社: 298-308, 2007.
- 3) 後藤葉一: 運動療法. 血管保護の新戦略, 丸山幸夫, 石橋敏幸編集, ライフサイエンス: 193-200, 2007.
- 4) 後藤葉一: 安静時のデータによる重症度評価と症状に解離がある場合、どうする?. 新・心臓病プラクティス9. 弁膜症を解く, 吉川純一, 笠貫宏, 土師一夫, 松崎益徳, 山本一博, 別府慎太郎(編), 文光堂: 73-76, 2007.
- 5) 後藤葉一: 心血管造影検査. 内科学(第9版), 杉本恒明, 矢崎義雄総編集, 朝倉書店: 452-454, 2007.
- 6) 後藤葉一: 我が国の心臓リハビリテーションの現状. 心臓リハビリテ

ーション：昨日・今日・明日，濱本紘，野原隆司監修，最新医学社：25-33，
2007.

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。また医師のみならず、看護師・理学療法士の研究活動も活発に行われています。

具体的な研究テーマ

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

(2007年の主な研究成果)

- 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、わが国における心臓リハビリテーション、特に退院後の外来心臓リハビリテーションの実施施設が著しく少ないことを明らかにした。
- 心不全患者に対する運動療法において、開始時の左室拡張末期径が3ヶ月の運動療法期間中の心イベント発生を予測する因子であることを明らかにした。
- 運動時換気亢進を示す心疾患患者の換気効率(VE/VC02 slope)が心臓リハビリテーション後に改善することを明らかにし、その予測因子を検討した。

研究業績（欧文）

【総説】

- 1) Goto Y, Saito M, Iwasaka T, Daida H, Kohzuki M, Ueshima K, Makita S, Adachi H, Yokoi H, Omiya K, Mikouchi H, Yokoyama H, for the Japanese Cardiac Rehabilitation Survey Investigators: Poor Implementation of Cardiac Rehabilitation despite Broad Dissemination of Coronary Interventions for Acute Myocardial Infarction in Japan-A Nationwide Survey-. *Circ J*, 71: 173-179, 2007.
- 2) Nishi I, Noguchi T, Furuichi S, Iwanaga Y, Kim J, Ohya H, Aihara N, Takaki H, Goto Y: Are cardiac events during exercise therapy for heart failure predictable from the baseline variables? *Circ J*, 71: 1035-1039, 2007.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 種池里佳, 川上利香, 肥後太基, 谷口泰代, 野口輝夫, 金智隆, 高木洋, 相原直彦, 後藤葉一: 運動時換気亢進を示す心疾患患者における心臓リハビリテーション後換気効率(VE/VC02 slope)改善の予測因子. *心臓*, 39(Suppl 2): 6-8, 2007.

【総説】

- 1) 伊吹宗晃, 後藤葉一: 運動療法・運動制限について. *治療*, 89: 2064-2071, 2007.
- 2) 後藤葉一: わ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実施状況. *Modern Physician*, 27: 191-196, 2007.
- 3) 後藤葉一: 慢性心不全マネジメントの将来像. *治療*, 89: 1986-1996, 2007.
- 4) 後藤葉一: 総論ー心臓リハビリテーションの現況と将来展望. *CARDIAC PRACTICE*, 18: 213-214, 2007.

【著書】

- 1) 後藤葉一: 退院後の管理. 新目でみる循環器病シリーズ 10. 心筋梗塞症, 木全心一企画, 吉野秀明編集, メジカルビュー社: 298-308, 2007.
- 2) 後藤葉一: 運動療法. 血管保護の新戦略, 丸山幸夫, 石橋敏幸編集, ライフサイエンス: 193-200, 2007.

- 3) 後藤葉一：我が国の心臓リハビリテーションの現状．心臓リハビリテーション：昨日・今日・明日，濱本紘，野原隆司監修，最新医学社：25-33，2007.

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2年間に80症例に使用した(脳梗塞全体の10%,脳Bと合算)。うち47%が発症3ヶ月後の転帰良好で(障害なし)、死亡率はわずか3%と抜群の好成績を挙げた。その診療状況は、新聞、テレビ等で何度も報道された。市販後治療例の前向き登録研究を実施し、治療反応性の規定因子に関する解析結果が米国での国際学会演題に採択された。

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)によって、我が国における抗血栓療法と出血性合併症、特に頭蓋内出血との関係が明らかとなった。本研究のうち前向き研究 Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAD) Study については、英文専門誌 Stroke への原著論文掲載が決まった(印刷中)。後向き研究についても、分析、投稿準備中である。

2005年度~2006年度の厚労科研「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」、2007年度~現在までの厚労科研「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」(いずれも主任研究者:峰松一夫)により、我が国における急性期から維持期、在宅までの脳卒中診療体制の現状と問題点が、明確になりつつある。前者の研究で、アルテプラゼ使用状況と stroke unit の有無との有意の関連が明確となり、英文専門誌 Stroke への原著論文掲載が決まった。後者では、急性期、回復期、維持期、在宅、一般診療所の各レベルの脳卒中患者診療状況に関する全国実態調査を実施し、地域医療圏のとりえ方や連携の良否に関する現況と問題点を追及した。また、我が国における「脳卒中センター」のあり方に関するアンケート調査を行い、欧州における「脳卒中センター」概念との違いを明白にした。一部の研究成果は国内学会機関誌「脳卒中」に採択され(印刷中)、また英文誌への投稿も準備中である。

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、全国82施設と共同で後ろ向き症例登録研究 SCADS-I を実施した。その結果、454例という世界にも類のない多数例が収集され、我が国では欧米とは全く異なり椎骨動脈及び前大脳動脈解離の頻度が高いこと、頭痛のみ、あるいは無症候で偶然見つかる脳血管解離例が少ないことなどが明らかとなり、米国での国際学会演題に採択された。引き続き、統一診

断基準や治療指針に基づく全国多施設共同前向き登録研究を開始した。

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を行った。国内で頻用されている脳梗塞治療薬のアルガトロバン（直接トロンビン阻害薬）とエダラボン（ラジカル消去薬）との併用効果を調べる医師主導型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 などの中核施設として実施した。症例集積は順調で、ともに 2008 年初めには終了し、解析、論文投稿が行われる予定である。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、国内専門誌に採択され、印刷中の状態にある。

（2007年の主な研究成果）

- 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、最終論文が専門誌 Stroke に掲載された。本研究は掲載号の editorial でもとりあげられ、超急性期脳梗塞に対する血栓溶解薬局所動注療法の有効性を証明した研究との評価を受けた。
- 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 Cerebrovascular Disease 誌に報告した。
- 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 誌に報告した。
- T1 協調画像で高信号となる頸動脈プラークが同側の脳虚血イベントと相関すること、すなわち本画像診断が不安定頸動脈プラークの診断法となりうることを、放射線診断部との共同研究で明らかにし、American Journal of Neuroradiology 誌に発表した。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Kimura R, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Honda S, Tomoike H, Miyata T: Genotypes of vitamin K epoxide reductase, γ -glutamyl carboxylase, and cytochrome P450 2C9 as determinants of daily warfarin dose in Japanese patients. *Thromb Res*, 120: 181-186, 2007.
- 2) Nakajima M, Kimura K, Shimode A, Miyashita F, Uchino M, Naritomi H, Minematsu K: Microembolic signals within 24 hours of stroke onset and diffusion-weighted MRI abnormalities. *Cerebrovasc Dis*, 23: 282-288, 2007.
- 3) Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, Miyamoto S, Sasaki M, Inoue T, for The MELT Japan Study Group: Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke. The Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial (MELT) Japan. *Stroke*, 38: 2633-2639, 2007.
- 4) Ogasawara K, Sakai N, Kuroiwa T, Hosoda K, Iihara K, Toyoda K, Sakai C, Nagata I, Ogawa A, JASTNEC Study Group: Intracranial hemorrhage associated with cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy and carotid artery stenting: retrospective review of 4494 patients. *J Neurosurg*, 107:1130-1136, 2007.
- 5) Toyoda K, Okada Y, Ibayashi S, Inoue T, Yasumori K, Fukui D, Uwatoko T, Makihara N, Minematsu K: Antithrombotic therapy and predilection for cerebellar hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*, 23: 109-116, 2007.
- 6) Toyoda K, Okada Y, Kobayashi S, for the Japan Standard Stroke Registry Study Group: Early recurrence of ischemic stroke in Japanese patients: The Japan Standard Stroke Registry Study. *Cerebrovasc dis*, 24: 289-295, 2007.
- 7) Yamada N, Higashi M, Otsubo R, Sakuma T, Oyama N, Tanaka R, Iihara K, Naritomi H, Minematsu K, Naito H: Association between signal hyperintensity on T1-weighted MR imaging of carotid plaques and ipsilateral ischemic events. *AJNR Am J Neuroradiol*, 28: 287-292, 2007.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 河野浩之, 豊田一則, 山本晴子, 宮田茂樹, 角谷勇実, 岡本章, 成富博章, 峰松一夫: ヘパリン起因性血小板減少症: 急性期脳梗塞診療における頻度と特徴. *脳卒中*, 29: 699-702, 2007.

- 2) 篠原幸人, 峰松一夫, 天野隆弘, 大橋靖雄, mRS 信頼性研究グループ: modified Rankin Scale の信頼性に関する研究—日本語版判定基準書および問診票の紹介—. 脳卒中, 29: 6-13, 2007.
- 3) 豊田章宏, 山根冠児, 安井信之, 畑隆志, 岡田靖, 長谷川泰弘, 成富博章, 峰松一夫: わが国の Stroke unit におけるリハビリテーション. 脳卒中, 29: 38-43, 2007.
- 4) 峰松一夫, 上原敏志, 安井信之, 畑隆志, 植田敏浩, 岡田靖, 豊田章宏, 成富博章, 豊田百合子, 長谷川泰弘: わが国における stroke unit の有効性について—「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」(厚生労働科学研究費補助金長寿科学総合研究事業、主任研究者: 峰松一夫) の中間解析結果を中心に—. 脳卒中, 29: 59-64, 2007.

【総説】

- 1) 伊藤敦史, 豊田一則, 峰松一夫: t-PA 静注療法治療効果—NINDS, J-ACT 試験成績と当院での治療実績—. 神経治療学, 24: 11-16, 2007.
- 2) 伊藤敦史, 峰松一夫: 急性期脳梗塞に対する rt-PA 静注療法—市販後調査(中間解析)と新しい展開. 循環器病研究の進歩, 28: 33-39, 2007.
- 3) 上原敏志: 脳梗塞と心筋梗塞. カレントセラピー, 25: 65-66, 2007.
- 4) 上原敏志: 頭蓋内動脈狭窄病変の画像診断 (MRA・3D-CT・DSA). 医薬ジャーナル, 43: 124-129, 2007.
- 5) 川瀬佳代子, 豊田一則: 脳梗塞 基本の理解に基づいた治療薬の使いかた. Medical Practice, 24: 1304-1313, 2007.
- 6) 古賀政利, 峰松一夫: rt-PA(アルテプラゼ)静注療法の現状と展望. 医学のあゆみ, 223: 399-404, 2007.
- 7) 佐藤祥一郎, 峰松一夫: 脳卒中急性期診療における SCU(SU)の役割. 血栓と循環, 15: 196-200, 2007.
- 8) 豊田一則: 抗血栓療法による出血性合併症のリスクを評価する. Vascular medicine, 3: 31-39, 2007.
- 9) 豊田一則: 血栓溶解療法の併用療法としてのフリーラジカル除去薬. Pharma Medica, 25: 210-214, 2007.
- 10) 豊田一則: 「脳卒中ってなんだろう」(下) -どうすれば治るのか-. ALPS, 80:

- 38-43, 2007.
- 11) 豊田一則：合併症を有する高血圧患者の特徴と有効な降圧療法 脳卒中（慢性期）. *medicina*, 44: 120-123, 2007.
 - 12) 豊田一則：超急性期脳梗塞治療－t-PAによる血栓溶解療法 その1（2005年10月以前）. *Brain Medical*, 19: 182-188, 2007.
 - 13) 豊田一則：超急性期脳梗塞治療－t-PAによる血栓溶解療法 その2（2005年10月以降）. *Brain Medical*, 19: 284-289, 2007.
 - 14) 豊田一則：抗血栓療法の出血リスク－実態と対策. *医学のあゆみ*, 223: 411-415, 2007.
 - 15) 豊田一則：日本における脳卒中治療の現状と今後の展望. *ACROSS*, 16: 8-11, 2007.
 - 16) 豊田一則：抗血小板療法と出血性合併症（脳微小出血も含めて）. *脳と循環*, 12: 231-235, 2007.
 - 17) 豊田一則，峰松一夫：脳血管障害と腎機能. *Nephrology Frontier*, 6: 273-277, 2007.
 - 18) 永沢光，豊田一則：脳卒中患者における脂質管理. *総合臨床*, 56: 2348-2352, 2007.
 - 19) 永沢光，豊田一則：頭頸部動脈病変による脳虚血後のアスピリン、ジピリダモール併用療法とアスピリン単独療法のランダム化比較試験. *血栓と循環*, 15: 433-435, 2007.
 - 20) 永沢光，峰松一夫：脳梗塞急性期治療と糖尿病. *分子脳血管病*, 6: 51-55, 2007.
 - 21) 永沼雅基，豊田一則：大動脈の塞栓源探し. *心エコー*, 8: 514-518, 2007.
 - 22) 永沼雅基，豊田一則：頸・脳血管のプラーク性状診断. *分子心血管病*, 8: 596-602, 2007.
 - 23) 古田興之介，豊田一則：脳梗塞，脳出血の超急性期治療の現況. *臨床と研究*, 84: 1001-1006, 2007.
 - 24) 松岡秀樹，峰松一夫：脳梗塞の新しい血栓溶解薬－デスマテプラーゼ.

Medical Technology, 35: 1112-1113, 2007.

- 25) 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, 4322: 53-58, 2007.
- 26) 峰松一夫: t-PA時代の脳卒中診療体制. Mebio, 24: 6-11, 2007.
- 27) 峰松一夫: 急性脳内出血に対する遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子. 血栓と循環, 15: 441-443, 2007.
- 28) 峰松一夫, 上原敏志, 長谷川泰弘: 海外視察報告: 米国 Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations(JCAHO)による一次脳卒中センター(Primary Stroke Center)の認証システムについて. 脳卒中, 29: 532-537, 2007.
- 29) 横田千晶, 峰松一夫: SPARCL 研究. 脳と循環, 12: 63-66, 2007.

【著書】

- 1) 上原敏志, 峰松一夫: Stroke unit, Stroke care unit は脳卒中患者の予後を改善するか. EBM 神経疾患の治療, 岡本幸市, 棚橋紀夫, 水澤英洋編. 中外医学社: 157-160, 2007.
- 2) 上原敏志: 治療の場としての stroke care unit, stroke unit. 脳梗塞 rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法実践ガイド, 山口武典監修, 峰松一夫, 豊田一則編集. 診断と治療社: 56-66, 2007.
- 3) 河野浩之, 豊田一則, 峰松一夫: 脳血管障害の合併 予防と急性期治療. 糖尿病診療実戦ロードマップ, 野田光彦編, 南江堂: 127-133, 2007.
- 4) 古賀政利: 超急性期脳梗塞患者の受け入れ体制から 薬剤投与方法と管理の実際. 脳梗塞 rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法実践ガイド, 山口武典監修, 峰松一夫, 豊田一則編集. 診断と治療社: 67-81, 2007.
- 5) 豊田一則: 国立循環器病センターにおける治療成績: この 10 例に学ぶ. 脳梗塞 rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法実践ガイド, 山口武典監修, 峰松一夫, 豊田一則編集. 診断と治療社: 94-103, 2007.
- 6) 峰松一夫: 今後の展開. 脳梗塞 rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法実践ガイド, 山口武典監修, 峰松一夫, 豊田一則編集. 診断と治療社: 114-122, 2007.
- 7) 峰松一夫: Stroke care unit(SCU)と stroke unit(SU)のあり方と現状. Annual Review 神経 2007, 柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田誠, 清水輝夫, 寺本明編, 中外医

学社：114-121，2007.

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、従来から、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「指タップ試験による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」を試みているが、2007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。また、重症脳梗塞に対する新たな治療法として、重症脳梗塞に対する再生医療に取り組んできたが、2007年には同治療を急性期重症脳梗塞患者に実施すべく書類手続きを行い、厚生労働省から実施許可を得た。その他、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 Edoxaban 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行い、興味ある結果を得た。2007年における具体的な研究テーマは以下のごとくであった。

- 1) 脳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)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 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に関する臨床研究 (厚生労働科学研究費)
- 8) 脳梗塞急性期の嚥下障害と薬物治療に関する研究
- 9) 脳磁図を用いた脳機能障害診断に関する研究

(2007年の主な研究成果)

- 脳梗塞急性期中等度ないし高度の下肢運動麻痺を有する例では、急性期・亜急性期・慢性期にかけて両側性の廃用性筋萎縮筋萎縮が下肢に生じ、発症3カ月後には著明な歩行障害を呈する。しかし、急性期から約2週間にわたってラジカルスカベンジャーを投与すると、廃用性筋萎縮は軽減し、発症3カ月後の歩行障害が有意に改善することを明らかにした。
- 進行型の経過を呈する穿通枝領域梗塞では、発症後数日間の体温が36.8℃を越す場合が多く、病巣が縦長に拡大することを明らかにした。
- 脳卒中患者を対象に、舌圧センサーシートを用いた嚥下機能試験を行った結果、ものを正常に嚥下するためには一定度以上に舌圧が上昇する必要があること、歯の脱落が多い例では舌圧が上昇しにくく嚥下障害が起こりやすいこと、運動麻痺のある例、特に高度片麻痺例では、麻痺側の舌圧上昇が不十分なために嚥下障害が起こりやすいこと等を明らかにした。
- 認知機能と両手の指タップ試験の結果を対比したところ、認知機能低下例では左右交互の指タップを律動的に行うことができないことを明らかにした。
- 聴覚誘発脳磁図を用いて高齢者における左右側頭葉間の神経伝達時間を測定した結果、白質病変が著明である例ほど神経伝達に長時間を要すること、すなわち白質病変が著明であるほど脳機能が低下することを明らかにした。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Kimura R, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Honda S, Tomoike H, Miyata T: Genotypes of vitamin K epoxide reductase, γ -glutamyl carboxylase, and cytochrome p450 2C9 as determinants of daily warfarin dose in Japanese patients. *Thromb Res*, 120: 181-186, 2007.
- 2) Konaka K, Miyashita K, Naritomi H: Changes in diffusion-weighted magnetic resonance images in the acute and subacute phases of anoxic encephalopathy. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 16: 82-83, 2007.
- 3) Myojin K, Taguchi A, Umetani K, Fukushima K, Nishiura N, Matsuyama T, Kimura H, Stern DM, Imai Y, Mori H: Visualization of intracerebral arteries by synchrotron radiation microangiography. *AJNR Am J Neuroradiol*, 28: 953-957, 2007.
- 4) Nakajima M, Kimura K, Shimode A, Miyashita F, Uchino M, Naritomi H, Minematsu K: Microembolic signals within 24 hours of stroke onset and diffusion-weighted MRI abnormalities. *Cerebrovasc Dis*, 23: 282-288, 2007.
- 5) Naritomi H, Fujita T, Ito S, Ogihara T, Shimada K, Shimamoto K, Tanaka H, Yoshiike N: Design and baseline characteristics of an observational study in Japanese patients with hypertension: Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin II Antagonist Losartan Therapy (J-HEALTH). *Hypertens Res*, 30: 807-814, 2007.
- 6) Okazaki S, Oomura M, Konaka K, Shimode A, Naritomi H: Paradoxical cerebral embolism causing internal carotid artery occlusion. *Intern Med*, 46: 679-682, 2007.
- 7) Taguchi A, Wen Z, Myojin K, Yoshihara T, Nakagomi T, Nakayama D, Tanaka H, Soma T, Stern DM, Naritomi H, Matsuyama D: Granulocyte colony-stimulating factor has a negative effect on stroke outcome in a murine model. *Eur J Neurosci*, 26:126-133, 2007.
- 8) Yamada N, Higashi M, Otsubo R, Sakuma T, Oyama N, Tanaka R, Iihara K, Naritomi H, Minematsu K, Naito H: Association between signal hyperintensity on T1-weighted MR imaging of carotid plaques and ipsilateral ischemic events. *AJNR Am J Neuroradiol*, 28:287-292, 2007.
- 9) Yoshihara T, Ohta M, Itokazu Y, Matsumoto N, Dezawa M, Suzuki Y, Taguchi A, Watanabe Y, Adachi Y, Ikehara S, Sugimoto H, Ide C: Neuroprotective effect of bone

marrow-derived mononuclear cells promoting functional recovery from spinal cord injury. J Neurotrauma, 24: 1026-1036, 2007.

研究業績(和文)

【原著】

- 1) 河野浩之, 豊田一則, 山本晴子, 宮田茂樹, 角谷勇実, 岡本章, 成富博章, 峰松一夫: ヘパリン起因性血小板減少症: 急性期脳梗塞診療における頻度と特徴. 脳卒中, 29: 699-702, 2007.
- 2) 豊田章宏, 山根冠児, 安井信之, 畑隆志, 植田敏浩, 岡田靖, 長谷川泰弘, 成富博章, 峰松一夫: わが国の Stroke unit におけるリハビリテーション. 脳卒中, 29: 38-43, 2007.
- 3) 峰松一夫, 上原敏志, 安井信之, 畑隆志, 植田敏浩, 岡田靖, 豊田章宏, 成富博章, 豊田百合子, 長谷川泰弘: わが国における Stroke unit の有効性について—「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」(厚生労働省科学研究費補助金 長寿科学総合研究事業, 主任研究者: 峰松一夫) の中間解析を中心に—. 脳卒中, 29: 59-63, 2007.
- 4) 宮田敏行, 宮下光太郎, 宮田茂樹, 嘉田晃子, 長束一行: 抗血小板薬並びに抗凝固薬の標準化に関する遺伝子解析研究. 脳卒中, 29: 721-725, 2007.

【総説】

- 1) 田口明彦: 脳血管障害に対する新しい細胞治療の開発. 循環器病研究の進歩, 28: 53-58, 2007.
- 2) 虎谷直美, 山本晴子, 宮下光太郎: 知って得するワンポイントアドバイス HIT のデータ. 脳と循環, 12: 58-61, 2007.
- 3) 長束一行: 飛びそうな頸動脈プラーク. 心エコー, 8: 536-541, 2007.
- 4) 長束一行: プラーク退縮のエビデンスを出すための高精度 IMT 計測. 心エコー, 8: 598-601, 2007.
- 5) 長束一行: 動脈硬化の画像診断—血管エコー. medicina, 44: 1485-1487, 2007.
- 6) 長束一行: 頸動脈病変の評価—プラークの分類・プラークスコア. Modern Physician, 27: 1350-1352, 2007.
- 7) 玄富翰, 長束一行: 病像から迫る①糖尿病における脳血管病変を探る. Vascular Medicine, 4: 29-35, 2007.

- 8) 玄富翰, 長束一行: 頸動脈エコー. *Medical Technology*, 35: 236-242, 2007.
- 9) 森脇博, 成富博章: 画像による誌上カンファレンス. *Brain Rescue*, 16: 27-28, 2007.

【著書】

- 1) 虎谷直美, 成富博章: 低体温療法と脳疾患. *Annual Review 神経* 2007, 柳沢信夫, 篠原幸人, 岩田誠, 清水輝夫, 寺本明編集, 中外医学社: 68-73, 2007.
- 2) 長束一行: どう応用するか①頸動脈. 血管無侵襲診断テキスト, 南江堂, 血管診療技師認定機構血管無侵襲診断法研究会編集: 154-159, 2007.
- 3) 永野恵子, 長束一行: 超音波. 脳神経血管内治療のすべて—最新症例から学ぶ—, 菊池晴彦監修, にゅーろん社: 83-87, 2007.

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多くの研究を行っている。また、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を進めている。2007年の研究活動については多くの成果が得られ、研究費も厚生労働科学研究費や循環器病研究委託費、循環器病研究振興財団指定研究費など、多く取得した。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、推進した。さらに、医薬基盤研究所の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遂行した。

2) 高血圧治療ガイドラインの遵守と達成度に関する研究

循環器病研究委託費による新規課題「高血圧管理におけるガイドラインの遵守と目標達成度に関する研究」を総括、推進した。国立循環器病センターにおいては、外来および家庭血圧と生活習慣の目標達成度を検討した。

3) 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、継続した。

4) 高血圧と血管・臓器障害に関する研究

高血圧患者の臓器障害を24時間血圧や家庭血圧の面から検討した。また、超音波検査、脈波速度測定や脈波波形解析などにより、心血管系の詳細な評価を行った。

5) 高血圧と生活習慣に関する研究

日本高血圧学会減塩ワーキンググループの一員として、食塩摂取量の評価法を検討した。また、高血圧患者における食塩摂取量と減塩指導の効果を調べた。

6) 血管作動性物質や炎症に関する研究

CRP、アドレノメデュリン、ナトリウム利尿ペプチド、インスリン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。

7) 腎と高血圧に関する研究

高血圧治療の腎保護効果について、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と治療との関連を調べた。

8) 循環器疾患と腎に関する研究

腎障害を有する循環器疾患患者において、腎臓専門医の関与が予後に及ぼす影響を調べた。また、頸動脈狭窄症患者における腎動脈狭窄について検討した。

9) 透析患者の循環器疾患に関する研究

透析患者について、血中アドレノメデュリンおよびプロアドレノメデュリンと心機能との関連を検討した。また、透析患者における心血管の病理学的検討を行った。

(2007年の主な研究成果)

- 高血圧と遺伝子に関する研究では、エンドセリン変換酵素遺伝子多型が高血圧に関連することを明らかにし、プレプロエンドセリン遺伝子の変異を発見した。また、ACADSB, COMT, protein kinase 遺伝子多型が高血圧に関連することを明らかにした。さらに、エンドセリンファミリーの遺伝子多型が高血圧患者における動脈硬化の進展に関与することを示した。
- 高血圧治療ガイドラインの遵守と達成度に関する研究では、高血圧患者における目標血圧の達成度は、高血圧専門施設においても十分ではなく、一般医や地域住民ではさらに低いことが明らかとなった。また、高血圧患者の食塩摂取量は、目標達成度は低いものの、以前に比べて減少傾向にあることが示された。
- 高血圧治療の臨床試験に関しては、HOSP 研究のパイロットスタディ、メインスタディ、サブスタディの中間結果を学会発表した。朝の家庭血圧を 130 mmHg 未満および 130-139 mmHg に長期間保つことは可能であった。また JATOS 研究において、メタボリックシンドロームが高齢高血圧患者の予後に悪影響を及ぼすことを示した。
- 高血圧の治療や臓器障害に関しては、治療中の患者における仮面高血圧が心肥大の独立した危険因子であることを明らかにした。また、アンジオテンシン受容体拮抗薬テルミサルタンが高血圧患者の治療に効果的であることを示した。
- 高血圧と生活習慣に関する研究では、食塩制限の必要性和減塩目標の妥当性および食塩摂取量の評価のそれぞれについて、日本高血圧学会減塩ワーキンググループの報告書を発表した。
- 血管作動物質や炎症などに関しては、CRP が高血圧患者の左室肥大や心血管予後に関与することを示した。また、高血圧患者におけるインスリン抵抗性がレニン・アンジオテンシン系に関連していることを発表した。
- 腎と高血圧に関する研究では、朝の家庭血圧を厳格にコントロールすることとアンジオテンシン受容体拮抗薬の使用が、明らかな腎障害のない高血圧患者においても腎保護に効果的であることを示した。
- 循環器疾患と腎に関する研究では、腎障害を有する循環器疾患患者において、腎臓専門医の早期介入が腎臓および生命予後を改善することを示した。また、頸動脈狭窄を有する患者は高率に腎動脈狭窄を伴うことを明らかにした。
- 透析患者の循環器疾患に関する研究では、midregional preadrenomedullin の血中濃度が透析患者の心機能障害を反映することを明らかにし、この測定が臨床的に有用であることを示した。

研究業績(欧文)

【原著】

- 1) Amaki M, Kamide K, Takiuchi S, Niizuma S, Horio T, Kawano Y: A case of neurally mediated syncope induced by laughter successfully treated with combination of propranolol and midodrine. *Int Heart J* 48: 123-127, 2007.
- 2) Banno M, Hanada H, Kamide K, Kokubo Y, Kada A, Yang J, Tanaka C, Takiuchi S, Horio T, Matayoshi T, Yasuda H, Nagura J, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T: Association of genetic polymorphisms of endothelin converting enzyme-1 gene With hypertension in a Japanese population and rare missense mutation in preproendothelin-1 in Japanese hypertensives. *Hypertens Res* 30: 513- 520, 2007.
- 3) Iwashima Y, Horio T, Kamide K, Rakugi H, Ogihara T, Kawano Y: C-reactive protein, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertens Res* 30: 1177-1185, 2007.
- 4) Kamide K, Kokubo Y, Yang J, Matayoshi T, Inamoto N, Takiuchi S, Horio T, Miwa Y, Yoshii M, Tomoike H, Tanaka C, Banno M, Okuda T, Kawano Y, Miyata T: Association of genetic polymorphisms of *ACADSB* and *COMT* with human hypertension. *J Hypertens* 25: 103-110, 2007.
- 5) Kamide K, Kokubo Y, Fukuhara S, Hanada H, Yang J, Kada A, Nagura J, Takiuchi S, Horio T, Kawano Y, Okayama A, Tomoike H, Miyata T: Protein tyrosine kinase 2 β as a candidate gene for hypertension. *Pharmacogenet Genomics* 17: 931- 939, 2007.
- 6) Kato T, Horio T, Tomiyama M, Kamide K, Nakamura S, Yoshihara F, Nakata H, Nakahama H, Kawano Y: Reverse white-coat effect as an independent risk for microalbuminuria in treated hypertensive patients. *Nephrol Dial Transplant* 22: 911-916, 2007.
- 7) Matayoshi T, Kamide K, Takiuchi S, Horio T, Yoshihara F, Nakamura S, Nakahama H, Kawano Y: Relationship between insulin resistance and the rennin-angiotensin system: Analysis for Patients with Essential and Renovascular Hypertension. *Clin Exp Hypertens* 29: 479-487, 2007.
- 8) Nakamura S, Nakata H, Yoshihara F, Kamide K, Horio T, Nakahama H, Kawano Y: Effect of early nephrology referral on the initiation of hemodialysis and survival in patients with chronic kidney disease and cardiovascular diseases. *Circ J* 71: 511-516, 2007.
- 9) Nakamura S, Iihara K, Matayoshi T, Yasuda H, Yoshihara F, Kamide K, Horio T,

Miyamoto S, Kawano Y: The incidence and risk factors of renal artery stenosis in patients with severe carotid artery stenosis. *Hypertens Res* 30: 839- 844, 2007.

10)Tomiyama M, Horio T, Kamide K, Nakamura S, Yoshihara F, Nakata H, Nakahama H, Kawano Y: Reverse white-coat effect as an independent risk for left ventricular concentric hypertrophy in patients with treated essential hypertension. *J Hum Hypertens* 21: 212-219, 2007.

11)Yasuda H, Kamide K, Takiuchi S, Matayoshi T, Hamada H, Kada A, Yang J, Miwa Y, Yoshii M, Horio T, Yoshihara F, Nakamura S, Nakahama H, Tei C, Miyata T, Kawano Y: Association of single nucleotide polymorphisms in endothelin family genes with the progression of atherosclerosis in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 21: 883-892, 2007.

12)Yoshihara F, Ernst A, Morgenthalaer NG, Horio T, Nakamura S, Nakahama H, Nakata H, Bergmann A, Kangawa K, Kawano Y: Midregional proadrenomedullin reflects cardiac dysfunction in haemodialysis patients with cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 22: 2263-2268, 2007.

【総説】

1) Kawano Y, Ando K, Matsuura H, Tsuchihashi T, Fujita T, Ueshima H: Report of the Working Group for Dietary Salt Reduction of the Japanese Society of Hypertension: (1) Rationale for dietary salt reduction and salt-restriction target level for the management of hypertension. *Hypertens Res* 30: 879-886, 2007.

2) Kawano Y, Tsuchihashi T, Matsuura H, Ando K, Fujita T, Ueshima H: Report of the Working Group for Dietary Salt Reduction of the Japanese Society of Hypertension: (2) Assessment of salt intake in the management of hypertension. *Hypertens Res* 30: 887-893, 2007.

研究業績(和文)

【原著】

1) 堀尾武史, 河野雄平: ACE 阻害薬, ARB 服用中の高血圧患者におけるテルミサルタンへの切り替えの有用性についての検討. *血圧* 14: 927-931, 2007.

2) 横川晃治, 堀尾武史, 朴孝憲: 閉塞性動脈硬化症または脳梗塞患者におけるシロスタゾール投与前後の血液流動性. *新薬と臨床* 56: 1813-1823, 2007.

【総説】

1) 河野雄平: 節酒をうまく実践させるコツ. *Medical Practice* 24: 341-344, 2007.

2) 河野雄平: なぜ高血圧の治療が必要なのか 疫学から見る. *Vascular Lab* 4:

- 29-34, 2007.
- 3) 河野雄平: 発作性高血圧を呈する患者の診断と治療. *Modern Physician* 27: 260, 2007.
 - 4) 河野雄平: 日本から発信する血管病のEBM 第8回 JATOS. *Vascular Medicine* 3: 258-262, 2007.
 - 5) 河野雄平: JATOS. *総合臨床* 56: 2659-2663, 2007.
 - 6) 河野雄平: 家庭血圧からわかる仮面高血圧の臨床的意義. *心臓* 39: 870-873, 2007.
 - 7) 河野雄平: 高血圧管理における食塩制限の必要性和減塩目標. *日本循環器病予防学会誌* 42: 103-107, 2007.
 - 8) 桑原篤憲, 河野雄平: 治療抵抗性高血圧の評価と対処(効果的併用療法を含む). *Medicina* 44: 108-110, 2007.
 - 9) 滝内伸, 河野雄平: うつと高血圧. *血圧* 14: 1089-1092, 2007.
 - 10) 徳留健, 岸本一郎, 堀尾武史, 荒井勇二, 河野雄平, 寒川賢治: 内因性ナトリウム利尿ペプチドの心保護作用—遺伝子改変マウスからのレッスン. *循環器病研究の進歩* 28: 40-52, 2007.
 - 11) 徳留健, 岸本一郎, 堀尾武史, 寒川賢治: ナトリウム利尿ペプチド. *日本臨床* 65 (増刊号4) 心不全(上): 165-169, 2007.
 - 12) 中浜肇: 薬剤性腎障害. *総合臨床*, 56: 2070-2073, 2007
 - 13) 中村敏子, 河野雄平: 高尿酸血症における生活習慣の指導. *血圧* 14: 624-627, 2007.
 - 14) 中村敏子: 透析患者の心血管事故. *治療学*, 41: 169-172, 2007.
 - 15) 中村敏子, 植田初江: 血液透析患者における冠動脈疾患の病理. *心臓*, 39: 774-777, 2007.
 - 16) 堀尾武史, 河野雄平: 二次性高血圧を探す. *Vascular Lab* 4 (増刊号): 245-251, 2007.
 - 17) 堀尾武史, 河野雄平: 降圧をめざすライフスタイル: 食事療法. *Life Style*

Medicine 1: 382-386, 2007.

18) 安田久代, 河野雄平: 高血圧: 標的臓器障害. 動脈硬化予防 6: 68-70, 2007.

19) 吉原史樹, 河野雄平: Adrenomedullin. 腎と透析 63: 604-606, 2007.

