

目 次

病 院

心臓血管内科部門	
(不整脈)	1
(慢性心不全)	8
(心臓血管内科D)	15
(心臓リハビリテーション)	19
(CCU、緊急病棟、心内E血管)	22
(救急治療科)	25
(肺循環科)	27
心臓血管外科部門	
(心臓外科)	30
(血管外科、ICU)	33
脳血管部門	
(脳血管内科・脳血管リハビリテーション)	36
(脳神経内科、SCU)	44
(脳神経外科、NCU)	51
小児循環器・周産期部門	
(小児循環器科)	58
(小児心臓外科)	62
(周産期・婦人科)	65
生活習慣病部門	
(高血圧、腎臓科)	70
(糖尿病・代謝内科)	76
(予防健診部)	80
中央診療部門	
(放射線部)	87
(手術室、麻酔科)	90
(臨床工学)	91
(呼吸器・感染症制御部)	93
(臨床病理科)	95
(輸血管理室)	98
(臨床検査部)	102
(医療安全推進室)	104
(褥瘡対策室)	107
(栄養管理室)	109
移 植 部	110
薬 剤 部	113
看 護 部	114
臨床研究開発部	117

研究所

分子生物学部	126
生 化 学 部	129
循環分子生理部	136
分子薬理部	139
循環器形態部	143
分子病態部	145
病態ゲノム医学部	149
脈管生理部	151
心臓生理機能部	155
人工臓器部	159
循環動態制御部	164
生体工学部	168
画像診断医学部	174
再生医療部	177
実験動物管理室	182
研究情報基盤管理室	184
共通実験室	186
研究企画調整室	187

心臓血管内科部門

(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、QT 延長症候群、Brugada 症候群等の遺伝性致死性不整脈疾患、心室頻拍、心房細動等の難治性不整脈疾患において種々の研究報告を行ってきた。特にいくつかの遺伝性不整脈疾患では近年、その原因遺伝子が解明され、遺伝子特異的治療が行われるようになり、一方で本年 4 月から遺伝子診断の保険償還が認められたため、当グループにおいても各種疾患の遺伝子診断に力を入れている。本年は全国から解析依頼のあった QT 延長症候群、Brugada 症候群、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍の計 151 例に遺伝子診断を行い、これまでの症例と併せて世界でも有数の症例数を蓄積するに至っている。これに伴い、多くの国際共同研究に参画し、数々の業績をあげている。難治性不整脈に対しては、カテーテルアブレーションと、植込み型除細動器(ICD)、心室再同期機能付きの除細動器 (CRT-D) などのデバイス治療が中心となっており、その症例数を増やしている。1 昨年からはこれら植込みデバイス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。

(2008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 250 例に施行し、ペースメーカー、ICD、CRT-P、CT-D を 379 例に植込んだ。
- 国際共同研究において、発熱が QT 延長下で、再分極の貫壁性ばらつきを増強し、早期後脱分極と Torsade de Pointes を促進することを報告した(Circ Arrhythm Electrophysiol 1: 202-208)
- 国際共同研究において、SNTA1 が 12 番目の先天性 QT 延長症候群の原因遺伝子であり、その変異により Na 電流が増加して QT 延長が生じることを報告した (Circ Arrhythm Electrophysiol 1:193-201)
- 国際共同研究において SCN5A 遺伝子の E1784K 変異が LQT3、Brugada 症候群、SSS のオーバーラップを示す機序を解明した (J Clin Invest 118:2219-29)

2008 年 研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Aiba T, Yamagata K, Shimizu W, Taguchi A, Satomi K, Noda T, Okamura H, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Kurita T: Electrophysiologic Study-Guided Amiodarone for Sustained Ventricular Tachyarrhythmias Associated With Structural Heart Diseases. *Circ J*, 72: 88-93, 2008.
- 2) Aiba T, Barth A, Tomaselli GF: Deciphering Gene Expression Profiling in Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol*, 52(14): 1177, 2008.
- 3) Antz M, Berodt K, Bansch D, Ernst S, Chun K R J, Satomi K, Schmidt B, Boczor S, Ouyang F, Kuck K H: Catheter-ablation of ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease: influence of the endocardial substrate size on clinical outcome. *Clin Res Cardiol*, 97: 110-117, 2008.
- 4) Burashnikov A, Shimizu W, Antzelevitch C: Fever Accentuates Transmural Dispersion of Repolarization and Facilitates Development of Early Afterdepolarizations and Torsade de Pointes Under Long QT Conditions. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*, 1: 202-208, 2008.
- 5) Horigome H, Iwashita H, Yoshinaga M, Shimizu W: Magnetocardiographic Demonstration of Torsade de Pointes in a Fetus with Congenital Long QT Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 19: 334-335, 2008.
- 6) Kandori A, Ogata K, Miyashita T, Watanabe Y, Tanaka K, Murakami M, Oka Y, Takaki H, Hashimoto S, Yamada Y, Komamura K, Shimizu W, Kamakura S, Watanabe S, Yamaguchi I: Standard Template of Adult Magnetocardiogram. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 13: 391-400, 2008.
- 7) Liu JF, Goldenberg I, Moss AJ, Shimizu W, Wilde AA, Hofman N, McNitt S, Zareba W, Miyamoto Y, Robinson JL, Andrews ML: Phenotypic Variability in Caucasian and Japanese Patients with Matched LQT1 Mutations. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 13: 234-241, 2008.
- 8) Makita N, Behr E, Shimizu W, Horie M, Sunami A, Crotti L, Schulze-Bahr E, Fukuhara S, Mochizuki N, Makiyama T, Itoh H, Christiansen M, McKeown P, Miyamoto K, Kamakura S, Tsutsui H, Schwartz PJ, George Jr AL, Roden DM: The E1784K mutation in SCN5A is associated with mild clinical phenotype of type 3 long QT syndrome. *J Clin Invest*, 118: 2219-2229, 2008.
- 9) Miyazaki A, Ohuchi H, Kurosaki K, Kamakura S, Yagihara T, Yamada O: Efficacy and Safety of Sotalol for Refractory Tachyarrhythmias in Congenital Heart Disease. *Circ J*, 72: 1998-2003, 2008.
- 10) Nagaoka I, Shimizu W, Itoh H, Yamamoto S, Sakaguchi T, Oka Y, Tsuji K, Ashihara T, Ito M, Yoshida H, Ohno S, Makiyama T, Miyamoto Y, Noda T, Kamakura S, Akao M,

- Horie M: Mutation Site Dependent Variability of Cardiac Events in Japanese LQT2 Form of Congenital long-QT Syndrome. *Circ J*, 72: 694-699, 2008.
- 11) NAGAI T, SHIMIZU W, OGIMOTO A, HIGAKI J, OKAYAMA H: Ventricular Fibrillation Induced by a Narrow QRS Complex Tachycardia in a Patient with Brugada Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 20: 106-107, 2008.
 - 12) Nass RD, Aiba T, Tomaselli GF, Akar FG: Mechanisms of disease: ion channel remodeling in the failing ventricle. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 5: 196-207, 2008.
 - 13) Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Ohe T, Ohtsu H, Okumura K, Katoh T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Kodama I, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sugi K, Tabuchi T, Nakaya H, Nakayama T, Hirai M, Fukatani M, Mitamura H; J-RHYTHM Investigators: Optimal Treatment Strategy for Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J*, 732: 242-248, 2008.
 - 14) Sumitomo N, Shimizu W, Taniguchi K, Hiraoka M: Calcium channel blocker and adenosine triphosphate terminate bidirectional ventricular tachycardia in a patient with Andersen-Tawil syndrome. *Heart Rhythm*, 5: 498-499, 2008.
 - 15) Sakaguchi T, Shimizu W, Itoh H, Noda T, Miyamoto Y, Nagaoka I, Oka Y, Ashihara T, Ito M, Tsuji K, Ohno S, Makiyama T, Kamakura S, Horie M: Age- and genotype-specific triggers for life-threatening arrhythmia in the genotyped long-QT syndrom. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 19: 794-799, 2008.
 - 16) Shimizu W: Genetics of congenital long QT syndrome and Brugada syndrome. *Future Cardiol*, 4: 379-389, 2008.
 - 17) Shimizu W: Clinical Impact of Genetic Studies in Lethal Inherited Cardiac Arrhythmias. *Circ J*, 72: 1926-1936, 2008.
 - 18) Satomi K, Tilz R, Takatsuki S, Chun J, Schmidt B, Bansch D, Ants M, Zerm T, Metzner A, Kokturk B, Ernst S, Greten H, Kuck K H, Ouyang F: Inducibility of atrial tachyarrhythmias after circumferential pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation :clinical predictor and outcome during follow-up. *Europace*, 10: 949-954, 2008.
 - 19) Satomi K, Bansch D, Tilz R, Chun J, Ernst S, Antz M, Greten H, Kuck K H, Ouyang F: Left atrial and pulmonary vein macroreentrant tachycardia associated with double conduction gaps: A novel type of man-made tachycardia after circumferential pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*, 5: 43-51, 2008.
 - 20) Takigawa M, Noda T, Shimizu W, Miyamoto K, Okamura H, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Kurita T: Seasonal and circadian distributions of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 5: 1523-1527, 2008.
 - 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(4): 226-229, 2008.
- 22) TOMASELLI GF, AIBA T: LQTS: better with Age?. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 19(8): 800-801, 2008.
- 23) Wang D, Crotti L, Shimizu W, Pedrazzini M, Cantu F, De Filippo P, Kishiki K, Miyazaki A, Ikeda T, Schwartz PJ, George AL Jr: Malignant perinatal variant of long-QT syndrome caused by a profoundly dysfunctional cardiac sodium channel mutation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*, 1: 370-378, 2008.
- 24) Wu G, Ai T, Kim JJ, Mohapatra B, Xi Y, Li Z, Abbasi S, Purevjav E, Samani K, Acherman MJ, Qi M, Moss AJ, Shimizu W, Towbin JA, Cheng J, Vatta M: Alpha-1-Syntrophin Mutation and the Long QT Syndrome: A Disease of Sodium Channel Disruption. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*, 1: 193-201, 2008.
- 25) YAMAOKA Y, NODA T, NAKAGAWA H, NAGANUMA M, OTSUBO R, OKAMURA H, ISHIBASHI-UEDA H, KAMAKURA S: Asystole Caused by Vegetation and Abscess of Right Ventricle Attached to a Tip of Pacemaker Lead. *Pacing clin electrophysiol*, 31: 1083-1084, 2008.
- 26) Yokokawa M, Ohnishi S, Ishibashi-Ueda H, Obata H, Otani K, Miyahara Y, Tanaka K, Shimizu W, Nakazawa K, Kangawa K, Kamakura S, Kitamura S, Nagaya N: Transplantation of Mesenchymal Stem Cells Improves Atrioventricular Conduction in a Rat Model of Complete Atrioventricular Block. *Cell Transplant*, 17: 1145-1155, 2008.

【著書】

- 1) Ouyang F, Satomi K, Kuck K: Circumferential ablation with PV isolation guided by lasso catheter. *A practical Approach to Catheter Ablation of Atrial Fibrillation*: in Calkins H, Jais P, Steinberg JS(ed) Lippincott Williams&Wilkins Philadelphia: 2008.
- 2) Shimizu W, Antzelevitch C: Long QT syndrome. in Lang F (ed). *Molecular mechanisms of disease: an Encyclopedic reference*, Springer: 2008(in press).

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 鎌倉史郎: Brugada 症候群の心電図変化. *心電図*, 28: S-2-20-S-2-28, 2008.
- 2) 鎌倉史郎: 本邦の Brugada 症候群 4 7 0 例の臨床像と治療. *心電図*, 28: S-3-84-S-3-92, 2008.
- 3) 栗田隆志: Brugada 症候群に対する非薬物治療の効果と限界. *医学のあゆみ*, 227: 1063-1068, 2008.
- 4) 里見和浩, Feifan Ouyang, Roland Tiltz, 高月誠司, Dietmar Bansch, 鎌倉史郎, 友

- 池仁暢, Karl-Heinz Kuck: 単形性持続性心室頻拍を伴う器質的心疾患患者における心内膜および心外膜マッピングの特徴-虚血性および非虚血性心疾患との比較-. 心電図, 28: 158-166, 2008.
- 5) 清水渉, 相庭武司, 栗田隆志, 里見和浩, 横川美樹, 岡村英夫, 野田崇, 須山和弘, 相原直彦, 鎌倉史郎: Brugada 症候群における性差と加齢. 心電図, 28: 147-157, 2008.
- 6) 清水渉: 遺伝情報に基づいた先天性 Q T 延長症候群の管理と治療. 日本小児循環器学会誌, 24: 27-33, 2008.
- 7) 清水渉, 友池仁暢: 意識消失発作と高血圧を主訴に入院となった 48 歳、女性. ECG クイズ Q&A. 循環 plus, 8 : 13-14, 2008.
- 8) 須山和弘: 左室起源特発性心室頻拍アブレーション. Cardiac practice, 19: 197-202, 2008.
- 9) 野田崇, 清水渉: 後天性（二次性）Brugada 症候群の幾序と成因. 医学のあゆみ, 227:1035-1040, 2008.
- 10) 山形研一郎, 清水渉, 河田宏, 岡村英夫, 野田崇, 里見和浩, 須山和弘, 栗田隆志, 相原直彦, 鎌倉史郎: Brugada 症候群症例の予後調査. 心電図, 28: 2-5, 2008.
- 11) 山田優子, 須山和弘, 宮本康二, 北村聡子, 岡村英夫, 野田崇, 里見和浩, 清水渉, 栗田隆志, 相原直彦, 鎌倉史郎: "両室間伝導遅延により特徴的な二峰性 QRS 波形の心室頻拍を来した拡張相肥大型心筋症の 1 例". 臨床心臓電気生理, 31: 219-227, 2008.

【総説】

- 1) 相原直彦, 後藤葉一: 不整脈・ICD 患者に対する心臓リハビリテーション. 心臓リハビリテーション, 13: 36-38, 2008.
- 2) 岡村英夫, 栗田隆志: 心血管疾患診療のエクセレンス / ペースメーカー管理. 日本医師会雑誌 生涯教育シリーズ 74 , S197-S198, 2008.
- 3) 岡村英夫, 鎌倉史郎: アブレーション・ICD・CRT-D の選択. Cardiac Practice, 19:83-87, 2008.
- 4) 鎌倉史郎: めまい・失神（洞調律時の 1 2 誘導波形から）. Medicina, 45:608-612, 2008.
- 5) 鎌倉史郎: 危険な不整脈: 心室頻拍・心室細動. 月刊レジデント, 1: 84-93, 2008.
- 6) 鎌倉史郎: 心不全入院時の Q R S 時間 ≥ 120 msec は予後不良の予測因子. MMJ, 4: 984-985, 2008.
- 7) 鎌倉史郎, 野田崇: ペースメーカー、ICD, CRT を受けた患者の社会復帰・就学・就労に関するガイドライン. Circulation Journal, 72 Suppl.IV: 1133-1174, 2008.
- 8) 河田宏, 清水渉: 難治性心室性不整脈に対する塩酸ソタロールの使用経験. Progress in Medicine, 28 : 3041-3044, 2008.