【著書】

- 1) 神出計, 堀尾武史, 河野雄平: カプトプリル試験. 原発性アルドステロン症診療マニュアル, 成瀬光栄, 平田結喜緒編集, 診断と治療社, 49-52, 2007.
- 2) 神出計: 高血圧と心不全. 心不全の診かた・考えかた, 北風政史編, 医学書院, 219-222, 2007.
- 3) 河野雄平: 血圧のしくみと役割. 別冊NHK きょうの健康: 高血圧, 島田和幸総監修, 日本放送出版協会, 12-18, 2007.
- 4) 河野雄平: 高血圧とはどんな病気か. 別冊NHK きょうの健康: 高血圧, 島田和幸総監修, 日本放送出版協会, 19-23, 2007.
- 5) 河野雄平: 高血圧治療の最新事情. 知っておきたい循環器病あれこれ 61, 循環器病研究振興財団, 1-16, 2007.
- 6) 河野雄平: 高血圧の治療. イヤーノート 2008 別冊 Selected Articles , メディック・メディア, 505-511, 2007.
- 7) 中浜肇: 使用上の注意、薬物相互作用. ファーマナビゲーター<利尿薬>編, メジカルビュー社, 194-197, 2007.

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。

（2007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。（Makino et al. Diabetes Res Clin Pract 79, 2008）
- 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）。（元 CCU 部門宮崎俊一（現：近畿大学医学部 附属病院 循環器内科 教授）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)
- 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)
- 心不全マーカーと肥満・メタボリック症候群の関連に関する研究 (都市部一般住民を対象) (循環器病予防検診部との共同研究)
- 心不全マーカーと肥満・メタボリック症候群の関連に関する研究 (糖尿病入院患者を対象)
- 2 型糖尿病患者の血管合併症と末梢血 CD34 陽性細胞の関連に関する研究 (脳血管内科 田口先生との共同研究)
- 肥満モデルマウスを用いたメタボリックシンドローム関連腎障害のメカニズムの解明に関する研究 (文部科学省研究費)
- アンギオテンシン受容体拮抗薬の 2 型糖尿病患者の糖脂質代謝に与える効果に関する研究

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Ito A, Suganami T, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Takeya M, Kamei Y, Ogawa Y: Role of MAPK phosphatase-1 in the induction of monocyte chemoattractant protein-1 during the course of adipocyte hypertrophy. *J Biol Chem*, 282: 25445-25452, 2007.
- 2) Kawamura M, Itoh H, Yura S, Mogami H, Suga S, Makino H, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Sagawa N, Fujii S: Undernutrition in utero augments systolic blood pressure and cardiac remodeling in adult mouse offspring: possible involvement of local cardiac angiotensin system in developmental origins of cardiovascular disease. *Endocrinology*, 148: 1218-1225, 2007.
- 3) Moss AJ, Shimizu W, Wilde AAM, Towbin JA, Zareba W, Robinson JL, Qi M, Vincent GM, Ackerman MJ, Kaufman ES, Hofman N, Seth R, Kamakura S, Miyamoto Y, Goldenberg I, Andrews ML, McNitt S. Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation*, 115: 2481-2489, 2007.
- 4) Makino H, Suga S: Alteration of glomerulogenesis- and podocyte structure-related gene expression in early diabetic nephropathy. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2: 615-622, 2007.
- 5) Nakanishi M, Harada M, Kishimoto I, Kuwahara K, Kawakami R, Nakagawa Y, Yasuno S, Usami S, Kinoshita H, Adachi Y, Fukamizu A, Saito Y, Nakao K: Genetic disruption of angiotensin II type 1a receptor improves long-term survival of mice with chronic severe aortic regurgitation. *Circ J*, 71: 1310-1316, 2007.
- 6) Nishijima T, Nakayama M, Yoshimura M, Abe K, Yamamuro M, Suzuki S, Shono M, Sugiyama S, Saito Y, Miyamoto Y, Nakao K, Yasue H, Ogawa H: The endothelial nitric oxide synthase gene -786T/C polymorphism is a predictive factor for reattacks of coronary spasm. *Pharmacogenet Genomics*, 17: 581-587, 2007.
- 7) Suzuki M, Takamisawa I, Yoshimasa Y, Harano Y: Association between insulin resistance and endothelial dysfunction in type 2 diabetes and the effects of pioglitazone. *Diabetes Res Clin Pract*. 76: 12-17, 2007.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 清水渉，柴田季子，山下奈津子，太田直孝，浦敏郎，宮本恵宏，吉政康直，鎌倉史郎：第 41 回 理論心電図研究会 チャネル病と遺伝子多型．心臓，日本心臓財団 39(6):586-591，2007.
- 2) 槇野久士，斯波真理子：LDLアフェレーシス．日本臨床 65(増 7) 脂質代謝異常，504-508，2007.

【著書】

- 1) 沖垣光彦，吉政康直：インスリン受容体の構造と機能 カラー版 糖尿病学
基礎と臨床，門脇孝，石橋俊，佐倉 宏，戸邊一之，野田光彦編，西村書店：
153-157，2007

外科心臓血管部門

(研究活動の概要)

心臓血管外科には心臓外科 A、心臓外科 B、血管外科、3 部門がある。臨床としてはそれぞれ、○ 虚血性心疾患、弁膜疾患、不整脈外科などの成人期後天性心疾患、○先天性心疾患、小児期の各種心大血管疾患、○ 大血管、末梢血管、肺血栓塞栓、○心大血管術後を中心として急性期の集中治療、などを担当している。○また、慢性重症心不全患者の外科的治療については心臓血管外科と臓器移植部とが連携して担当している。研究としては、それぞれの部門における治療成績の解析や新しい術式開発に関連した臨床研究を積極的に行っているほか、臓器移植部、研究所の各部門などと連携した再生医療、細胞移植、組織移植、心筋保護などに関連した種々の実験的外科研究を行い、将来の外科的医療に即応できる体制をとっている。さらに、研究所で開発した新しい補助心臓や人工肺の臨床応用いわゆるトランスレーショナルリサーチを行っている。それぞれの部門における具体的なテーマとしては以下のものがある。

心臓外科 A

- 1) 冠状動脈バイパス術 (CABG) 関連
 - ・人工心肺を使用しない心拍動下 CABG (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
 - ・ステントレス生体弁、ステント生体弁、機械弁の比較
 - ・Patient prosthetic mismatch の研究
- 9) 弁膜症再手術の手術成績
- 10) 感染性心内膜炎 (自己弁感染・人工弁感染) に対する手術成績
- 11) 拡張型心筋症の外科治療 (心臓移植・左室形成術・補助人工心臓装着)
- 12) ロボット医療支援システムを使用した心臓外科手術

13) 細胞移植による虚血性心疾患の治療

心臓外科 B

- 1) 小児重症心不全の治療成績向上のための機械的補助手段に関する総合的研究
－小児開心術術後の補助循環法の確立に関する臨床的研究（委託研究）
- 2) より安全な Fontan 手術に関する研究 人工心肺非使用 Fontan 手術
- 3) Fontan 手術の低年齢化がもたらす遠隔期成績の向上に関する研究
- 4) Fontan 術後 15 年超の遠隔期における心室性不整脈に関する検討
- 5) Fontan 手術術後に発生する肺動静脈ろうに関する研究
- 6) 房室錯位に対する外科治療(ダブルスイッチ手術)とその遠隔成績の研究
- 7) Ross 手術とその遠隔成績の研究
- 8) 臓器錯位症候群に対する外科治療成績向上に関する研究
- 9) 複雑先天性心疾患に対する外科治療およびその遠隔成績に関する研究

血管外科

- 1) 大動脈基部置換術：自己弁温存大動脈基部再建術に関する検討
- 2) 弓部大動脈置換術関連：
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（平成 17-19 年度厚生科研：JSTAR II）
- 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：
「脊髄障害防止の観点からみた胸部下行・胸腹部大動脈瘤外科治療ないしはステントグラフト治療体系の確立」（平成 20-22 年度厚生科研：JASPER）
- 4) 肺血栓塞栓症に対する外科治療：限外濾過の有用性（平成 18、19 年度政策医療 NW 研究）
- 5) 心臓血管外科手術周術期の輸血療法に関する多施設共同 retrospective study（平成 17-19 年度委託研究：ASTRACS）
- 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（平成 17-19 年度政策医療 NW 研究）
- 7) ステントグラフト治療成績

（2007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。
- 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。

- 多施設共同研究としてバイパスグラフトの開存性および糖尿病患者の至適冠血行再建術の後ろ向き試験を行った。

心臓外科 B

- 小児重症心不全の治療成績向上のための機械的補助手段に関する総合的研究
小児開心術術後の補助循環法の確立に関する臨床的研究（委託研究）
- より安全な Fontan 手術に関する研究 人工心肺非使用 Fontan 手術
- Fontan 手術の低年齢化がもたらす遠隔期成績の向上に関する研究
- Fontan 術後 15 年超の遠隔期における心室性不整脈に関する検討
- Fontan 手術術後に発生する肺動静脈ろうに関する研究
- 房室錯位に対する外科治療(ダブルスイッチ手術)とその遠隔成績の研究
- Ross 手術とその遠隔成績の研究
- 臓器錯位症候群に対する外科治療成績向上に関する研究
- 複雑先天性心疾患に対する外科治療およびその遠隔成績に関する研究

血管外科

- Marfan 症候群症例や急性 A 型大動脈症例に対する改良型自己弁温存大動脈基部再建（reimplantation 法）の有用性を報告した。
- 人工弁を用いた大動脈基部置換の良好な長期遠隔成績について報告した。
- 順行性選択的脳灌流法を用いた弓部大動脈全置換術において、必ずしも従来からの超低体温下手術の必要性はなく、逆に超低体温における弊害も考えられ、中度低体温手術の安全性と有用性を報告したが、より厳密に検証すべく RCT 下に比較試験を開始している（厚生科研：JSTAR）
- 右腋窩動脈送血を用いた順行性脳灌流下、stepwise 吻合を併用した全弓部置換の有用性を報告した。
- 胸部下行、胸腹部大動脈手術における術前 Adams-Kiewicz 動脈の同定と術中 MEP の有用性について報告した。
- 慢性肺血栓塞栓に対する外科治療の良好な早期、遠隔成績について報告した。

研究業績(欧文)

【原著】

- 1) Adachi I, Ishibashi-Ueda H, Yagihara T, Kagisaki K, Hagino I, Ishizaka T, Uemura H: Immunohistologic examination of pedicled autologous pericardium 9 years after implantation for an extracardiac conduit in Fontan pathway: comparison with in situ pericardium and pulmonary arterial tissue from the same patient. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 133(4):1101-1103, 2007.
- 2) Akutsu K, Matsuda H, Sasaki H, Minatoya K, Ogino H, Kasai S, Tamori Y, Yokoyama N, Nonogi H, Takeshita S: A case of acute type B aortic dissection: limited role of laboratory testing for the diagnosis of mesenteric ischemia. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 13(5): 360-364, 2007.
- 3) Akutsu K, Morisaki H, Takeshita S, Sakamoto S, Tamori Y, Yoshimuta T, Yokoyama N, Nonogi H, Ogino H, Morisaki T: Phenotypic heterogeneity of Marfan-like connective tissue disorders associated with mutations in the transforming growth factor-beta receptor genes. *Circ J*, 71: 1305-1309, 2007
- 4) Inafuku H, Ogino H, Sasaki H, Minatoya K, Yagihara T, Kitamura S: Total arch replacement through re-median sternotomy after coronary surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 55(11): 473-475, 2007.
- 5) Koh M, Uemura H, Kagisaki K: The impact, and surgical implications, of isolated anomalous connection of one pulmonary vein. *Cardiol Young*, 17(5): 554-556, 2007.
- 6) Koh M, Yagihara T, Uemura H, Kagisaki K, Hagino I, Ishizaka T, Kitamura S: Optimal timing of the Fontan conversion: change in the P-wave characteristics precedes the onset of atrial tachyarrhythmias in patients with atriopulmonary connection. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 133(5):1295-1302, 2007
- 7) Maeba H, Nakatani S, Sugawara M, Mimura J, Nakanishi N, Ogino H, Kitakaze M, Iwasaka T, Miyatake K: Different time course of changes in tricuspid regurgitant pressure gradient and pulmonary artery pressure and compliance. *Circ J*, 71(11): 1771-1775, 2007.
- 8) Matsuura K, Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Yagihara T, Kitamura S: Impact of volume status on the incidence of atrial fibrillation following aortic arch repair. *Heart Vessels*, 22(1): 21-24, 2007.
- 9) Nakahira A, Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Kobayashi J, Yagihara T, Kitamura S: Postural change causing leg malperfusion resulting from expansion of a

- patent false lumen in type B aortic dissection. *J Thoracic Cardiovasc Surg*, 134(4): 1046-1047, 2007.
- 10) Nakahira A, Ogino H, Sasaki H, Katakami N: Long-term survival of a pulmonary artery sarcoma produced by aggressive surgical resection and adjuvant chemoradiotherapy. *Eur J Cardiothorac Surg*, 32(2): 388-390, 2007.
 - 11) Nakajima H, Kobayashi J, Funatsu T, Shimahara Y, Kawamura M, Kawamura A, Yagihara T, Kitamura S: Predictive factors for the intermediate-term patency of arterial grafts in aorta no-touch off-pump coronary revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg*.32(5): 711-717, 2007.
 - 12) Nakajima H, Kobayashi J, Matsuda H, and Ishibashi-Ueda H: A primary angiosarcoma in the aorta. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 6:832-833, 2007.
 - 13) Nakajima H, Kobayashi J, Tagusari O, Niwaya K, Funatsu T, Brik A, Yagihara T, Kitamura S: Graft design strategies with optimum antegrade bypass flow in total arterial off-pump coronary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg*,31: 276-282,2007.
 - 14) Ohuchi H, Miyazaki A, Watanabe T, Yamada O, Yagihara T, Echigo S: Hemodynamic deterioration during simulated supraventricular tachycardia in patients after the Fontan operation. *Int J Cardiol*, 117(3):381-387, 2007.
 - 15) Ohuchi H, Watanabe K, Kishiki K, Nii M, Wakisaka Y, Yagihara T, Echigo S: Comparison of late post-operative cardiopulmonary responses in the Fontan versus ventricular septation for double-inlet left ventricular repair. *Am J Cardiol*, 99: 1757-1761, 2007.
 - 16) Oyamada S, Kobayashi J, Tagusari O, Niwaya K, Nakajima H, Miyazaki S, Kimura K, Echigo S, Kitamura S: Hybrid therapy for rapid enlargement of hibernating coronary arteriovenous fistulas. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(4):1532-1534, 2007.
 - 17) Saito S, Kobayashi J, Tagusari O, Niwaya K, Nakajima H, Kitamura S: Reconstruction of a friable posterior mitral annulus after removing a calcified artificial ring using flipover technique of the anterior mitral leaflet. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Feb;55(2):69-72, 2007.
 - 18) Saito S, Nakatani T, Kobayashi J, Tagusari O, Bando K, Niwaya K, Nakajima H, Miyazaki S, Yagihara T, Kitamura S: Is extracorporeal life support contraindicated in elderly patients?. *Ann Thorac Surg*, 83: 140-145, 2007.

- 19) Saito S, Nakatani T, Niwaya K, Kobayashi J, Hanatani A, Tagusari O, Nakajima H, Miyatake K, Yagihara T, Kitamura S: Initial experiences with the HeartMate vented electric left ventricular assist system in Japan. *J Artif Organs*, 10:118-121, 2007.
- 20) Sasaki H, Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Ando M, Kitamura S: Integrated total arch replacement using selective cerebral perfusion: a 6-year experience. *Ann Thorac Surg*, 83(2): S805-810, discussion S824-831, 2007.
- 21) Takigawa M, Noda T, Kurita T, Okamura H, Suyama K, Shimizu W, Aihara N, Nakajima H, Kobayashi J, Kamakura S: Extremely Late Pacemaker-Infective Endocarditis due to *Stenotrophomonas maltophilia*. *Cardiology*, 110: 226-229, 2008. e-pub 2007 Dec 12.
- 22) Tatsumi K, Nakatani T, Imachi K, Umezu M, Kyo S, Sase K, Takatani S, Matsuda H.: Domestic and foreign trends in the prevalence of heart failure and the necessity of next-generation artificial hearts: a survey by the working group on establishment of assessment guidelines for next-generation artificial heart systems. *J Artif Organs* 10:187-194, 2007.
- 23) Tsuda E, Kitamura S, Kimura K, Kobayashi J, Miyazaki S, Echigo S, Yagihara T: Long-term patency of internal thoracic artery grafts for coronary artery stenosis due to Kawasaki disease: comparison of early with recent results in small children. *Am Heart J*, 153(6): 995-1000, 2007.
- 24) Tsunekawa T, Ishizaka T, Uemura H, Kagisaki K, Hagino I, Yagihara T: A case with heterotaxy reaching the Fontan procedure after unifocalizations. *Int J Cardiol*, 120(1): e3-e5, 2007.
- 25) Tsunekawa T, Ogino H, Minatoya K, Matsuda H, Sasaki H, Fukuchi K: Masked prosthetic graft to sigmoid colon fistula diagnosed by 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 33(2): 187-9, 2007.
- 26) Uemura H, Adachi I, Kagisaki K, Shikata F, Yagihara T: Intermediate results after a modified Yasui procedure with the Lecompte maneuver. *Ann Thorac Surg*, 84(1): 284-286, 2007.
- 27) Uemura H, Yagihara T, Adachi I, Kagisaki K, Shikata F: Conversion to total cavopulmonary connection after failed one and one-half ventricular repair. *Ann Thorac Surg*, 84(2): 666-668, 2007.
- 28) Wada K, Takada M, Kotake T, Ochi H, Morishita H, Komamura K, Oda N, Mano A,

Kato T, Hanatani A, Nakatani T.: Limited sampling strategy for mycophenolic acid in Japanese heart transplant recipients. - Comparison of cyclosporin and tacrolimus treatment - . Circ J 71:1022-1028, 2007.

- 29) Wada K, Takada M, Ueda T, Ochi H, Kotake T, Morishita H, Hanatani A, Nakatani T.: Relationship between acute rejection and cyclosporine or mycophenolic acid levels in Japanese heart transplantation. Circ J 71:289-293, 2007.
- 30) Wada K, Takada M, Ueda T, Ochi H, Kotake T, Morishita H, Hanatani A, Nakatani T.: Drug interactions between tacrolimus and phenytoin in Japanese heart transplant recipients.: 2 case reports. Int J Clin Pharmacol Ther. 45: 524-528, 2007.
- 31) Watanabe K, Nishikimi T, Takamura M, Yasuda K, Ishikawa Y, Tanabe S, Yamada O, Yagihara T, Suga S, Kanagawa K, Matsuoka H, Echigo S: Possible role of adrenomedullin in the regulation of Fontan circulation: Mature form of plasma adrenomedullin is extracted in the lung in patients with Fontan procedure. Regul pept, 141: 129-134, 2007.
- 32) Watanuki H, Ogino H, Minatoya K, Matsuda H, Sasaki H, Ando M, Kitamura S: Is emergency total arch replacement with a modified elephant trunk technique justified for acute type A aortic dissection? Ann Thorac Surg, 84: 1585-1591, 2007.
- 33) Yasuda K, Ohuchi H, Ono Y, Yagihara T, Echigo S: Cardiorespiratory responses to exercise after anatomic repair of atrioventricular discordance with abnormal ventriculoarterial connection. Pediatr Cardiol, 28: 14-20, 2007.

研究業績(和文)

【原著】

- 1) 高本眞一, 安田慶秀, 田林暁一, 許俊鋭, 宮田哲郎, 数井暉久, 八木原俊克, 青柳成明, 伊藤翼: テルモ社製大口径人工血管(トリプレックス)の臨床的検討 多施設臨床試験成績. 日本心臓血管外科学会雑誌, 36(5): 253-260, 2007.
- 2) 塚野真也, 渡部珠生, 吉田葉子, 元木倫子, 林環, 越後茂之, 中谷武嗣, 八木原俊克, 北村惣一郎: 小児心臓移植の follow-up 上の問題点. 日本小児循環器学会雑誌, 23(2): 131-136, 2007.

【総説】

- 1) 今中秀光, 中谷武嗣, 北村惣一郎: 心移植術後急性期の合併症と問題点. 胸部外科 60: 958-962, 2007.
- 2) 小林順二郎: 前向き無作為比較試験によるオフポンプ冠動脈バイパス術の有用性の証明. The Circulation Frontier, 11: 65-69, 2007.

- 3) 小林順二郎：日本における冠動脈バイパス手術の現状と展望．内科，100(3)：478-482，2007.
- 4) 小林順二郎：CABG の現況．胸部外科，60：53-63，2007.
- 5) 小林順二郎：オフポンプ冠動脈バイパス術を極める第4回(最終回)ロボット手術支援システムによるオフポンプ冠動脈バイパス術．THE CIRCULATION FRONTIER，11：56-60，2007.
- 6) 高内裕司，今中秀光，竹内宗之，西田朋代，橘一也，中谷武嗣：心臓移植の術後急性期管理．日本集中治療医学会雑誌 14：551-554，2007.
- 7) 巽英介，中谷武嗣，井街宏，梅津光生，許俊鋭，佐瀬一洋，高谷節雄，松田暉：国内外の心不全の動向と我が国における次世代型人工心臓の必要性について：次世代型高機能人工心臓審査ガイドラインワーキンググループからの提言．人工臓器 36：6-12，2007.
- 8) 田中秀治，篠崎尚史，浅水健志，青木大，中谷武嗣：組織移植の現状と今後の展望：移植 42：242-251，2007.
- 9) 中嶋博之，小林順二郎：冠動脈バイパス術のポイント．ハートナーシング 2007 秋季増刊：228-231，2007.
- 10) 中嶋博之，小林順二郎：高リスク症例(糖尿病，透析患者，再手術，COPD など)に対する治療戦略．CIRCULATION Up-to-Date 心臓血管外科テクニク in press.
- 11) 中谷武嗣：補助人工心臓(VAS)．日本臨牀 65(増刊号 5)：217-221，2007.
- 12) 中谷武嗣：人工心臓．胸部外科 60：365-371，2007.
- 13) 中谷武嗣，加藤倫子，眞野暁子，船津俊宏：移植医療－機械的循環補助も含めて－．循環器科 62(1)：67-73，2007.
- 14) 中谷武嗣，加藤倫子，船津俊宏：心臓移植(heart transplantation)．臨床検査 51：1735-1744，2007.
- 15) 中谷武嗣，船津俊宏，加藤倫子，築瀬正伸，小田登，中嶋博之，伊庭裕，島原祐介，北風政史，小林順二郎，八木原俊克，北村惣一郎：東洋紡製補助人工心臓の臨床応用の状況と将来展望．人工臓器 36：239-243，2007.
- 16) 中谷武嗣，築瀬正伸：循環動態維持を目的とした薬物療法と補助循環法．ICU とCCU 31：1061-1067，2007.

- 17) 中谷武嗣：本邦心臓移植登録報告 日本心臓移植研究会．移植 42： 427-429， 2007.
- 18) 西田朋代，今中秀光，竹内宗之，井口直也，市川眞紀子，高山千尋，中谷武嗣，北村惣一郎：心臓移植後サイズミスマッチが原因と考えられる心原性肺水腫を発症した1例．日本集中治療医学会雑誌 14： 341-342， 2007.
- 19) 庭屋和夫，小林順次郎：同種生体弁の遠隔成績．日本外科学会雑誌 108(2)： 85-88， 2007.
- 20) 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， 2007.

【著書】

- 1) 中谷武嗣：心臓移植 新 目でみる循環器病シリーズ 15 心筋症，松森昭，メジカルビュー社： 89-94， 2007.
- 2) 中谷武嗣：補助循環・人工心臓 内科学 第九版，総編集 杉本恒明，矢崎義雄，編集 小俣政男，水野美邦，伊藤貞嘉，岩本愛吉，岡芳知，金倉譲，島本和明，菅野健太郎，曾根三郎，永井良三，中尾一和，山本一彦，朝倉書店： 205-208， 2007.

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、新規症例登録も終了し、現在経過観察中です。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。

もやもや病については、本邦において当科は最も治療件数が多い施設ですが、先述の出血発症のもやもや病に対するバイパス術の出血予防効果や、バイパス術後の過灌流について研究を進めています。

くも膜下出血は、他の脳血管障害が減少するなかでも、罹患率が以前横ばいであ

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

(2007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と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、特に硬膜動静脈瘻についてシャントポイントを選択的に塞栓する治療法について発表を行いました。また動脈瘤塞栓術については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) Iihara K : Ischemic complications associated with radial artery external carotid artery-to-middle cerebral artery bypass grafting. The 12th Asian-Australasian Congress of Neurological Surgeons 2007, 479, 2007.
- 2) Nakamura S, Iihara K, Matayoshi T, Yasuda H, Yoshihara F, Kamide K, Horio T, Miyamoto S, Kawano Y: The incidence and risk factors of renal artery stenosis in patients with severe carotid artery stenosis. *Hypertens Res.* 30: 839-844, 2007.
- 3) Ogasawara K, Sakai N, Kuroiwa T, Hosoda K, Iihara K, Toyoda K, Sakai C, Nagata I, Ogawa A and Japanese Society for Treatment at Neck in Cerebrovascular Disease Study Group: Intracranial hemorrhage associated with cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy and carotid artery stenting: retrospective review of 4494 patients. *J Neurosurg*, 107: 1130-1136, 2007.
- 4) Takahashi JC, Murao K, Iihara K, Nonaka Y, Taki J, Nagata I, Miyamoto S.: Successful "blind-alley" formation with bypass surgery for a partially thrombosed giant basilar artery tip aneurysm refractory to upper basilar artery obliteration. Case report. *J Neurosurg*, 106: 484-487, 2007.
- 5) Yamada N, Higashi M, Otsubo R, Sakuma T, Oyama N, Tanaka R, Iihara K, Naritomi H, Minematsu K, Naito H.: Association between signal hyperintensity on T1-weighted MR imaging of carotid plaques and ipsilateral ischemic events. *AJNR Am J Neuroradiol.* 28: 287-292, 2007.
- 6) Yanamoto H, Miyamoto S, Nakajo Y, Nakano Y, Kikuchi H: Repeated application of an electric field increases BDNF in the brain , enhances spatial learning , resistance to focal ischemia , and suppresses body weight gain. *Soc Neurosci*, 840.4, 2007.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 飯原弘二, 菱川朋人, 高橋淳, 中畷教夫, 高田英和, 工藤琢巳, 長束一行, 豊田一則, 下出淳子, 山田直明, 植田初江, 永田泉, 宮本享: 不安定プラークを有する症候性内頸動脈狭窄症に対する急性期 CEA. *The Mt. Fuji Workshop on CVD*, 25: 101-105, 2007.
- 2) 飯原弘二: CEA 後 hyperperfusion syndrom に対する周術期管理の進歩 (Editorial Comment). *脳神経外科ジャーナル*, 16: 798, 2007.
- 3) 菱川朋人, 宮本享: 用語解説診断基準編 脊髄動静脈奇形の分類. *脊椎脊髄ジャ*

ーナル, 20: 745-746, 2007.

- 4) 菱川朋人、宮本享: Subtemporal Approach -安全に手術を行うための基本手技と外科解剖- 第20回微小脳神経外科解剖セミナー講演集 XIX, 顕微鏡下手術のための脳神経外科解剖, Vol. 20: 127-133, 2007.

臓器移植部

(研究活動の概要)

臓器移植部では、従来の治療法の限界を超えた重症心不全患者に対し、薬物治療に加え、補助人工心臓および心臓移植による治療法を、心臓血管内科、心臓血管外科、看護部、臨床検査部、薬剤部など病院各部とともに進めています。

また、心臓弁・血管の組織保存バンクを運用し、他の組織移植バンクとともに、西日本組織移植ネットワークを構築して組織移植の普及を目指しています。さらに、感染症などで臨床応用できないホモグラフトの利用について研究所の再生医療部および生体工学部とともに研究を進めています。

具体的には以下のテーマについて臨床および研究活動を行っています。

- 1) 補助人工心臓の適応判定
- 2) 補助人工心臓の管理法
- 3) 新たな補助人工心臓の臨床応用
- 4) 従来システムの性能向上
- 5) 心臓移植の適応判定
- 6) 心臓移植待機中の管理法
- 7) 心臓移植後の免疫抑制療法を含む管理法
- 8) 組織保存バンクの運用
- 9) 組織移植ネットワークによる提供システムの構築
- 10) テーラーメイド型代用血管・心臓弁の開発研究

(2007年の主な研究成果)

新規の補助人工心臓装着を7例施行し、内1例は植込み型であった。左心補助人工心臓装着2例で心機能の改善を認め、補助人工心臓より離脱し、薬物療法にて管理中である。

新たな植込み型補助人工心臓2種の新規の治験の準備を進めた。

体外設置型LVASでの小型駆動装置の臨床応用を開始した。また、ヘパリン化血液ポンプの検討を行っている。

病棟における12-16例のLVAS装着例の管理を行うとともに、外来での在宅患者の管理を進めている。

日本臓器移植ネットワークに新規16例の心臓移植希望登録を行い、計32例が待機中である。

心臓移植2例を実施し、41例の移植後患者の管理を行っている。

感染症により臨床応用ができないホモグラフト3例を用いて、再生医療技術に基づくテーラーメイド型代用人工弁に関する研究を進めた。

2007 論文 中谷武嗣

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Wada K, Takada M, Kotake T, Ochi H, Morishita H, Komamura K, Oda N, Mano A, Kato T, Hanatani A, Nakatani T.: Limited sampling strategy for mycophenolic acid in Japanese heart transplant recipients. - Comparison of cyclosporin and tacrolimus treatment - . Circulation Journal, 71:1022-1028, 2007
- 2) Wada K, Takada M, Ueda T, Ochi H, Kotake T, Morishita H, Hanatani A, Nakatani T.: Relationship between acute rejection and cyclosporine or mycophenolic acid levels in Japanese heart transplantation. Circ J , 71:289-293, 2007
- 3) Wada K, Takada M, Ueda T, Ochi H, Kotake T, Morishita H, Hanatani A and Nakatani T.: Drug interactions between tacrolimus and phenytoin in Japanese heart transplant recipients.: 2 case reports. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 45: 524-528, 2007
- 4) Saito S, Nakatani T, Kobayashi J, Tagusari O, Bando K, Niwaya K, Nakajima H, Miyazaki S, Yagihara T, Kitamura S. : Is extracorporeal life support contraindicated in elderly patients ? Ann Thorac Surg, 83:140-145, 2007
- 5) Saito S, Nakatani T, Niwaya K, Kobayashi J, Hanatani A, Tagusari O, Nakajima H, Miyatake K, Yagihara T, Kitamura S.: Initial experiences with the HeartMate vented electric left ventricular assist system in Japan. J Artif Organs, 10:118-121, 2007

【総説】

- 1) Tatsumi K, Nakatani T, Imachi K, Umezu M, Kyo S, Sase K, Takatani S, Matsuda H.: Domestic and foreign trends in the prevalence of heart failure and the necessity of next-generation artificial hearts: a survey by the working group on establishment of assessment guidelines for next-generation artificial heart systems. J Artif Organs, 10:187-194, 2007

研究業績 (和文)

【原著】

- 1) 西田朋代, 今中秀光, 竹内宗之, 井口直也, 市川眞紀子, 高山千尋, 中谷武嗣, 北村惣一郎 : 心臓移植サイズミスマッチが原因と考えられる心原性肺水腫を発症した1例. 日集中医誌, 14:341-342, 2007

【総説】

- 1) 中谷武嗣 : 補助人工心臓(VAS). 日本臨牀, 65 (増刊号 5) :217-221, 2007
- 2) 中谷武嗣 : 人工心臓. 胸部外科, 60:365-371, 2007

- 3) 巽 英介, 中谷武嗣, 井街 宏, 梅津光生, 許 俊鋭, 佐瀬一洋, 高谷節雄, 松田 暉: 国内外の心不全の動向と我が国における次世代型人工心臓の必要性について: 次世代型高機能人工心臓審査ガイドラインワーキンググループからの提言. 人工臓器, 36:6-12, 2007
- 4) 田中秀治, 篠崎尚史, 浅水健志, 青木 大, 中谷武嗣, 組織移植の現状と今後の展望. 移植, 42(3):242-252, 2007
- 5) 中谷武嗣, 加藤倫子, 眞野暁子, 船津俊宏: 移植医療—機械的循環補助も含めて—. 循環器科, 62(1):67-73, 2007
- 6) 高内裕司, 今中秀光, 竹内宗之, 西田朋代, 橘 一也, 中谷武嗣: 心臓移植の術後急性期管理. 日集中医誌, 14:551-554, 2007
- 7) 今中秀光, 中谷武嗣, 北村惣一郎: 心移植術後急性期の合併症と問題点. 胸部外科, 60:958-962, 2007
- 8) 中谷武嗣, 加藤倫子, 船津俊宏: 心臓移植(heart transplantation), 臨床検査, 51:1735-1744, 2007
- 9) 中谷武嗣, 船津俊宏, 加藤倫子, 築瀬正伸, 小田 登, 中嶋博之, 伊庭 裕, 島原祐介, 北風政史, 小林順二郎, 八木原俊克, 北村惣一郎: 東洋紡製補助人工心臓の臨床応用の状況と将来展望. 人工臓器, 36:239-243, 2007
- 10) 中谷武嗣, 築瀬正伸: 循環動態維持を目的とした薬物療法と補助循環法. ICUとCCU, 31:1061-1067, 2007

【著書】

- 1) 中谷武嗣: 心臓移植, 新 目でみる循環器病シリーズ 15 心筋症. メジカルビュー社: 89-94, 2007
- 2) 中谷武嗣: 補助循環・人工心臓. 内科学 第九版, 杉本恒明, 矢崎義雄 総編集, 小俣政男, 水野美邦, 伊藤貞嘉, 岩本愛吉, 岡 芳知, 金倉 譲, 島本和明, 菅野健太郎, 曾根三郎, 永井良三, 中尾一和, 山本一彦 編集, 朝倉書店: 205-208, 2007

麻 酔 科

(研究活動の概要)

1) 心臓手術周術期における肺動脈カテーテルおよび経食道心エコーモニタリングの有用性と合併症についての多施設共同研究

心臓手術術中において経食道心エコー (TEE) による評価診断や術中合併症の早期発見は再手術防止や症例の予後を左右することから必要不可欠となってきました。また、モニタリングとしても TEE の有用性は評価されています。しかしながら、日本では心臓手術疾患別による TEE の術中適応基準や術中 TEE の保険適応も認められていないのが現状です。反対に肺動脈カテーテル (PAC) は必要以上に使用されている可能性が多く報告されています。今年度は、多施設共同で心臓手術疾患別に、TEE と PAC の有用性と合併症発生頻度を後ろ向きに評価診断することをおこないました。その結果、TEE は弁疾患や大血管症例、先天性心疾患などでの有用性が認められ、特に心不全症例での必要性が強く示唆されました。PAC は、従来報告されているより有用性は高い傾向となり、特に冠動脈バイパス術での必要性が認められました。これには日本での冠動脈バイパス術が人工心肺を使用しない手術が多いことが影響していると考えられました。

2) 心臓手術周術期における脳障害発症頻度と脳モニタリングに関する研究

心臓手術での生存率が飛躍的に向上してきた現在、最も大きな合併症として術後脳障害の問題が取り上げられています。私どもは冠動脈疾患症例において、どのような原因が影響して脳合併症が生じているのかを追求してきました。動脈硬化や糖尿病、年齢などの因子が影響していることも判明してきました。現在では、近赤外分光法、経頭蓋的ドップラー法、BIS など様々な脳モニターが活用されており、どの方法が有用であるかを追求しています。また、麻酔方法として静脈麻酔と吸入麻酔の比較検討もおこなっています。