- 9) 栗田隆志: 1次予防としての植込み型除細動機 (ICD) の有効性. *Circulation up-to-Date*, 3: 24-33, 2008.
- 10) 栗田隆志, 野田崇: 心不全におけるCRTの適応とその限界. *Cardiac Practice*, 19: 43-48, 2008.
- 11) 栗田隆志: 心電図波, 命名の謎について. *心電図*, 28: 565-566, 2008.
- 12) 栗田隆志: 日本人の低心機能症例に対してもICDは有効なのか. *循環器科*, 64: 157-164, 2008.
- 13) 里見和浩: 右室器質的心疾患のアブレーション・マッピングテクニック. *心臓*, 40: 671-677, 2008.
- 14) 里見和浩, 栗田隆志: 不整脈の電気生理学的診断と治療. *JIM*, 18: 739-743, 2008.
- 15) 清水渉, 友池仁暢: 水泳中の心肺停止状態から救命された14歳、男性. 心電図所見は? ECGクイズQ&A. *循環 plus* 8, 13-14, 2008.
- 16) 清水渉: Special Session V: Atrial Fibrillation: Where We Are, Where We Are Going. *AHA Highlights*, 114-119, 2008.
- 17) 清水渉: 遺伝子異常による心室頻拍/心室細動. *臨床と研究*, 85:893-897, 2008.
- 18) 清水渉, 鎌倉史郎: 致死性不整脈の遺伝情報に基づいた治療. *臨床薬理の進歩* 29: 133-142, 2008.
- 19) 清水渉: Brugada 症候群における遺伝子診断. *循環器科*, 63(6): 568-574, 2008.
- 20) 清水渉: Brugada 症候群の心電図学的診断-特徴的な波形の成立機序-. *Heart View*, 12: 1088-1093, 2008.
- 21) 清水渉: 心電学マイルストーン. 重要論文を解説する. *心電図*, 28: 598, 2008.
- 22) 清水渉: Brugada 症候群. *CLINICIAN*, 573: 1092-1099, 2008.
- 23) 清水渉: はじめに. *医学のあゆみ*, 227:1021, 2008.
- 24) 清水渉: イントロダクション. 不整脈の遺伝子診断. *HEART's Selection*. *心臓*, 40: 1053-1054, 2008.
- 25) 高木洋, 鎌倉史郎: 心磁図診断. *循環器病研究の進歩*, 24: 18-30, 2008.
- 26) 野田崇, 清水渉: 心室再同期療法. *ICU と CCU*, 32: 591-597, 2008.
- 27) 野田崇, 清水渉: 心室再同期療法. *ICU と CCU*, 32:591-597, 2008.

【著書】

- 1) 鎌倉史郎, 里見和弘: 心房細動治療 (薬物) ガイドライン. *Circulation Journal*, 72(Suppl IV): 1581-1639, 2008.
- 2) 栗田隆志: 不整脈. 三大疾病の教科書 がん、心臓病・脳卒中をストップ!, 国立がんセンター・国立循環器病センター編 三省堂: 91-93, 2008.

- 3) 清水渉: 不整脈薬物治療に関するガイドライン (2004). 『今日の治療指針』2008年版 付録「診療ガイドライン」, 山口徹, 北原光夫, 福井次矢編集, 医学書院: 1563-1569, 2008.
- 4) 清水渉: Q1. Brugada 症候群とは? 専門医のための薬物療法 Q & A 循環器, 小室一成, 北風政史編集, 中外医学社: 386-388, 2008.
- 5) 清水渉: Q2. 無症候性 Brugada 心電図症例の考え方は? 専門医のための薬物療法 Q & A 循環器, 小室一成, 北風政史編集, 中外医学社: 389-391, 2008.
- 6) 清水渉: Q3. 遺伝性不整脈疾患には、どのようなものがあるのか? 専門医のための薬物療法 Q & A 循環器, 小室一成, 北風政史編集, 中外医学社: 392-395, 2008.
- 7) 清水渉: 潜在性 QT 延長症候群. III. 不整脈. 循環器内科治療ガイドライン -最新の治療指針-, 田邊晃久編集, 総合医学社: 186-187, 2008.
- 8) 山田優子, 鎌倉史郎: WPW 症候群. 循環器内科治療ガイドライン, 田邊晃久編集, 総合医学社: 168-174, 2008.

心臓血管内科部門

(慢性心不全)

(研究活動の概要)

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いだすことを認めている。

これに加えて、心筋症・心不全におけるDNAチップ・SNPを用いた分子生物学的・遺伝子学的研究も開始しており、多くの国内外学会シンポジウムなどにおいて発表をしており、かかる活動を介してゲノム分野において世界的な立場を築きつつある。その成果で、昨年は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、プロトンポンプ阻害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（杉町部長）、バイオサイエンス部（森崎部長）、循環器形態部（望月部長）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。

(2008年の主な研究成果)

○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(**J. of Cardiac Failure 14(5):426-430,2008**)。また、移植部と共同で、重症心不全の新しい治療方法に関する研究にも着手しているところであり、その成果は**The Journal of Heart and Lung Transplantation**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** などの一流の英文誌に発表している。

さらに、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。

一方、佐賀県有田町で分子疫学研究を 2001 年より開始しており、その成果が期待されるところである (**Hypertension Res. 31:825-831, 2008**)

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

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Bahrudin U, Morisaki H, Morisaki T, Ninomiya H, Higaki K, Nanba E, Igawa O, Takashima S, Mizuta E, Miake J, Yamamoto Y, Shirayoshi Y, Kitakaze M, Carrire L, Hisatome I: Ubiquitin-Proteasome System Impairment Casused by a Missense Cardiac Myosin-binding Protein C Mutation and Associated with Cardiac Dysfunction in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Mol Biol* 384: 896-907, 2008.
- 2) Fu H Y, Minamino T, Tsukamoto O, Sawada T, Asai M, Kato H, Asano Y, Fujita M, Takashima S, Hori M, Kitakaze M: Overexpression of resident chaperone attenuates cardiomyocyte death induced by proteasome inhibition. *Cardiovasc Res* 79: 600-610, 2008.
- 3) FUJITA M, ASAKURA M, SANADA S, FUNAYA H, TSUKAMOTO O, KOMAMURA K, ASANUMA H, TAKETANI S, ISOMURA T, NAKAMARU K, FURUKAWA H, SAWA Y, HORI M, KITAKAZE M: Activation of ecto-5'-nucleotidase in the blood and hearts of patients with chronic heart failure. *J Caridiac Fail*, 14(5): 426-430, 2008.
- 4) Harada K, Ogai A, Takahashi T, Kitakaze M, Matsubara H, Oh H: Crossveinless-2 Controls Bone Morphogenetic Protein Signaling during Early Cardiomyocyte Differentiation in P19 Cells. *J Biol Chem* 283(39): 26705-26713, 2008.
- 5) Iida O, Nanto S, Uematsu M, Morozumi T, Kitakaze M, Nagata S: Cilostazol reduces restenosis after endovascular therapy in patients with femoro-popliteal lesions. *J Vasc Surg* 48: 144-149, 2008.
- 6) Ishikura F, Miki A, Iwata A, Toshida T, Shakudo M, Asanuma T, Kitakaze M, Shinozaki Y, Mori H, Beppu S: Effect of systemic blood pressure on microcollateral circulation evaluated by real-time contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiography* 21(6): 765-769, 2008.
- 7) Kato H, Takashima S, Asano Y, Shintani Y, Yamazaki S, Seguchi O, Yamamoto H, Nakano A, Higo S, Ogai A, Minamino T, Kitakaze M, Hori M: Identification of p32 as a novel ATM substrate in heart. *Biochem Biophys Res Commun*, 366(4): 885-891, 2008.
- 8) Kato T S, Izawa H, Komamura K, Noda A, Asano H, Nagata K, Hashimoto S, Oda N, Kamiya C, Kanzaki H, Hashimura K, Ishibashi-Ueda H, Murohara

- T, Kitakaze M, Yokota M: Heterogeneity of regional systolic function detected by tissue Doppler imaging is linked to impaired global left ventricular relaxation in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*, 94: 1302-1306, 2008.
- 9) Li F, Zhao H, Takashima S, Asano Y, Shintani Y, Hori M, Kitakaze M: Higher mortality in heterozygous neuropilin-1 mice after cardiac pressure overload. *Biochem Biophys Res Commun* 370(2): 317-321, 2008.
 - 10) Liao Y, Zhao H, Ogai A, Kato H, Asakura M, Kim J, Asanuma H, Minamino T, Takashima S, Kitakaze M: Atorvastatin Slows the Progression of Cardiac Remodeling in Mice with Pressure Overload and Inhibits Epidermal Growth Factor receptor Activation. *Hypertens Res*, 31: 335-344, 2008.
 - 11) Mano A, Nakatani T, Oda N, Kato T, Niwaya K, Tagusari O, Nakajima H, Funatsu T, Hashimoto S, Komamura K, Hanatani A, Ueda H, Kitakaze M, Kobayashi J, Yagihara T, Kitamura S: Which Factors Predict the Recovery of Natural Heart Function After Insertion of a Left Ventricular Assist System? *J Heart Lung Transplant* 27(8): 869-874, 2008.
 - 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(4): 386-93, 2008.
 - 13) OHARA T, KIM J, ASAKURA M, ASANUMA H, NAKATANI S, HASHIMURA K, KANZAKI H, FUNAHASHI T, TOMOIKE H, KITAKAZE M: Plasma Adiponectin Is Associated with Plasma Brain Natriuretic Peptide and Cardiac Function in Healthy Subjects. *Hypertens Res*, 31: 825-831, 2008.
 - 14) Yamamoto H, Takashima S, Shintani Y, Yamazaki S, Seguchi O, Nakano A, Higo S, Kato H, Liao Y, Asano Y, Minamino T, Matsumura Y, Takeda H, Kitakaze M: Identification of a novel substrate for TNF α induced kinase NIAK2. *Biochem Biophys Res Commun*, 365(3): 541-547, 2008.
 - 15) Yamano T, Nakatani S, Kanzaki H, Toh N, Amaki M, Tanaka J, Abe H, Hasegawa T, Sawada T, Matsubara H, Kitakaze M: Exercise-induced changes of functional mitral regurgitation in asymptomatic or mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 102(4): 481-485, 2008.

- 16) Zhao H, Liao Y, Minamino T, Asano Y, Asakura M, Kim J, Asanuma H, Takashima S, Hori M, Kitakaze M: Inhibition of cardiac remodeling by pravastatin is associated with amelioration of endoplasmic reticulum stress. Hypertens Res 31(10): 1977-1987, 2008.

【総説】

- 1) Kitakaze M: Clinical benefits of inhibition of cholesterol absorption for Japanese patients with dyslipidemia. Asia-Pacific Cardiology 1(1): 11-13, 2008.

【著書】

なし

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 大原貴裕，上石哲生，中谷 敏，神崎秀明，金 智隆，橋村一彦，山田香織，塩谷慎治，横井良明，北風政史：大動脈右冠洞の血栓形成により急性心筋梗塞を発症した若年女性の一症例 心臓 40, 724-727, 2008.

【総説】

- 1) 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～. ARKRAY Information for Diabetes educator, 12:2-6, 2008.
- 2) 朝倉正紀、北風政史：虚血性心疾患. 内科, 101(1): 53-57, 2008.
- 3) 朝倉正紀、北風政史：hANP の急性期投与で心筋梗塞サイズ縮小効果が得られるか-J-WIND 試験の結果より. 医学のあゆみ, 224(6): 483-485, 2008.
- 4) 朝倉正紀、北風政史：心房性ナトリウム利尿ペプチドに心筋梗塞の長期予後改善効果. The Mainichi Medical Journal, 4(4): 298-299, 2008.
- 5) 朝倉正紀、北風政史：MetS と心イベント. Angiotensin Research 5(3): 182-186, 2008.
- 6) 朝倉正紀、北風政史：トランスレーショナルリサーチからみた pre-

hypertension の病態. 血圧, 15: 688-691, 2008.

- 7) 朝倉正紀、北風政史: 虚血・再灌流障害の新たな側面—J-WIND. 呼吸と循環, 56(7): 721-725, 2008.
- 8) 朝倉正紀、北風政史: 心不全(収縮不全)の診察所見とその病態生理. Current Therapy, 26(11): 926-929, 2008.
- 9) 朝倉正紀、北風政史: 心腎連関. Hypertens-Scope, 7(2): 12, 2008.
- 10) 朝倉正紀、北風政史: J-WIND 試験. 循環器科, 64(5): 424-429, 2008.
- 11) 朝倉正紀: 心外膜疾患. 日本医学会雑誌: 生涯教育シリーズ 74: S158-S159, 2008.
- 12) 朝倉正紀、北風政史: J-WIND 試験. 日本臨床 66(増 8): 352-356, 2008.
- 13) 朝倉正紀、金智隆、浅沼博司、北風政史: hANP およびニコランジルの広範囲急性心筋梗塞患者における効果—J-WIND 研究のサブ解析—. Therapeutic Research, 29(3): 352-353, 2008.
- 14) 浅沼博司、朝倉正紀、北風政史: 心腎連関を考慮した新しい心不全治療の可能性—血中リン濃度低下による心不全改善効果の検討. 循環器専門医, 16: 265-272, 2008.
- 15) 大原貴裕, 中谷敏: 疣贅(疣腫)・細菌性動脈瘤(膿瘍): 心エコー, 9: 1138-1145, 2008.
- 16) 神崎秀明: 今、私が考える CRT(心臓再同期療法)適応基準. 日本心臓病学会誌, 3: 139-143, 2009.
- 17) 北風政史: Late-Breaking Clinical Trials III. AHA Highlights 2007, 54-58, 2008.
- 18) 北風政史: 心血管疾患における CKD の意義. 血圧, 15(6): 40-544, 2008.
- 19) 北風政史: 心筋疾患. 日本医学会雑誌: 生涯教育シリーズ 74 :S149-S150, 2008.
- 20) 野乃木 宏、後藤葉一、鎌倉史郎、北風政史、中西宣文: 心疾患克服への将来戦略—内科—. 医療, 62(3): 135-140, 2008.