3) 周術期における経食道心エコーの有用性評価

経食道心エコー (TEE) が麻酔科領域では唯一の画像診断モニターとして必要性が増加してきました。しかし、多くの他施設の麻酔科医はその有効利用や評価診断法を十分に理解してはおりません。私どもは TEE の有用性を多くの麻酔科医に理解してもらえるように、年 2 回の講習会や著書などで伝えるように努めています。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Grocott HP, Yoshitani K: Neuroprotection during cardiac surgery. J Anesth, 21:367-377. 2007.
- 2) Welsby IJ, Jones WL, Arepally G, De Lange F, Yoshitani K, Phillips-Bute B, Grocott HP, Becker R, Mackensen GB: Effect of combined anticoagulation using heparin and bivalirudin on the hemostatic and inflammatory responses to cardiopulmonary bypass in the rat. Anesthesiology, 106:295-301, 2007.
- 3) Yoshitani K, Kawaguchi M, Okuno T, Kanoda T, Ohnishi Y, Kuro M, Nishizawa M.: Measurements of optical pathlength using phase-resolved spectroscopy in patients undergoing cardiopulmonary bypass. Anesth Analg., 104:341-346, 2007.
- 4) Yoshitani K, Kawaguchi M, Miura N, Okuno T, Kanoda T, Ohnishi Y, Kuro M: Effects of hemoglobin concentration, skull thickness, and the area of the cerebrospinal fluid layer on near-infrared spectroscopy measurements. Anesthesiology, 106:458-462, 2007.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 大西佳彦：Ⅲ．循環モニターQ30．これだけは知っておきたいモニターリング Q&A, ナーシングケア Q&A. 15：70-71, 2007
- 2) 大西佳彦：③弁疾患（閉鎖不全，狭窄）を持つ患者さん．オペナーシング. 22：405-409, 2007
- 3) 仙田正博：プロタミン投与による低血圧．LiSA. 14：478-480, 2007
- 4) 都竹正信，大西佳彦：①心不全の患者さん．オペナーシング. 22：200-205, 2007
- 5) 新澤正英：Ⅲ．循環モニターQ33．これだけは知っておきたいモニターリング Q&A, ナーシングケア Q&A. 15：79-81, 2007
- 6) 宮崎明子，大西佳彦：Ⅵ．手術部位によるモニターQ59．これだけは知っておきたいモニターリング Q&A, ナーシングケア Q&A. 15：146-147, 2007

- 7) 三浦由紀子，大西佳彦：②狭心症・心筋梗塞発症後の患者さん．オペ
ナーシング.22：316-321，2007

【著書】

- 1) 大西佳彦：人工物．カラー写真で一目でわかる経食道心エコー撮り方、
診かたの基本とコツ，岡本浩嗣，外須美夫編，羊土社，60-69，2007
- 2) 能見俊浩：大血管と心臓外構造物．カラー写真で一目でわかる経食道
心エコー撮り方、診かたの基本とコツ，岡本浩嗣，外須美夫編，羊土
社，70-78，2007

臨床工学技士

(研究活動の概要)

- 1) 長期耐久性を有する小児補助循環システムの臨床導入前基礎研究
現在の当院における小児補助循環システムは、早期の循環回復を目的とした迅速導入用補助循環システムと抗血栓性に優れた中期使用可能な補助循環システムによる段階的導入法を採用しています。このそれぞれのシステムの有用性を損なわず、さらに長期耐久性に優れた単独の小児補助循環システムの開発と臨床導入が実現できれば、先天性心疾患術前術後の循環不全状態からの迅速な回復が可能となり、救命率の向上が見込めます。この新システムにおいて長期補助が可能な場合、現在3日前後で交換を要する既存の補助循環システムの交換回数を、劇的に減少することが可能となり、補助循環施行時の感染発生率の減少につながります。さらに新システムでは抗血栓性や生体適合性の改善が見込まれ、出血傾向や血栓形成など補助循環施行時の合併症の発生を最小限にすることが可能となり、治療成績の向上が期待できます。これらの小児補助循環システムの臨床導入前基礎研究を行っています。

- 2) 心肺停止患者に対する心肺蘇生補助循環等を用いた高度救命処置の効果と費用に関する多施設共同研究
心肺停止患者に対する PCPS を用いた高度救命処置の効果と費用を多施設で検討しています。院外心肺停止症例に対する PCPS 適応基準を調査し、さらに後ろ向き診療録調査として分担研究者施設における心肺停止症例に対する PCPS 施行症例数、施行症例の年齢、性別、転帰、心肺停止の原因などを調査しています。

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 金子麻衣, 山崎康祥, 四井田英樹, 西垣孝行, 高橋裕三, 吉田幸太郎, 小川浩司, 定亮志, 西岡宏, 三木梨紗子, 林輝行: 臨床工学技士養成課程の学生における手術室(人工心肺)実習の現状. 体外循環技術, 34: 305-308, 2007.
- 2) 木下由佳, 山崎康祥, 四井田英樹, 西垣孝行, 高橋裕三, 吉田幸太郎, 小川浩司, 峠崎純一, 三谷雅美, 松本泰史, 山中泰弘, 金子麻衣, 定亮志, 西岡宏, 三木梨紗子, 林輝行: 血液遠心ポンプの駆動音に関する基礎的検討. 体外循環技術, 34: 107-111, 2007.
- 3) 定亮志, 西垣孝行, 山崎康祥, 四井田英樹, 高橋裕三, 吉田幸太郎, 小川浩司, 西岡宏, 三木梨紗子, 金子麻衣, 林輝行: 小児補助循環回路における血液充填方法の工夫 小児用エマセブについて. 体外循環技術, 34: 294-296, 2007.
- 4) 高橋裕三, 山崎康祥, 四井田英樹, 西垣孝行, 吉田幸太郎, 小川浩司, 金子麻衣, 定亮志, 西岡宏, 三木梨紗子, 林輝行, 荻野均: 遠位弓部大動脈瘤手術に対する体外循環の新たな戦略. 体外循環技術, 34: 297-300, 2007.
- 5) 西垣孝行, 山崎康祥, 四井田英樹, 高橋裕三, 吉田幸太郎, 西岡宏, 小川浩司, 定亮志, 三木梨紗子, 金子麻衣, 林輝行: 後天性心疾患の無輸血症例における A-A MUF の検討. 体外循環技術, 34: 95-98, 2007.
- 6) 林輝行, 白石修一, 八木原俊克: 心臓手術の実際 外科医が語る術式, 臨床工学技士が語る体外循環法 修正大血管転位症に対する手術と体外循環法 国立循環器病センター. Clinical Engineering, 18: 1298-1307, 2007.
- 7) 三木梨紗子, 西垣孝行, 山崎康祥, 四井田英樹, 高橋裕三, 吉田幸太郎, 西岡宏, 小川浩司, 定亮志, 金子麻衣, 林輝行: 無輸血を達成した先天性心疾患開心術における MUF の検討. 体外循環技術, 34: 287-290, 2007.
- 8) 吉田幸太郎, 山崎康祥, 四井田英樹, 西垣孝行, 高橋裕三, 林輝行: 冠疾患領域における PCPS 導入に関する臨床工学技士の役割. 日本冠疾患学会雑誌, 13: 109-113, 2007.

- 9) 四井田英樹，山崎康祥，西垣孝行，高橋裕三，吉田幸太郎，三木梨紗子，小川浩司，金子麻衣，定亮志，西岡宏，木下由佳，峠崎純一，三谷雅美，松本泰史，山中泰弘，林輝行：ヘパリン起因性血小板減少症 II 型患者に対し人工心肺を施行した 4 症例．体外循環技術，34：301-304，2007.

小 児 科

(研究活動の概要)

小児循環器診療部では、先天性心疾患の診断と術前管理、小児へのカテーテル検査とカテーテルインターベンション、先天性心疾患の術前術後心肺機能評価、成人になった先天性心疾患の管理と治療、肺高血圧症の薬物治療、小児不整脈の診断と治療、重度な冠動脈障害を合併した川崎病の長期管理、小児慢性心不全および心移植後の管理、胎児心臓病の出生前診断、先天性心疾患の遺伝子診断、などの診療を行っております。各部門では診療を通じて得られる臨床研究も精力的に行い、以下にその研究内容をご紹介します。

(2007年の主な研究成果)

- 1) 新生児重症心疾患に対する予後向上のためのリアルタイム心エコー動画像による遠隔診断と新生児心疾患救急診療システム確立に関する臨床研究 (厚生労働省科学研究)

複雑先天性心疾患の新生児は、時と場所を選ばず出生します。最近の胎児診断の普及により一部の胎児では先天性心奇形の生前診断が可能となりましたが、大半の先天性心疾患は出生後にチアノーゼなどの症状が出現して初めて心疾患が疑われます。この際の診断と初期治療が迅速かつ正確でないと、重症先天性心疾患児を治療可能な施設に搬送して救命することは不可能となります。そこで本研究では、インターネットを利用して新生児診断医療施設と小児循環器診療中核施設感の間で先天性心疾患に対するリアルタイム心エコー動画像を用いた遠隔診断を行い、迅速で的確な治療によって患児をより安全に専門施設へ搬送できるシステムを構築しようとするものです。過去3年間の全国レベルでの試行錯誤の結果では、共同研究を行った多施設で良好なリアルタイム心エコー動画像を転送することが可能となりました。また山間部や遠隔地域での初期診断にたいへん有益であることも証明され、新生児心疾患の予後改善のため、今後さらに全国レベルで普及させる予定です。

- 2) 先天性心疾患の臨床情報データベース化と遺伝子情報との結合による基礎・臨床の総合的研究 (循環器病研究委託)

近年の分子発生生物学および分子遺伝学の発達によって、先天性心疾患の原因には、胎児期の心臓形態形成に重要な転写因子や成長因子などの遺伝子異常が基礎として存在することが明らかとなりました。それとともに、胎児期の母親の生活環境、ウイルス感染、薬物、嗜好品など母体の環境要因も先天性心疾患の発症にかかわることも知られています。先天性心疾患の原因を明らかにすることは、疾患発症のメカニズムを明らかにするために重要であるのみならず、母親が次のこどもを妊娠する際や、先天性心疾患児が成人に達して母親や父親になる際

の遺伝カウンセリングの資料として大変重要な意味を持ってきます。本研究では、先天性心疾患児より末梢血リンパ球を不死化して遺伝子解析を行う同時に、母親の生活環境や仕事や嗜好品などに関するアンケートを実施して、先天性心疾患発症に関連した遺伝子異常と環境要因の関連を詳細に検討することを目的としております。

3) その他の臨床研究

小児循環器診療部ではその他にも多方面にわたる臨床研究を実施しております。先天性心疾患に対するカテーテルインターベンションの有効性と安全性に関する研究、小児慢性心不全に対する β 遮断剤による薬物治療の有効性と安全性に関する研究、小児期に見られる肺高血圧症の内科的治療の有効性に関する研究、成人に達した先天性心疾患患者の内科外科治療ならびに生活管理に関する研究、川崎病冠動脈障害の長期予後に関する研究、小児期発症の心筋症および移植後患者の管理に関する研究、患者複雑先天性心疾患児の術後運動能と心肺機能に関する研究、マルチスライス CT による先天性心疾患の 3 次元画像診断に関する研究、小児期心筋シンチグラムを用いた冠血流および心機能検査に関する研究、新しいカテーテルおよびステントの開発に向けての基礎的研究、断層心エコーを用いた小児心疾患への新しい診断法の研究、小児期の難治性不整脈に対する薬物治療の有効性と安全性に関する研究、などが担当医師により進められております。今後は、遺伝子導入や幹細胞移植を用いて、拡張型心筋症や先天性心疾患術後の慢性心不全、原発性肺高血圧やアイゼンメンガー症候群などの難治性肺高血圧、チアノーゼ性心疾患に合併する肺血管床の不均衡、など薬物治療や外科治療では限界のある疾患へのトランスレーショナルリサーチにも取り組んでゆきたいと考えております。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Hayashi T, Tsuda E, Kurosaki K, Ueda H, Yamada O, Echigo S. Electrocardiographic and clinical characteristics of idiopathic restrictive cardiomyopathy in children. *Circ J* , 71: 1534-1539, 2007
- 2) Ohuchi H, Watanabe K, Kishiki K, Nii M, Wakisaka Y, Yagihara T, Echigo S. Comparison of late post-operative cardiopulmonary responses in the Fontan versus ventricular septation for double-inlet left ventricular repair. *Am J Cardiol*, 99: 1757-1761, 2007
- 3) Ohuchi H, Beighley PE, Dong Y, Zamir M, Ritman EL. Microvascular development in porcine right and left ventricular walls. *Pediatr Res*, 61: 676-680, 2007
- 4) Ohuchi H, Watanabe K, Kishiki K, Wakisaka Y, Echigo S. Heart rate dynamics during and after exercise in postoperative congenital heart disease patients. Their relation to cardiac autonomic nervous activity and intrinsic sinus node dysfunction. *Am Heart J* , 154: 165-171, 2007
- 5) Ohuchi H, Miyazaki A, Watanabe T, Yamada O, Yagihara T, Echigo S. Hemodynamic deterioration during simulated supraventricular tachycardia in patients after the Fontan operation. *Int J Cardiol*, 117: 381-387, 2007
- 6) Ohuchi H, Wakisaka Y, Watanabe K, Kishiki K, Yamada O, Echigo S. Impact of central hypercapnic chemosensitivity on enhanced ventilation in patients after the Fontan Operation. *Int J Cardiol*, 121: 36-43, 2007
- 7) Pihkala J, Yazaki S, Mehta R, Lee KJ, Chaturvedi R, McCrindle BW, Arsdell GV, Benson LN. **Feasibility and clinical impact of transcatheter closure of interatrial communications after a fenestrated Fontan procedure: Medium-term outcomes.** *Catheter Cardiovasc Interv* , 69: 1007-1014, 2007.
- 8) Tsuda E, Kitamura S, Kimura K, Kobayashi J, Miyazaki S, Echigo S, Yagihara T. Long-term patency of internal thoracic artery grafts for coronary artery stenosis due to Kawasaki disease: Comparison of early with recent results in small children. *Am Heart J* , 153: 995-1000, 2007.
- 9) Tsuda E, Matsuo M, Kurosaki K, Naito H, Nogichi T, Nonogi H, Echigo S. Clinical features in adults with coronary arterial lesions caused by presumed Kawasaki disease. *Cardiol young* , 17: 84-89, 2007.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 矢崎諭, 北野正尚, 新居正基, 山田修, 木村晃二, 越後茂之: AMPLATZER Septal Occluder を用いた心房中隔欠損閉鎖術—留置手技に関する考察—. 日本小児循環器学会雑誌, 23: 455-462, 2007

【総説】

- 1) 山田修: 先天性心疾患術後遠隔期の肺高血圧. Circulation Journal, 71(suppl IV) 先天性心疾患術後遠隔期の管理・侵襲的治療に関するガイドライン: 1127-1128, 2007
- 2) 矢崎諭, 北野正尚, 越後茂之: 成人先天性心疾患におけるカテーテル治療. 循環器科, 62: 239-245, 2007
- 3) 矢崎諭, 北野正尚, 越後茂之: 心房中隔欠損 (ASD) のカテーテル閉鎖術. 心臓, 39: 1048-1052, 2007

【著書】

- 1) 山田修: 先天性肺血管奇形およびその他の肺循環障害. In 中野赳編集 新目で見える循環器病シリーズ 16 肺循環障害, メジカルビュー社: 184-197, 2007

周産期治療部

(研究活動の概要)

周産期治療部は、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、女性のクオリティー・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) 心疾患および脳血管障害を合併した妊娠・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

(2007年の主な研究成果)

- 重症心疾患（拡張型心筋症、マルファン症候群、機械弁置換）合併妊娠および脳血管障害（もやもや病）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代、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を発表した。
- 静脈血栓塞栓症及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、妊娠関連の深部静脈血栓症において、プロテインS欠損症の頻度が多いことを見出した。
- ヒト、ラット、ミニブタの卵膜から間葉系幹細胞の分離法を確立し、有効性と安全性に関する実験を行い、発表した。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Kawamata K, Neki R, Yamanaka K, Endo S, Fukuda H, Ikeda T, Douchi T: Risks and pregnancy outcome in women with prosthetic mechanical heart valve replacement. *Circ J*, 71: 211-213, 2007
- 2) Noor J, Ueda Y, Ikeda T, Ikenoue T: Edaravone inhibits lipid peroxidation in neonatal hypoxic-ischemic rats: and in vivo microdialysis study. *Neurosci Lett*, 414: 5-9, 2007
- 3) Parer JT, Ikeda T: A framework for standardized management of intrapartum fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol*, 197: 26.e1-6, 2007
- 4) Wang X, Hagberg H, Nie C, Zhu C, Ikeda T, Mallad C: Dual role of intrauterine immune challenge on neonatal and adult brain vulnerability to hypoxia-ischemia. *J Neuropathol Exp Neurol*, 66: 552-561, 2007
- 5) Orito K, Gotanda N, Murakami M, Ikeda T, Egashira N, Mishima K, Fujiwara M: Prenatal exposure to 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl(PCB126) promotes anxiogenic behavior in rats. *Tohoku J exp Med*, 212(2) 151-157, 2007
- 6) 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*, 23: 459-463, 2007

【総説】

なし

【著書】

なし

研究業績（和文）

【原著】

なし

【総説】

- 1) 尾本暁子, 池田智明: 新しい胎児心拍数図—新しい胎児心拍数図についてその要点を教えてください. 産婦人科専門医にきく最新の臨床 I 周産期 E 妊娠後期と分娩, 68-71, 2007
- 2) 山中薫, 池田智明: 胎児心拍数図モニタリング. 産婦人科の世界, 59 (4) 335-345, 2007
- 3) 山中薫, 池田智明: 分娩経過を加味して, 急速遂娩が必要とする分娩時の胎児モニター所見. 産婦人科の世界, 59 (12) 1115-1123, 2007

【著書】

なし

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) Dual-Source CT (DSCT) を用いた研究

- ・心臓検査／冠動脈CTアンジオグラフィ(CTA)におけるDSCTの有用性の検討
- ・DSCTのデュアルエネルギー法の有用性検討

(2) その他

- ・マルチスライスCTAにおける障害陰影除去：軌道同期時間差分法の有用性の検討
- ・CTAによるAdamkiewicz動脈描出法の検討
- ・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(多施設共同研究)
- ・拡張性動脈病変(大動脈瘤)の拡大進行／予後予測要因の研究

2) MRI 関係 :

(1) 心臓研究

- ・造影MR法による心筋組織性状／バイアビリティ評価法の研究
- ・位相コントラスト(PC)法による心筋機能評価法の開発(研究所との共同研究)
- ・シネMR法による心臓／冠動脈の動きの研究

(2) 脳研究

- ・脳血管障害の診断法の標準化に関する研究(多施設共同研究)

(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・病理・臨床対比研究(病理・脳内科／外科との共同研究)
- ・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(血管外科との共同研究)

- ・カッティングバルーン法の臨床的有用性に関する研究

(2) その他

- ・微小血管造影法の開発・応用研究（血管内科、研究所、神戸大学との共同研究）
- ・心臓四次元データ（CT/MRI）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
- ・カテーテル室での患者看護に関する研究（カテ室看護師による）

4) 核医学関係

(1) 臨床研究

- ・心不全の診断に関する研究
- ・冠動脈疾患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／分子イメージングへの取り組み

- ・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
- ・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

（2007年の主な研究成果）

○ CT 関係：

- ・ DSCT を用いた冠動脈 CTA の大動脈瘤術前評価における有用性を検討し、カテーテル冠動脈造影省略の可能性を検証する臨床研究を開始した。
- ・先天性心疾患診断における DSCT 検査の最適化をはかり、有用性を検討した。
- ・ DSCT を用いて、心房細動例での冠動脈 CTA の最適心時相探索研究を行った。
- ・デュアルエネルギーDSCT による骨・石灰化成分除去法を一般 CTA に応用し、頭蓋内血管や頸動脈 CTA の高濃度障害陰影の除去に有用なことを明らかにした。
- ・デュアルエネルギーDSCT のヨード造影剤抽出法を肺血栓塞栓症例に応用し、精度の高い肺灌流評価が行えることを確認した。
- ・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、DSCT のデュアルエネルギー法による組織性状評価と病理所見との関連を検討した。
- ・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。この成果を論文発表した。
- ・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い、ガイドラインを提示した。（多施設共同研究）
- ・造影剤動注 CTA による Adamkiewicz 動脈描出能の検討を行い、成果を学会および論文にて発表した。（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。

○ MRI 関係：

- ・心臓研究では、遅延造影 MR 法について、正常・異常心筋の分離と心筋組織性状評価における時間経過観察撮像の意義を検討した。また急性期～亜急性期虚血性心筋傷害の重症度判定や、Fabry 病・サルコイドーシスなどの各種心筋疾患の傷害評価での同法の有用性を明らかにした。成果は学会等で発表した。
- ・頸動脈壁プラークの MRI 診断について、脳内科、脳外科、病理部門との共同研究で MPRAGE 法での高信号プラークが “vulnerable” であることを確認し、臨床例での縦断的検討を継続した。
- ・心房細動例での冠動脈の動きをシネ MR 法で観測し、静止心時相と位置の再現性の特徴を明らかにした。成果は研究会等で発表した。
- ・位相コントラスト (PC) 法による局所心筋機能評価法を研究所と共同で開始し、ボランティアに対する応用の結果を研究会等で発表した。
- ・MRI の脳拡散強調画像の表示法の標準化に関する研究を行い、成果を論文発表した。(多施設共同研究)

○ カテーテル診療関係・その他：

- ・大動脈ステントグラフト内挿術での最適デバイス設計法に関する研究を開始。
- ・非動脈硬化性腎動脈狭窄のカテーテル治療におけるカッティングバルーン法の有用性につき検討し、結果を論文発表した。
- ・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行い、成果を論文発表した。(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を企業と共同開発し、臨床例の三次元 CT 像に対する応用を開始した。
- ・心臓カテーテル時の患者の苦痛軽減、および PCI 時の看護法について検討し、成果の学会発表・雑誌投稿を行った。(カテ室看護師による)

○ 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. 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
 - f. Quantitative Gated SPECT 法を用いた心臓再同期治療症例の心機能解析
- ・冠動脈疾患診断の研究：
 - 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 の有用性に関する研究
 - c. ステント治療後の評価における負荷心筋血流 SPECT の有用性に関する研究
 - d. 寒冷負荷併用 N-13 ammonia PET による冠動脈内皮障害の診断法の開発と、高脂血症、糖尿病症例などへの応用

- ・ 血管病変診断の研究：
 - a. F-18 FDG PET による頸動脈不安定プラークの映像診断
 - 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
- ・ 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／分子イメージングへの取り組み
 - ・ 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を開発した。
 - ・ 炎症性心血管病変における Ga-67 SPECT や FDG-PET 像と CT/MRI との融合画像表示法を導入し、グラフト感染や心サルコイドーシスなどの診断に適用した。
 - ・ 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。
 - ・ 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。
 - ・ 虚血心筋細胞のアポトーシスと関係の深い 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 の合成法を開発し、その効果を実験的に検討した。

研究業績(欧文)

【原著】

- 1) Iwasaki H, Fukushima K, Kawamoto A, Umetani K, Oyamada A, Hayashi S, Matsumoto T, Ishikawa M, Shibata T, Nishimura H, Hirai H, Mifune Y, Horii M, Sugimura K, Suehiro S, Asahara T, :Synchrotron Radiation Coronary Microangiography for Morphometric and Physiological Evaluation of Myocardial Neovascularization Induced by Endothelial Progenitor Cell Transplantation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 27:1326-1333, 2007.
- 2) Myojin K, Taguchi A, Umetani K, Fukushima K, Nishiura N, Matsuyama T, Kimura H, Stern DM, Imai Y, Mori H: Visualization of intracerebral arteries by synchrotron radiation microangiography. *AJNR. Am. J. Neuroradiol*, 28:953-957, 2007.
- 3) Nakajima K, Kumita S, Ishida Y, Momose M, Hashimoto J, Morita K, Taki J, Yamashina S, Maruno H, Ogawa M, Kubota M, Takahashi M, Odagawa T, Yokozuka K:Creation and characterization of Japanese standards for myocardial perfusion SPECT: database from the Japanese Society of Nuclear Medicine Working Group. *Ann. Nucl. Med.*, 21:505-511, 2007.
- 4) Sasaki M, Ida M, Yamada K, Watanabe Y, Matsui M: Standardizing Display Conditions of Diffusion-weighted Images Using Concurrent b0 Images: A Multi-vendor Multi-institutional Study. *Magn Reson Med Sci*, 6: 133-137, 2007.
- 5) Tanaka R, Higashi M, Naito H.: Angioplasty for Non-arteriosclerotic Renal Artery Stenosis: The Efficacy of Cutting Balloon Angioplasty Versus Conventional Angioplasty. *Cardiovasc Interv Radiol*, 30: 601-606, 2007.
- 6) Uotani K, Monzawa S, Adachi S, Takemori M, Kaji Y, Sugimura K: Hypointensity on Postcontrast MR Imaging from Compression of the Sacral Promontory in Enlarged Uterus with Huge Leiomyoma and Adenomyosis. *Magn Reson Med Sci*, 6: 61-66, 2007.
- 7) Yamada N, Higashi M, Otsubo R, Sakuma T, Oyama N, Tanaka R, Iihara K, Naritomi H, Minematsu K, Naito H: Association between Signal Hyperintensity on T1-Weighted MR Imaging of Carotid Plaques and Ipsilateral Ischemic Events. *AJNR Am J Neuroradiol*, 28: 287-292, 2007.

研究業績(和文)

【原著】

- 1) 魚谷健祐, 山田直明, 河野淳, 鶴崎正勝, 川崎竜太, 谷口尚範, 藤井正彦, 北川敦士, 大北裕, 内藤博昭, 杉村和朗: Adamkiewicz の術前評価における経動脈造影

CTA (IACTA) の有用性. 脈管学, 47: 511-517, 2007.

- 2) 中沢一雄, 原口亮, 内藤博昭, 東将浩, 清水渉, 芦原貴司, 難波経豊, 八尾武憲, 藤堂貴弘, 池田隆徳: 薬物チャネル作用動態と器官活動: スーパーコンピュータ上の仮想心臓モデルによる心室細動発生機構の検討. 心電図, 27: 129-139, 2007.

【総説】

- 1) 石田良雄: 心筋生化学イメージングによる細胞内分子病態の観察. 日本臨牀, 65(2): 295-302, 2007.
- 2) 石田良雄, 木曾啓祐, 福島和人, 西村圭弘: 心筋イメージング法を用いた心機能評価. Clinical Engineering, 18(9):960-966, 2007.
- 3) 石田良雄, 福島和人, 木曾啓祐, 佐合正義, 藤崎宏, 三宅義徳:FDG-PETの臨床循環器. 臨床画像, 23(11月増刊): 76-91, 2007.
- 4) 勢登ヨネ子、吉野千恵美: PCI 実施中の看護のポイント. ハートナーシング, 20(8): 765-772, 2007.
- 5) 内藤博昭: 序説:ER 必携 胸痛の画像診断. 画像診断, 27: 1043, 2007.
- 6) 内藤博昭、山田直明、植田初江: X線 CTとMRI による心筋組織性状の診断—造影イメージングを中心に—. 病理と臨床, 25: 1035-1041, 2007.
- 7) 内藤博昭: アテローム血栓症の画像診断:画像で不安定プラークをとらえる. Vascular Lab, 4(6): 605-609, 2007.
- 8) 西村圭弘: 心臓核医学における新技術の活用. 日本放射線技術学会雑誌, 63(6):697-704, 2007.
- 9) 東将浩: 大動脈瘤、大動脈解離の CT 診断. 臨床放射線, 52: 77-94, 2007.
- 10) 東将浩: ER 必携胸痛の画像診断:急性大動脈解離. 画像診断, 27: 1070-1076, 2007.
- 11) 東将浩: 冠動脈・大動脈領域における 16 列マルチスライス CT の撮影法. INNERVISION, 22: 66-70, 2007.
- 12) 東将浩、内藤博昭: 血栓閉鎖型大動脈解離における血栓性病変の画像診断(解離腔血栓の吸収、再開通のメカニズム). Thrombosis and Circulation, 15: 269-273, 2007.

- 13) 東将浩: Dual-Source CT によるマルチスライス CT の新たなる展開. 循環器病研究の進歩, 28: 10-15, 2007.
- 14) 福田哲也: 膝下動脈閉塞性病変に対する戦略と新しいデバイスー慢性重症下肢虚血への今後の治療戦略を中心にー. Jpn J Intervent Radiol, 22: 182-187, 2007.
- 15) 福田哲也: 末梢インターベンションに必要な解剖学と画像診断. Coronary Intervention, 3: 10-14, 2007.
- 16) 福田哲也: 深部静脈血栓症. 画像診断, 27: 1097-1104, 2007.
- 17) 山田直明: 動脈プラークの MRI: 頸動脈、大動脈、冠動脈. 映像情報 Medical, 39: 44-50, 2007.
- 18) 渡邊嘉之、山田直明、内藤博昭: Diagnosis 頸動脈不安定プラークの可視化. Vascular Lab, 4: 380-385, 2007.
- 19) 渡邊嘉之: 脳血管障害の画像診断 Update:CT. Journal of Clinical Rehabilitation, 16: 972-976, 2007.
- 20) 渡邊嘉之: 急性期脳梗塞の画像診断ー検査法の選択を中心にー. 日本磁気共鳴医学会雑誌, 27: 71-78, 2007.
- 21) 渡邊嘉之: MRI 診断における最近の話題:脳中枢神経領域の MRI 診断 最近の技術進歩を中心に. MEDICO, 38: 140-143, 2007.

【著書】

- 1) 石田良雄: RI検査からみた心不全. 心不全の診かた・考えかた, 北風政史 編集, 医学書院: 37-46, 2007.
- 2) 石田良雄: 虚血性心疾患. 臨床医のためのクリニカルPETー病期・病態診断のためのガイドブックー, クリニカルPET編集委員会 伊藤正敏 編集主幹 遠藤啓吾 佐治英郎 玉木長良 畑澤順 福田寛 寺田弘司 編集, 先端医療技術研究所: 220-225, 2007.
- 3) 佐久間利治, 山田直明: 心臓のMRI撮像. 考えるMRI撮像技術ー専門技術者を目指す技師のための一步進んだ診療技術ー, 松本満臣、土井 司編集, 文光堂: 187-199, 2007.
- 4) ASIST-Japan 実践ガイドライン策定委員会, 佐々木真理、興梠住典、渡邊嘉之編集: 急性期脳梗塞画像診断実践ガイドライン 2007, 南江堂: 2007.

- 5) 内藤博昭: 心臓病の新しい画像診断—CTとMRI. 知っておきたい循環器病あれこれ, 関西ライターズ・クラブ編集, 循環器病研究振興財団: 第 64 巻: 1-16, 2007.

予 防 検 診 部

（研究活動の概要）

予防検診部では、吹田市保健センター、吹田市医師会との協力の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、体脂肪検査を実施している。コホート研究の追跡体制としては受診者の受診状況の確認と受診勧奨および転出者の予後追跡を行った。これらを元に1989年-2005年のコホートデータ（第1次データセット）を作成し、メタボリック症候群の総死亡および脳卒中・心筋梗塞発症のリスクについてデータ解析を実施した。また厚生労働科学研究として吹田市住民を対象として脳卒中・急性心筋梗塞の地域発症登録体制を整備した。

（2007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り、観察期間を延ばして論文作成をした。

2) 食事性イソフラボン摂取と循環器疾患との関連

多目的コホートデータを用いてイソフラボン摂取と循環器疾患発症および死亡との関連解析し、イソフラボン摂取の多い女性で脳梗塞、心筋梗塞のリスク低下がみられ、更に女性の閉経後にその関連が顕著で、循環器疾患死亡でも同様の結果であることをCirculationに報告した。

3) NIPPON DATA80の解析による年齢階級別最大・最小血圧の影響

NIPPON DATA80の19年追跡データセットを用いて循環器疾患死亡に及ぼす最大血圧・最小血圧の影響を検討したところ、75歳未満では最大血圧、最小血圧ともに有意なリスクであり寄与も同じ程度であった。一方最大血圧は開始時調査の年齢が75歳高齢者であっても有意なリスクであるが、最小血圧では有意ではなかった。

4) 人口動態統計による虚血性心疾患死亡の地域差に関する研究

人口動態統計の虚血性心疾患の都道府県別死亡率を用いて、都市部（東京・大阪）

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

5) 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。

6) 脳卒中に関連する遺伝子多型研究

国循に脳卒中で入院される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。

7) 小児のメタボリックシンドロームに関する研究

69 歳までの健診受診者で同意の得られた方を対象に、出生時及び幼小児時期の状況についてのアンケート調査を行った。症例は 1050 例を収集し、出生時体重と現在の生活習慣病との関連を解析した。症例は次年も継続して収集する。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Abbott RD, Ueshima H, Rodriguez BL, Kadowaki T, Masaki KH, Willcox BJ, Sekikawa A, Kuller LH, Edmundowicz D, Shin C, Kashiwagi A, Nakamura Y, El-Saed A, Okamura T, White R, Curb JD: Coronary artery calcification in Japanese men in Japan and Hawaii. *Am J Epidemiol*, 166: 1280-1287, 2007.
- 2) Banno M, Hanada H, Kamide K, Kokubo Y, Kada A, Yang J, Tanaka C, Takiuchi S, Horio T, Matayoshi T, Yasuda H, Nagura J, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T: Association of genetic polymorphisms of endothelin-converting enzyme-1 gene with hypertension in a Japanese population and rare missense mutation in preproendothelin-1 in Japanese hypertensives. *Hypertens Res*, 30: 513-520, 2007.
- 3) El-Saed A, Sekikawa A, Zaky RW, Kadowaki T, Takamiya T, Okamura T, Edmundowicz D, Kita Y, Kuller LH, Ueshima H: Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 with coronary calcification among American and Japanese men. *J Epidemiol*, 17: 179-185, 2007.
- 4) Hozawa A, Okamura T, Murakami Y, Kadowaki T, Nakamura K, Hayakawa T, Kita Y, Nakamura Y, Abbott RD, Okayama A, Ueshima H, the NIPPON DATA80 Research Group: Joint impact of smoking and hypertension on cardiovascular disease and all-cause mortality in Japan: NIPPON DATA80, a 19-year follow-up. *Hypertens Res*, 30: 1169-1175, 2007.
- 5) Hozawa A, Okamura T, Kadowaki T, Murakami Y, Nakamura K, Hayakawa T, Kita Y, Nakamura Y, Okayama A and Hirotsugu Ueshima for NIPPON DATA80 Research group: Is weak association between cigarette smoking and cardiovascular disease mortality observed in Japan explained by low total cholesterol? - NIPPON DATA80. *Int J Epidemiol*, 36: 1060-1067, 2007.
- 6) Hayashino Y, Fukuhara S, Suzukamo Y, Okamura T, Tanaka T, Ueshima H: Normal fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes: the high-risk and population strategy for occupational health promotion (HIPOP-OHP) study. *Acta Diabetol*, 44: 164-166, 2007.
- 7) Hayashino Y, Fukuhara S, Suzukamo Y, Okamura T, Tanaka T, Ueshima H for the HIPOP-OHP Research group: Relation between sleep quality and quantity, quality of life, and risk of developing diabetes in healthy workers in Japan: the High-risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion (HIPOP-OHP) Study. *BMC Public Health*, 7: 129, 2007.

- 8) Higashiyama A, Murakami Y, Hozawa A, Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H, for the NIPPON DATA80 Research Group: Does self-reported history of hypertension predict cardiovascular death? Comparison with blood pressure measurement in a 19-year prospective study. *J Hypertens*, 25: 959-964, 2007.
- 9) Hozawa A, Murakami Y, Okamura T, Kadowaki T, Nakamura K, Hayakawa T, Kita Y, Nakamura Y, Okayama A, Ueshima H; The NIPPON DATA80 Research Group: Relation of adult height with stroke mortality in Japan NIPPON DATA80. *Stroke*. 38: 22-26, 2007.
- 10) Hozawa A, Okamura T, Kadowaki T, Murakami Y, Nakamura K, Hayakawa T, Kita Y, Nakamura Y, Okayama A, Ueshima H, NIPPON DATA90 Research Group: gamma-Glutamyltransferase predicts cardiovascular death among Japanese women. *Atherosclerosis*, 194: 498-504, 2007.
- 11) Kadota A, Hozawa A, Okamura T, Kadowak T, Nakmaura K, Murakami Y, Hayakawa T, Kita Y, Okayama A, Nakamura Y, Kashiwagi A, Ueshima H, for the NIPPON DATA Research Group: Relationship between metabolic risk factor clustering and cardiovascular mortality stratified by high blood glucose and obesity; NIPPON DATA90, 1990-2000. *Diabetes Care*, 30: 1533-1538, 2007.
- 12) Kamide K, Kokubo Y, Fukuhara S, Hanada H, Yang J, Kada A, Nagura J, Takiuchi S, Horio T, Kawano Y, Okayama A, Tomoike H, Miyata T: Protein tyrosine kinase 2beta as a candidate gene for hypertension. *Pharmacogenet Genomics*, 17: 931-939. 2007.
- 13) Kokubo Y, Iso H, Ishihara J, Okada K, Inoue M, Tsugane S, for the JPHC Study Group: Association of dietary intake of soy, beans, and isoflavones with risk of cerebral and myocardial infarctions in Japanese populations: the Japan Public Health Center-based (JPHC) study cohort I. *Circulation*, 116: 2553-2562, 2007.
- 14) Kamide K, Kokubo Y, Yang J, Matayoshi T, Inamoto N, Takiuchi S, Horio T, Miwa Y, Yoshii M, Tomoike H, Tanaka C, Banno M, Okuda T, Kawano Y, Miyata T: Association of genetic polymorphisms of ACADSB and COMT with human hypertension. *J Hypertens*, 25: 103-110, 2007.
- 15) Murakami Y, Ueshima H, Okamura T, Kadowaki T, Hozawa A, Kita Y, Hayakawa T, Okayama A, and NIPPON DATA80 Research Group: Life expectancy among Japanese of different smoking status in Japan: NIPPON DATA80. *J Epidemiol*, 17: 31-37, 2007.
- 16) Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, Hozawa A, Kadowaki T, Murakami Y, Kita

- Y, Okayama A, Ueshima H, for the NIPPON DATA90 Research Group: The proportion of individuals with alcohol-induced hypertension among total hypertensives in a general Japanese population: NIPPON DATA90. *Hypertens Res*, 30: 663-668, 2007
- 17) Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, Hozawa A, Kadowaki T, Murakami Y, Kita Y, Okayama A, Ueshima H, NIPPON DATA80, 90 Research Group: The proportion of individuals with obesity-induced hypertension among total hypertensives in a general Japanese population: NIPPON DATA80, 90. *Eur J Epidemiol*, 22: 691-698, 2007.
- 18) Nakamura Y, Ueno Y, Tamaki S, Kadowaki T, Okamura T, Kita Y, Miyamatsu N, Sekikawa A, Takamiya T, El-Saed A, Sutton-Tyrrell K, Ueshima H: Fish consumption and early atherosclerosis in middle-aged men. *Metabolism*, 56: 1060-1064, 2007.
- 19) Nakamura Y, Turin TC, Kita Y, Tamaki S, Tsujita Y, Kadowaki T, Murakami Y, Okamura T, Ueshima H: Associations of obesity measures with metabolic risk factors in a community-based population in Japan. *Circ J*, 71: 776-781, 2007.
- 20) Nakamura Y, Tabara Y, Miki T, Tamaki S, Kita Y, Okamura T, Ueshima H: Both angiotensinogen M235T and alpha-adducin G460W polymorphisms are associated with hypertension in the Japanese population. *J Hum Hypertens*, 21: 253-255, 2007.
- 21) Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H, the Health Promotion Research Committee of the Shiga National Health Insurance Organizations: Medical costs of obese Japanese: a 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan. *Eur J Public Health*, 17: 424-429, 2007.
- 22) Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H, for the Health Promotion Research Committee of the Shiga National Health Insurance Organizations: Medical costs of individuals with proteinuria: A 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan. *Public Health*, 21: 174-176, 2007.
- 23) Ohsawa M, Okayama A, Okamura T, Itai K, Nakamura M, Tanno K, Kato K, Yaegashi Y, Onoda T, Sakata K, Ueshima H, for the NIPPON DATA80 Research Group: Mortality risk attributable to atrialfibrillation in middle-aged and elderly people in the Japanese general population- nineteen-year follow-up in NIPPON DATA80- . *Circ J*, 71: 814-819, 2007.
- 24) Okamura T, Nakamura K, Kanda H, Hayakawa T, Hozawa A, Murakami Y, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H, for the Health Promotion Research Committee of the Shiga National Health Insurance Organizations: Effect of combined cardiovascular risk factors on individual and population medical expenditures- a

- 10-year cohort study of national health insurance in a Japanese population- *Circ J*, 71: 807-813, 2007.
- 25) Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Nakamura Y, Okayama A, Ueshima H, for the NIPPON DATA80 Research Group: The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis*, 190: 216-223, 2007.
- 26) Sekikawa A, Ueshima H, Kadowaki T, El-Saed A, Okamura T, Takamiya T, Kashiwagi A, Edmundowicz D, Murata K, Sutton-Tyrrell K, Maegawa H, Evans RW, Kita Y, Kuller LH for the ERA JUMP Study Group: Less subclinical atherosclerosis in Japanese men in Japan than in White men in the United States in the post-World War II birth cohort. *Am J Epidemiol*, 165: 617-624, 2007.
- 27) Sakata T, Okamoto A, Morita T, Kokubo Y, Sato K, Okayama A, Tomoike H, Miyata T: Age- and gender-related differences of plasma prothrombin activity levels. *Thromb Haemost*, 97: 1052-1053, 2007.
- 28) Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, Satomi K, Kurita T, Noda T, Nagaya N, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Inamoto N, Akahoshi M, Tomoike H: Sex hormone and gender difference-role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 18: 415-421, 2007.
- 29) Saito I, Sato S, Nakamura M, Kokubo Y, Mannami T, Adachi H, Konishi M, Okada K, Iso H, Kario K, Ohsuzu F, Momiyama Y, Tsushima M: A low level of C-reactive protein in Japanese adults and its association with cardiovascular risk factors: the Japan NCVC-Collaborative Inflammation Cohort (JNIC) study. *Atherosclerosis*, 194: 238-244, 2007.
- 30) Sugiyama S, Hirota H, Kimura R, Kokubo Y, Kawasaki T, Suehisa E, Okayama A, Tomoike H, Hayashi T, Nishigami K, Kawase I, Miyata T: Haplotype of thrombomodulin gene associated with plasma thrombomodulin level and deep vein thrombosis in the Japanese population. *Thromb Res*, 119: 35-43, 2007.
- 31) Tanaka T, Okamura T, Yamagata Z, Takebayashi T, Tamura U, Kusaka Y, Urano S, Miyoshi Y, Okayama A, Ueshima H, for the HIPOP-OHP Research Group: Awareness and treatment of hypertension and hypercholesterolemia in Japanese workers: the High-risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion (HIPOP-OHP) study. *Hypertens Res*, 30: 921-928, 2007
- 32) Tamakoshi K, Toyoshima H, Yatsuya H, Matsushita K, Okamura T, Hayakawa T,

Okayama A, Ueshima H for the NIPPON DATA90 Research Group: White blood cell count and risk of all-cause and cardiovascular mortality in nationwide sample of Japanese-results from the NIPPON DATA90-. *Circ J*, 71: 479-485, 2007.

33) Tsujita Y, Nakamura Y, Zhang Q, Tamaki S, Nozaki A, Amamoto K, Kadowaki T, Kita Y, Okamura T, Horie M, Ueshima H: The association between high-density lipoprotein cholesterol level and cholesteryl ester transfer protein TaqIB gene polymorphism is influenced by alcohol drinking in a population-based sample. *Atherosclerosis*, 191: 199-205, 2007.

34) Takashima N, Shioji K, Kokubo Y, Okayama A, Goto Y, Nonogi H, Iwai N: Validation of the association between the gene encoding proteasome subunit alpha type 6 and myocardial infarction in a Japanese population. *Circ J*, 71: 495-498, 2007.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 岡村智教, 田中太一郎, 由田克士, 武林亨, 大和浩, 三浦克之, 中川秀昭, 日下幸則, 岡山明, 山縣然太朗, 上島弘嗣: 職域におけるポピュレーション・アプローチを用いた生活習慣病危険因子の改善(HIPOP-OHP 研究), *産業医学ジャーナル*, 30: 59-64, 2007.
- 2) 奈倉淳子, 小久保喜弘, 川西克幸, 小谷泰, 伊達ちぐさ, 岡山明, 友池仁暢: 吹田市基本健診での生活習慣とメタボリックシンドロームに関する研究, *厚生 の指標*, 54(3): 1-6, 2007.
- 3) 宮松直美, 岡本真優, 岡村智教: アルコールの循環器疾患への影響. *日本薬剤師会雑誌*, 59: 451-454, 2007.
- 4) 森本明子, 宮松直美, 盛永美保, 岡村智教, 柏木厚典, 上島弘嗣: 滋賀医科大学医学部附属病院禁煙外来の活動報告. *滋賀医科大学看護学ジャーナル*, 5: 117-120, 2007.

【総説】

- 1) 岡村智教, 東山綾, 宮松直美: 各病態における二次性低脂血症の発症機序とその治療 喫煙による低 HDL 血症. *日本臨床*, 65(増 7)脂質代謝異常-高脂血症・低脂血症-: 663-666, 2007.
- 2) 岡村智教, 神田秀幸: アルコールに関する疫学 アルコール関連疾患が医療コスト・医療費に与えるインパクト. *医学のあゆみ*, 222: 613-617, 2007.
- 3) 寶澤篤, 岡村智教: 【脳卒中の病型と危険因子】 コレステロールは日本人の脳

卒中を予測するか? 動脈硬化予防, 5: 43-47, 2007.

- 4) 中村幸志, 岡村智教, 上島弘嗣: 【高血圧】 診断と治療の進歩 高血圧症と医療費. 日本内科学会雑誌, 96: 101-105, 2007.

【著書】

- 1) 岡村智教: レセプト情報を用いた医療費の分析の実際. 保健事業担当者のための医療費分析入門, 岡村智教, 岡山明著. 社会保険研究所: 37-68, 2007.

検査部門

1. 臨床検査部

(研究活動の概要)

EBM に代表される現在の医療において、臨床検査部門はその基礎となる重要な患者情報を発信する部署である。それ故に迅速かつ正確であり付加価値の高い情報提供に日夜努力を行っているが、これは日常診療だけでなく研究活動においても同様であり、多くの部門における研究や我々臨床検査部門との共同研究においても、信頼される検査情報の提供を続けている。

臨床検査部門としても以下の様なテーマで研究活動を実施している。

- 1) 遺伝性致死性不整脈疾患の遺伝子診断
- 2) 家族性高コレステロール血症の遺伝子診断
- 3) ウイルス PCR 検査の診断法の確立
- 4) ワルファリン至適投与量と遺伝子多型に関する診断法の確立
- 5) アスピリンレジスタンスの診断法の確立
- 6) SAS における血小板および凝固線溶系の関与
- 7) ヘパリン&低分子ヘパリンのモニタリング法の確立
- 8) LOX-1 研究 (研究所脈管生理部への支援と参加)
- 9) NT-proBNP の臨床検討

(2007年の主な研究成果)

- 遺伝性致死性不整脈疾患の遺伝子診断
LQTS や Brugada の患者を対象に遺伝子解析を行い、当センターにおける臨床成績をまとめた。また、検査法の条件設定を確立した。
- 家族性高コレステロール血症の遺伝子診断
LDLR と ARH を対象遺伝子として解析を行い、当センターにおける臨床成績から LDLR 遺伝子変異の種類と動脈硬化の重症度に着目し報告した。
- プロトロンビン活性の加齢および性の影響
一般住民 742 人のプロトロンビン活性を carinactivase-1 という蛇毒を用いて測定し、男性では 35 歳以降加齢によりプロトロンビン活性が低下することを示した。一方、女性では 76 歳以降に僅かな低下が認められるのみであった。この結果は、加齢による血栓傾向がプロトロンビンの増加によるものではないことを示唆し、加齢によるプロトロンビンの低下が、抗凝固療法時の高齢者に出血が多い要因の一つとも考えられた。さらに、深部静脈血栓症患者に *PROS1* 遺伝子欠損を見出し、プロテイン S 欠乏症の同定の必要性を示した。

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、院内外に対しての最新情報を発信し、様々な機会においては検査技術の伝達を行ってきた。以下に生理機能検査部の2007年度の主な取り組みを紹介する。

心電図検査部門では、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、2006年度導入されたトレッドミルおよびCPXの機器更新に伴う検査条件・システムの見直しを行った。また、本年度に新規検査項目である心磁図検査についても導入・立ち上げ・運用方法など、新検査における開始年度として尽力を発揮した。

心エコー図検査部門では、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に使われる簡易ベルヌーイ式に関する解説や、心エコー検査の初心者に対して「装置の設定と患者への対し方」や、大動脈狭窄例における弁口面積測定の注意点と高度狭窄のクライテリアについての解説も行った。また新しい検査法である三次元エコーでは心房中隔欠損の有用性に関する海外論文として解説を行った。

血管エコー検査部門では、基礎知識の向上やルーチン検査のコツ・サーモグラフィの利用について、技師の立場から行う検査時における問診の重要性その注意点に関して解説し、症例においては疑似体験を踏まえての解説も追記した。

脳波・呼吸器検査部門では睡眠時無呼吸症候群における Sleep apnea syndrome(SAS)の検査実施の初年度にあたり Polysomnography(PSG)および簡易検査法についての解析方法の取得に尽力を発揮した。

生理機能検査部では、より精度の高い検査結果を臨床にフィードバックできる検査を提供するため、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て活動してきた。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に向けての研究についても共有化をはかり、院外においても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。

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。

2007年には、具体的には以下のテーマで研究を行いました。

- 1) 輸血血液の細菌感染防止と血小板製剤の有効期限延長に関する研究
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）
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
多施設共同ランダム化比較試験
- 3) 循環器領域等における前向き臨床試験に基づく、薬剤奏効性・安全性に関わる臨床及び分子情報の解析
独立行政法人 医薬基盤研究所 平成 19 年度 保健医療分野における基礎研究推進研究事業
- 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」
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）

(2007年の主な研究成果)

- 輸血血液の細菌感染防止と血小板製剤の有効期限延長に関する研究
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た。これら班研究の成果に基づき、2007年11月に血小板製剤の有効期限が72時間から、4日間（採血日を含む）に延長された。この延長により、当院における使用血小板製剤全体の約8%が、本来ならば有効期限切れで廃棄となっていたが、今回の有効期限延長によって使用可能となっており、血小板製剤の有効利用に貢献している。

○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大血管外科手術周術期における血小板輸血のトリガー値ならびにクリオプレシ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実施している。大血管外科手術における効果的な止血を行なうための輸血療法の確立に向けた基礎データとなることを期待している。

○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。解析の結果、良好なデータであったと考え、これらの結果をもとに、承認申請され、2008年7月にアルガトロバンが本邦初めてのヘパリン起因性血小板減少症の治療薬として保険承認された。今後、本邦におけるヘパリン起因性血小板減少症の治療指針の早期策定を目指している。

○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（アスピリンレジスタンス）患者群がアスピリン投与患者の数%から20%以上の割合で存在すると報告されている。アスピリンレジスタンス群は、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指摘されている。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

大量出血時における効果的な止血のためのクリオプレシピテートの有効性について検討を行っている。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Kohyama K, Nakatani S, Kagisaki K, Kanzaki H, Masuda Y, Amaki M, Tanaka J, Kitakaze M: Usefulness of Three-Dimensional Echocardiography for Assessment of Atrial Septal Defect: Comparison to Surgical Findings. *J Echocardiogr*, 5: 79-83, 2007.
- 2) Ohkura N, Oishi K, Sakata T, Kadota K, Kasamatsu M, Fukushima N, Kurata A, Tamai Y, Shirai H, Atsumi G, Ishida N, Matsuda J, Horie S: Circadian variations in coagulation and fibrinolytic factors among four different strains of mice. *Chronobiol Int*, 24: 651-669, 2007.
- 3) Sakata T, Okamoto A, Morita T, Kokubo Y, Sato K, Okayama A, Tomoike H, Miyata T: Age- and gender-related differences of plasma prothrombin activity levels. *Thromb Haemost*, 97: 1052-1053, 2007.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 藤井康彦，松崎道男，宮田茂樹，東谷孝徳，稲葉頌一，浅井隆善，星順隆，稲田英一，河原和夫，高松純樹，高橋孝喜，佐川公矯：ABO型不適合輸血の発生原因による解析．日本輸血細胞治療学会誌，53:374-382，2007.

【総説】

- 1) 河野浩之，豊田一則，山本晴子，宮田茂樹，角谷勇実，岡本章，成富博章，峰松一夫：ヘパリン起因性血小板減少症：急性期脳梗塞診療における頻度と特徴．*脳卒中*，29:699-702，2007.
- 2) 上場將生，増田喜一：大動脈弁口面積を測定する際の注意点と高度狭窄のクライテリアを教えてください．*心エコー*，8:1094-1102，2007.
- 3) 久保田義則：どんなときも基礎知識に助けられる．*Vascular Lab*，4:90-94，2007.
- 4) 久保田義則：機能検査，脈波法やサーモグラフィーを利用する．*Vascular Lab*，4:50-55，2007.
- 5) 久保田義則：早わかり血管領域におけるルーチン検査のコツ，サーモグラフィー．*Vascular Lab*，4:224-230，2007.
- 6) 久保田義則：柔らか頭で診断する．*Vascular Lab*，4:322-326，2007.

- 7) 久保田義則：検査手順の基本と状況別手順．Vascular Lab, 4: 537-542, 2007.
- 8) 仲宗根出：簡易ベルヌーイ式．心エコー, 8: 24-33, 2007.
- 9) 増田喜一：装置の設定と患者への対し方．心エコー, 8: 654-665, 2007.
- 10) 宮田敏行, 宮下光太郎, 宮田茂樹, 嘉田晃子, 長束一行：抗血小板薬並びに抗凝固薬の標準化に関する遺伝子解析研究．脳卒中, 29:721-725, 2007.
- 11) 宮田茂樹：ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)のリスク．感染対策ICTジャーナル, 2:439-443, 2007.
- 12) 米田孝司, 佐藤清：院内における治験支援業務－各種コメディカルの役割と精度保障－．生物試料分析, 30:387-394, 2007.
- 13) 米田孝司, 佐藤清：POCTとイムノクロマト技術の現状と将来展望－臨床検査はこう変わる－．医療と検査機器・試薬, 30:249-257, 2007.
- 14) 米田孝司, 佐藤清：シスタチンC測定の実状および有用性．生物試料分析, 30:225-227, 2007.

【著書】

- 1) 久保田義則：機器の設定, 超音波画像の表示法．静脈エコー動画プラス, 佐戸川弘之 編, 中山書店: 28-33, 2007.
- 2) 久保田義則：超音波検査．カラーアトラス血管疾患, 「カラーアトラス血管疾患」編集委員会編集, 北村惣一郎, 友池仁暢 監修, ライフサイエンス出版: 152-157, 2007.
- 3) 久保田義則：検査時の問診と注意点－技師の立場から－．血管無侵襲診断テキスト, 血管診療技師認定機構, 血管無侵襲診断法研究会 編, 南江堂: 62-65, 2007.
- 4) 阪田敏幸：血液凝固系の基礎．血管無侵襲診断テキスト, 血管診療技師認定機構, 血管無侵襲診断法研究会 編, 南江堂: 52-56, 2007.
- 4) 宮田茂樹：ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)の現況とXa阻害薬の位置づけを探る．Xa阻害薬のすべて, 池田康夫, 阪田洋一, 丸山征郎

編著，先端医学社：166-174，2007.

- 5) 宮田茂樹，山本晴子：Heparin-induced thrombocytopenia(HIT)に対する治療は？. EBM 血液疾患の治療 2008-2009，押味和夫，別所正美，岡本真一郎，加藤淳 編，中外医学社：545-551，2007.

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) 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認した。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。
- 2) 移植後心筋生検組織における液性拒絶反応について検討している。
- 3) 原発性肺高血圧の血管リモデリングの検討 (循環器病委託研究 19 公-9)
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。
- 4) 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。
- 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, とくにアブレーション後の病理所見と
- 8) CART 図との対比を行い、組織所見を検討している。
- 9) プラコグロビン機能異常による心筋症の病態解明と心筋生検診断への応用
心筋細胞接着分子に結合するプラコグロビン遺伝子の変異マウス (ホモ接合体) を作製し、機能的、形態学的解析を行う。また、SV40 ウイルスの T 抗原を組み込んだトランスジェニックマウスの心臓から単離した細胞株を用いて、プラコグロビン遺伝子干渉 mRNA 分子による阻害効果を解析していく。
- 10) 中性脂肪蓄積心筋血管症の診断法の確立
2 型糖尿病や中性脂肪と強い関連を示す ATGL 遺伝子多型が存在することから、心筋組織を用いた TG 蓄積心筋血管症の診断法を確立するとともに、ATGL 機能異常による細胞障害から細胞死に至る病態機序を解明していく。
- 11) 心サルコイドーシスにおける病態診断に関する研究 (循環器病委託研究 20 公-5)
明らかな非乾酪性肉芽腫の認められない症例においても、巨細胞、リンパ球浸潤、線維化巣は炎症の状態を客観的に示す組織学的な指標となり得るため、これまで、これらをスコア化し、RI 検査結果と比較検討してきた。今後は、新しいバイオマーカーの探索として、リンパ管内皮細胞のマーカーである D2-40 の免疫染色を施行し、診断率向上のための組織学的検討を行っている。

循環器病委託研究として

- 1) 原発性肺高血圧の血管リモデリングの検討 (課題番号 19 公-9)
- 2) 心サルコイドーシスにおける病態診断に関する研究 (課題番号 20 公-5)

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)

(2007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 心筋細胞接着分子に結合するプラコグロビン遺伝子の変異マウス(ヘテロ接合体)を作製した。また、SV40 ウイルスの T 抗原を組み込んだトランスジェニックマウスの心臓から単離した細胞株が、介在板の形成、自発性興奮(収縮)などの、成マウス心筋細胞でみられる多くの特性、機能を維持していることが明らかとなった
- ③ 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、日本透析学会にて発表した。
- 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 また、内頸動脈内膜剥離術検体について血管内エコー (virtual histology) を用いたエコー画像と組織との対比行い成果を日本循環器学会で発表した。
- ⑥ 心室性不整脈の剖検例の解析についてアジア太平洋循環器学会で発表した。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Adachi I, Ishibashi-Ueda H, Yagihara T, Kagisaki K, Hagino I, Ishizaka T, Uemura H: Immunohistologic examination of pedicled autologous pericardium 9 years after implantation for an extracardiac conduit in Fontan pathway: comparison with in situ pericardium and pulmonary arterial tissue from the same patient. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 133:1101-3, 2007.
- 2) Furuichi S, Itoh A, Ishibashi-Ueda H, Noguchi T, Miyawaki M, Nomura K, Arita Y, Otsuka M, Shindo T: Ultrasound attenuated coronary plaque as a risk factor for slow flow or no-reflow during percutaneous coronary intervention: a case report. *J Cardiol*, 49:193-7, 2007.
- 3) Hayashi T, Tsuda E, Kurosaki K, Ueda H, Yamada O, Echigo S: Electrocardiographic and clinical characteristics of idiopathic restrictive cardiomyopathy in children. *Circ J*, 71:1534-1539, 2007.
- 4) Myoishi M, Hao H, Minamino T, Watanabe K, Nishihira K, Hatakeyama K, Asada Y, Okada K, Ishibashi-Ueda H, Gabbiani G, Bochaton-Piallat ML, Mochizuki N, Kitakaze M: Increased endoplasmic reticulum stress in atherosclerotic plaques associated with acute coronary syndrome. *Circulation*, 116:1226-33, 2007.
- 5) Mori S, Abe M, Kawamura A, Kazuno K, Higashi M, Ishibashi-Ueda H, Nonogi H: Images in cardiovascular medicine. Asymptomatic huge popliteal pseudoaneurysm with 2 internal solid thrombi. *Circulation*, 116:e139-41, 2007.
- 6) Matsuura K, Akizuki S, Nakamura N, Ishibashi-Ueda H, Moriyama M: A case of right isomerism showing long survival without surgery. *South Med J*, 100:218-21, 2007.
- 7) Nakayama Y, Zhou YM, Ishibashi-Ueda H: Development of in vivo tissue-engineered autologous tissue-covered stents (biocovered stents). *J Artif Organs*, 10:171-6, 2007.
- 8) Nakajima H, Kobayashi J, Matsuda H, Ishibashi-Ueda H: A primary angiosarcoma in the aorta. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 6:832-3, 2007.
- 9) Obata H, Yanagawa B, Tanaka K, Ohnishi S, Kataoka M, Miyahara Y, Ishibashi-Ueda H, Kodama M, Aizawa Y, Kangawa K, Nagaya N: CNP infusion attenuates cardiac dysfunction and inflammation in myocarditis. *Biochem Biophys Res Commun*, 356:60-6, 2007.

- 10) Ohnishi S, Yanagawa B, Tanaka K, Miyahara Y, Obata H, Kataoka M, Kodama M, Ishibashi-Ueda H, Kangawa K, Kitamura S, Nagaya N: Transplantation of mesenchymal stem cells attenuates myocardial injury and dysfunction in a rat model of acute myocarditis. *J Mol Cell Cardiol*, 42:88-97, 2007.
- 11) Sakai O, Kanda K, Ishibashi-Ueda H, Takamizawa K, Ametani A, Yaku H, Nakayama Y: Development of the wing-attached rod for acceleration of "Biotube" vascular grafts fabrication in vivo. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 83:240-7, 2007.
- 12) Sato S, Nakayama Y, Miura Y, Okamoto Y, Asano H, Ishibashi-Ueda H, Zhou YM, Hayashida K, Matsushashi T, Seiji K, Sato A, Yamada T, Takahashi S, Ishibashi T: Development of self-expandable covered stents. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 83:345-53, 2007.
- 13) Tomiyama M, Nakatani S, Ishibashi-Ueda H, Yutani C, Yamagishi M: Inflammatory pseudotumor of the heart. *Ann Intern Med*, 147:351-2, 2007.
- 14) Watanabe T, Kanda K, Ishibashi-Ueda H, Yaku H, Nakayama Y: Development of biotube vascular grafts incorporating cuffs for easy implantation. *J Artif Organs*, 10:10-5, 2007.
- 15) Yanagawa B, Kataoka M, Ohnishi S, Kodama M, Tanaka K, Miyahara Y, Ishibashi-Ueda H, Aizawa Y, Kangawa K, Nagaya N: Infusion of adrenomedullin improves acute myocarditis via attenuation of myocardial inflammation and edema. *Cardiovasc Res*, 76:110-8, 2007.

研究業績(和文)

【原著】

- 1) 羽尾裕之、植田初江、新長真由美、廣田誠一：血管平滑筋細胞の表現型の多様性と動脈硬化進展のメカニズム. *脈管学*, 47 : 307-312, 2007.

【総説】

- 1) 池田善彦, 植田初江：各臓器、疾患で用いられる抗体とその応用. 22. 心臓・血管. *病理と臨床*, 25 (臨時増刊) : 216-220, 2007.
- 2) 今北正美、植田初江：出血性心筋梗塞 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.5 循環器症候群 (第2版) II : 139-142, 2007.
- 3) 松山高明, 植田初江：大動脈瘤の病理組織学的変化；光学顕微鏡で観察される組織学的変化. *分子心血管病*, 8: 10-15, 2007.

- 4) 松山高明, 池田善彦, 植田初江: 大動脈解離および大動脈瘤の病理学的変化. Angiology Frontier, 6: 301-305, 2007.

【著書】

- 1) 池田善彦: 第7章 大動脈炎症候群(高安動脈炎). カラーアトラス血管疾患, 財団法人循環器病研究振興財団「カラーアトラス血管疾患」編集委員会編, 由谷親夫編集協力, ライフサイエンス出版: 125-134, 2007.
- 2) 池田善彦: 第9章 大動脈・肺動脈原発性腫瘍. カラーアトラス血管疾患, 財団法人循環器病研究振興財団「カラーアトラス血管疾患」編集委員会編, 由谷親夫編集協力, ライフサイエンス出版: 143-150, 2007.
- 3) 植田初江: 第1章 加齢に伴う病変—動脈硬化. カラーアトラス血管疾患, 財団法人循環器病研究振興財団「カラーアトラス血管疾患」編集委員会編, 由谷親夫編集協力, ライフサイエンス出版: 10-24, 2007.
- 4) 植田初江: 第2章 大動脈解離. カラーアトラス血管疾患, 財団法人循環器病研究振興財団「カラーアトラス血管疾患」編集委員会編, 由谷親夫編集協力, ライフサイエンス出版: 25-63, 2007.
- 5) 植田初江: 第3章 大動脈瘤および動脈瘤. カラーアトラス血管疾患, 財団法人循環器病研究振興財団「カラーアトラス血管疾患」編集委員会編, 由谷親夫編集協力, ライフサイエンス出版: 64-109, 2007.
- 6) 植田初江: 第1章循環器系(1)(2)(1)心臓. カラーアトラス病理組織の見方と鑑別診断, 赤木忠厚監修, 松原修, 真鍋俊明, 吉野正編集, 医歯薬出版: 15-28, 2007.
- 7) 植田初江: 病理検査からみた心不全(心内膜心筋生検所見を中心に) 心不全の診かた・考えかた, 北風政史編, 医学書院: 69-84, 2007.

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。

(2007年の主な研究成果)

- 日本人心臓移植患者3名におけるシクロスポリンとミコフェノール酸の薬物動態を解析した。その結果、シクロスポリン、ミコフェノールの血中濃度両者が低下したときに拒絶反応が発生することが明らかになった。さらに、ミコフェノール濃度が低い時にシクロスポリンの AUC₀₋₄ を高値に保つことにより、拒絶反応が抑制されることが明らかとなった。今後、移植後時期における適切なシクロスポリン、ミコフェノール酸の血中濃度値の設定が必要と考えられた。
- 日本人心臓移植患者2名におけるタクロリムスとフェニトインの相互作用について解析した。その結果、併用時は併用前の2~3倍のタクロリムスの投与量が必要であることが明らかになった。また、その影響の消失は併用期間の長さによる可能性が示唆された。
- 日本人心臓移植患者におけるミコフェノール酸モフェチルの薬物動態の解析を行なった。その結果、ミコフェノール酸の AUC₀₋₁₂ と最も相関性が高い採血ポイントがシクロスポリン併用群で構築できた。タクロリムス併用群では、構築できなかった。今後の移植医療における拒絶反応の発生防止に大きく貢献できることが示唆された。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Wada K, Takada M, Ueda T, Ochi H, Kotake T, Morishita H, Hanatani A, Nakatani T,: Relationship Between Acute Rejection and Cyclosporine or Mycophenolic Acid Levels in Japanese Heart Transplantation: *Circ J* 71, 289-293, 2007.

- 2) Wada K, Takada M, Ueda T, Ochi H, Kotake T, Morishita H, Komamura K, Oda N, Mano A, Kato TS, Hanatani A, Nakatani T: Limited Sampling Strategy for Mycophenolic Acid in Japanese Heart Transplantation Recipients - Comparison of Cyclosporin and Tacrolimus Treatment : *Circ J* 71, 1022-1028, 2007.

- 3) Wada K, Takada M, Ueda T, Ochi H, Kotake T, Morishita H, Hanatani A, Nakatani T: Drug interactions between tacrolimus and phenytoin in Japanese heart transplant recipients:2 case reports: *Int J Clin Pharmacol Ther* 45, 524-528, 2007

看護部

(研究活動の概要)

昨今研究に対する倫理が問われているなか、今年度は看護研究の科学的妥当性と倫理的妥当性を高めるために、看護研究の支援として専門看護師およびリサーチナースが当たるとともに、平成16年度発足した「看護倫理委員会」の規程見直しを行い看護研究の質の向上を目指した。

EBNに基づいた看護技術の確立として、実際に行っている看護技術が患者にとってどのような影響があるのか客観的に評価できる方法として、体位移動における筋の活動電位を筋電計を用いて行った。今回は腹部手術後の患者の創痛に関してデータを収集したが、より安全で、安楽な体位変換や活動にも応用していくことができると考えられる。

昨年に引き続き、患者の退院後のQOLを高められるように、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。

希な事例に対しては、事例検討を行い実施した看護の検証を行い次の看護へつなげられるように取り組んだ。また、循環器疾患においては患者の急変が起りうる領域であり、急変時の対応をより適切に行えることを目的に、急変患者の報告システムを構築して検証を行い、事例ごとの検証を行い、問題点を臨床にフィードバックさせた。

日ごろ行っている看護を科学的根拠に基づいて実施できるように、今後でもできるだけ客観的に評価できる研究方法を導き出し、看護研究に取り組んでいきたい。

2007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
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、日本循環器看護学会、日本心臓病学会、日本脳卒中学会、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、医療の質・安全学会、日本看護科学学会、日本静脈経腸栄養学会等への発表
- 3) 取り組んだ研究
 - 医療安全対策に関する研究
 - 褥瘡予防に関する研究
 - 摂食・嚥下に関する研究
 - 安全・安楽に関する研究
 - 栄養管理に関する研究

- 心臓移植・臓器提供に関連する研究
- 地域連携に関する研究
- 周手術期に関する研究
- 患者指導に関する研究
- 看護教育に関する研究
- 看護管理に関する研究

（２００７年の主な研究成果）

- 腹部大動脈瘤手術を受けた患者の創痛が最小限になる起き上がり方を、腹直筋の活動電位の測定値を使って研究をした。一般的な起き上がり方 7 パターンそれぞれの電位を測定した結果、側臥位から起き上がる方法で、側臥位のとき上になっている腕の力を利用して上体を起こし、下になっている腕の力で起き上がる方法がよいことが明らかになった。
- 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退院指導及び先天性心疾患患児の退院の支援として地域の保健師との連携や家族指導の研究を行った。
- 慢性期における患者の指導に際しての患者心理に関連する因子を明らかにしたり、生活習慣改善のための患者指導、受動喫煙に関する意識調査により患者が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昨年に引き続き、インシデント報告から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。
- 急変時により適切に対応できるために、院内心肺蘇生報告システムを構築して急変時対応の現状を分析して臨床にフィードバックを行った。

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 幸田知子：腹直筋の活動電位の低い布団からの起き上がり方法の検討．日本循環器看護学会誌，3:49-55，2007

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2007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。

(2007年の主な研究成果)

- 2007年の治験の実績は医薬品19課題、医療機器12課題、製造販売後10課題、総実施症例数は208例であった。また、国際共同治験は8課題であった。
- EDC対応のため、モニタリング室にWeb端末を整備した。
- 当施設初の医師主導治験に関する規制当局からのGCP実地調査および書面調査を受け入れた。
- 植込み型補助人工心臓治験を、2機種について実施した。
- 「第7回CRCと臨床試験のあり方を考える会議」(2題)および「第61回国立病院総合医学会」(1題)にCRCが研究発表を行った。

研究業績(和文)

【総説】

- 1) 朝倉正紀：医師主導型臨床研究の実際 循環器病における自主研究の進め方. 呼吸と循環, 55: 269-275, 2007.
- 2) 山本晴子：医師主導治験の考え方. 呼吸と循環, 55: 261-268, 2007.