- 21) 山本博之、南野哲男、浅井光俊、塚本蔵、明石雅史、北風政史：ER ストレスと心血管病．呼吸と循環，56(9)：925-930，2008．

【著書】

- 1) 朝倉正紀、北風政史： α β 遮断薬と利尿薬．糖尿病治療のエビデンス．田嶋尚子、及川真一編、春日雅人、岡芳知責任編，文光堂：129-133，2008．
- 2) 朝倉正紀、北風政史：hANP．心血管薬物治療マニュアル．山口徹、荻尾七臣、筒井裕之編，中山書店：272-275，2008．
- 3) 河口友美、大森 丘、早川 徹、畑 能久、梶本佳孝、北風政史、森松文毅：鶏コラーゲン加水分解物（C-COP）を配合した乳酸菌飲料による軽症高血圧者および正常高値血圧者に対する高圧作用と安全性の検討．薬理と治療，36：561-575，2008．
- 4) 神崎秀明：拡張型心筋症 治療，両心室ペーシングによる治療．新しい診断と治療の ABC 58 心筋症 最新医学別冊．松崎益徳編，最新医学社：2008．
- 5) 北風政史：はじめに．心不全診療 skill Up マニュアル．北風政史編，羊土社：18-29，2008．

心臓血管内科部門

(冠・血管)

(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(心臓磁気共鳴法 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) タコツボ心筋症の診断および病態に関する研究
- 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) 外来型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) 画像診断(MRI/RI/CT)を用いた心疾患の診断および病態評価に関する研究

(2008年の主な研究成果)

- 急性心筋梗塞後の心臓リハビリテーションに関する全国実態調査で明らかになったわが国における外来心臓リハビリテーションの普及の遅れに関して、学会・出版物・市民公開講座において積極的に広報し、普及推進に努めた。
- 不整脈・ICD 植え込み患者に対する心臓リハビリテーションが安全に実施可能でしかも有用であることを明らかにした。
- 心臓リハビリテーションに参加した高齢急性心筋梗塞患者が退院後不継続になる要因を明らかにし、今後の方策が必要であることを示した。
- タコツボ心筋症の診断において MRI での T2 強調画像での輝度上昇が特徴的であること、および病態に関して左室中部収縮異常を呈する例では経過中に左室圧較差を生じることがあることを明らかにした。
- 日本人の急性心筋梗塞発症にかかわる遺伝子異常に関する研究を引き続き継続し、成果を報告した。

(2008年の知的財産申請・取得状況)

なし

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) HIURA Y, FUKUSHIMA Y, KOKUBO Y, OKAMURA T, GOTO Y, NONOGI H, TAKAHASHI R, IWAI N: Effects of the Y Chromosome on Cardiovascular Risk Factors in Japanese Men. *Hypertens Res*, 31: 1687-1694, 2008.
- 2) Hiura Y, Fukushima Y, Yuno M, Sawamura H, Kokubo Y, Okamura T, Tomoike H, Goto Y, Nonogi H, Takahashi R, Iwai N: Validation of the Association of Genetic Variants on Chromosome 9p21 and 1q41 With Myocardial Infarction in a Japanese Population. *Circ J*, 72: 1213-1217, 2008.
- 3) Otsuka Y, Noguchi T, Goto Y, Nonogi H, Yamada N: Hyperintensity on T2-weighted magnetic resonance imaging in Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*, 130: 113-116, 2008.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 相原直彦, 後藤葉一: 不整脈・ICD 患者に対する心臓リハビリテーション. *心臓リハビリテーション(JJCR)*, 13: 36-38, 2008.
- 2) 安達裕一, 小西治美, 丸次敦子, 楠木沙織, 小林加代子, 平尾仁衣奈, 福井教之, 後藤葉一: 急性心筋梗塞症回復期心臓リハビリテーションに参加した高齢患者の退院後継続の規定因子. *心臓リハビリテーション(JJCR)*, 13: 365-368, 2008.
- 3) 楠木沙織, 丸次敦子, 小林加代子, 平尾仁衣奈, 小西治美, 福井教之, 安達裕一, 後藤葉一: 退院後に心臓リハビリテーションに不参加となる急性心筋梗塞症患者における主観的妨げ要因の検討. *冠疾患学会誌*, 14: 206-210, 2008.
- 4) 谷本貴志, 後藤葉一, 上石哲生, 片岡有, 岩永善高, 野口輝夫, 森井功, 安田聡, 川村淳, 宮崎俊一, 野々木宏: 亜急性期に左室内圧較差を生じた一過性左室中部収縮異常（たこつぼ心筋障害亜型）の再発例. *心臓*, 40: 143-148, 2008.

【総説】

- 1) 伊吹宗晃, 後藤葉一: 長期予後改善と QOL 向上をめざす心不全治療法としての運動療法. *Heart View*, 12: 554-559, 2008.
- 2) 後藤葉一: わが国の心臓リハビリテーションの現状. *JOURNAL OF CLINICAL REHABILITATION*, 17: 942-950, 2008.

- 3) 後藤葉一：心ポンプ機能のコントローラー古典的循環生理学を見直す. Heart View, 12: 175-181, 2008.
- 4) 後藤葉一：透析患者のリハビリテーション：心臓リハビリテーションの立場から. 日本透析医学会誌, 41: 46-49, 2008.
- 5) 後藤葉一：わが国における急性心筋梗塞症の診療に関する実態調査 PCI と心臓リハビリテーションの普及実態. 日本冠疾患学会誌, 14: 1-6, 2008.
- 6) 後藤葉一, 齋藤宗靖, 岩坂壽二, 代田浩之, 上月正博, 上嶋健治, 牧田茂, 安達仁, 横井宏佳, 大宮一人, 三河内弘, 横山広行：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. 心臓リハビリテーション (JJCR), 13: 49-52, 2008.
- 7) 後藤葉一：企画にあたって-新しい心血管治療法としての心臓リハビリテーション-. Heart View, 62: 482-483, 2008.
- 8) 後藤葉一：心臓リハビリテーションの効果. 日本医事新報, 4376: 105-105, 2008.
- 9) 後藤葉一：循環器 急性心不全. 内科, 101: 1244-1247, 2008.
- 10) 後藤葉一：心不全治療法としての心臓リハビリテーション. 心臓リハビリテーション (JJCR), 13: 273-277, 2008.
- 11) 後藤葉一：心臓 大血管リハビリテーション. 日本医師会雑誌 生涯教育シリーズ 74: S192-S194, 2008.
- 12) 後藤葉一：心不全の薬物療法 Q&A⑬ 慢性心不全の予後を改善するために薬物療法とあわせて運動療法が有効と聞きます. どのような身体的効果があるのでしょうか?. 薬局, 58: 97-103, 2008.
- 13) 後藤葉一：心臓リハビリテーション. 循環器科, 64: 358-365, 2008.
- 14) 小林加代子, 小西治美, 丸次敦子, 楠木沙織, 平尾仁衣奈, 安達裕一, 福井教之, 後藤葉一：サクセスフル心リハとは リスク評価による個別アウトカムの達成. 心臓リハビリテーション (JJCR), 13: 245-248, 2008.
- 15) 中西道郎, 後藤葉一：糖尿病性心筋症の概念・特徴・診断・治療. 日本臨床, 66(増9): 410-415, 2008.

- 16) 野口輝夫, 後藤葉一: 慢性心不全. 内科, 101: 1248-1252, 2008.
- 17) 野口輝夫, 後藤葉一: 検査に伴うリスク管理. 呼吸と循環, 56: 119-128, 2008.
- 18) 野々木宏, 後藤葉一, 鎌倉史郎, 北風政史, 中西宣文: 心疾患克服への将来戦略-内科-. 医療, 62: 135-140, 2008.