- 3) 山本晴子：医師主導型臨床研究・治験とはなにか．医学のあゆみ，221：815-818，2007．

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、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。

(2007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：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礎研究（主任研究者 山本晴子）により、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行っている。さらに、院内における自主臨床研究において発生した安全性に関わる情報収集の仕組みの検討を開始した。
- ③統計/DM部門の活動：統計解析、データマネジメント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・管理するシステムを構築した。さらに、Webを利用したEDCの実現の検討を開始した。
- ④リサーチコーディネーター部門の活動：公募のうえ選択された自主臨床試験について、各研究の実施の支援を行った。また、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年度からおこなっているNCVC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等と題し開催している。2007年度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(2007/5/23)	病院医学と実験室医学－臨床研究の歴史 臨床研究のデザイン	楠岡英雄（大阪医療センター） 嘉田晃子（国立循環器病センター）
第2回(2007/6/27)	研究の条件とは－倫理的に妥当な研究とは？ ランダム化について	佐藤恵子（京都大学） 米本直裕（京都大学）
第3回(2007/7/25)	研究計画書の作成 仮説検定の考え方	多田春江（京都大学） 嘉田晃子（国立循環器病センター）
第4回(2007/8/22)	倫理審査委員会、Conflict of interest エンドポイントと効果の指標	稲葉一人（姫路獨協大学） 柴田大朗（国立がんセンター）
第5回(2007/9/26)	多施設共同臨床試験における調整事務局の役割 研究のサンプルサイズ	山下美和（日本医師会 治験促進センター） 大庭幸治（京都大学）
第6回(2007/10/24)	データマネジメント 補償と賠償	大津洋（東京大学） 稲葉一人（姫路獨協大学）
第7回(2007/11/28)	多施設共同臨床試験グループ（Cooperative Group）の組織（NCIの体制＋グループの仕組み） 交絡とは	福田治彦（国立がんセンター） 濱崎俊光（大阪大学）
第8回(2007/12/19)	臨床研究・疫学研究の国際的声明：その背景と概要 臨床試験における多重性の問題	中山健夫（京都大学） 寒水孝司（大阪大学）
第9回(2008/1/23)	循環器病研究の現状 独立データモニタリング委員会と中間解析	上嶋健治（京都大学） 手良向聡（京都大学）
第10回(2008/2/27)	トランスレーショナル研究の進め方 研究におけるバイアスを減らすためには	永井洋士（先端医療振興財団 臨床研究情報センター） 佐藤俊哉（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) LDL レセプター遺伝子 common 変異についての研究
- 7) 脳由来神経栄養因子 (BDNF) を安全に増加させる手段の開発
- 8) BDNF の増加が生体機能へ及ぼす効果の解明
- 9) マウスを用いた空間認知記憶能に関する評価系の開発
- 10) マウスを用いた再現性の高い脳梗塞モデルの開発
- 11) 生理活性ペプチドの新規生理作用を探索し、循環器病に対する応用を目指したトランスレーショナルリサーチ
- 12) 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
- 13) 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

(2007年の主な研究成果)

(A) 血栓グループ

○日本人の静脈血栓症の遺伝的背景を明らかにするため、血管内皮細胞上の抗凝固タンパク質であるトロンボモジュリンを解析した。静脈血栓症患者 118 名のトロンボモジュリン遺伝子をシークエンスし変異を同定した。その結果、A455V 変異を含むハプロタイプが血中可溶性トロンボモジュリン量に関連することが明らかとなった。また、本ハプロタイプは男性で静脈血栓症と関連を示した。また、静脈血栓症患者 163 名を対象に抗凝固タンパク質プロテイン S の遺伝子欠損を検討した。その結果、プロテイン S 活性の低値を示す患者に、プロテイン S 遺伝子欠損を同定した。このことから、ミスセンス変異などの小さな遺伝子変異に加え、

遺伝子欠損という大きな遺伝子上の変異も血栓症の原因になることが明らかとなった。

- 血栓性血小板減少性紫斑病の原因遺伝子 ADAMTS13 の蛍光合成基質を開発し臨床で使用されはじめている。また、ADAMTS13 のノックアウトマウスを作製し解析した。これら私達のグループの成果を英文総説としてまとめ、情報を発信した。
- 抗凝固薬ワルファリンの投与量の個人差を説明する遺伝因子を探索するため、脳内科のワルファリン服用患者 93 名を対象に、ビタミン K エポキシド還元酵素 (VKORC1)、 γ -カルボキシグルタミラーゼ (GGCX)、カルメニン、CYP2C9 の遺伝子多型、および身長・体重などとワルファリン量の関連を調べた。多変量解析の結果、年齢・性・体重・VKORC1・GGCX・CYP2C9 でワルファリン量の個人差の 33% が説明された。また、ワルファリン量の個人差を規定する CYP2C9 と VKORC1 の遺伝子多型に関して英文総説を執筆した。
- ホモシステインで誘導される Ndr g1 を単離・同定し研究を進めているが、私達が作製した Ndr g1 ノックアウトマウスの解析から、ノックアウトマウスはマスト細胞の成熟と脱顆粒が障害され、アレルギー反応が減弱することが判明した。
- focal adhesion キナーゼファミリーに属するタンパク質チロシンキナーゼ 2 β 、PTK2B、と本態性高血圧の関連を検討した。その結果、-22A>G が男性で高血圧と関連を示した。また、この変異は K838T 変異と連鎖不平衡にあることから、PTK2B のハプロタイプが日本人の本態性高血圧と関連することを示した。
- 以前、私達はダール S ラットとルイスラットをかけ合わせ 101 匹の F2 ラットを作製し、それらの血圧を測定した。このラットを対象に、食塩負荷ダール S ラットとルイスラットの腎で発現量が異なる 12 個の遺伝子と血圧との関連を調べ、*Acad sb*、*Comt*、*Pnpo*、*Sah* が血圧と関連を示すことを報告した。そこで、今回、これら 4 遺伝子のヒト高血圧への関与を検討した。その結果、*ACADSB* と *COMT* が日本人の本態性高血圧に関連することを明らかにした。

(B) 動脈硬化グループ

- 心疾患はがんに次いで日本における死因の第二位を占めており、その予防、診断・治療法の確立は、社会的に重要な課題である。私達は、心疾患の原因となる生活習慣病である高トリグリセリド (TG) 血症の早期成因診断法、テイラーメイド予防法、およびリポ蛋白リパーゼ (LPL) 遺伝子情報を基に高 TG 血症治療薬の開発を目的に研究を行っている。高 TG 血症の迅速な病因診断のための LPL 新規変異集積を行っているが、本年度は、新たに LPL 遺伝子上流からイントロン 2 にまたがる約 54 kb の大きな欠損変異を新規に見出し、その簡便な解析方法を開発し、特許出願した (薬理部高木敦子室長との共同研究)。
- 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体 205 症例における解析より合計 63 個の異なる LDL レセプター遺伝子変異が見出された。そのうち C317S、c. 1845+2T>C、K790X、L547V、P664L、D412H、c. 2312-3C>A、V776M の 8 変異が高率に見出され、これらは日本人における common 変異と考えられた。これら common 変異における症状の比較より、L547V 変異は他の変異に比べて症状が軽度であることがわかつ

た。この変異のホモ接合体では他変異のヘテロ接合体レベルの症状を呈した。集団検診受診者 3655 人におけるスクリーニングにおいて他の common 変異が検出されないのに対して L547V 変異は 3 人に検出され、L547V 変異はわが国の高コレステロール血症者の背景に重要なものと思われた。

(C) 脳血管グループ

○脳内脳由来神経栄養因子 (BDNF) は、シナプスの形成、長期記憶の保持、神経生存能の増加と脳虚血後の細胞死の抑制、あるいは、食欲と糖代謝の調節に寄与する。脳内 BDNF を安全に増加させる手段の開発において、生体への交流高電位刺激が、脳内 BDNF を増加させることを見出した。一定時間の電位刺激を連日、一定期間作用させることで、脳内 BDNF 蛋白量は有意に増加し、特に脳皮質内での増加が、空間記憶能の増強を伴うことが明らかとなった。また、同高電位刺激の連日負荷によって脳皮質内の BDNF が増加したマウスでは、局所脳虚血負荷後に生じる脳梗塞体積が、有意に縮小すること、すなわち、安全な高電位刺激の前処置は、脳梗塞による脳障害を軽減させることが明らかとなった。

(D) 高血圧グループ

○寒川所長らが発見された生理活性ペプチドである心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、および脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) が強力な血管新生作用を有することを明らかにし、今後の臨床応用への可能性を示唆した。

(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、サンプルサイズ的设计など）、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。

また、バイオマーカーの開発段階における診断法評価の解析方法の検討を行うとともに、疾患に関連する要因を考慮する方法など、具体的な臨床研究における展開を進めている。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Banno M, Hanada H, Kamide K, Kokubo Y, Kada A, Yang J, Tanaka C, Takiuchi S, Horio T, Matayoshi T, Yasuda H, Nagura J, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T: Association of genetic polymorphisms of endothelin-converting enzyme-1 gene with hypertension in a Japanese population and rare missense mutation in Preproendothelin-1 in Japanese hypertensives. *Hypertens Res*, 30: 513-520, 2007.
- 2) Iwashima Y, Horio T, Kamide K, Rakugi H, Ogihara T, Kawano Y: C-reactive protein, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertens Res*, 30: 1177-1185, 2007.
- 3) Kamide K, Kokubo Y, Yang J, Matayoshi T, Inamoto N, Takiuchi S, Horio T, Miwa Y, Yoshii M, Tomoike H, Tanaka C, Banno M, Okuda T, Kawano Y, Miyata T: Association of genetic polymorphisms of ACADSB and COMT with human hypertension. *J Hypertens*, 25: 103-110, 2007.
- 4) Kamide K, Kokubo Y, Fukuhara S, Hanada H, Yang J, Kada A, Nagura J, Takiuchi S, Horio T, Kawano Y, Okayama A, Tomoike H, Miyata T: Protein tyrosine kinase 2 β as a candidate gene for hypertension. *Pharmacogenet Genomics*, 17: 931-939, 2007.
- 5) Kato T, Horio T, Tomiyama M, Kamide K, Nakamura S, Yoshihara F, Nakata H, Nakahama H, Kawano Y: Reverse white-coat effect as an independent risk for microalbuminuria in treated hypertensive patients. *Nephrol Dial Transplant*, 22: 911-916, 2007.
- 6) Kimura R, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Honda S, Tomoike H, Miyata T: Genotypes of vitamin K epoxide reductase, γ -glutamyl carboxylase, and cytochrome P450 2C9 as determinants of daily warfarin dose in Japanese patients. *Thromb Res*, 120: 181-186, 2007.
- 7) Matayoshi T, Kamide K, Takiuchi S, Horio T, Yoshihara F, Nakamura S, Nakahama H, Kawano Y: Relationship between insulin resistance and the renin-angiotensin system: analysis for patients with essential and renovascular hypertension. *Clin Exp Hypertens*, 29: 479-487, 2007.
- 8) Miyake Y, Kimura R, Kokubo Y, Okayama A, Tomoike H, Yamamura T, Miyata T: Genetic variants in *PCSK9* in the Japanese population: Rare genetic variant s in *PCSK9* might collectively contribute to plasma LDL cholesterol levels in the general population. *Atherosclerosis*, 196: 29-36, 2008. Epub 2007 Feb 21.

- 9) Nakamura S, Nakata H, Yoshihara F, Kamide K, Horio T, Nakahama H, Kawano Y: Effect of early nephrology referral on the initiation of hemodialysis and survival in patients with chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Circ J*, 71: 511-516, 2007.
- 10) Nakamura S, Iihara K, Matayoshi T, Yasuda H, Yoshihara F, Kamide K, Horio T, Miyamoto S, Kawano Y: The incidence and risk factors of renal artery stenosis in patients with severe carotid artery stenosis. *Hypertens Res*, 30: 839-844, 2007.
- 11) Pearson JT, Shirai M, Yokoyama C, Tsuchimochi H, Schwenke DO, Shimouchi A, Kangawa K, Tanabe T: α_2 -Adrenoreceptor mediated sympathoinhibition of heart rate during acute hypoxia is diminished in conscious prostacyclin synthase deficient mice. *Pflugers Arch*, 454: 29-39, 2007.
- 12) Sakata T, Okamoto A, Morita T, Kokubo Y, Sato K, Okayama A, Tomoike H, Miyata T: Age-and gender-related differences of plasma prothrombin activity levels. *Thromb Haemost*, 97: 1052-1053, 2007.
- 13) Shinozaki S, Chiba T, Kokame K, Miyata T, Ai M, Kawakami A, Kaneko E, Yoshida M, Shimokado K: Site-specific effect of estradiol on gene expression in the adipose tissue of ob/ob mice. *Horm Metab Res*, 39: 192-196, 2007.
- 14) Sugiyama S, Hirota H, Kimura R, Kokubo Y, Kawasaki T, Suehisa E, Okayama A, Tomoike H, Hayashi T, Nishigami K, Kawase I, Miyata T: Haplotype of thrombomodulin gene associated with plasma thrombomodulin level and deep vein thrombosis in the Japanese population. *Thromb Res*, 119: 35-43, 2007.
- 15) Taketomi Y, Sunaga K, Tanaka S, Nakamura M, Arata S, Okuda T, Moon TC, Chang HW, Sugimoto Y, Kokame K, Miyata T, Murakami M, Kudo I: Impaired mast cell maturation and degranulation and attenuated allergic responses in *ndrg1*-deficient mice. *J Immunol*, 178: 7042-7053, 2007.
- 16) Tomiyama M, Horio T, Kamide K, Nakamura S, Yoshihara F, Nakata H, Nakahama H, Kawano Y: Reverse white-coat effect as an independent risk for left ventricular concentric hypertrophy in patients with treated essential hypertension. *J Hum Hypertens*, 21: 212-219, 2007.
- 17) Truettner JS, Hu B, Alonso OF, Bramlett HM, Kokame K, Dietrich WD: Subcellular stress response after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 24: 599-612, 2007.
- 18) Yanamoto H, Miyamoto S, Nakajo Y, Nakano Y, Kikuchi H: Repeated application of an electric field increases BDNF in the brain, enhances spatial learning, resistance to

focal ischemia, and suppresses body weight gain. *Soc Neurosci*, 37: 840.4, 2007.

- 19) Yasuda H, Kamide K, Takiuchi S, Matayoshi T, Hanada H, Kada A, Yang J, Miwa Y, Yoshii M, Horio T, Yoshihara F, Nakamura S, Nakahama H, Tei C, Miyata T, Kawano Y: Association of single nucleotide polymorphisms in endothelin family genes with the progression of atherosclerosis in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens*, 21: 883-892, 2007.
- 20) Yin T, Takeshita S, Sato Y, Sakata T, Shin Y, Honda S, Kawasaki T, Tsuji H, Kojima T, Madoiwa S, Sakata Y, Murata M, Ikeda Y, Miyata T: A large deletion of the PROS1 gene in a deep vein thrombosis patient with protein S deficiency. *Thromb Haemost*, 98: 783-789, 2007.
- 21) Yoshihara F, Ernst A, Morgenthaler NG, Horio T, Nakamura S, Nakahama H, Nakata H, Bergmann A, Kangawa K, Kawano Y: Midregional proadrenomedullin reflects cardiac dysfunction in hemodialysis patients with cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant*, 22: 2263-2268, 2007.

【総説】

- 1) Miyata T, Kokame K, Banno F, Shin Y, Akiyama M: ADAMTS13 assays and ADAMTS-13 deficient mice. *Curr Opin Hematol*, 14: 277-283, 2007.
- 2) Yin T, Miyata T: Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1-Rationale and perspectives. *Thromb Res*, 120: 1-10, 2007.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 小亀浩市: ADAMTS13 の測定. *日本血栓止血学会誌*, 18: 234-240, 2007.
- 2) 坂野史明: ADAMTS13 の欠損は血栓性血小板減少性紫斑病発症の十分条件か? : モデルマウスからの知見. *日本血栓止血学会誌*, 18: 36-45, 2007.
- 3) 徳留健, 岸本一郎, 堀尾武史, 寒川賢治: ナトリウム利尿ペプチド. *日本臨牀*, 65 (増刊 4) : 165-169, 2007.
- 4) 徳留健, 岸本一郎, 堀尾武史, 荒井勇二, 河野雄平, 寒川賢治: 内因性ナトリウム利尿ペプチドの心保護作用-遺伝子改変マウスからのレッスン. *循環器病研究の進歩*, 28: 40-52, 2007.
- 5) 宮田敏行, 宮下光太郎, 宮田茂樹, 嘉田晃子, 長束一行: 抗血小板薬並びに抗凝固薬の標準化に関する遺伝子解析研究. *脳卒中*, 29: 721-725, 2007.

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内因性ペプチドを用いての治療応用を目指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

(2007年度の主な研究成果)

○1999年に発見したグレリンは、主に胃の内分泌細胞から分泌され、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、孤束核からノルアドレナリン神経系を介して視床下部に伝達されるが、今回、グレリンの受容体である GHS-R の迷走神経節における発現調節について検討した結果、GHS-R 発現は日内変動を有し、さらに、摂食状態や迷走神経切断、消化管ペプチド (コレシストキニン、ガストリン) 投与により調節を受けており、GHS-R の生合成は中枢

性および末梢性に制御されていることが判明した。

- 加齢による GH や摂食量の低下とグレリン機能の関係について老齢ラットを用いて評価を行った。グレリン投与による GH 分泌促進作用および摂食亢進作用は、検討した全ての月齢のラットで保たれ、加齢によっても外因性グレリンに対する反応性は維持されていることを示した。
- 肥満モデルマウスにおけるグレリンの効果を検討した結果、肥満マウスではグレリンの GH 分泌作用および摂食亢進作用の低下を認め、また、低用量グレリンを GHRH と共投与すると、摂食を亢進させることなく肥満における GH 分泌低下状態を改善できる可能性を示した。
- グレリンの構造と機能解析の一環として、これまでに魚類、両生類、爬虫類および鳥類のグレリンを単離し、構造決定を行ったが、今回、軟骨魚類のサメ 2 種のグレリン様ペプチドの構造を決定した。また、ニワトリにおいて、血漿や胃のグレリンは絶食、再摂食に応じて変化するが、グレリンの末梢投与は摂食行動に無効であることがわかった。さらに、キンギョにおいて、グレリンによる摂食亢進はオレキシンが関わっていることが明らかにした。
- リポポリサッカライド (LPS) 誘発急性肺障害モデルラットに対するアドレノメデュリン (AM) 持続投与による効果を評価した。AM 投与は、LPS により生ずる炎症や透過性亢進、肺胞壁細胞のアポトーシスを抑制することにより、急性肺障害を改善することを示した。また、ラット心筋炎モデルにおいて、AM 持続投与による心筋保護効果の検討を行った結果、AM の抗炎症、抗浮腫および血管新生作用により、心筋炎に対して心機能の改善効果を認めた。AM の持続投与は、急性心筋炎に対する新たな治療戦略となる可能性が示唆された。
- C 型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) についても、ラット急性心筋炎モデルにおける心筋保護効果の検討を行った結果、CNP の持続投与により、AM 同様に心機能の改善を認めた。病理学的検討においても、抗炎症及び血管新生効果が認められた。CNP も AM 同様、急性心筋炎に対する治療法になりうる可能性が示された。
- 多機能生理活性ペプチド PACAP の受容体である PAC1 には選択的スプライシングにより産生されるバリエーションが存在し、リガンドに対する親和性や細胞内シグナル伝達機構がそれぞれ異なることを明らかにした。この結果、PAC1 のスプライシングが PACAP の機能的多様性に寄与していることが推測された。
- 摂食・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 が、レプチンによる骨量調節において中枢メデイエータとして機能していることを示し、骨再生の中枢性調節に関与していることを明らかにした。
- 摂食およびサーカディアンリズムの調節に関与する神経ペプチド：ニューロメジン S の新しい生理作用として、中枢投与によりバソプレシン分泌を介して抗利尿作用を発揮することを明らかにした。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Arakawa M, Suzuki H, Minegishi Y, Fukushima Y, Masaoka T, Ishikawa T, Hosoda H, Kangawa K, Hibi T: Enhanced ghrelin expression and subsequent acid secretion in mice with genetic H(2)-receptor knockout. *J Gastroenterol*, 42: 711-718, 2007.
- 2) Ida T, Miyazato M, Naganobu K, Nakahara K, Sato M, Lin XZ, Kaiya H, Doi K, Noda S, Kubo A, Murakami N, Kangawa K: Purification and characterization of feline ghrelin and its possible role. *Domest Anim Endocrinol*, 32: 93-105, 2007.
- 3) Itoh T, Obata H, Murakami S, Hamada K, Kangawa K, Kimura H, Nagaya N: Adrenomedullin ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 293: L446-L452, 2007.
- 4) Iwakura H, Akamizu T, Ariyasu H, Irako T, Hosoda K, Nakao K, Kangawa K: Effects of ghrelin administration on decreased growth hormone status in obese animals. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 293: E819-E825, 2007.
- 5) Jo J, Nagaya N, Miyahara 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, 2007.
- 6) Kaiya H, Saito ES, Tachibana T, Furuse M, Kangawa K: Changes in ghrelin levels of plasma and proventriculus and ghrelin mRNA of proventriculus in fasted and refed layer chicks. *Domest Anim Endocrinol*, 32: 247-259, 2007.
- 7) Katayama T, Shimamoto S, Oda H, Nakahara K, Kangawa K, Murakami N: Glucagon receptor expression and glucagon stimulation of ghrelin secretion in rat stomach. *Biochem Biophys Res Commun*, 357: 865-870, 2007.
- 8) Kawakoshi A, Kaiya H, Riley LG, Hirano T, Grau EG, Miyazato M, Hosoda H, Kangawa K: Identification of a ghrelin-like peptide in two species of shark, *Sphyrna lewini* and *Carcharhinus melanopterus*. *Gen Comp Endocrinol*, 151: 259-268, 2007.
- 9) Kawamata T, Inui A, Hosoda H, Kangawa K, Hori T: Perioperative plasma active and total ghrelin levels are reduced in acromegaly when compared with

in nonfunctioning pituitary tumours even after normalization of serum GH. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 67: 140-144, 2007.

- 10) Miura T, Maruyama K, Shimakura S, Kaiya H, Uchiyama M, Kangawa K, Shioda S, Matsuda K: Regulation of food intake in the goldfish by interaction between ghrelin and orexin. *Peptides*, 28: 1207-1213, 2007.
- 11) Murashita M, Inoue T, Kusumi I, Nakagawa S, Itoh K, Tanaka T, Izumi T, Hosoda H, Kangawa K, Koyama T: Glucose and lipid metabolism of long-term risperidone monotherapy in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 61: 54-58, 2007.
- 12) Murashita M, Kusumi I, Hosoda H, Kangawa K, Koyama T: Acute administration of clozapine concurrently increases blood glucose and circulating plasma ghrelin levels in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 32: 777-784, 2007.
- 13) Obata H, Yanagawa B, Tanaka K, Ohnishi S, Kataoka M, Miyahara Y, Ishibashi-Ueda H, Kodama M, Aizawa Y, Kangawa K, Nagaya N: CNP infusion attenuates cardiac dysfunction and inflammation in myocarditis. *Biochem Biophys Res Commun*, 356: 60-66, 2007.
- 14) Ohnishi S, Yanagawa B, Tanaka K, Miyahara Y, Obata H, Kataoka M, Kodama M, Ishibashi-Ueda H, Kangawa K, Kitamura S, Nagaya N: Transplantation of mesenchymal stem cells attenuates myocardial injury and dysfunction in a rat model of acute myocarditis. *J Mol Cell Cardiol*, 42: 88-97, 2007.
- 15) Pearson JT, Shirai M, Tsuchimochi H, Schwenke DO, Ishida T, Kangawa K, Suga H, Yagi N: Effects of sustained length-dependent activation on in situ cross-bridge dynamics in rat hearts. *Biophys J*, 93: 4319-4329, 2007.
- 16) Pearson JT, Shirai M, Yokoyama C, Tsuchimochi H, Schwenke DO, Shimouchi A, Kangawa K, Tanabe T: α_2 -adrenoreceptor mediated sympathoinhibition of heart rate during acute hypoxia is diminished in conscious prostacyclin synthase deficient mice. *Pflugers Arch*, 454: 29-39, 2007.
- 17) Sakamoto T, Mori K, Nakahara K, Miyazato M, Kangawa K, Sameshima H, Murakami N: Neuromedin S exerts an antidiuretic action in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 361: 457-461, 2007.
- 18) Sato M, Nakahara K, Miyazato M, Kangawa K, Murakami N: Regulation

- of GH secretagogue receptor gene expression in the rat nodose ganglion. *J Endocrinol*, 194: 41-46, 2007.
- 19) Sato S, Hanada R, Kimura A, Abe T, Matsumoto T, Iwasaki M, Inose H, Ida T, Mieda M, Takeuchi Y, Fukumoto S, Fujita T, Kato S, Kangawa K, Kojima M, Shinomiya K, Takeda S: Central control of bone remodeling by neuromedin U. *Nat Med*, 13: 1234-1240, 2007.
- 20) Sawai K, Mukoyama M, Mori K, Kasahara M, Koshikawa M, Yokoi H, Yoshioka T, Ogawa Y, Sugawara A, Nishiyama H, Yamada S, Kuwahara T, Saleem MA, Shiota K, Ogawa O, Miyazato M, Kangawa K, Nakao K: Expression of CCN1 (CYR61) in developing, normal, and diseased human kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*, 293: F1363-F1372, 2007.
- 21) Schwenke DO, Pearson JT, Tsuchimochi H, Kangawa K, Shirai M: Pulmonary vascular reactivity of spontaneously hypertensive rats is exacerbated in response to the central administration of exogenous nitric oxide. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 34: 88-94, 2007.
- 22) Schwenke DO, Pearson JT, Umetani K, Kangawa K, Shirai M: Imaging of the pulmonary circulation in the closed-chest rat using synchrotron radiation microangiography. *J Appl Physiol*, 102: 787-793, 2007.
- 23) Takahashi H, Kurose Y, Sakaida M, Suzuki Y, Kobayashi S, Sugino T, Kojima M, Kangawa K, Hasegawa Y, Terashima Y: Ghrelin differentially modulates glucose-induced insulin secretion according to feeding status in sheep. *J Endocrinol*, 194: 621-625, 2007.
- 24) Toshinai K, Mondal MS, Shimbara T, Yamaguchi H, Date Y, Kangawa K, Nakazato M: Ghrelin stimulates growth hormone secretion and food intake in aged rats. *Mech Ageing Dev*, 128: 182-186, 2007.
- 25) Ushiyama M, Ikeda R, Sugawara H, Yoshida M, Mori K, Kangawa K, Inoue K, Yamada K, Miyata A: Differential intracellular signaling through PAC1 isoforms as a result of alternative splicing in the first extracellular domain and the third intracellular loop. *Mol Pharmacol*, 72: 103-111, 2007.
- 26) Watanabe K, Nishikimi T, Takamuro M, Yasuda K, Ishikawa Y, Tanabe S, Yamada O, Yagihara T, Suga S, Kangawa K, Matsuoka H, Echigo S: Possible role of adrenomedullin in the regulation of Fontan circulation: mature form of plasma adrenomedullin

is extracted in the lung in patients with Fontan procedure. Regul Pept, 141: 129-134, 2007.

- 27) Yamaguchi Y, Nagase T, Tomita T, Nakamura K, Fukuhara S, Amano T, Yamamoto H, Ide Y, Suzuki M, Teramoto S, Asano T, Kangawa K, Nakagata N, Ouchi Y, Kurihara H: β -defensin overexpression induces progressive muscle degeneration in mice. Am J Physiol Cell Physiol, 292: C2141-2149, 2007.
- 28) Yanagawa B, Kataoka M, Ohnishi S, Kodama M, Tanaka K, Miyahara Y, Ishibashi-Ueda H, Aizawa Y, Kangawa K, Nagaya N: Infusion of adrenomedullin improves acute myocarditis via attenuation of myocardial inflammation and edema. Cardiovasc Res, 76: 110-118, 2007.
- 29) Yoshihara F, Ernst A, Morgenthaler NG, Horio T, Nakamura S, Nakahama H, Nakata H, Bergmann A, Kangawa K, Kawano Y: Midregional proadrenomedullin reflects cardiac dysfunction in haemodialysis patients with cardiovascular disease. Nephrol Dial Transplant, 22: 2263-2268, 2007.

【総説】

- 1) Akamizu T, Kangawa K: Emerging results of anticatabolic therapy with ghrelin. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 10: 278-283, 2007.
- 2) Kaiya H, Darras VM, Kangawa K: Ghrelin in birds: its structure, distribution and Function. J Poult Sci, 44: 1-18, 2007.

研究業績 (和文)

【総説】

- 1) 赤水尚史, 寒川賢治: 【新規機能と創薬ターゲット】 内分泌・摂食障害とグレリン. 遺伝子医学MOOK, 8: 127-131, 2007.
- 2) 赤水尚史, 寒川賢治: 【中枢内分泌の最新知見とその異常】 グレリンの生殖機能に対する作用とエネルギー・バランス・摂食障害との関連. 産科と婦人科, 74: 893-897, 2007.
- 3) 赤水尚史, 寒川賢治: 【内分泌・代謝学】 摂食障害治療の新展開ーグレリンの臨床応用をめざして. 医学のあゆみ, 221: 195-196, 2007.
- 4) 大西俊介, 寒川賢治, 永谷憲歳: グレリンと心血管疾患. 血管, 30: 77-80, 2007.

- 5) 大西俊介, 永谷憲歳, 寒川賢治: 【新規機能と創薬ターゲット】 カヘキシアとグレリン. 遺伝子医学MOOK, 8: 132-136, 2007.
- 6) 大西俊介, 永谷憲歳, 寒川賢治: 【成因・病態に関する基礎的研究】 不全心の分子機構に関する最新の基礎研究 神経体液性因子の活性化の分子機構と作用グレリン. 日本臨床, 65 増刊4: 186-190, 2007.
- 7) 大西俊介, 永谷憲歳, 寒川賢治: 病因と病態 グレリンの心血管系への作用. Annual Review循環器 2007: 55-59, 2007.
- 8) 岸本一郎, 添木武, 徳留健, 堀尾武史, 寒川賢治: 【新規機能と創薬ターゲット】 循環器疾患におけるCNPの意義. 遺伝子医学MOOK, 8: 143-147, 2007.
- 9) 児島将康, 寒川賢治: グレリンの構造と機能. 生化学, 79: 853-867, 2007.
- 10) 伊達紫, 中里雅光, 寒川賢治: 消化管ホルモンの神経系を介する摂食調節機構. 肥満研究, 13: 230-237, 2007.
- 11) 伊達紫, 寒川賢治: 【生活習慣病と消化器疾患】 消化管による摂食調節機構. 総合臨床, 56: 2977-2982, 2007.
- 12) 徳留健, 岸本一郎, 堀尾武史, 荒井勇二, 河野雄平, 寒川賢治: 内因性ナトリウム利尿ペプチドの心保護作用—遺伝子改変マウスからのレッスン. 循環器病研究の進歩, XXVIII: 40-52, 2007.
- 13) 徳留健, 岸本一郎, 堀尾武史, 寒川賢治: 【成因・病態に関する基礎的研究】 不全心の分子機構に関する最新の基礎研究 神経体液性因子の活性化の分子機構と作用 ナトリウム利尿ペプチド. 日本臨床, 65 増刊4: 165-169, 2007.
- 14) 永谷憲歳, 寒川賢治: 【新規機能と創薬ターゲット】 アドレノメデュリンを用いた心血管再生療法. 遺伝子医学MOOK, 8: 121-126, 2007.
- 15) 細田洋司, 寒川賢治: 【消化器疾患とアディポサイエンス】 消化管由来ホルモン、グレリンとエネルギー・ホメオスタシス. Adiposcience, 4: 9-16, 2007.
- 16) 細田洋司, 寒川賢治: 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. 日本医師会雑誌, 136(特別1): S294-S295, 2007.
- 17) 宮里幹也, 寒川賢治: グレリン(成長ホルモン分泌促進因子). 栄養評価と治療,

24: 401-404, 2007.

- 18) 宮澤崇, 宮里幹也, 南野直人: 【ペプチドと創薬】 創薬候補ペプチドの探索法
新しいペプチドの探索法 普遍的な薬理、細胞反応を用いた新規生理活性ペプチ
ドの探索. 遺伝子医学MOOK, 8: 30-35, 2007.

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、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医療機器開発推進事業(ナノメディシン分野)の一環として行なわれ、研究所内外の他のグループと協力し、循環器疾患に関わる様々なタンパク質について将来の創薬を目指した X 線結晶構造解析に取り組んでいる。

2) マイクロダイアリス法を用いた自律神経機能・心筋傷害の解析

本研究グループは、生理および病態下における心臓循環器系の自律神経による調節機構の解明を目指し、マイクロダイアリス法により、自律神経の伝達物質であるノルエピネフリン・アセチルコリンを生体内で直接モニターしてきた。心臓マイクロダイアリス法により測定された心筋間質のノルエピネフリン・アセチルコリン濃度は、心臓局所における交感・副交感神経終末からのノルエピネフリン・アセチルコリン分泌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ス法により同時測定された副腎間質のアセチルコリン・カテコラミン濃度は、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の指標となり、交感神経節伝達の研究に有用であ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、心筋間質の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。

（2007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

ADAM は活性型増殖因子やサイトカインなどの産生に寄与し、様々な疾患との関連が示されている膜プロテアーゼである。蛇毒由来の哺乳動物 ADAM ホモログである catrocollastatin/VAP2B および RVV-X の構造決定を行い、論文を発表した。RVV-X はラッセルクサリヘビ毒腺より単離された成分であり、獲物の体内で血液凝固 X 因子を特異的に切断・活性化し、循環中での急速な血栓形成によりホストに重篤な障害を与える毒素である。RVV-X の結晶構造から RVV-X が血液凝固 X 因子を立体構造特異的に識別し、切断するメカニズムが明らかになった。Catrocollastatin/VAP2B および RVV-X の 2 つの蛇毒 ADAM の構造から哺乳動物膜型 ADAM の標的認識・切断機構を理解する上で重要な知見を得ることが出来た。

2) マイクロダイアリシス法を用いた自律神経機能・心筋傷害の解析

- ・すでにマイクロダイアリシス法により低体温療法が、心筋細胞傷害を減弱させることを報告してきたが、今回、低体温療法が心臓交感・副交感神経終末からのノルエピネフリン、アセチルコリンの開口分泌だけでなく、虚血によるノルエピネフリン、アセチルコリン分泌も抑制することを明らかにした。
- ・すでに心虚血時において虚血部交感神経終末から大量のノルエピネフリンが非開口分泌により放出されることを報告してきたが、今回、その大量のノルエピネフリンの一部が、虚血時にエピネフリン合成酵素によりエピネフリンに変換されることを明らかにした。
- ・心臓迷走神経終末からのアセチルコリン分泌がアンギオテンシン II によって抑制されることを明らかにし、その作用部位が神経終末ではなく、神経節である可能性を示唆した。
- ・Ouabain (Na-K ATPase inhibitor) は、副交感神経終末から開口分泌によるアセチルコリン分泌を引き起こすが、心臓交感神経終末からは、開口および非開口分泌の両方のノルエピネフリン分泌を引き起こす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）。この方法臨床応用を実現するために、ブタの心筋梗塞モデルで同様の効果が得られることと治療方法としての安全性を確認するための前臨床研究を完了した。

- 再生した微小血管を可視化する微小血管造影法に関しては、病院設置型微小血管造影装置1号機（H17年度産学官連携功労賞表彰日本学術会議会長賞受賞）、プラズマX装置の開発、回転セリウム陽極X線発生装置の開発に対して平成20年度文部科学大臣表彰科学技術賞の受賞が決定した。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) Beppu K, Kaneko Y, Kadokawa J, Mori H, Nishikawa T: Synthesis of Sugar-Polysiloxane Hybrids Having Rigid Main-Chains and Formation of their Nano Aggregates. *Polymer Journal*. 39(10): 1065-1070, 2007.
- 2) Fukuyama N, Jujo S, Ito I, Shizuma T, Myojin K, Ishiwata K, Nagano M, Nakazawa H, Mori H: Kurozu moromimatsu inhibits tumor growth of Lovo cells in a mouse model in vivo. *Nutrition*. 23(1): 81-86, 2007.
- 3) Fukuyama N, Tanaka E, Tabata Y, Fujikura H, Hagihara M, Sakamoto H, Ando K, Nakazawa H, Mori H: Intravenous injection of phagocytes transfected ex vivo with FGF4 DNA/biodegradable gelatin complex promotes angiogenesis in a rat myocardial ischemia/reperfusion injury model. *Basic Res Cardiol*. 102(3): 209-216, 2007.
- 4) Igarashi T, Araki S, Mori H, Takeda S: Crystal structures of catrocollastation / VAP2B reveal a dynamic, modular architecture of ADAM/adamalysin/reprolysin family proteins. *FEBS Lett*. 581(13): 2416-2422, 2007.
- 5) 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(2): 622-627, 2007.
- 6) Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Li M, Zheng C, Shishido T, Mori H, Sugimachi M: Angiotensin II attenuates myocardial interstitial acetylcholine release in response to vagal stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 293(4): H2516-2522, 2007.
- 7) Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Shishido T, Shimizu S, Mizuno M, Mori H, Sugimachi M: Regional difference in ischaemia-induced myocardial interstitial noradrenaline and acetylcholine releases. *Auton Neurosci*. 137(1-2): 44-50, 2007.
- 8) Kuroko Y, Yamazaki T, Tokunaga N, Akiyama T, Kitagawa H, Ishino K, Sano S, Mori H: Cardiac epinephrine synthesis and ischemia-induced myocardial epinephrine release. *Cardiovasc Res*. 74(3): 438-444, 2007.