【著書】

- 1) 後藤葉一: 冠動脈疾患の運動処方 心筋梗塞後のリハビリテーション. 循環器疾患最新の治療 2008-2009, 堀正二, 永井良三編集, 南江堂: 124-129, 2008.
- 2) 後藤葉一: 慢性心不全. 呼吸・循環障害のリハビリテーション, 江藤文夫, 上月正博, 植木純, 牧田茂編集, 医歯薬出版株式会社: 278-286, 2008.
- 3) 野口輝夫: 圧迫止血法と器具を使った止血法. 心臓カテーテル検査の基本, 宮崎俊一編著, 中山書店: 98-104, 2008.

心臓血管内科部門

(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・心不全・心臓手術後・心臓移植術後・末梢動脈疾患患者を対象として、心臓リハビリテーションの有効性の検証、参加率および退院後継続率の向上、心不全に対する運動療法の有効性の検証と機序の解明、補助人工心臓(LVAS)装着中の重症心不全に対する心臓リハビリテーションの実施、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・研修活動も活発に展開しています。

具体的な研究テーマ

- 1) 各種心疾患に対する心臓リハビリテーションの有効性に関する研究
- 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

(2008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結果に基づき、わが国における外来心臓リハビリテーションの実態と普及促進方策を明らかにした。
- 心臓リハビリテーションの退院後継続率の実態とその阻害因子を明らかにした。
- 不整脈患者や植え込み型除細動器(ICD)装着患者に対する心臓リハビリテーションの効果と安全性を検討し、報告した。
- 再灌流療法時代における心臓リハビリテーションのアウトカムを若年低リスク症例と高齢高リスク症例とに分けて検討し、症例により達成すべきアウトカムが一樣ではないことを報告した。

(2008年の知的財産申請・取得状況)

なし

研究業績（欧文）

【原著】

なし

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 相原直彦，後藤葉一：不整脈・ICD 患者に対する心臓リハビリテーション．心臓リハビリテーション(JJCR)，13： 36-38， 2008.
- 2) 安達裕一，小西治美，丸次敦子，楠木沙織，小林加代子，平尾仁衣奈，福井教之，後藤葉一：急性心筋梗塞症回復期心臓リハビリテーションに参加した高齢患者の退院後継続の規定因子．心臓リハビリテーション(JJCR)，13： 365-368， 2008.
- 3) 楠木沙織，丸次敦子，小林加代子，平尾仁衣奈，小西治美，福井教之，安達裕一，後藤葉一：退院後に心臓リハビリテーションに不参加となる急性心筋梗塞症患者における主観的妨げ要因の検討．冠疾患学会誌，14： 206-210， 2008.

【総説】

- 1) 伊吹宗晃，後藤葉一：長期予後改善と QOL 向上をめざす心不全治療法としての運動療法．Heart View，12： 78-83， 2008.
- 2) 後藤葉一：透析患者のリハビリテーション：心臓リハビリテーションの立場から．日本透析医学会誌，41： 46-49， 2008.
- 3) 後藤葉一：わが国における急性心筋梗塞症の診療に関する実態調査 PCI と心臓リハビリテーションの普及実態．日本冠疾患学会誌，14： 1-6， 2008.
- 4) 後藤葉一，齋藤宗靖，岩坂壽二，代田浩之，上月正博，上嶋健治，牧田茂，安達仁，横井宏佳，大宮一人，三河内弘，横山広行：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．心臓リハビリテーション(JJCR)，13： 49-52， 2008.
- 5) 後藤葉一：企画にあたって-新しい心血管治療法としての心臓リハビリテーション-．Heart View，62： 6-7， 2008.
- 6) 後藤葉一：心臓リハビリテーションの効果．日本医事新報，4378： 105-105， 2008.
- 7) 後藤葉一：心不全治療法としての心臓リハビリテーション．心臓リハビリテ

ション(JJCR), 13: 273-277, 2008.

- 8) 後藤葉一: 注意すべき心血管疾患. 心臓・大血管リハビリテーション. 日本医師会雑誌「心血管疾患診療のエクセレンス」, 137 特別号: S192-S194, 2008.
- 9) 後藤葉一: わが国の心臓リハビリテーションの現状. JOURNAL OF CLINICAL REHABILITATION, 17: 942-950, 2008.
- 10) 後藤葉一: 心不全の薬物療法 Q&A⑬ 慢性心不全の予後を改善するために薬物療法とあわせて運動療法が有効と聞きます. どのような身体的効果があるのでしょうか? 薬局 別冊, 58: 97-103, 2008.
- 11) 後藤葉一: ST 上昇型急性心筋梗塞治療のスタンダード・心臓リハビリテーション. 循環器科, 64: 358-365, 2008.
- 12) 小林加代子, 小西治美, 丸次敦子, 楠木沙織, 平尾仁衣奈, 安達裕一, 福井教之, 後藤葉一: サクセスフル心リハとは リスク評価による個別アウトカムの達成. 心臓リハビリテーション(JJCR), 13: 245-248, 2008.

【著書】

- 1) 安達裕一: 心臓の動きを読み取ろうー理学療法士として知っておくべき心電図の基礎知識ー. 考える理学療法 [内部障害編] 評価から治療手技の選択, 丸山仁司, 竹井仁, 黒澤和生, 石黒友康, 高橋哲也, 文光堂: 273-284, 2008.
- 2) 後藤葉一: 冠動脈疾患の運動処方 心筋梗塞後のリハビリテーション. 循環器疾患最新の治療 2008-2009, 堀正二, 永井良三編集, 南江堂: 124-129, 2008.
- 3) 後藤葉一: 慢性心不全. 呼吸・循環障害のリハビリテーション, 江藤文夫, 上月正博, 植木純, 牧田茂編集, 医歯薬出版株式会社: 278-286, 2008.

心臓血管内科部門

(CCU・緊急病棟・心内E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

(2008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、梗塞評価におけるMRIの有用性の検討、梗塞発症に関わる遺伝子多型の解析を行った。
- 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2007年に発表し、その結果を踏まえ、胸骨圧迫のみとAEDの組合せによる簡易型CPRトレーニング方法を開発し、その有用性を国際誌で発信した。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Abe M, Yoshida A, Otsuka Y: Intractable Prinzmetal's angina three months after implantation of sirolimus-eluting stent. *J Invasive Cardiol*, 20(11): E306-E309, 2008.
- 2) Hiura Y, Fukushima Y, Kokubo Y, Okamura T, Goto Y, Nonogi H, Takahashi R, Iwai N: Effects of the Y Chromosome on Cardiovascular Risk Factors in Japanese Men. *Hypertens Res*, 31:1687-1694, 2008.
- 3) Kawamura M, Nakajima H, Kobayashi J, Funatsu T, Otsuka Y, Yagihara T, Kitamura S: Patency rate of the internal thoracic artery to the left anterior descending artery bypass is reduced by competitive flow from the concomitant saphenous vein graft in the left coronary artery. *Eur. J Cardiothorac Surg*, 34: 833-838, 2008.
- 4) Kimura T, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Shizuta S, Ehara N, Taniguchi R, Doi T, Nishiyama K, Ozasa N, Saito N, Hoshino K, Mitsuoka H, Abe M, Toma M, Tamura T, Haruna Y, Imai Y, Teramukai S, Fukushima M, Kita T: Long-term outcomes of coronary-artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention for multivessel coronary artery disease in the bare-metal stent era. *Circulation*, 118(14 Suppl): S199-S209, 2008.
- 5) Nishiyama C, Iwami T, Kawamura T, Ando M, Yonemoto N, Hiraide A, Nonogi H: Effectiveness of simplified chest compression-only CPR training for the general public: a randomized controlled trial. *Resuscitation*, 79:90-96, 2008.
- 6) Otsuka Y, Noguchi T, Goto Y, Nonogi H, Yamada N: Hyperintensity on T2-weighted magnetic resonance imaging in Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*, 130:113-116, 2008.
- 7) Otsuka Y, Kawamura A, Miyazaki S: Isolated right ventricular dysfunction without myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 124: e1-3, 2008.
- 8) Takeno M, Yasuda S, Otsuka Y, Morii I, Kawamura A, Yano K, Miyazaki S: Impact of Metabolic Syndrome on the Long-Term Survival of Patients With Acute Myocardial Infarction -Potential Association With C-Reactive Protein-. *Circ J*, 72: 415-419, 2008.
- 9) Wada H, Abe M, Ono K, Morimoto T, Kawamura T, Takaya T, Satoh N, Fujita M, Kita T, Shimatsu A, Hasegawa K: Statins activate GATA-6 and induce differentiated vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 374: 731-736, 2008.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 谷本貴志、後藤葉一、上石哲生、片岡有、岩永善高、野口輝夫、森井功、安田聡、川村淳、宮崎俊一、野々木宏：亜急性期に左室内圧較差を生じた一過性左室中部収縮異常（たこつぼ心筋障害亜型）の再発例．心臓，40:143-148，2008.
- 2) 西山知佳、石見拓、川村孝、米本直裕、平出敦、野々木宏：心肺蘇生講習会による受講者の救命意識の変化．日本臨床救急医学会雑誌，11:271-277，2008.

【総説】

- 1) 阿部充：超低用量の造影剤使用により慢性腎臓病患者の冠動脈造影後の造影発症抑制できる．CIN Journal Review，2008.
- 2) 阿部充：慢性完全閉塞病変に対する PCI と造影剤起因性腎症．Coronary Intervention，4: 37-41，2008.
- 3) 大塚頼隆：代表的心血管疾患の最新画像診断-急性心筋梗塞．日本医師会雑誌，137 特別号(1)：S7-S8，2008.
- 4) 片岡有、宮崎俊一：糖尿病における冠動脈病変を探る．Vascular Medicine，4: 36-46，2008.
- 5) 野々木宏：日本における急死の実態．保健の科学，50:586-589，2008.
- 6) 野々木宏、後藤葉一、鎌倉史郎、北風政史、中西宣文：心疾患克服への将来戦略．内科．医療，62:135-140，2008.
- 7) 野々木宏：心筋虚血と心筋壊死の違い．新・心臓病診療プラクティス 12，146-150
- 8) 野々木宏：日本における心臓突然死の頻度と原因疾患．循環器専門医，vol.15:32-36，2008.
- 9) 野々木宏：突然死の頻度と原因疾患．日経メディカル，6:26-28，2008.
- 10) 野々木宏：日本における虚血性突然死の現状と予防．診断と治療，96:2180-2184，2008.
- 11) 野々木宏：ACLS と心肺蘇生法の実際．日本医師会雑誌 第 137 巻特別号(1),S308-S310. 2008.
- 12) 野々木宏：命にかかわる病気「心筋梗塞」日本発のデータが国際ガイドラインに．JMS11:31-32，2008 年 11 月

心臓血管内科部門

(救急治療科)

(活動の概要)

緊急治療科では、循環器救急疾患に関する臨床研究を実施している。研究の概要は急性心不全、急性心筋梗塞を対象とした単一施設における観察研究と、急性心筋梗塞、院内心停止、低体温療法、脳卒中の多施設共同登録調査研究が、主たる研究テーマである。

(2008 年の主たる研究成果)

- 急性非代償性心不全症候群の日本人における病態と非侵襲的陽圧換気療法の効果を示した。
- 多施設共同登録調査研究により、日本人における急性心筋梗塞の発症様式、重症度と短期予後の関係を検討した。
- 多施設共同登録調査研究により、日本人における院内心停止データ・ベースを構築し、実態を示した。

研究業績（欧文）

【原著】

1. Hata N, Seino Y, Tsutamoto T, Hiramitsu S, Kaneko N, Yoshikawa T, Yokoyama H, Tanaka K, Mizuno K, Nejima J, Kinoshita M. Effects of Carperitide on the Long-Term Prognosis of Patients With Acute Decompensated Chronic Heart Failure-The PROTECT Multicenter Randomized Controlled Study-. Circ J, 72: 1787-1793, 2008.
2. Hosokawa Y, Takano H, Aoki A, Inami T, Ogano M, Kobayashi N, Tanabe J, Yokoyama H, Kato T, Takagi H, Umemoto T, Takayama M, Mizuno K. Management of Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Elective Abdominal Aortic Aneurysm Open Repair. Clin Cardiol, 31: 580 – 585, 2008.

研究業績（和文）

【原著】

1. 後藤葉一、齋藤宗靖、岩坂壽二、代田浩之、上月正博、上嶋健治、牧田茂、安達仁、横井宏佳、大宮一人、三河内弘、横山広行. 循環器病研究委託費(15-指 2)研究班. 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. 心臓リハビリテーション, 13: 49-52, 2008.
2. 友池仁暢、横山広行、北風政史、朝倉正紀. 「循環器学2007年の進歩」心不全研究の進歩. 循環器専門医 16:124-130, 2008.

【総説】

1. 横山広行. 高齢者における心血管疾患. 日本医師会雑誌. 137(特別 1): S169-S170, 2008.
2. 横山広行. 初期治療から集中治療室へ. Heart View, 12:169-174, 2008.
3. 横山広行. 肺血栓塞栓症. 救急医学 32 : 464-466, 2008.

心臓血管内科部門

(肺循環科)

(研究活動の概要)

心臓血管内科部門-肺循環科では、肺循環系に病変の首座を有する肺動脈性肺高血圧症(PAH)や慢性血栓塞栓性肺高血圧型(CTEPH)、Eisenmenger 症候群などの肺高血圧症に加え 3 致死性循環器救急疾患である急性肺血栓塞栓症(A-PTE)対しても、その病態評価と治療法の確立を目標として臨床および研究活動を行ってきた。ただ2008年4月にはスタッフの相次ぐ退職の結果医長2名のみとなり、この結果最低限の病棟業務とこれにともなう各種治験薬の臨床試験を行うことだけが可能であった。

2008 年臨床研究

肺動脈性肺高血圧症に対しては、1)prostacyclin 系、2)endothelin 系、3)NO 系のそれぞれ作用機序の異なる 3 系統の治療薬が開発され、臨床応用が進んでいる。ただこれらの治療薬が本邦で臨床応用が可能となるためには、臨床試験を行い有用性と安全性を確認する必要となる。本院では肺高血圧症例が多く存在することから、これら各種肺高血圧症治療薬の臨床試験実施における中心的施設となっている。2008 年は、従来の epoprostenol、bosentan、beraprost などの市販後臨床試験に加え、TRK-100STP、PDE5 阻害剤 tadalafil の国際共同試験、ambrisentan、sildenafil の臨床試験に参加し、さらに肺血栓塞栓症にたいしては fondaparinux の臨床試験を行った。特に、tadalafil の国際共同試験では、参加症例数は全世界の専門施設の第 11 位となり、広くその存在が世界から認められた。さらに 2008 年 2 月に第 4 回世界肺高血圧ワールドシンポジウムが開催されるが、本科医長中西が本シンポジウムのワーキンググループのメンバーとして招聘され、わが国にいける本分野における国立循環器病センターの貢献を示唆するものである。

(2008 年の主な研究項目)