- 9) Myojin K, Taguchi A, Umetani K, Fukushima K, Nishiura N, Matsuyama T, Kimura H, Stem DM, Imai Y, Mori H: Visualization of intracerebral arteries by synchrotron radiation microangiography. *Am J Neuroradiol.* 28(5): 953-957, 2007.
- 10) Obara H, Sato E, Germer R, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Takayama K: X-ray spectra from weakly ionized linear molybdenum plasma. *SPIE.* 627940: 1-7, 2007.
- 11) Sagae M, Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Takayama K, Onagawa J, Ido H: Intense clean characteristic flash x-ray irradiation from an evaporating molybdenum diode. *Opt Eng.* 46(026502): 1-7, 2007.
- 12) Sato E, Germer R, Obara H, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Izumisawa M, Ichimaru T, Takahashi K, Sato S, Takayama K: Novel monochromatic x-ray generators and their applications to high-speed radiography. *SPIE.* 627906: 1-12, 2007.
- 13) Sato E, Germer R, Obara H, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Takayama K: Enhanced k-edge angiography utilizing a superfluorescent x-ray generator with a gadolinium-target tube. *SPIE,6279(627911):* 1-7, 2007.
- 14) Sato E, Sagae M, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Ichimaru T, Takayama K: High-sensitive radiography system utilizing a pulse x-ray generator and a night-vision CCD camera (MLX). *SPIE.* 6279(627941): 1-6, 2007.
- 15) Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawakami H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Izumisawa M, Takahashi K, Sato S, Takayama K, Onagawa J: K-edge magnification digital angiography using a 100 μ m-focus tungsten tube. *Opt Eng.* 46(026503): 1-6, 2007.
- 16) Sukmawan R, Yada T, Toyoda E, Neishi Y, Kume T, Shinozaki Y, Mori H, Ogasawara Y, Kajiya F, Yoshida K: Edaravone preserves coronary microvascular endothelial function after ischemia/reperfusion on the beating canine heart in vivo. *J Pharmacol Sci.* 104(4): 341-348, 2007.
- 17) Takeda S, Igarashi T, Mori H: Crystal structure of RVV-X: An example of evolutionary gain of specificity by ADAM proteinases. *FEBS Lett.* 581(30): 5859-5864,

2007.

- 18) Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Shinizaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F: Important role of endogenous hydrogen peroxide in pacing-induced metabolic coronary vasodilation in dogs in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 50(13): 1272-1278, 2007.
- 19) Yamazaki T, Akiyama T, Kitagawa H, Komaki F, Mori H, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M: Characterization of ouabain-induced noradrenaline and acetylcholine release from in situ cardiac autonomic nerve endings. *Acta Physiol (Oxf)*. 191(4): 275-284, 2007.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 武田 荘一： ADAM ファミリータンパク質のドメイン構造. *生化学*, 79(11): 1051-1055, 2007.
- 2) 武田 荘一： 蛇毒メタロプロテアーゼの結晶構造と ADAM ファミリーの基質認識機構. *日本結晶学会誌*, 49: 192-197, 2007.
- 3) 若林 繁夫, 久光 隆, ベンアマー・ユセフ, 中村(西谷) 友重, 岩田 裕子： 動物細胞 Na^+/H^+ 交換輸送体：分子から疾患まで. *生化学*, 79(6): 579-587, 2007.

脈管生理部

(研究活動の概要)

高度高齢化社会を迎える現在、動脈硬化を基盤とした心血管病を克服することは、国民的な重要な課題である。これまでの疫学的な検討により、高脂血症、高血圧、喫煙、糖尿病、メタボリック症候群などの危険因子が、動脈硬化性心血管病の発症に深く関わっていることが明らかになった。また、大規模臨床試験においても、これらの危険因子に対する介入試験により心血管病の発症が抑制されることも報告されている。しかし、これらの危険因子が、どのようなメカニズムによって心血管病を引き起こすかに関して、その詳細な分子機構は、必ずしも明らかにされていない。現在、虚血性心疾患に対して行われているカテーテル治療により、急性期の救命率は飛躍的に向上したが、長期予後に関しては十分な効果を得ていない。また、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が、ステント内血栓形成や遅発性血栓閉塞の問題、また DES 挿入後の厳格な抗血小板療法の問題点も指摘されている。このように、心血管病克服には、新たな治療法、診断法の確立が必要であり、そのためには、動脈硬化性心血管病の発症の分子機構を解明することは、極めて重要である。我々は、その目的のため、分子生物学的、細胞生物学的なアプローチや、実験動物を用いた生理学的検討など、幅広い観点から研究を展開している。また、心血管病の発症予防という視点からは、発症リスクをいかに的確に評価するかが重要であるが、現在、心血管病発症リスクを的確に判断しうる臨床指標は、確立されていない。こうした観点から、病院部門との協力のもと、心血管病の発症リスクを的確に予想しうるバイオマーカーの開発にも取り組んでいる。

LDL は動脈硬化危険因子であるが、その酸化的修飾により生成された酸化 LDL が、心血管病の発症に深く関わっている。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なく、アポトーシスの陥った細胞、老化赤血球、炎症細胞などを認識し、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している。また LOX-1 の発現は様々な条件下、刺激により、ダイナミックに調節されている。現在、幅広い分野において LOX-1 の病態生理学的意義に関する研究が展開されており、こうした研究の流れの中で、LOX-1 が様々な疾患の病態形成において深く関わっていることが明らかにされつつある。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最近明らかとなっている。

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行っている。我々は、LOX-1 の *in vivo* での重要性を明らかにするために、preproendothelin 1 のプロモーターを用いて、LOX-1 を内皮細胞に強発現させたトランスジェニックマウス、及び LOX-1 欠損

(LOXKO)マウスを作成した。これらの遺伝子改変マウスを用いて、LOX-1の in vivoでの病態生理学的意義について詳細な解析を行っている。

また、我々の研究室での作成した抗 LOX-1 ブロッキング抗体は、心筋虚血、敗血症、血管傷害後の内膜肥厚など幅広い病態での効果が確認されている。この抗 LOX-1 抗体はヒト化抗体でもあり、臨床応用が可能であると期待される。実際の臨床応用までには、いくつものハードルがあるが、LOX-1 のもつ多彩な生理活性を考えると、抗 LOX-1 抗体は、抗体医薬の有力な候補であると考えられ、臨床応用を目指し、研究を遂行している。

現在進行中の主な研究テーマを下記にあげる。

- 1) 遺伝子改変マウスを用いた、心血管病における LOX-1 の意義の解明
- 2) LOX-1 を標的とした心血管病に対する新たな治療戦略の開発
- 3) 種々の生理活性因子と LOX-1 とのクロストークの検討
- 4) 心血管病発症リスクを的確に予想しうる新たなバイオマーカーの開発

(2007年の主な研究成果)

○動脈硬化形成機転における LOX-1 の意義の解明

動脈硬化形成機転における LOX-1 の in vivoでの病態的意義を明らかにする目的で LOX-1 欠損 (LOXKO)マウスと、動脈硬化モデル動物である LDL 受容体欠損 (LDLRKO)マウスと交配することにより、LDLR / LOX-1 ダブルノックアウト (LDLR/LOX-1 KO)マウスを作成し、種々の解析を行った。LDLRKO マウスでは、高脂肪食負荷にて大動脈壁の著明な脂質沈着、内膜肥厚を認めたが、LDLR/LOX-1 KO マウスではいずれも有意に抑制されていた。興味深いことに、LDLR/LOX-1 KO マウスでは、LDLRKO マウスに比べて、NFkB、CD68 の発現の抑制、p38MAPK の活性化の抑制が認められた。これらの所見は、LDLR/LOX-1 KO マウスでは、レドックス感受性情報伝達機構の抑制により、動脈硬化の進展が抑制されていることを示唆するものである。

○虚血再灌流による心筋障害における LOX-1 の意義の解明

急性心筋梗塞に対して、早期再灌流にもかかわらず、心筋スタンニング、再灌流性不整脈、no-reflow 現象が出現し、心筋壊死巣が期待された程には改善せず、心筋にダメージを認めることは、臨床においてしばしば経験し、これらの一連の病態は、虚血再灌流障害として認識されている。我々は、虚血再灌流心筋障害における LOX-1 の意義を、LOX-1 欠損 (LOXKO)マウスを用いて明らかにした。すなわち、野生型マウスにおいては、虚血再灌流後に左室収縮能の低下を認めたが、LOXKO マウスでは、再灌流後心機能は保たれていた。さらに、同時に LOXKO マウスでは、野生型マウスに比べて、心筋壊死巣は有意に減少していた。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Akagi, M., Kanata, S., Mori, S., Itabe, H., Sawamura, T. and Hamanishi, C.: Possible involvement of the oxidized low-density lipoprotein/lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 system in pathogenesis and progression of human osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 15:281-290, 2007.
- 2) Hu, C., Dandapat, A., Chen, J., Fujita, Y., Inoue, N., Kawase, Y., Jishage, K., Suzuki, H., Sawamura, T. and Mehta, J.L.: LOX-1 deletion alters signals of myocardial remodeling immediately after ischemia-reperfusion. *Cardiovasc Res*, 76:292-302, 2007.
- 3) Inoue, N. and Sawamura, T.: Lectin-like oxidized LDL receptor-1 as extracellular chaperone receptor: Its versatile functions and human diseases. *Methods*, 43:218-222, 2007.
- 4) Mehta, J.L., Sanada, N., Hu, C.P., Chen, J., Dandapat, A., Sugawara, F., Satoh, H., Inoue, K., Kawase, Y., Jishage, K., Suzuki, H., Takeya, M., Schnackenberg, L., Beger, R., Hermonat, P.L., Thomas, M. and Sawamura, T.: Deletion of LOX-1 reduces atherogenesis in LDLR knockout mice fed high cholesterol diet. *Circ Res*, 100:1634-1642, 2007.
- 5) Marwali, M.R., Hu, C.P., Mohandas, B., Dandapat, A., Deonikar, P., Chen, J., Cawich, I., Sawamura, T., Kavdia, M. and Mehta, J.L.: Modulation of ADP-induced platelet activation by aspirin and pravastatin: role of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, nitric oxide, oxidative stress, and inside-out integrin signaling. *J Pharmacol Exp Ther*, 322:1324-1332, 2007.
- 6) Otsui K, Inoue N, Kobayashi S, Shiraki R, Honjo T, Takahashi M, Hirata K, Kawashima S, and Yokoyama M.: Enhanced expression of TLR4 in smooth muscle cells in human atherosclerotic coronary arteries. *Heart Vessels*, 22: 416-422, 2007.
- 7) Shinozaki S, Chiba T, Kokame K, Miyata T, Ai M, Kawakami A, Kaneko E, Yoshida M, Shimokado K: Site-specific effect of estradiol on gene expression in the adipose tissue of ob/ob mice. *Horm Metab Res*, 39: 192-196, 2007.
- 8) Shinke T, Shite J, Takaoka H, Hata K, Inoue N, Yoshikawa R, Matsumoto H, Masai H, Watanabe S, Ozawa T, Otake H, Matsumoto D, Hirata K, Yokoyama M.: Vitamin C restores the contractile response to dobutamine and improves myocardial efficiency in patients with heart failure after anterior myocardial infarction. *Am Heart J*, 154:645.e1-8, 2007.

- 9) Shinohara M, Hirata K, Yamashita T, Takaya T, Sasaki N, Shiraki R, Ueyama T, Emoto N, Inoue N, Yokoyama M, Kawashima S. Local overexpression of toll-like receptors at the vessel wall induces atherosclerotic lesion formation: synergism of TLR2 and TLR4. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27:2384-91, 2007.
- 10) Taketomi Y, Sunaga K, Tanaka S, Nakamura M, Arata S, Okuda T, Moon TC, Chang HW, Sugimoto Y, Kokame K, Miyata T, Murakami M, Kudo I: Impaired mast cell maturation and degranulation and attenuated allergic responses in *ndrg1*-deficient mice. *J Immunol*, 178: 7042-7053, 2007.
- 11) Truettner JS, Hu B, Alonso OF, Bramlett HM, Kokame K, Dietrich WD: Subcellular stress response after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 24: 599-612, 2007.
- 12) Takaya T, Hirata K, Yamashita T, Shinohara M, Sasaki N, Inoue N, Yada T, Goto M, Fukatsu A, Hayashi T, Alp NJ, Channon KM, Yokoyama M, Kawashima S.: A specific role for eNOS-derived reactive oxygen species in atherosclerosis progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27: 1632-1637, 2007.
- 13) Yamashita T, Kawashima S, Hirase T, Shinohara M, Takaya T, Sasaki N, Takeda M, Tawa H, Inoue N, Hirata K, Yokoyama M.: Xenogenic macrophage immunization reduces atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Am J Physiol Cell Physiol*, 293:C865-873, 2007.

【総説】

- 1) Miyata T, Kokame K, Banno F, Shin Y, Akiyama M: ADAMTS13 assays and ADAMTS-13deficient mice. *Curr Opin Hematol.*, 14: 277-283, 2007.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 乙井一典、鷺見宜彦、安積啓、寺島充康、井上信孝: 急性冠症候群と不安定プラークの発生病理. *内科*, 100: 483-489, 2007
- 2) 小亀浩市: ADAMTS13 の測定. *日本血栓止血学会誌*, 18: 234-240, 2007.
- 3) 坂野史明: ADAMTS13 の欠損は血栓性血小板減少性紫斑病発症の十分条件か? : モデルマウスからの知見. *日本血栓止血学会誌*, 18: 36-45, 2007

循環分子生理部

(研究活動の概要)

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

具体的な研究テーマは以下のものである。

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

(2007年の主な研究成果)

- 心臓に発現する 1 型 Na^+/H^+ 交換輸送体 (NHE1) と相互作用する必須因子である calcineurin 様蛋白質 (CHP) とその NHE1 結合ドメインとの複合体蛋白質の構造解析。CHP2 に関しては結晶構造解析に成功し 2006 年に発表した。CHP1 に関しては NMR による容液状態における構造解析に成功した。またその構造と荷電を有するアミノ酸の網羅的変異解析に基づいて、NHE1 の pH センシング機構の一端を明らかにした。
- 心筋症および筋ジストロフィーを自然発症する BI014.6 ハムスター筋細胞では、ジストロフィン (Dys) 複合体の一員であるサルコグリカンを経伝的に欠損している。私たちはこれまでにこの動物の骨格筋や心筋細胞において Ca^{2+} 代謝異常が起こっており、その原因を探る研究を続けている。今回、BI014.6 の筋ジストロフィーの症状が NHE1 の阻害剤カリポライドで著明に軽減されることを見出した。その原因として、筋ジストロフィーの骨格筋では NHE1 が活性化されており、それが Na^+ 依存的に Ca^{2+} 過負荷を招くことが考えられた。NHE1 活性化の上流には遊離した ATP による P2 リセプター活性化が関与するという証拠も得られている。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Hisamitsu T, Yamada Y, Nakamura T Y, Wakabayashi S: Functional Importance of Charged Residues within the Putative Intracellular Loops in pH regulation by Na^+/H^+ Exchanger NHE1. FEBS J, 274: 4326-4335, 2007.
- 2) Iwata Y, Katanosaka Y, Hisamitsu T, Wakabayashi S: Enhanced Na^+/H^+ exchange activity contributes to the pathogenesis of muscular dystrophy via involvement of P2 receptors. Am J Pathol, 171: 1576-1587, 2007.
- 3) Katanosaka, Y, Kim B, Wakabayashi S, Matuoka S, Shigekawa, M: Phosphorylation of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger in TAB-induced cardiac hypertrophy. Ann N Y Acad Sci, 1099: 373-376, 2007
- 4) Mishima M, Wakabayashi S, Kojima C: Solution structure of the cytoplasmic region of Na^+/H^+ exchanger 1 complexed with essential cofactor calcineurin B homologous protein 1. J Biol Chem, 282: 2741-2751, 2007.
- 5) Shigekawa M, Katanosaka Y, Wakabayashi S: Regulation of the cardiac $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger by calcineurin and protein kinase C. Ann N Y Acad Sci, 1099: 53-63, 2007

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 若林繁夫, 久光隆, ユセフ・ベンアマー, 中村(西谷)友重, 岩田裕子: 動物細胞 Na^+/H^+ 交換輸送体: 分子から疾患まで. 生化学, 79: 579-587, 2007.
- 2) 若林繁夫, 岩田裕子, 中村(西谷)友重, 久光隆, ベンアマー・ヨセフ: Na^+/H^+ 交換輸送体の構造・機能と病態的意義. 循環器病研究の進歩, 28: 73-82, 2007.

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

(2007年の主な研究成果)

- イルミナ550Kを用いたゲノムワイド・スクリーニングを行い、血圧レベル・脂質レベルなどに影響を及ぼす可能性のある遺伝型を集計した。今後、種々の疫学サンプルを用いて、2次・3次スクリーニングを行う予定である。
- アルドステロン合成酵素のプロモーター領域の変異が、日本人における食塩感受性に関与することを明らかとした。この遺伝型は日本人の45%が持ち、この遺伝型を持つと、食塩摂取量5グラムの増加が、収縮期血圧5mmHg増加につながると計算され、影響力が大きいと思われる。
- 腎臓尿細管における脂質代謝障害が、尿蛋白による腎機能悪化のメカニズムである可能性を明らかとした。
- 網膜特異的 miRNA の KO マウスを作成したが、網膜の発生分化に影響は認められなかった。
- MCP-1 の高発現が腎臓間質の炎症性変化を悪化させることを介してダール食塩感受性高血圧ラットの素因となることを報告した。
- Proteasome subunit alpha type 6 遺伝子が心筋梗塞の素因となることを報告した。
- 一般住民を対象として、甲状腺ホルモンレベルが、循環器疾患のリスクファクターにどの程度の影響を与えているのかを調査した。
- 心筋生存シグナルの研究として、HB-EGF および EGF 受容体シグナルを中心として解析を進めている。アトロバスタチンの心筋保護作用や、ドキソルビシンによる心筋障害の機序においても、これらが重要な役割を演じていることを明らかとした。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Iwai N, Kajimoto K, Tomoike H, Takashima N: Polymorphism of *CYP11B2* determines salt sensitivity in Japanese. *Hypertension*, 49: 825-831, 2007.
- 2) Kajimoto K, Hiura Y, Sumiya T, Yasui N, Okuda T, Iwai N: Exclusion of the catechol-o-methyltransferase gene from genes contributing to salt-sensitive hypertension in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertens Res*, 30: 459-467, 2007.
- 3) Niwa Y, Iwai N: Nanomaterials induce oxidized low-density lipoprotein cellular uptake in macrophages and platelet aggregation. *Circ J*, 71: 437-444, 2007.
- 4) Niwa Y, Hiura Y, Murayama T, Yokode M, Iwai N: Nano-sized carbon black exposure exacerbates atherosclerosis in LDL-receptor knockout mice. *Circ J*, 71: 1157-1161, 2007.
- 5) Takashima N, Niwa Y, Mannami T, Tomoike H, Iwai N: Characterization of Subclinical Thyroid Dysfunction from Cardiovascular and Metabolic Viewpoint: the Suita Study. *Circ J*, 71: 191-195, 2007.
- 6) Takashima N, Shioji K, Kokubo Y, Okayama A, Goto Y, Nonogi H, Iwai N: Validation of the association between the gene encoding proteasome subunit alpha type 6 and myocardial infarction in a Japanese population. *Circ J*, 71: 495-498, 2007.
- 7) Yasui N, Kajimoto K, Sumiya T, Okuda T, Iwai N: The Monocyte Chemotactic Protein-1 Gene May Contribute to Hypertension in Dahl Salt-Sensitive Rats. *Hypertens Res*, 30: 185-193, 2007.

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、方法論の開発、改良に努めた。対象を組織から培養細胞へ拡大してペプチド調製法を改善することにより、生体内ペプチドの実態が見え始めつつある。得られたペプチド情報を基盤として生理活性ペプチドの探索を行った結果、新規ペプチド NERP-1、NERP-2 を見出すことができ、その機能解析を進めている。当部で発見したカルシトニン受容体刺激ペプチド(CRSP)の骨形成における機能を解析すると共に、ナトリウム利尿ペプチドの生体内情報伝達や制御における役割、病態時における変動や分子型の解析、循環器疾患に関連する蛋白質の探索など、循環器疾患の診断や治療に活用できる新規物質の発見や方法の開発を目指して研究を実施している。

循環器系疾患の発症進展と治療に関与する、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指して、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、さらに、これらを標的とした抗動脈硬化性を示す新たな生理活性因子の探索を行なっている。また、新しい細胞内2次メッセンジャー候補因子の役割について、ヒトリンパ球由来細胞を用いた解析を行ない、これまでに知られていなかった亜鉛の抗炎症性活性を見出し、循環器病の治療予防への応用を目指した研究を実施している。

高トリグリセリド(TG)血症は、心疾患などを誘導するメタボリックシンドロームの評価項目のひとつである。高TG血症の病因診断のため、血中リポ蛋白質粒子中のTGを水解するキー酵素であるリポ蛋白リパーゼ(LPL)蛋白の定量法と迅速な遺伝子解析法を開発してきた。LPL蛋白量がほぼ半減するLPL遺伝子変異ヘテロ接合体の場合、正常者よりも低レベルの環境要因(アルコール多飲癖やインスリン抵抗性など)により高TG血症を発症することを明らかにした。このような環境要因がない場合はLPL欠損ヘテロ接合体でも正脂血であるため、LPLヘテロ者であると高TG血症発症以前に診断されれば、その人に見合った予防(テーラーメイド予防)が可能である。迅速なLPL遺伝子診断のため日本人におけるLPL変異の集積を続けている。

具体的には以下のテーマの研究を行っている。

- 1) ペプチドーム解析に基づく生体内ペプチドのデータベース化
- 2) 細胞、組織が産生するペプチド情報を基盤とする新規生理活性ペプチド探索
- 3) 新規生理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) 亜鉛の新しい生理的活性と役割の解明
- 7) 高トリグリセリド血症の迅速な病因診断のためのリポ蛋白リパーゼ新規変異集積とその簡便な解析方法の開発

(2007年の主な研究成果)

- 脳組織に続いて内分泌系組織、心組織などのペプチドーム解析を行い、ペプチド情報の集積と比較解析、得られたペプチド情報の有用性などの検討を行った。
- 各種培養細胞株の産生・分泌するペプチドの一斉解析を、細胞種を選択、増加して実施した結果、多数の有用ペプチド情報を得ることができた。修飾構造、各種動物におけるアミノ酸配列保存性などを基準に候補ペプチドを選択、合成し、各種の活性評価系にて分析した。一部については抗体を作成しペプチドの内在性を確認すると共に、産生細胞の同定に基づき生理活性の探索を行った。
- 上記の方法にて生理活性ペプチドの探索を進めた結果、2種の新規ペプチドを発見し、NeuroEndocrine Regulatory Peptide-1 及び-2 (NERP-1, NERP-2)と命名した。NERP-1 と NERP-2 は視床下部の視索上核、室傍核に高濃度存在し、バソプレッシンと同一神経細胞に含まれ、内在性抑制物質としてバソプレッシン分泌を制御することが明らかとなった。生理、薬理作用の解析を実施し、さらに抗体を用いた機能分子やプロセシング機序の解析、中枢以外の産生組織、細胞の同定、血中濃度の変動解析などを進めている。
- CRSP-1 が破骨細胞の形成と活動を抑制し、骨の形成を促進することを確認した。
- BNP の分子型とヒト病態生理機能の再解析を進めると共に、イルカにおける ANP と BNP の分子型と機能、重力変化などの産生、分泌への影響を検討した。
- 核内受容体 PPAR δ の選択的活性化剤 GW501516 が、ヒト血管内皮細胞において血管新生を促進すること、また、グルコースに誘導されるヒト冠動脈平滑筋細胞の細胞周期亢進を抑制することを見出した。
- 活性化したヒトリンパ球由来細胞において、亜鉛はカルシウム非依存型 PKC/AP-1 シグナル伝達経路を介して、炎症性サイトカイン遺伝子の発現を抑制することが示された。
- 高トリグリセリド血症の迅速な病因診断のためのリポ蛋白リパーゼ (LPL) 新規変異集積を行っているが、新たに LPL 遺伝子上流からイントロン2にまたがる約 54 kb の大きな欠損変異を新規に見出し、その簡便な解析方法を開発し、特許出願した。(病因部池田康行室長及びビー・エム・エルとの共同)

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Ito T, Maki N, Hazeki O, Sasaki K, Nekooki M: Extracellular and transmembrane region of a podocalyxin-like protein 1 fragment identified from colon cancer cell lines. *Cell Biol Int*, 31: 1518-1524, 2007.
- 2) Naka T, Katsumata E, Sasaki K, Minamino N, Yoshioka M, Takei Y: Natriuretic peptides in Cetaceans: Identification, molecular characterization and changes in plasma concentration after landing. *Zool Sci*, 24: 577-587, 2007.
- 3) Nishikimi T, Minamino N, Horii K, Matsuoka H: Do commercially available assay kits for B-type natriuretic peptide measure pro-BNP1-108, as well as BNP1-32? *Hypertension*, 50: e163, 2007.
- 4) Notoya M, Arai R, Katafuchi T, Minamino N, Hagiwara H: A novel member of the calcitonin gene-related peptide family, calcitonin receptor-stimulating peptide, inhibits the formation and activity of osteoclasts. *Eur J Pharmacol*, 560: 234-239, 2007.
- 5) Piqueras L, Reynolds AR, Hodivala-Dilke KM, Alfranca A, Redondo JM, Hatae T, Tanabe T, Warner TD, Bishop-Bailey D: Activation of PPARbeta/delta induces endothelial cell proliferation and angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27: 63-69, 2007.
- 6) Tanaka M, Sasaki K, Kamata R, Sakai R: The C-terminus of ephrin-B1 regulates metalloproteinase secretion and invasion of cancer cells. *J Cell Sci*, 120: 2179-2189, 2007.
- 7) Yamaguchi H, Sasaki K, Satomi Y, Shimbara T, Kageyama H, Mondal MS, Toshinai K, Date Y, Gonzalez LJ, Shioda S, Takao T, Nakazato M, Minamino N: Peptidomic identification and biological validation of neuroendocrine regulatory peptide-1 and -2. *J Biol Chem*, 282: 26354-26360, 2007.

研究業績（和文）

【著書】

- 1) 佐々木一樹, 南野直人: 生理活性ペプチド探索のためのペプチドミクス研究. 遺伝子医学 mook 8号 ペプチドと創薬, 寒川賢治, 南野直人編, Medical Do: 51-56, 2007.
- 2) 波多江利久: PPARsによるアポトーシスの誘導. 生活習慣病とPPARs, 藤田敏郎監修, ライフサイエンス出版: 109-113, 2007.

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です。分子学的なミクロな研究から、さらには血管—組織のマクロな調節系を探ることにより病態解明と生理機能の解明を目指しています。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、このポンプから拍出された血液が全身に張り巡らされた血管網を通して組織を還流しています。血管・心臓の形態・構造的な特徴を制御する分子メカニズム、特に細胞—細胞間接着による組織の維持機構が如何に血管・心臓の発生、リモデリングで機能しているかを調べています。この機構を明かにすることで病気の治療、診断に役立つ研究になると確信して研究を遂行しています。

以下の3つを主要テーマとして研究を行っています。

- 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により、心臓・血管が恒常性を維持しているのかを探っています。組織・臓器を構築するための最小単位である細胞の生物学的理解を進めています。特に、特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。
- 血管・心臓の再生を考えるには、原点である発生を理解しなくてはならないと考え、未だに解明されていない発生過程の探究を行っています。

循環器形態部では、生きた細胞・生物のイメージング手法を取り入れて従来の分子生物・細胞生物学的手法をさらに発展させることにより、研究を容易かつ正確にできるように工夫をしています。生きた細胞・生物で情報伝達を研究することで、より分子の時間的空間的な理解を進めることが可能になりました。さらに生物個体での検証のために、特定遺伝子の破壊による生物個体の表現系の解析により病態の理解を進めております。

以上の方針と研究方法によって以下の具体的研究内容について検討を行っています。

- 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) アンジオポエチンの血管内皮細胞への作用による血管安定化と血管新生機構
- 4) 心筋細胞と内皮細胞（心内膜内皮細胞、毛細血管内皮細胞）の相互作用による心臓の機能維持機構

(2007年の主な研究成果)

- 細胞間接着に関して、細胞間接着部位でのアクチンの束化促進が VE-cadherin の接着部位でのホモフィリックな結合の安定化けにより接着が増強されることを明かにしました。
- 昨年度構造解析をおこなったエンドフィリンと同じ BAR ドメインを有し、血管内皮細胞の接着分子 PECAM-1 を磷酸化する Fer チロシンキナーゼの結晶解析を行いました。
- ゼブラフィッシュを用いて血管走行を調節するこれまで未知であった因子、心臓の発生を制御する新たな分子の同定をおこないました。
- 内皮細胞から分泌されるニューレグリンが心筋細胞に作用し、アンギオポエチンを心筋で生成・分泌させ、自ら発現する Tie2 受容体系を活性化する心臓機能維持機構を突き止めました。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Koide Y, Uemoto K, Hasegawa T, Sada T, Murakami A, Takasugi H, Sakurai A, Mochizuki N, Takahashi A, Nishida A. Pharmacophore-based design of sphingosine 1-phosphate-3 receptor antagonists that include a 3,4-dialkoxybenzophenone scaffold. *J. Med. Chem.* 50: 442-54, 2007
- 2) Myoishi M, Hao H, Minamino T, Watanabe K, Nishihira K, Hatakeyama K, Asada Y, Okada K, Ishibashi-Ueda H, Gabbiani G, Bochaton-Piallat ML, Mochizuki N, Kitakaze M. Increased endoplasmic reticulum stress in atherosclerotic plaques associated with acute coronary syndrome. *Circulation* 116, 1226-1233, 2007
- 3) Min JK, Cho YL, Choi JH, Kim Y, Kim JH, Yu YS, Rho J, Mochizuki N, Kim YM, Oh GT, Kwon YG. Receptor activator of nuclear factor (NF)- κ B ligand (RANKL) increases vascular permeability; Impaired permeability and angiogenesis in eNOS-deficient mice. *Blood* 109: 1495-1502, 2007
- 4) Nakaoka Y, Nishida K, Narimatsu K, Kamiya A, Minami T, Sawa H, Okawa K, Fujio Y, Koyama T,¹ Maeda M, Sone M, Yamasaki S, Arai Y, Koh GY, Kodama T, Hirota H, Otsu K, Hirano T, Mochizuki N. Gab family proteins are essential for postnatal maintenance of cardiac function through transmitting neuregulin-1/ErbB signaling. *J. Clin. Invest* 117:1771-1781, 2007
- 5) Seguchi O, Takashima S, Yamazaki S, Asakura M, Asano Y, Shintani Y, Wakeno M, Minamino T, Kondo H, Furukawa H, Nakamaru K, Naito A, Takahashi T, Ohtsuka T, Kawakami K, Isomura T, Kitamura S, Tomoike H, Mochizuki N, Kitakaze M. A cardiac myosin light chain kinase regulates sarcomere assembly in the vertebrate heart. *J. Clin. Invest* 117; 2812-2824, 2007
- 6) Takaya A, Kamio T, Masuda M, Mochizuki N, Sawa H, Sato M, Nagashima K, Mizutani A, Matsuno A, Kiyokawa E, Matsuda M. R-Ras regulates exocytosis by Rgl2/Rlf-mediated activation of RalA on endosomes. *Mol Biol Cell.* 18: 1850-1860, 2007
- 7) Yoshizaki H, Mochizuki N, Gotoh Y, Matsuda M. Akt-PDK1 Complex Mediates epidermal growth factor-induced Membrane Protrusion through Ral Activation. *Mol Biol Cell* 18,119-128, 2007

バイオサイエンス部

(研究活動の概要)

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

具体的には以下のテーマで研究を行っています。

- 1) 心筋の発生分化再生の分子機構の解明
- 2) ゲノムアプローチによる循環器疾患関連遺伝子の探索と病態解明
- 3) 遺伝子改変モデル動物の解析による遺伝子機能解明に関する研究
- 4) 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) 循環器疾患の病態解析と遺伝子解析、治療指針の作成
- 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

(2007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。2007年には、心筋細胞へと分化する細胞系譜について、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の抽出とその発現制御機構の解明を進めている。また、これらの遺伝子の個体レベルでの機能解明を順次進めている。
- 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、治療法につながる遺伝子情報の探索を推進している。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関連する遺伝子が同定されたほか、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、原発性肺高血圧症の病因遺伝子の解析が順調に進捗し、これら動脈疾患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を中心にこれまでに樹立した遺伝子改変モデル動物の解析を進め、心血管系の病態と遺伝子の関係について検討している。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、新たな知見を得

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では、動脈硬化発症に関わるヒトの単球・マクロファージの化学遊走は、従来は胎児性遺伝子と考えられていた ephrin-B1 とその受容体 EphB2 によって変調されることを世界で初めて見出した。
- 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より、心筋分化や機能維持に重要な役割を果たす遺伝子、ホルモンについての知見を得た。
- 循環器疾患の病態解析と遺伝子解析、治療指針の作成については、家族性高コレステロール血症（FH）の冠動脈疾患発症頻度、発症年齢、リスク因子について解析を行い、リスク因子の重みを定量化し、FHの治療ガイドライン作成に反映させた。
- 経肺投与による高分子ナノデバイスを用いた新しい遺伝子導入法を確立し、原発性肺高血圧症の動物モデルを用いてアドレノメデュリン遺伝子による病態の改善を認めた。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Akutsu K, Morisaki H, Takeshita S, Sakamoto S, Tamori Y, Yoshimuta T, Yokoyama N, Nonogi H, Ogino H, Morisaki T: Phenotypic heterogeneity of Marfan-like connective tissue disorders associated with mutations in the transforming growth factor-beta receptor genes. *Circ J*, 71: 1305-1309, 2007.
- 2) Jo J, Nagaya N, Miyahara Y, Kataoka M, Harada-shiba M, Kanagawa 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, 2007.
- 3) Kim HS, Cho JW, Hidaka K, Morisaki T: Activation of MEK-ERK by heregulin-beta1 promotes the development of cardiomyocytes derived from ES cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 361: 732-738, 2007.
- 4) Li P, Ogino K, Hoshikawa Y, Morisaki H, Cheng J, Toyama K, Morisaki T, Hashimoto K, Ninomiya H, Tomikura-Shimoyama Y, Igawa O, Shigemasa C, Hisatome I: Remote reperfusion lung injury is associated with AMP deaminase 3 activation and attenuated by inosine monophosphate. *Circ J*, 71: 591-596, 2007.
- 5) Nakaoka Y, Nishida K, Narimatsu M, Kamiya A, Minami T, Sawa H, Okawa K, Fujio Y, Koyama T, Maeda M, Sone M, Yamasaki S, Arai Y, Koh GY, Kodama T, Hirota H, Otsu K, Hirano T, Mochizuki N: Gab family proteins are essential for postnatal maintenance of cardiac function via neuregulin-1/ErbB signaling. *J Clin Invest*, 117: 1771-1781, 2007.
- 6) Narumiya H, Hidaka K, Shirai M, Terami H, Aburatani H, Morisaki T: Endocardiogenesis in embryoid bodies: Novel markers identified by gene expression profiling. *Biochem Biophys Res Commun*, 357: 896-902, 2007.
- 7) Ogura K, Miake J, Sasaki N, Iwai C, Bahrudin U, Li P, Kato M, Iitsuka K, Hirota Y, Koshida T, Yamamoto Y, Inoue Y, Yano A, Adachi M, Igawa O, Kurata Y, Morisaki T, Shiota G, Shirayoshi Y, Haruaki N, Hisatome I: Inhibition of beta-adrenergic signaling by intracellular AMP is independent of cell-surface adenosine receptors in rat cardiac cells. *J Mol Cell Cardiol*, 43: 648-652, 2007.
- 8) Terami H, Hidaka K, Shirai M, Narumiya H, Kuroyanagi T, Arai Y, Aburatani H, Morisaki T: Efficient capture of cardiogenesis-associated genes expressed in ES cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 355: 47-53, 2007.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 斯波真理子: autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) の一症例. 治療学, 41: 983-986, 2007.
- 2) 斯波真理子, 槇野久士: 家族性高コレステロール血症の治療—LDL アフェレシス. medicina, 44: 1532-1535, 2007.
- 3) 斯波真理子, 杉沢貴子: 実地医家が知っておくべき基礎知識と臨床的意義 LDL/LDL 受容体. Medical Practice, 24: 1173-1177, 2007.
- 4) 斯波真理子, 南雲彩子: 動脈硬化の危険因子としての脂質異常症. 医学のあゆみ, 221: 1068-1073, 2007.
- 5) 斯波真理子, 南雲彩子: 家族性高コレステロール血症. 日本臨床, 65(増刊7): 295-300, 2007.
- 6) 斯波真理子: 遺伝子治療. 日本臨床, 65(増刊7): 513-517, 2007.
- 7) 徳留健, 岸本一郎, 堀尾武史, 荒井勇二, 河野雄平, 寒川賢治: 内因性ナトリウム利尿ペプチドの心保護作用—遺伝子改変マウスからのレッスン 循環器病研究の進歩, 28: 40-52, 2007.
- 8) 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, 2007.
- 9) 森崎隆幸, 日高京子: ES 細胞による心臓再生の可能性と課題. 呼吸と循環, 55: 715-720, 2007.
- 10) 森崎隆幸, 日高京子: ES 細胞の臨床応用: 心血管系の再生医療実現に向けて. 循環器病研究の進歩, 28: 2-9, 2007.
- 11) 森崎隆幸, 日高京子: ES 細胞から心筋をつくる. Heart View, 11: 1375-1381, 2007.

【著書】

- 1) 森崎隆幸: 「生命倫理と人権に関する世界宣言」成立の経緯と今後の課題. 普遍性と多様性 「生命倫理と人権に関する世界宣言」をめぐる対話, 奥田純一郎編著, 上智大学出版: 26-34, 2007.

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脊椎動物であり、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重要であると思われます。そこで私たちは、眼や心臓に組織損傷を与えたとき、本来ある器官を消失させ、それに続いて再生体を誘導できるものかを組織学的方法で調べています。

(2007年の主な研究成果)

- 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。
- 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。また、この時、再生体形成が始まる虹彩にリンパ管新生が起きていることも確認できました。
- イモリには心筋修復能力があることがわかりました。しかし、傷ついた心臓を丸ごと取り替えることができるかどうかについては、現在実験中です。

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 Animal Welfare に重点を置いた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、「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」ならびに日本学術会議策定の「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」等を遵守した動物実験を効果・効率的に行いうる施設であるように研究支援に努めました。

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。

(2007年の主な研究成果)

- 「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」に則り、国立循環器病センター動物実験実施規程を策定しました。
- 国立循環器病センター動物実験実施規程の施行に伴い、国立循環器病センター動物実験ハンドブックを作成しました。
- 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感性および除細動効果の研究
- 3) 心臓電気現象の効果的な可視化およびネットワークを介した研究成果の公開・共有化に関する研究
- 4) ペンコンピューティングによる手書き電子カルテのコンピュータインタフェースの研究
- 5) MRI や SPECT からの拍動心自動抽出や動き解析、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

(2007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、フィラメントの挙動解析を導入することにより、期外収縮発生から VT、VF に至る不整脈発生危険度予測を行うシステムの精度向上を図った。
- 心臓カテーテル検査における所見入力のためのインタフェースを作成し、冠動脈シエーマに対してスケッチ入力により効率的に所見が入力できるようになった。入力されたデータは自動的にAHA標準形式レポートにXML出力され、他システムとの連携が容易となった。
- 3次元心臓形状モデルを用いて、先天性心疾患のための心房内血流転換術であるSenning手術を3段階に分けて説明するシステムを開発した。ユーザはインタラクティブに視点を動かしながら切開・縫合位置や血行動態も含めた手術過程を容易に確認することができる。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Mori Y, Igarashi T, Haraguchi R, Nakazawa K: A Pen-based Interface for Generating Graphical Reports of Findings in Cardiac Catheterization. *Methods Inf Med*, 46: 694–699, 2007.
- 2) Namba T, Todo T, Yao T, Ashihara T, Haraguchi R, Nakazawa K, Ikeda T, Ohe T: Identification of local myocardial repolarization time by bipolar electrode potential. *J Electrocardiol*, 40(6 Suppl): S97–S102, 2007.

【著書】

- 1) Haraguchi R, Igarashi T, Owada S, Yao T, Namba T, Ashihara T, Ikeda T, Nakazawa K: Electrophysiological Heart Simulator Equipped with Sketchy 3-D Modeling. *Complex Medical Engineering* (Ed by Wu JL, Ito K, Tobimatsu S, Nishida T, Fukuyama H), Springer: 107–116, 2007.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 芦原貴司, 八尾武憲, 伊藤誠, 堀江稔, 難波経豊, 原口亮, 中沢一雄, 池田隆徳: Microvolt T wave alternans が反映する心室性不整脈発生基質 -コンピュータシミュレーションによる基礎的検討-. *心臓*, 39(Suppl. 1): 14-19, 2007.
- 2) 大森健太, 原口亮, 吉富紘平, 鍵崎康治, 八木隆宏, 岸野文郎, 中沢一雄: Senning手術を説明するインタラクティブシステムの試作. *電子情報通信学会技術研究報告*, MBE2007-74: 9-12, 2007.
- 3) 藤堂貴弘, 原口亮, 難波経豊, 八尾武憲, 芦原貴司, 東将浩, 稲田紘, 中沢一雄: フィラメントの挙動に基づくスパイラルリエントリの持続および消滅の判定についての検討 - コンピュータシミュレーションを用いた致死的不整脈の発生危険度予測システムの開発を目指して -. *電子情報通信学会技術研究報告*, MBE2007-75: 13-16, 2007.
- 4) 中沢一雄, 原口亮, 内藤博昭, 東将浩, 清水涉, 芦原貴司, 難波経豊, 八尾武憲, 藤堂貴弘, 池田隆徳: スーパーコンピュータ上の仮想心臓モデルによる心室細動発生機構の検討. *心電図*, 27(2): 129-139, 2007.
- 5) 難波経豊, 藤堂貴弘, 八尾武憲, 芦原貴司, 原口亮, 中沢一雄, 池田隆徳, 大江透: 右室心外膜の局所遅延伝導が心電図の右側胸部誘導に及ぼす影響 -シミュレーションによる検討-. *心臓*, 39(Suppl. 1):

57-61, 2007.

【総説】

- 1) 中沢一雄, 原口亮, 森悠紀, 五十嵐健夫: スケッチ入力を活かした電子カルテのためのインタフェースの提案. ヒューマンインタフェース学会誌, 9: 133-140, 2007.

- 2) 中沢一雄, 原口亮, 森悠紀, 五十嵐健夫: 手書き入力インタフェースの現状と課題 -医療情報入力支援の現況-. DIGITAL MEDICINE, 6: 24-27, 2007.

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、小動物用超伝導小型心磁計の開発と応用、慢性難治性心不全に対する新規治療法の開発、脳血管障害などの中枢神経障害に対する効果的かつ普遍的な治療法の開発、中でも脳梗塞に対する脳微小循環の保護、再生を基盤とした脳梗塞予防および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) 循環バイオニック医学
- 4) 高精度心臓シミュレータの開発
- 5) 致死性心室性不整脈の発生機序の解明
- 6) 心疾患患者の運動負荷試験・運動時循環応答異常に関する研究
- 7) 心磁計測による心疾患診断の確立に関する研究
- 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) 遺伝子導入細胞を用いた局所薬物治療法の研究開発
- 12) 小動物用超伝導超小型心磁計の開発と応用に関する研究
- 13) 慢性難治性心不全に対する新規治療法の開発に関する研究
- 14) 心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する臨床試験とその発展、及びその他の疾患群へ有用性の研究

(2007年の主な研究成果)

- ムスカリン性 K⁺チャンネルを介した迷走神経性の心拍数調節に対する交感神経緊張の影響を明らかにした。
- イヌ開胸心において心房・心室筋組織内のノルエピネフリンとアセチルコリン濃度をマイクロダイアリシス法によって測定する方法の開発に着手した。
- 左肺のインピーダンスを計測することにより心拍出量をモニタすることに成功した。
- 冠動脈バイパス術後のグラフト血流の規定因子に関する検討を行った。
- 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投与による心筋梗塞後重症心不全ラットの治療効果の向上を明らかにした。
- アンジオテンシンⅡがAT₁受容体を介して迷走神経刺激に対する心室でのアセチルコリン放出を抑制することを明らかにした。
- 神経線維高選択性に神経活動を計測できるナノ神経装置を開発し、慢性動物実験で交感神経活動や心臓迷走神経活動を計測することに成功した。
- 閉ループ下に電気刺激条件を自動調節することによって、患者に合わせて刺激を自動調節できるサーボ電気鍼を試作した。
- 高精度心臓シミュレータを用いて、右室と左室をはさむ心膜表面からの通電によって1J以下のエネルギーで除細動できることを予測し、実験で確認した。
- 心臓の電気現象と機械現象を統合したシミュレーションと光学的膜電位計測を用いた実験により、機械刺激で心室細動が発生する機序を明らかにした。
- ミオシン-アクチンによるクロスブリッジと心室全体の酸素消費から予想されるクロスブリッジの動力学を統合するシミュレータの開発に着手した。
- 拍動心の仮想静止化を最適化するための追跡マーカの分布パターンを同定した。
- 分子進化学的手法（遺伝子系統樹）を用いた心拍変動解析による心疾患の病態判定について検討した。
- 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、高速診断機能、冠静脈除細動機能、心機能モニタ機能を持つ超ICD試作機を開発した。
- 左室および右室心内心電図の統計的性質から、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た。
- 心外膜電極の装着に伴う侵襲を軽減するため、胸腔鏡を用いた心外膜電極の装着方法を開発した。
- 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、心筋梗塞後6ヶ月における治療効果を調べた。
- 間葉系幹細胞移植と迷走神経刺激の組み合わせにより、移植細胞の生着率が上昇し、心筋梗塞後心不全ラットの心臓リモデリングが改善することを明らかにした。
- ラットの心磁図マッピング法を開発し、高血圧性心疾患や心筋梗塞による心磁図異常を明らかにした。

- 慢性心不全でみられる運動時周期性呼吸を定量評価する手法を開発し、その程度が強ければより重症で予後不良であることを明らかとした。
- 運動時周期性呼吸の周期にはかなりの個体差があり、その周期が長いほど、より重症で予後不良であることを明らかとした。
- 心不全運動療法中に出現する心事故の独立予測因子が、左室拡張末期径であることを示した。
- 世界でいち早く日常臨床検査として導入された心磁図検査について、独自の解析技法を開発し、肺高血圧疾患の重症度評価、左室肥大に伴う左室伝導遅延評価等における有用性を明らかとした。
- 迷走神経の電気刺激が、心筋において TIMP-1 の遺伝子発現を誘導し、その蛋白量を増加させることを見出した。
- 遺伝子導入細胞を用いた局所薬物治療法の開発に関して、TGF- β に応答して蛋白発現が制御されるレトロウイルスベクターを作製した。
- Ebstein 奇形における術後血行動態に右室収縮期末エラストランスおよび拡張期スティフネスが与える影響について検討した。
- 超小型心磁計により、マウス・ラット・ハムスターを用いた薬理安全性試験のハイスループット化の可能性を明らかにした。
- 左室補助循環装置を装着した心臓移植待機患者に対する足熱療法により、血管内皮機能・一部の心機能の改善の可能性を予備的に明らかにした。
- 「急性期心原生脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する臨床試験」の厚生労働省認可を受け、患者のエントリーを開始した。
- 末梢血中血管血球系幹細胞の減少が、脳循環代謝の悪化や、認知機能異常、糖尿病患者においては糖尿病性心筋障害などに関連しており、末梢血中血管血球系幹細胞と微小循環障害・再生機転に関する非常に重要な様々な知見を得た。細胞を用いた治療法は急性虚血性疾患患者に対する有効な治療法となるだけでなく、脳血管性認知症や糖尿病性腎症微小循環障害、糖尿病性心不全患者など、生活習慣病などに伴う幅広い疾病群への根治的・普遍的な予防法として発展し得るという新たな糸口を発見し、研究を進めている。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Asakura M, Asanuma H, Kim J, Liao Y, Nakamaru K, Fujita M, Komamura K, Isomura T, Furukawa H, Tomoike H, Kitakaze M: Impact of Adenosine Receptor Signaling and Metabolism on Pathophysiology in Patients with Chronic Heart Failure. *Hypertens Res*, 30: 781-787, 2007.
- 2) Asanuma H, Nakai K, Sanada S, Minamino T, Takashima S, Ogita H, Fujita M, Hirata A, Wakeno M, Takahama H, Kim J, Asakura M, Sakuma I, Kitabatake A, Horii M, Komamura K, Kitakaze M: S-nitrosylated and pegylated hemoglobin, a newly developed artificial oxygen carrier, exerts cardioprotection against ischemic hearts. *J Mol Cell Cardiol*, 42: 924-930, 2007.
- 3) 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.
- 4) Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Li M, Zheng C, Shishido T, Mori H, Sugimachi M: Angiotensin II attenuates myocardial interstitial acetylcholine release in response to vagal stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293: H2516-H2522, 2007.
- 5) Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Shishido T, Shimizu S, Mizuno M, Mori H, Sugimachi M: Regional difference in ischaemia-induced myocardial interstitial noradrenaline and acetylcholine releases. *Auton Neurosci*, 137: 44-50, 2007.
- 6) Komamura K, Kawai J, Miyamoto M, Adachi Y, Uehara G, Haruta Y: Diagnosis of the location of myocardial injury using mouse/rat magnetocardiography system with a single-chip SQUID magnetometer array. *Int Congr Ser*, 1300: 574-577, 2007
- 7) 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.
- 8) Mizuno M, Kamiya A, Kawada T, Miyamoto T, Shimizu S, Sugimachi M: Muscarinic potassium channels augment dynamic and static heart rate responses to vagal stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293: H1564-H1570, 2007.
- 9) Myojin K, Taguchi A, Umetani K, Fukushima K, Nishiura N, Matsuyama T, Kimura H, Stern DM, Imai Y, Mori H: Visualization of intracerebral arteries by synchrotron

- radiation microangiography. *AJNR Am J Neuroradiol*, 28: 953-957, 2007.
- 10) Nishi I, Noguchi T, Furuichi S, Iwanaga Y, Kim J, Ohya H, Aihara N, Takaki H, Goto Y: Are cardiac events during exercise therapy for heart failure predictable from the baseline variables? *Circ J*, 71: 1035-1039, 2007.
 - 11) Oda N, Kato TS, Niwaya K, Komamura K: Unusual cause of left ventricular assist device failure: pendulating mass in the cavity. *Eur J Cardiothorac Surg*, 32: 533, 2007
 - 12) Saito Y, Katori N, Soyama A, Nakajima Y, Yoshitani T, Kim S, Fukushima-Uesaka H, Kurose K, Kaniwa N, Ozawa S, Kamatani N, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Sugai K, Minami N, Kimura H, Goto Y, Minami H, Yoshida T, Kunitoh H, Ohe Y, Yamamoto N, Tamura T, Saijo N, Sawada J: CYP2CB haplotype structures and their influence on pharmacokinetics of paclitaxel in a Japanese population. *Pharmacogenet Genomics*, 17: 461-471, 2007.
 - 13) Taguchi A, Wen Z, Myojin K, Yoshihara T, Nakagomi T, Nakayama D, Tanaka H, Soma T, Stern DM, Naritomi H, Matsuyama T: Granulocyte colony-stimulating factor has a negative effect on stroke outcome in a murine model. *Eur J Neurosci*, 26: 126-133, 2007.
 - 14) Uemura K, Li M, Tsutsumi T, Yamazaki T, Kawada T, Kamiya A, Inagaki M, Sunagawa K, Sugimachi M: Efferent vagal nerve stimulation induces tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in myocardial ischemia-reperfusion injury in rabbit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293: H2254-H2261, 2007.
 - 15) Wada K, Takada M, Kotake T, Ochi H, Morishita H, Komamura K, Oda N, Mano A, Kato TS, Hanatani A, Nakatani T: Limited sampling strategy for mycophenolic acid in Japanese heart transplant recipients - Comparison of Cyclosporin and Tacrolimus Treatment - . *Circ J*, 71: 1022-1028, 2007.
 - 16) Yamazaki T, Akiyama T, Kitagawa H, Komaki F, Mori H, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M: Characterization of ouabain-induced noradrenaline and acetylcholine release from in situ cardiac autonomic nerve endings. *Acta Physiol (Oxf)*, 191: 275-284, 2007.
 - 17) Yoshihara T, Ohta M, Itokazu Y, Matsumoto N, Dezawa M, Suzuki Y, Taguchi A, Watanabe Y, Adachi Y, Ikehara S, Sugimoto H, Ide C: Neuroprotective effect of bone marrow-derived mononuclear cells promoting functional recovery from spinal cord injury. *J Neurotrauma*, 24: 1026-1036, 2007.

【著書】

- 1) Kawada T, Sugimachi M: Cardiovascular regulation integratively explored by an engineering approach. Central Mechanism of Cardiovascular Regulation (Ed by Kubo T, Kuwaki T), Transworld Research Network, 1-16, 2007.
- 2) Komamura K, Miyazaki J, Imai E, Matsumoto K, Nakamura T, Hori M: Hepatocyte growth factor gene therapy for hypertension. Electroporation Protocols: Experimental and Clinical Gene Regulation (Ed by Li S), Humana Press, 378-389, 2007.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 杉町勝, 上村和紀, 砂川賢二: 包括的循環平衡モデルに基づくバイオニック循環管理. 循環制御, 28(4): 293-298, 2007.
- 2) 田口明彦: 脳血管障害に対する新しい細胞治療の開発. 循環器病研究の進歩, 28: 53-58, 2007.

【総説】

- 1) 稲垣正司, 杉町勝, 砂川賢二: ペースメーカー治療の将来. Heart View, 11: 647-653, 2007.
- 2) 稲垣正司, 砂川賢二: 循環の制御. 計測と制御, 46: 808-814, 2007.
- 3) 上村和紀, 神谷厚範, 杉町勝: コンピュータ制御による循環管理システム. 臨床麻酔, 31: 1432-1440, 2007.
- 4) 上村和紀, 川田徹, 砂川賢二: 心室の力学と神経調節. BIO Clinica, 22: 739-744, 2007.
- 5) 上村和紀, 杉町勝, 砂川賢二: 包括的循環平衡モデルの開発とその有用性. 循環制御, 28: 287-292, 2007.
- 6) 駒村和雄: Growth factor therapy: IGF-1. 日本臨床 65(増刊 5): 182-186, 2007.
- 7) 駒村和雄: 心筋疾患. 頻脈性心筋症. 日本臨床 65(増刊 5): 439-445, 2007.
- 8) 佐藤博司, 稲垣正司, 林拓也, 飯田秀博: diffusion MRI. Cardiac Practice, 18: 201-204, 2007.

- 9) 高木洋: 【循環器疾患と心臓リハビリテーション】心肺運動負荷試験の新しい臨床的意義: 運動時換気亢進指標 (VE/VC₂ slope) . Cardiac Practice, 18: 221-227, 2007.

【著書】

- 1) 駒村和雄: 心筋症って怖い病気ですか? 知っておきたい循環器病あれこれ 62, 循環器病振興財団, 2007.

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) 空気圧駆動次世代型補助人工心臓の開発
- 2) 重症心不全患者の長期補助を目的とした定常流人工心臓の開発に関する研究
- 3) 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研究
- 4) 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
- 5) コンピュータ技術を用いた人工臓器の研究開発の効率化に関する研究
- 6) 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
- 7) ナノカプセル技術を用いた人工赤血球・酸素運搬体に関する研究

(2007年の主な研究成果)

- 長期使用可能な次世代型空気圧駆動補助人工心臓の開発を進めた。血栓塞栓症と感染症の発生を大幅に低減させ、2年以上の長期耐久性と高いQOLを実現するため、耐久性と抗血栓性を改良した体内埋め込み型空気圧駆動式の血液ポンプ、シヨルダーバッグ型の小型駆動装置、感染を予防する経皮貫通デバイス、などの技術開発を進めた。開発された各要素技術について、順次動物実験を開始した。
- 重症心不全患者の長期補助を目的とした定常流人工心臓の開発に関して、磁気浮上型遠心血液ポンプの研究開発を進めるとともに、さらなる長期使用を可能とするため、キーテクノロジーとしての動圧軸受け型の軸流ポンプシステムの研究を開始した。共同研究としての三菱重工業株式会社との協力により、長期使用のためのシステムの試作を実施し、開発改良を進めた。従来の研究で得られた定常流ポンプの軸受けや、駆動部とポンプハウジングとの間の諸元、流路形状などに関する知見を応用しつつ、長期補助が可能な定常流人工心臓の実現に向かって動物実験を開始した。
- 人工肺に用いる膜の構造の改良と表面のヘパリン化によって性能の大幅な向上を達成した。この研究を基にして製品化した新しい人工肺である Platinum Cube

NCVC は広く普及し、従来は救命困難であった肺出血を伴う臨床例でも無へパリン心肺補助により、救命例が増加しつつある。販売個数は年間 4000 個を超え、約 10 億円の売り上げも実現し、医学ばかりではなく医療機器産業振興にも貢献している。システムの基本構築については、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。この試作モデルを、先ず院内使用として試用し、有用性の検討と改良点の抽出を行った。

- 補助人工心臓や経皮的な心肺補助装置で繋いでも心臓移植のドナー不足がボトルネックとなっている現状を根本的に解決するために、これらの人工循環装置で全身循環を維持しつつ、自己心筋に細胞移植などの再生医療的手法による機能回復を図り、心臓移植の置換医療を受けることなく退院を可能とする新しい治療方法について研究した。心筋症モデルとしてアドリアマイシンの投与による重症心不全動物を作成し、両心補助人工心臓を装着した後、細胞移植を実施し心機能の回復を得ることができた。
- コンピュータ技術を用いた人工臓器の研究開発の効率化を目指して、人工心臓、人工肺、人工弁などについて、人工臓器関連基礎技術の先端的知識と技術を基盤として総合的に研究した。具体的には、①流体力学的アプローチによる人工臓器内血流改善技術、②人工心臓の解剖学的適合化技術、③人工肺内のガス交換性能解析技術について研究・解析を進めた。
- 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を行った。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。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、さらに実際の持続腹膜透析 (CAPD) 用の試作デバイスを作成し、慢性動物実験で評価した。
- ヒトから献血された輸血用血液のうち保存期限切れとなった血液からヘモグロビンを取り出し、それを直径約 200nm のナノカプセルに封入した人工赤血球・酸素運搬体について研究開発を行った。この人工赤血球・酸素運搬体の製品化を目指しているテルモ社との共同研究により、緊急心肺蘇生用の心肺補助装置に人工酸素運搬体を充填し、その有効性を動物実験で検討した。このナノカプセルは末梢血管の攣縮などにより赤血球が流れにくくなっている組織への酸素の運搬ができる可能性があり、心肺停止になった実験動物の蘇生と、蘇生後の酸素代謝や臓器傷害の程度などについて検討した結果、その有用性を示すことに成功した。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Akagawa E, Lee H, Tatsumi E, Homma A, Tsukiya T, Katagiri N, Kakuta Y, Nishinaka T, Mizuno T, Ota K, Kansaku R, Taenaka Y: Effects of mechanical valve orifice direction on the flow pattern in a ventricular assist device. *J Artif Organs* 10: 85-91, 2007
- 2) Lee H, Akagawa E, Homma A, Tsukiya T, Tatsumi E, Taenaka Y: Estimation of mechanical heart valve cavitation in a pneumatic ventricular assist device. *J Artif Organs* 10: 181-185, 2007
- 3) Lee H, Taenaka Y: Hydrodynamic characteristics of the Edwards MIRA bileaflet valve in a pneumatic ventricular assist device. *ASAIO J* 53: 397-402, 2007
- 4) Lee H, Homma A, Taenaka Y: Hydrodynamic characteristics of bileaflet mechanical heart valves in an artificial heart: Cavitation and closing velocity. *Artif Organs* 31: 532-537, 2007
- 5) Nishinaka T, Taenaka Y, Tatsumi E, Ohnishi H, Homma A, Shioya K, Mizuno T, Tsukiya T, Mushika S, Hashiguchi Y, Suzuki A, Kitamura S: Development of a compact portable driver for a pneumatic ventricular assist device. *J Artif Organs* 10: 236-239, 2007
- 6) Nishinaka T, Tatsumi E, Katagiri N, Ohnishi H, Mizuno T, Shioya K, Tsukiya T, Homma A, Kashiwabara S, Tanaka H, Sato M, Taenaka Y: Up to 151 days continuous animal perfusion with trivial heparin infusion by the application of a long-term durable antithrombogenic coating to a combination of a seal-less centrifugal pump and a diffusion membrane oxygenator. *J Artif Organs* 10: 240-244, 2007

【総説】

- 1) Sawa Y, Horiuchi T, Kishida A, Masuzawa T, Nishimura M, Tatsumi E, Tomizawa Y, Watanabe H. *Journal of Artificial Organs 2006: the year in review. J Artif Organs*,10: 53-59, 2007
- 2) Tatsumi E: Artificial lungs: current state and trend of clinical use and research and development. *J Artif Organs*, 10: 1-5, 2007
- 3) Tatsumi E, Nakatani T, Imachi K, Umezu M, Kyo SE, Sase K, Takatani S, Matsuda H: Domestic and foreign trends in prevalence of heart failure and the necessity of next-generation artificial hearts: a survey by the Working Group on Establishment of Assessment Guidelines for Next-Generation Artificial Heart System. *J Artif Organs*, 10:

187-194, 2007

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 巽英介, 中谷武嗣, 井街宏, 梅津光生, 許俊鋭, 佐瀬一洋, 高谷節雄, 松田暉
:国内外の心不全の動向と我が国における次世代型人工心臓の必要性について
:次世代型高機能人工心臓審査ガイドラインワーキンググループからの提言.
人工臓器, 36 : 6-12, 2007
- 2) 巽英介 : 人工肺の研究開発動向と臨床応用. 高分子, 56 : 749-753, 2007
- 3) 本間章彦, 巽英介 : 空気駆動による可搬性補助人工心臓駆動装置. フルードパ
ワーシステム, 38 : 26-30, 2007
- 4) 李桓成, 巽英介, 本間章彦, 築谷朋典, 妙中義之 : Mechanism for cavitation
of monoleaflet and bileaflet valves in an artificial heart. 人工臓器,
36 : 96-97, 2007

【著書】

- 1) 巽英介 : 解説循環系人工臓器の役割-休むことなく血液をめぐらせるために.
人工臓器イラストレイテッド, 日本人工臓器学会編, はる書房 : 8-9, 2007
- 2) 巽英介 : 04 人工肺-そのガス交換性能の秘密. 人工臓器イラストレイテッド,
日本人工臓器学科編, はる書房 : 22-25, 2007

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。間葉系幹細胞を用いた心血管再生療法に関しては、従来の骨髄のみならず、脂肪組織あるいは卵膜における間葉系幹細胞の存在とその治療有効性を明らかにしております。アドレノメデュリン、グレリンなどの内因性ペプチドを用いた組織再生保護療法に関しては、新たな生理作用の発見や新規治療法の開発から、難治性循環器・呼吸器疾患に関する臨床試験を行っております。また、臓器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、以下のテーマに関する研究を行っています。

- 1) 骨髄・脂肪組織・卵膜由来間葉系幹細胞移植による心血管再生療法に関する研究
- 2) アドレノメデュリンによる心筋保護、血管・リンパ管再生に関する研究
- 3) グレリンによる慢性閉塞性肺疾患におけるカヘキシア治療に関する研究
- 4) CNP(C型ナトリウム利尿ペプチド)による心筋保護に関する研究
- 5) 原発性肺高血圧症に対する新規治療法開発に関する研究
- 6) 慢性拒絶反応と抗HLA抗体の相関に関する研究
- 7) 心・腎移植後の慢性拒絶反応に関する研究

(2007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11本を発表した。
- 虚血性および拡張型心筋症の患者を対象に自己骨髄間葉系幹細胞移植による心血管再生療法の臨床応用を行い、安全性および有効性を確認した。
- ヒトおよびラットから卵膜由来間葉系幹細胞の樹立に成功した。これら細胞から分泌される各種サイトカインによる細胞保護効果を *in vitro* において証明し、更に下肢虚血モデルにおける検討から、その血管再生効果を見いだした。
- 心臓血管内科、生化学部との共同研究にて、1) 急性心筋梗塞症患者を

対象としたアドレノメデュリンによる心筋保護治療、2) 下肢動脈閉塞症患者を対象に末梢血単核球移植およびアドレノメデュリンの同時投与による血管再生治療の臨床試験を行った。

- グレリンの慢性閉塞性肺疾患 (COPD) による低栄養状態 (カヘキシア) に対する治療効果の検討を目的とし、多施設無作為二重盲検比較試験を開始した。
- アドレノメデュリンによる新たな作用として、リンパ管内皮細胞の増殖遊走促進を見いだした。更に、マウスリンパ浮腫モデルを用い、リンパ浮腫改善・リンパ管再生効果を証明した。
- 治療法のない急性心筋炎に対する新規治療法の開発を目指し、CNP やアドレノメデュリンによる心筋保護効果を証明した。
- 原発性肺高血圧症に対する新たな治療法開発を目指し、製薬企業との共同研究により新規プロスタサイクリンアゴニストの治療効果を動物モデルにおいて証明した。
- 心移植レシピエントの移植前後の HLA 抗体推移から抗体関連型拒絶反応の診断と抗体の脱・減感作の治療法を確立した。
- HLA 抗体と抗体に起因する慢性拒絶反応を解析する国際共同作業に参画しマイナー抗原および non-HLA 抗原に対する抗体が抗体関連型拒絶反応を惹起する主要因の一つである事を明らかにした。
- SLA 遺伝子不適合ミニブタを用い胸腺を摘出したレシピエントにドナー胸腺および心・腎移植を施行し、免疫寛容導入を可能にした。
- 腎移植においてレシピエント血清中に出現する DSA 抗体モニタリングによる抗体関連型拒絶反応の診断を確立するとともに、移植前および移植後の脱感作療法のプロトコールを確立した。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Itoh T, Obata H, Murakami S, Hamada K, Kangawa K, Kimura H, Nagaya N: Adrenomedullin ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 293: L446-L452, 2007.
- 2) Jo J, Nagaya N, Miyahara 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, 2007.
- 3) Obata H, Yanagawa B, Tanaka K, Ohnishi S, Kataoka M, Miyahara Y, Ishibashi-Ueda H, Kodama M, Aizawa Y, Kangawa K, Nagaya N: CNP infusion attenuates cardiac dysfunction and inflammation in myocarditis. *Biochem Biophys Res Commun*, 356: 60-66, 2007.
- 4) Ohnishi S, Yanagawa B, Tanaka K, Miyahara Y, Obata H, Kataoka M, Kodama M, Ishibashi-Ueda H, Kangawa K, Kitamura S, Nagaya N. Transplantation of mesenchymal stem cells attenuates myocardial injury and dysfunction in a rat model of acute myocarditis. *J Mol Cell Cardiol*, 42: 88-97, 2007.
- 5) Ohnishi S, Yasuda T, Kitamura S, Nagaya N: Effect of Hypoxia on Gene Expression of Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cells and Mononuclear Cells. *Stem Cells*, 25: 1166-1177, 2007.
- 6) Ohnishi S, Sumiyoshi H, Kitamura S, Nagaya N: Mesenchymal stem cells attenuate cardiac fibroblast proliferation and collagen synthesis through paracrine actions. *FEBS Lett*, 581: 3961-3966, 2007.
- 7) Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, Satomi K, Kurita T, Noda T, Nagaya N, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Inamoto N, Akahoshi M, Tomoike H: Sex hormone and gender difference--role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 18: 415-421, 2007.
- 8) Yanagawa B, Kataoka M, Ohnishi S, Kodama M, Tanaka K, Miyahara Y, Ishibashi-Ueda H, Aizawa Y, Kangawa K, Nagaya N: Infusion of adrenomedullin improves acute myocarditis via attenuation of myocardial inflammation and edema. *Cardiovasc Res*, 76: 110-118, 2007.

【総説】

- 1) Ohnishi S, Nagaya N: Prepare Cells to Repair the Heart: Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Heart Failure. *Am J Nephrol*, 27: 301-307, 2007.
- 2) Ohnishi S, Ohgushi H, Kitamura S, Nagaya N: Mesenchymal stem cells for the treatment of heart failure. *Int J Hematol*, 86: 17-21, 2007.
- 3) Yamahara K, Nagaya N: Mesenchymal stem cells for the treatment of heart disease. *Regen Med*, 2: 107-109, 2007.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 小野文明，京谷晋吾，中西宣文，永谷憲歳：各種の治療薬を用いた併用療法の最新の成果 1 当センターにおける肺高血圧症治療薬の併用療法に関する検討. *Therapeutic Research*, 28: 1997-1999, 2007.
- 2) 角田洋一，山口誓司，佐田正晴，永谷憲歳，阿部豊文，奥見雅由，今村亮一，市丸直嗣，吉岡俊昭，京昌弘，猪阪善隆，高原史郎，奥山明彦：腎移植後の抗体関連型拒絶反応に対する経静脈性免疫グロブリン投与および血漿交換併用療法の経験. *移植*, 42: 561-566, 2007.

【総説】

- 1) 大西俊介，寒川賢治，永谷憲歳：グレリンと心血管疾患. *血管*, 30: 77-80, 2007.

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、組織再生を誘導するスキャホールド開発、新たな細胞移植システムの開発、移植された幹細胞の *in vivo* トラッキング技術の開発など、生体成分・細胞・組織を含む医療機器開発とその臨床化を目指したトランスレーショナル研究に注力している。さらに、2007年度には新たな方向性として、低分子薬物あるいは高分子薬物に対する新たな創薬技術の開発にも着手し、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ている。

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) メタボリックシンドローム改善薬の開発
- 4) 遺伝導入キャリアーシステムの研究
- 5) OCTによる脳微小循環と神経活動の時空間カップリングの解析
- 6) 温度イメージング法による局所脳温度変化と脳循環の研究
- 7) 低侵襲血管内治療デバイスの開発に関する研究
- 8) ハイドロキシアパタイト単結晶複合体ナノ界面の細胞機能に関する研究
- 9) 生体内組織形成技術を用いた組織再生に関する研究
- 10) 小口径人工血管の生体血管との力学的適合性の確保に関する研究

(2007年の主な研究成果)

- 細胞表面マーカー密度を関知して、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。
- ドップラOCT法を用いて、軟膜微小血管における血流プロファイルの、神経活動に伴う変化を求めることに成功した。
- 赤外線カメラを用いた高感度の温度計測システムを構築し、神経活動と脳温度変化の関係を追求することに成功した。
- 磁気共鳴スペクトルの高速高精度解析手法、特にCSI法を用いた高速2次元温度マップ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

程の標準化を行い、標準作業手順書(SOP)を作成した。

- アミノ化酸化チタン経皮端子の製造と体外からの物理刺激による血管新生因子の産生を明らかにした。
- ナノアパタイト単結晶粒子を高分子シート状に単層コートする技術により、細胞培養用透明アパタイトシートを開発した。
- 自己拡張型カバードステントの開発に成功した。
- ナノテクテクノロジーを用いた分子設計によって血栓を防ぐ新技術を開発し
- PET 小口径人工血管のコンプライアンスとこれにナノハイドロキシアパタイトをコーティングした人工血管のコンプライアンスがあまり異なる事を確認した。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Fujii S, Okada M, Furuzono T: Hydroxyapatite nanoparticles as stimulus-responsive particulate emulsifiers and building block for porous materials. *J Colloid Interface Sci*, 315: 287-296, 2007.
- 2) Hayashida K, Kannda K, Yaku H, Ando J, Nakayama Y: Development of an in vivo Tissue-engineered, Autologous Heart Valve (the Biovalve): Preparation of a prototype model. *J ThoracCardiovascSurg*, 134:152-159, 2007.
- 3) Higuchi M, Yamayoshi A, Yamaguchi T, Iwase R, Yamaoka T, Kobori A, Murakami A: Selective photo-cross-linking of 2' -o- p soralen-conjugated oligonucleotide with RNAs Having point mutations. *Nucleosides,Nucleotides,and Nucleic Acids*, 26: 277-290, 2007
- 4) Jariyapongskul A, Rungiaroen T, Kasetsuwan N, Patumraj S, Seki J, Niimi H: Long-term effects of oral vitamin C supplementation on the endothelial dysfunction in the iris microvessels of diabetic rats. *Microvasc Res*, 74: 32-38, 2007.
- 5) Kimura T, Iwai S, Moritan T, Nam K, Matsuo S, Yoshizawa H, Okada M, Furuzono T, Fujisato T, Kishida A: Preparation of poly(vinyl alcohol)/DNA hydrogen bonds formed on ultra-high pressurization and controlled release of DNA from the hydrogels for gene delivery. *J Artif Organs*, 10: 104-108, 2007.
- 6) Li JY, Ueda H, Seiyama A, Seki J, Konaka K, Yanagida T, Sakoda S, Yanagihara T: Ischemic vasoconstriction and tissue energy metabolism during global cerebral ischemia in gerbils. *J Neurotrauma*, 24: 547-558, 2007.
- 7) Miskon A, Sasaki N, Yamaoka T, Uyama H, Kodama M: Radial Flow Type Bioreactor for Bioartificial Liver Assist System Using PTFE Non-Woven Fabric Coated with Poly-amino Acid Urethane Copolymer. *Macromol Symp*, 249: 151-158, 2007
- 8) Nakano A, Minamiyama M, Seki J: The three-dimensional structure of vascular smooth muscle cells: a confocal Laser microscopic study of rabbit mesenteric arteriole. *Asian Biomed*, 1: 77-86, 2007.
- 9) Nakayama Y, Masuda T: Development of a Polymeric Matrix Metalloproteinase Inhibitor as a Bioactive Stent Coating Material for Prevention of Restenosis. *J Biomed Mater Res B: Appl Biomater*, 80B: 260-267, 2007.
- 10) Nakayama Y, Zhou YM, Ishibashi-Ueda H: Development of in vivo Tissue-engineered,

- Autologous Tissue-covered Stents (BiocoveredStents). *J Artif Organs*, 10: 171-176, 2007.
- 11) Nakayama Y, Kakei C, Ishikawa A, Zhou YM, Nemoto Y, Uchida K: Synthesis and in vitro evaluation of novel star-shaped block copolymers (blocked star vectors) for efficient gene delivery. *Bioconjugate Chem*, 18: 2037-2044, 2007.
 - 12) Nakayama Y, Okahashi R, Iwai R, Uchida K: Heparin bioconjugate with a thermoresponsive cationic branched polymer: A novel aqueous antithrombogenic coating material. *Langmuir*, 23: 8206-8211, 2007.
 - 13) Okada M, Furuzono T: Calcination of rod-like hydroxyapatite nanocrystals with an anti-sintering agent surrounding the crystals. *J Nanoparticle Res*, 9: 807-815, 2007.
 - 14) Okada M, Furuzono T: Nano-sized ceramic particles of hydroxyapatite calcined with an anti-sintering agent. *J Nanosci Nanotechnol*, 7: 848-851, 2007.
 - 15) Sakai O, Kanda K, Ishibashi-Ueda H, Takamizawa K, Ametani A, Yaku H Nakayama Y: Development of the wing-attached rod for acceleration of “biotube” vascular grafts fabrication in vivo. *J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater* 83B: 240-247, 2007.
 - 16) Satoh S, Nakayama Y, Miura Y, Okamoto Y, Asano H, Ishibashi-Ueda H, Zhou YM, Hayashida K, Matsuhashi T, Seiji K, Sato A, Yamada T, Takahashi S, Ishibashi T: Development of Self-expandable Covered Stents. *J Biomed Mater Res B*, 83B: 345-353, 2007.
 - 17) Tanaka T, Hirose M, Kotobuki N, Ohgushi H, Furuzono T, Sato J: Nano-scaled hydroxyapatite/silk fibroin sheets support osteogenic differentiation of rat bone marrow mesenchymal cells. *Mater Sci Eng C*, 27: 817-823, 2007.
 - 18) Watanabe T, Kanda K, Ishibashi-Ueda H, Yaku H, Nakayama Y: Development of Biotube Vascular Grafts Incorporating Cuffs for Easy Implantation, *J Artif Organs*, 10:10-15,2007.
 - 19) Zhou YM, Ishikawa A, Okahashi R, Uchida K, Nemoto Y, Nakayama M, Nakayama Y: Deposition transfection technology using a DNA complex with a thermoresponsive cationic star polymer. *J Control Release*, 123: 239-246, 2007.

【総説】

- 1) Seki J: Optical coherence tomography: a novel technique for tissue microcirculation studies. *Asian Biomed*, 1: 129-138, 2007.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 山岡哲二, 再生医療への工学的アプローチ. 高分子「高分子科学最近の進歩」56: 625-630, 2007.
- 2) 山岡哲二, バイオプラ最前線「ポリ乳酸をベースにした再生医療用バイオマテリアル」. バイオプラジャーナル, 26: 20-25, 2007.
- 3) 山岡哲二, 馬原淳, 橘洋一: 細胞移植療法に向けての工学的アプローチ. 循環器病研究の進歩, 28: 59-65, 2007.
- 4) 古藺勉, 岡田正弘: ナノアパタイト複合技術（ソフトナノセラミック・プロセス）とその応用. マテリアルインテグレーション, 20: 113-119, 2007.
- 5) 古藺勉, 岡田正弘, 小粥康充: ナノアパタイト単結晶体コーティング. 機能材料, 27: 40-48, 2007.
- 6) 古藺勉, 植木光樹, 岡田正弘, 小粥康充, 益田美和: 細菌感染を工学的に考える: 抗感染性長期留置型カテーテル実現への挑戦. ICU と CCU, 31 別冊号: 3-5, 2007.
- 7) 古藺勉, 岡田正弘: 医療機器の素材としての有機-ナノ無機ハイブリッド材料. 高分子, 56: 129-132, 2007.
- 8) 岡田正弘, 益田美和, 古藺勉: カテーテル用材料の最新技術. 工業材料, 55: 32-35, 2007.

【著書】

- 1) 山岡哲二, 木村良晴, 藤里俊哉: 医療用バイオベースマテリアル, バイオベースマテリアルの新展開, シーエムシー出版: 187-197, 2007
- 2) 古藺勉, 小粥康充, 岡田正弘: 第1章 スキャホールド 3. コンポジット材料. 再生医療技術の最前線, 岡野光夫監修, 大和雅之監修, シーエムシー出版: 17-25, 2007.
- 3) 林田恭子, 神田圭一, 大家智憲, 根本泰, 植田初江, 小埜山輝昌, 田地川勉, 大場謙吉, 夜久均, 中山泰秀: ビジュアルでみる弁膜症治療 New Frontier、生体内組織形成術による心臓弁（バイオバルブ）の開発, CIRCULATION Up-to-Date, メディカ出版: 2-6, 2007.

放射線医学部

(研究活動の概要)

放射線医学部には、○放射性同位元素診断研究室、○心血管撮像研究室のふたつの研究室があり、放射性同位元素および核磁気共鳴を利用した画像診断法、およびコンピュータ画像処理技術の開発研究を行っている。生体の生理および生化学的な機能を、非侵襲的に評価できる診断法を開発し、脳梗塞や心筋梗塞などの血管障害における病態生理のより深い理解と、これに基づく新しい治療法の開発支援を目指している。極微量の放射性同位元素で標識した薬剤を利用する核医学検査では、非常に高い感度での診断が可能であり、生体における種々の受容体のイメージングなど、分子レベルでの機能画像の定量化も試みている。さらに複数の診断技術を駆使して、遺伝子治療をはじめとする再生医療と新規薬剤による新しい治療法を開発を、より効率的に行うような撮像システムの開発も試みている。

具体的内容：

- 1) 脳梗塞に有効かつ迅速な診断法の開発と新しい脳梗塞治療法開発への応用研究を行っている。脳梗塞の医療では的確な治療を迅速に実施することが本質的であり、このためには脳虚血の程度（グレーディング）、特に脳組織が可逆か否かを速やかに診断することが重要である。今までこの診断には、MRI を使ったパーフュージョンおよび拡散強調画像などが利用されているが、理想的には組織血流量および酸素代謝量の正確な計測を行うことが望ましい。当該研究部では、これらの情報を迅速に提供するための PET および MRI を利用した診断システムを構築している。今までに PET を使って測定することは可能であったが、1 時間以上を要した検査をおよそ 5 分間の検査のみで実施するための画像解析および処理システムを構築し、侵襲的な動静脈採血に基づく方法と一致することを確認した。カニクイザルにおける自家血血栓を用いて限りなく臨床に近い脳虚血モデルの構築にも成功し、脳虚血の急性期から慢性期に至るまでの病態と、治療法の有効性評価の系統的な調査を実施しており、今までよりも大きく飛躍した治療法開発環境が整えられている。
- 2) 被検者の体の動きをモニターしリアルタイムで補正する検査システムの開発を行っている。被検者を固定する必要のないやさしい検査の実現を目指し、検査中の体動をリアルタイムにモニターしてこれを自動的に補正する検査システムの開発に成功した。また、このシステムを利用したマルチモダリティ重ね合わせシステムを構築し、複数の診断機器から得られる画像を重ね合わせ表示し、診断能の向上に役立てた。
- 3) SPECT 画像の定量化を実現する画像処理技術の開発と SPECT を利用した脳虚血の正確なグレーディング診断法の開発と評価。SPECT は、従来

は光子の被験者体内での吸収とコンプトン散乱の影響を補正することが難しかったため、正確な定量画像はできないと考えられていた。当該研究部では吸収補正と散乱線補正を高い精度で補正する独自の方法を開発し、実際の臨床データおよび実験動物データに応用し、すでに生理機能画像の定量化に成功している。現在脳および心筋でその応用範囲を開拓する一方、汎用ソフトウェアパッケージ（QSPECT）の開発に成功した。

- 4) 虚血性疾患において血栓の形成は大きな要因であり、血栓症を未然に防ぐための血管の性状診断法の開発が望まれている。さまざまなプローブを利用したプラークの早期発見、診断手法の開発を行っている。
- 5) ラットやマウスなどの小動物における血流および代謝、さらに神経受容体機能を、動物を限りなく傷つけることなく観察するためのマイクロSPECT装置の開発を行っている。ピンホールカメラの原理で、拡大率を大きくしたSPECT装置においては、従来視野の周辺で解像度および画像が歪む問題が致命的であった。この問題を、プロジェクションデータの数学的な完全性を保証する撮像軌道を見だし、さらにこのような軌道データに対して立体的に画像再構成するプログラムを開発したところ、歪みの問題は完全に解決できることを見いだした。すでにマウスの骨スキャンなどで数百マイクロン程度の解像度で鮮明な画像が得られることを確認しており、現在は、心筋の組織血流量とカリウムイオンポテンシャルなどの生理機能を正確に観察するシステムの構築を目指して装置設計を行っている。遺伝子操作小動物における機能評価、特に虚血性疾患の病態生理評価に応用している。

（2007年の主な研究成果）

- 一般に、SPECT装置の空間分解能は対象物とカメラの距離に依存しており、空間分解能を向上させるために、対象物とカメラを近接する撮像法がしばしば用いられる。本研究部では、SPECT装置の空間分解能を著しく向上させるソフトウェア的なアプローチを開発し、近接撮像をしなくとも十分診断に耐えうる画質が得られることを示した。
- スタチンは急性期脳梗塞後の機能回復に効果があるという報告はされているが、慢性期脳梗塞においてスタチンの効果があるかは明らかにされていない。本研究では、慢性期脳梗塞モデルラットを使ってMRI装置によりスタチンの効果を定量的に評価し、脳機能回復においてスタチンが効果あることを示した。
- 本研究部が開発した、2軸収集法を用いたピンホール型SPECTカメラを用いることにより、ひずみのない画像が得られる。その一方で、本手法で得られるデータは、通常収集で得られるデータよりもサイズが大きく、画像再構成に要する時間もより多く必要とする。そこで、本研究では、クラスターコンピュータを用いて、画像再構成の並列処理を行う新

- しい手法を開発した。これにより、通常の 5.4 倍の計算速度を実現した。
- 本研究部で開発をした 0-15 PET-DARG 法は、5 分以内で、脳血流量および脳酸素量を定量できる検査を行うことができる。本方法を用いるためには、動脈血中の 0-15 酸素および 0-15 水の正確な放射能濃度を必要とする。このため、検査中、頻回に動脈血を採血し、0-15 酸素と 0-15 水の分離をしなければならない。そこで、本研究では、酸素の代謝モデルを利用した 0-15 代謝循環水の推定アルゴリズムを開発した。この手法により、高い精度で代謝循環水が推定でき、頻回採血を必要としない新しい検査プロトコル法を確立した。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Kimura Y, Naganawa M, Shidahara M, Ikoma Y, Watabe H: PET kinetic analysis -Pitfalls and a solution for the Logan plot. *Ann Nucl Med*, 21:1-8, 2007.
- 2) Kudomi N, Watabe H, Hayashi T, Iida H: Separation of input function for rapid measurement of quantitative CMRO2 and CBF in a single PET scan with a dual tracer administration method. *Phys Med Biol*, 52:1893-1908, 2007.
- 3) Shidahara M, Ikoma Y, Kershaw J, Kimura Y, Naganawa M, Watabe H: PET kinetic analysis: wavelet denoising of dynamic PET data with application to parametric imaging. *Ann Nucl Med*, 21:379-386, 2007.
- 4) Shimamura M, Sato N, Sata M, Kurinami H, Takeuchi D, Wakayama K, Hayashi T, Iida H, Morishita R: Delayed postischemic treatment with fluvastatin improved cognitive impairment after stroke in rats. *Stroke*, 38:3251-3258, 2007.
- 5) Sohlberg A, Watabe H, Shidahara M, Iida H: Body-contour versus circular orbit acquisition in cardiac SPECT: Assessment of defect detectability with channelized Hotelling observer. *Nucl Med Commun*, 28:937-942, 2007.
- 6) Zeniya T, Watabe H, Sohlberg A, Iida H: Accelerated 3D-OSEM image reconstruction using a Beowulf PC cluster for pinhole SPECT. *Ann Nucl Med*, 21:537-543, 2007.

【総説】

- 1) Innis RB, Cunningham VJ, Delforge J, Fujita M, Gjedde A, Gunn RN, Holden J, Houle S, Huang SC, Ichise M, Iida H, Ito H, Kimura Y, Koeppe RA, Knudsen GM, Knuuti J, Lammertsma AA, Laruelle M, Logan J, Maguire RP, Mintun MA, Morris ED, Parsey R, Price JC, Slifstein M, Sossi V, Suhara T, Votaw JR, Wong DF, Carson RE: Consensus nomenclature for in vivo imaging of reversibly binding radioligands. *J Cereb Blood Flow Metab*, 27:1533-1539, 2007.

【著書】

- 1) Maguire RP, Leenders KL: PET Pharmacokinetic Course Course Manual 2007. International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism Summer School, 2007.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 飯田秀博, 渡部浩司, 赤松哲哉, 中澤真弓, 松原圭亮, 竹内朝子, 岩田倫明, 林拓也, 横田千晶, 福島和人, 福本真司: SPECTを使った脳機能画像の定量化と標準化. 脳神経外科ジャーナル, 16:742-752, 2007.
- 2) 小野寺博和, 渡部浩司, 湊小太郎, 飯田秀博: 白血球除去カラムの流れ解析システム. MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY, 25: 277-283, 2007.
- 3) 佐藤博司, 稲垣正司, 林拓也, 飯田秀博: 目でみるページ・検査-diffusion MRI-. CARDIAC PRACTICE, 201-204, 2007.
- 4) 佐藤博司: NMR信号の起源－古典的な記述と量子論的な記述から－. 日本磁気共鳴医学会雑誌, 27:53-59, 2007.
- 5) 林拓也: ヒトの大脳皮質基底核連絡線維 Clinical Neuroscience, 25:28-33, 2007.
- 6) 渡部浩司: 癌診断におけるPET/SPECT技術 過去・現在・未来. 実験医学, 25: 2778-2783, 2007.
- 7) 渡部浩司, 寺本昇, 合瀬恭幸, 銭谷勉: 小動物イメージング最近の動向. 臨床放射線, 52:1108-1113, 2007.

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) 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
- 2) 生分解性ポリマーの自己組織化に基づくマイクロポ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
- 3) マイクロポ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

(2007年の主な研究成果)

- これまで、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新たに作製し、これが水中でナノ粒子を形成することを明らかとした。このナノ粒子は血管内皮細胞の内部に取込まれる。このナノ粒子の取込みに伴い、血管内皮細胞は一酸化窒素産生を亢進させることが明らかとなった。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Beppu K, Kaneko Y, Kadokawa J, Mori H, Nishikawa T: Synthesis of Sugar-polysiloxane hybrids having rigid main-chains and formation of their nano aggregates. Polym J, 39: 1065-1070, 2007.

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

(2007年の主な研究成果)

- 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まとめを行った。PET 単独では不明であった軟部組織における腫瘍の位置同定を行いえる

システムを開発した。MRI において新規コイルとシーケンスの開発により 0.3mm の分解能解剖画像が可能となり、食道部粘膜層と筋層の分離が可能となった。放射線医学部において開発された ^{11}C 標識 Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) 拮抗阻害薬を使用し、健常ラット、腫瘍モデルラットにおいて PET-MRI の重ね合わせが有効であることを示した。カメラと非検体の距離が 2m 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。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。また高磁場 MRI (3T) 中において使用可能な半導体検出器 (CdTe) の評価を行い、強磁場内でも γ 線の検出が十分に行えることを示した。

- GE 横河メディカルシステムと共同で開発した 8chPhased Array RF Coil を頸部プラークの評価に応用し、健常者において良好な血管壁の描出が可能となった。本結果を頭蓋内プラークに応用し、動脈解離や Branch Atheromathus Disease が疑われる患者への臨床応用研究を病院脳内科のグループと共同で開始した。さらにこの初期検討結果を用いて、FDG-PET 等も含めたマルチモダリティのプロジェクトの開始に貢献した。
- 同位体水 H_2^{17}O の濃度がプロトンの横緩和時間、ローテイングフレームにおける縦緩和時間に大きく影響を与えることに注目し、これを使用した脳灌流計測法の開発に着手した。ファントムを作成して、磁場強度 3T において緩和時間を定量化し、特に濃度が低い場合における問題点を洗い出した。

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 佐藤博司, 稲垣正司, 林 拓也, 飯田秀博. diffusion MRI, Cardiac Practice, 18: 201-204, 2007

【総説】

- 1) 佐藤博司: NMR 信号の起源-古典的な記述と量子論的な記述から. 日本磁気共鳴医学会雑誌, 27: 53-59, 2007.

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 3 つの研究課題を中心として研究活動を推進した。

- 1) 循環器病研究委託費 17 公-6「循環器系先進医療機器の評価体系構築に関する研究」：先進医療機器がそのライフステージ全体において適正に評価される仕組みを整備することで、研究開発の効率化と円滑な製品化・臨床応用の推進に資することを目的とした多角的研究（2005 年 4 月～2007 年 3 月）。
- 2) 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）。
- 3) 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ブ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）。

(2007 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) 「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。この試作モデルは小型のカートに集積化した PCPS システムを搭載したもので、コアサ

イズは 24×46×90cm、重量 31kg、車椅子方式の台車構造で小回りが容易で、また酸素ボンベおよび高性能バッテリーを搭載しており、酸素や電源の供給なしで 3 時間程度の駆動が可能である。この試作モデルを先ず院内使用として試用し、有用性の検討と改良点の抽出を行った。

- 3) 「埋込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。2006 年は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が、2007 年はさらに実際の持続腹膜透析 (CAPD) 用の試作デバイスを作成し、慢性動物実験で評価した。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Akagawa E, Lee H, Tatsumi E, Homma A, Tsukiya T, Katagiri N, Kakuta Y, Nishinaka T, Mizuno T, Ota K, Kansaku R, Taenaka Y: Effects of mechanical valve orifice direction on the flow pattern in a ventricular assist device. *J Artif Organs* 10: 85-91, 2007
- 2) Lee H, Akagawa E, Homma A, Tsukiya T, Tatsumi E, Taenaka Y: Estimation of mechanical heart valve cavitation in a pneumatic ventricular assist device. *J Artif Organs* 10: 181-185, 2007
- 3) Nishinaka T, Taenaka E, Tatsumi E, Ohnishi H, Homma A, Shioya K, Mizuno T, Tsukiya T, Mushika S, Hashiguchi Y, Suzuki A, Kitamura S: Development of a compact portable driver for a pneumatic ventricular assist device. *J Artif Organs* 10: 236-239, 2007
- 4) Nishinaka T, Tatsumi E, Katagiri N, Ohnishi H, Mizuno T, Shioya K, Tsukiya T, Homma A, Kashiwabara S, Tanaka H, Sato M, Taenaka Y: Up to 151 days continuous animal perfusion with trivial heparin infusion by the application of a long-term durable antithrombogenic coating to a combination of a seal-less centrifugal pump and a diffusion membrane oxygenator. *J Artif Organs* 10: 240-244, 2007

【総説】

- 1) Journal of Artificial Organs Editorial Committee, Sawa Y, Horiuchi T, Kishida A, Masuzawa T, Nishimura M, Tatsumi E, Tomizawa Y, Watanabe H. *Journal of Artificial Organs* 2006: the year in review. *J Artif Organs*, 10: 53-59, 2007
- 2) Tatsumi E: Artificial lungs: current state and trends of clinical use and research and development. *J Artif Organs*, 10: 1-5, 2007
- 3) Tatsumi E, Nakatani T, Imachi K, Umezu M, Kyo SE, Sase K, Takatani S, Matsuda H: Domestic and foreign trends in prevalence of heart failure and the necessity of next-generation artificial hearts: a survey by the Working Group on Establishment of Assessment Guidelines for Next-Generation Artificial Heart System. *J Artif Organs*, 10: 187-194, 2007

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 巽英介, 中谷武嗣, 井街宏, 梅津光生, 許俊鋭, 佐瀬一洋, 高谷節雄,

松田暉，次世代医療機器評価指標検討会／医療機器ガイドライン評価検討委員会合同検討会体内埋め込み型能動型機器審査ガイドライン策定ワーキンググループ：国内外の心不全の動向と我が国における次世代型人工心臓の必要性について：次世代型高機能人工心臓審査ガイドラインワーキンググループからの提言．人工臓器，36(1)：6-12，2007

- 2) 巽英介：人工肺の研究開発動向と臨床応用．高分子，56：749-753，2007
- 3) 本間章彦，巽英介：空気駆動による可搬性補助人工心臓駆動装置．フルードパワーシステム，38(4)：26-30，2007
- 4) 李桓成，巽英介，本間章彦，築谷朋典，妙中義之：人工心臓における単尖及び二尖弁の空洞化のメカニズム (Mechanism for cavitation of monoleaflet and bileaflet valves in an artificial heart)．人工臓器，36(1)：96-97，2007

【著書】

- 1) 巽英介：循環系人工臓器の役割-休むことなく血液をめぐらせるために．人工臓器イラストレイティッド，日本人工臓器学会編，はる書房：8-9，2007
- 2) 巽英介：人工肺-そのガス交換性能の秘密．人工臓器イラストレイティッド，日本人工臓器学会編，はる書房：22-25，2007

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 Diabetol	Acta diabetologica
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 Heart J	American Heart Journal
Am J Cardiol	The American journal of cardiology
Am J Epidemiol	American journal of epidemiology
Am J Hypertens	American journal of hypertension : journal of the American Society of Hypertension
Am J Pathol	American journal of pathology
Am J Nephrol	American journal of Nephrology
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 Physiol Renal Physiol	American journal of physiology. Renal 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
Anesthesiology	Anesthesiology

掲載雑誌略名一覧表

略名	雑誌名
Ann Hum Genet	Annals of human genetics
Ann Intern Med	Annals of Internal medicine
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
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 Biomed	Asian Biomedicine
Asian Cardiovasc Thorac Ann	Asian cardiovascular & thoracic annals
Asian J Androl	Asian journal of andrology
Atherosclerosis	Atherosclerosis
Auton Neurosci	Autonomic Neuroscience
B)	
BMC public health	BMC public health
Basic Res Cardiol	Basic research in cardiology
Biochem Biophys Res Commun	Biochemical and biophysical research communications
Biochem J	The Biochemical journal
Biochemistry	Biochemistry
Bioconjugate Chem	Bioconjugate chemistry
Biol	O Biologico
Biomaterials	Biomaterials

掲載雑誌略名一覧表

略名	雑誌名
Bioorg Med Chem	Bioorganic & medicinal chemistry
Biotechnol Bioeng	Biotechnology and bioengineering
Blood	Blood
Brain	Brain : a journal of neurology
Br J Anaesth	British journal of anaesthesia
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 Intervent Radiol	Cardiovascular and interventional radiology
Cardiovasc Res	Cardiovascular research
Cardiovasc Revasc Med	Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions
Catheter Cardiovasc Interv	Catheterization and cardiovascular interventions
Cell Biol Int	Cell biology international
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
Chronobiol int	Chronobiology international
Circ J	Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society
Circ Res	Circulation research
Circulation	Circulation
Clin Endocrinol (Oxf)	Clinical endocrinology

掲載雑誌略名一覧表

略名	雑誌名
Clin exp Hypertens	Clinical and experimental hypertension
Clin Exp Pharmacol Physiol	Clinical and experimental pharmacology & physiology
Clin Hemorheol Microcirc	Clinical hemorheology and microcirculation
Clin Nephrol	Clinical nephrology
Clin Sci (Lond)	Clinical science (London, England : 1979)
Clin.Nephrol	Clinical nephrology
Curr Opin Clin Nutr Metab Care	Current opinion in clinical nutrition and metabolic care
Curr Opin Hematol	Current opinion in hematology
D)	
Dev Biol	Developmental biology
Diabetes Res Clin Pract	Diabetes research and clinical practice
Diabetes	Diabetes
Diabetes Care	Diabetes Care
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
Epilepsy Res	Epilepsy research
Epilepsy Behav	Epilepsy & behavior : E&B

掲載雑誌略名一覧表

略名	雑誌名
Eur Heart J	European heart journal
Eur J Appl Physiol	European journal of applied physiology
Eur J Cardiothorac Surg	European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery
Eur J Epidemiol	European journal of epidemiology
Eur J Neurosci	The European journal of neuroscience
Eur J Pharmacol	European journal of pharmacology
Eur J Public Health	European journal of public health
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
Expert Rev Endocrinol Metab	Expert Review of Endocrinology Metabolism
F)	
Fetal Diagn Ther	Fetal diagnosis and therapy
G)	
Gen Comp Endocrinol	General and comparative endocrinology
Gen Thorac Cardiovasc Surg	General Thoracic and Cardiovascular Surgery
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)

掲載雑誌略名一覧表

略名	雑誌名
Herz	Herz
Horm Metab Res	Hormone and metabolic research
Hum Mutat	Human mutation
Hypertens Res	Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension
Hypertension	Hypertension
I)	
Int Congr Ser	International congress series
Interact cardiovasc thoracic surg	Interactive cardiovascular and thoracic surgery
Int Heart J	International heart journal
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 Clin Pharmacol ther	International journal of clinical pharmacology and therapeutics
Int J Epidemiol	International journal of epidemiology
Int J Gerontol	International journal of gerontology
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 Echocardiogr	Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography
J Anesth	Journal of anesthesia

掲載雑誌略名一覧表

略名	雑誌名
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 Mater Res B Appl Biomater	Journal of biomedical materials research. Part B, Applied Biomaterials
J Biomed Opt	Journal of biomedical optics
J Cardiac Fail	Journal of cardiac failure
J Cardiol	Journal of cardiology
J Cardiovasc Electrophysiol	Journal of cardiovascular electrophysiology
J Cardiovasc Pharmacol	Journal of cardiovascular pharmacology
J Cell Biol	The Journal of cell biology
J Cell Sci	Journal of cell science
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
J Clin Invest	The journal of clinical investigation
J Clin Pharm Ther	Journal of clinical pharmacy and therapeutics
J Colloid Interface Sci	Journal of colloid and interface science
J Control Release	Journal of controlled release
J Echocardiogr	Journal of echocardiography
J Electrocardiol	Journal of electrocardiology
J Endocrinol	The Journal of endocrinology
J Epidemiol	Journal of epidemiology
J Gastroenteral	Journal of gastroenterology
J Hum Hypertens	Journal of human hypertension

掲載雑誌略名一覧表

略名	雑誌名
J Hypertens	Journal of hypertension
J Immunol	Journal of Immunology
J Immunoassay Immunochem	Journal of immunoassay & immunochemistry
J Interv Card Electrophysiol	Journal of interventional cardiac electrophysiology
J Invasive Cardiol	Journal of invasive cardiology
J Lipid Res	Journal of lipid research
J Mater Sci	Journal of materials science
J Med Chem	Journal of medicinal chemistry
J Mol Cell Cardiol	Journal of molecular and cellular cardiology
J Nanoparticle Res	Journal of nanoparticle research
J Neurochem	Journal of neurochemistry
J Neurosci Methods	Journal of neuroscience methods
J Neurosurg	Journal of neurosurgery
J Neurotrauma	Journal of neurotrauma
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 EXR ther	The journal of pharmacology and experimental therapeutics
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 Poult Sci	Journal of Poultry Science
J Stroke Cerebrovasc dis	Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases
J Surg Res	The Journal of surgical research
J Thorac Cardiovasc Surg	The Journal of thoracic and cardiovascular surgery

掲載雑誌略名一覧表

略名	雑誌名
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
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)	
Langmuir	Langmuir
Life Sci	Life sciences
Lipids	Lipids
M)	
Macromol Biosci	Macromolecular bioscience
Macromol Symp	Macromolecular symposia
Magn Reson Med Sci	Magnetic resonance in medical sciences: MRMS
Mater sci eng c	Materials Science and Engineering: C
Mech Ageing Dev	Mechanisms of ageing and development
Metabolism	Metabolism: clinical and experimental
Methods	Methods
Method Int Med	Methods of information in medicine
Microvasc Res	Microvascular research

掲載雑誌略名一覧表

略名	雑誌名
Mol Biol Cell	Molecular biology of the cell
Mol Cell Biochem	Molecular and cellular biochemistry
Mol Cell Biol	Molecular and cellular biology
Mol Pharmacol	Molecular pharmacology
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
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
Nucleosides Nucleotides Nuclec Acids	Nucleosides, Nucleotides, and Nucleic Acids
Nutrition	Nutrition
O)	
Oncogene	Oncogene

掲載雑誌略名一覧表

略名	雑誌名
Opt Eng	Optical engineering
Osteoarthritis Cortilage	Osteoarthritis and cartilage
P)	
Pacing Clin Electrophysiol	Pacing and clinical electrophysiology : PACE
Pediatr Cardiol	Pediatric cardiology
Pediatr Res	Pediatric research
Peptides	Peptides
Pflugers Arch	Pfligers Archiv
Pharmacogenet Genomics	Pharmacogenetics and genomics
Pharmacogenomics J	The pharmacogenomics journal
Physiol Behav	Physiology & behavior
Phys Med Biol	Physics in medicine and biology
Polym J	Polymer journal
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
Psychiatry clin neuro sci	Psychiatry and clinical neurosciences
Psychoneuroendorinology	Psychoneuroendorinology
Public Health	Public health
R)	
Rad Phys Chem	Radiation Physics and Chemistry.
Radiat Med	Radiation medicine
Regen Med	Regenerative medicine
Regul Pept	Regulatory peptides
Reprod Biol Endocrinol	Reproductive biology and endocrinology : RB&E
Respir Physiol Neurobiol	Respiratory physiology & neurobiology

掲載雑誌略名一覧表

略名	雑誌名
Respirology	Respirology (Carlton, Vic.)
RNA	RNA (New York, N.Y.)
S)	
Seizure	Seizure : the journal of the British Epilepsy Association
Soc Neurosci	Social neuroscience
South Med J	Southern medical journal
SPIE	Proceedings of SPIE
Stem Cells	Stem Cells
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
Thromb Res	Thrombosis research
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
Z)	
Zool Sci	Zoological science

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リハビリシステム	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リハビリシステム	中山 泰秀 (生体工学部)	2004年11月10日	特願2004-326376
24 スtentリハビリシステム	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 リド ⁺ 血症の成因となる2種類の ⁺ タンパ クリ ⁺ セ ⁺ 遺伝子変異及びそれを利用した高トリグ 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 ⁺ リ ⁺ フ ⁺ ド ⁺ 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 ヒト有機カチオン輸送 ⁺ 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、並びに該輸送 ⁺ 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 スキャホ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リー	中山 泰秀 (生体工学部)	2005年4月28日	特願2005-131881

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
51 心筋血流量の定量法、血流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
52 人工心臓駆動装置	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