2008 年の具体的臨床・研究活動

- 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業、
「混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究」
- 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業、
「呼吸不全調査研究班」
- 【循環器病研究委託費】 19公-9
原発性肺高血圧症の成因及び肺血管リモデリングに関する研究
- 臨床試験
 - 1) 静注用フローラン0.5mg・1.5mg使用成績調査
 - 2) クリアクター注特定使用成績調査(急性肺塞栓全例調査)
 - 3) トラクリア錠62.5mg特定使用成績調査

- 4) ドルナー錠20 μ g 使用成績調査(原発性肺高血圧症)
- 5) TRK-100STPの原発性肺高血圧症・膠原病に伴う肺高血圧症患者に対する試験
- 6) TRK-100STPの原発性肺高血圧症・膠原病に伴う肺高血圧症患者に対する長期投与試験
- 7) 肺動脈性高血圧症患者におけるPDE5阻害剤タダラフィルの国際共同無作為プラセボ対象二重盲検比較第Ⅲ相試験
- 8) 肺動脈性高血圧症患者におけるPDE5阻害剤タダラフィルの長期安全性および有効性を検討する国際共同二重盲検長期継続試験
- 9) Ambrisentan; GSK1325760Aの肺動脈性高血圧症(PAH)に対する臨床評価
- 10) 肺動脈性高血圧症患者を対象としたシルデナフィルの臨床試験
- 11) GSK576428(フォンダパリヌクスナトリウム)の急性肺血栓塞栓症(PE)に対する臨床評価

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) 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.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 小野文明, 中西宣文:急性肺血栓塞栓症. 治療: 90（臨時増刊）: 20-21, 2008.
- 2) 桂木真司, 根木玲子, 山中薫, 池田智明, 中西宣文: 肺高血圧症. Heart View: 12: 1493-1499, 2008.
- 3) 中西宣文: 成人先天性心疾患・Eisenmenger 症候群とは? 専門医のための薬物療法 Q&A 循環器.小室一成・北風政史編, 中外医学社: 346-347, 2008.
- 4) 中西宣文: 肺高血圧症. 総合臨床: 57(増): 856-858, 2008.
- 5) 中西宣文: 肺血栓塞栓症の疫学と臨床. 臨床放射線: 53: 953-960, 2008.
- 6) 中西宣文: 肺動脈性肺高血圧症の定義と分類の変遷. 日本臨床: 66: 2055-2061, 2008.
- 7) 中西宣文:慢性肺血栓塞栓症 in 最新医学別冊 新しい診断と治療の ABC57. 斎藤英彦編, 最新医学社: 61-68, 2008.
- 8) 中西宣文:肺血栓塞栓症. 日本医師会雑誌: 137(特別1): S175-S176, 2008.

心臓血管外科部門

(心臓外科)

(研究活動の概要)

心臓外科は、主として虚血性心疾患、弁膜疾患、不整脈外科などの成人後天性心疾患を担当している。末期的心不全患者の外科的治療については臓器移植部と連携して治療を行っている。研究としては、それぞれの部門における外科治療成績の解析や新しい術式開発に関連した臨床研究を行うとともに、臓器移植部、当センター研究所の各部門などと連携した再生医療、臓器・組織・細胞移植、補助心臓、人工心肺などに関連した種々の実験的研究を行いトランスレーショナル・リサーチに積極的に取り組んでいる。具体的なテーマとしては以下のテーマの研究を行っている。

- 1) 人工心肺を使用しない心拍動下冠状動脈バイパス術(OPCAB)関連
 - OPCABの遠隔成績
 - コンポジットグラフトの血流競合に関する研究
 - 糖尿病患者における多施設共同研究
- 2) 虚血性僧帽弁閉鎖不全症に対する手術適応と成績の検討
- 3) 虚血性心筋症に対する左室形成術の検討
- 4) 術後早期の心房細動の予防と治療
- 5) 心房細動を合併した弁膜症に対するmaze手術成績
 - 遠隔成績に及ぼすmaze手術の効果
 - Maze手術の低侵襲化に関する研究
- 6) 機械弁手術後の脳血栓塞栓症のRandomized Controlled Trial
 - Warfarin単独と抗血小板剤併用の無作為比較試験(JASWAT-study)
 - 手術前後の脳高次機能
- 7) 弁形成術および弁置換術後の遠隔成績の検討
- 8) 狭小大動脈弁輪患者の弁置換術成績
 - ステントレス生体弁、ステント生体弁、機械弁の比較
 - Patient prosthetic mismatchの研究
- 9) 弁膜症再手術の手術成績
- 10) 感染性心内膜炎(自己弁感染・人工弁感染)に対する手術成績
- 11) 拡張型心筋症の外科治療(心臓移植・左室形成術・補助人工心臓装着)
- 12) ロボット医療支援システムを使用した心臓外科手術
- 13) 骨髄間葉系細胞移植による虚血性心疾患の治療

(2008年の主な研究成果)

- 冠状動脈バイパス術のグラフト開存性に関与する因子を検討した
- 僧帽弁手術を行った患者においてメイズ手術により洞調律を回復した患者の予後改善を報告し、成功するための患者因子を検討して、早期手術の重要性を報告した。
- 人工心肺を使用しないOPCABにおけるコンポジットグラフトの血流競合を起こす因子とその予後を検討した。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Tanaka H, Matsumura Y, Ishibashi-Ueda H, Kobayashi J, Yagihara T, Kitamura S: Overview of late outcome of medical and surgical treatment for Takayasu arteritis. *Circulation*. 118: 2738-2747. 2008.
- 2) Tsunekawa T, Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Kobayashi J, Yagihara T, Kitamura S: Composite valve graft replacement of the aortic root: twenty-seven years of experience at one Japanese center. *Ann Thorac Surg*. 86: 1510-1517. 2008.
- 3) Minatoya K, Ogino H, Matsuda H, Sasaki H, Tanaka H, Kobayashi J, Yagihara T, Kitamura S: Evolving selective cerebral perfusion for aortic arch replacement: high flow rate with moderate hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg*. 86: 1827-1831. 2008.
- 4) Kawamura M, Nakajima H, Kobayashi J, Funatsu T, Otsuka Y, Yagihara T, Kitamura S: Patency rate of the internal thoracic artery to the left anterior descending artery bypass is reduced by competitive flow from the concomitant saphenous vein graft in the left coronary artery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 34: 833-838. 2008.
- 5) Shikata F, Yagihara T, Kagisaki K, Hagino I, Shiraishi S, Kobayashi J, Kitamura S: Does the off-pump Fontan procedure ameliorate the volume and duration of pleural and peritoneal effusions? *Eur J Cardiothorac Surg*. 34: 570-575; 2008.
- 6) Kobayashi J: Current status of coronary artery bypass grafting. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 56: 260-267. 2008.
- 7) Adachi I, Kagisaki K, Yagihara T, Hagino I, Ishizaka T, Kobayashi J, Kitamura S: Unroofing aortic intramural left coronary artery arising from right pulmonary artery. *Ann Thorac Surg*. 85: 675-677 2008.
- 8) Takeda K, Matsumiya G, Matsue H, Hamada S, Sakaki M, Sakaguchi T, Fujita T, Sawa Y: *J Thorac Cardiovasc Surg*. 136: 1514-1521. 2008.

- 9) Saito S, Matsumiya G, Fukushima N, Sakaguchi T, Fujita T, Ueno T, Miyagawa S, Yamauchi A, Sawa Y: Successful treatment of cardiogenic shock caused by humoral cardiac allograft rejection.: Circ J. 2009 May; 73. 970-973. 2008.
- 10) Takeda K, Matsumiya G, Matsue H, Sakaki M, Sakaguchi T, Fujita T, Sawa Y: Left ventricular reconstructive surgery in ischemic dilated cardiomyopathy complicated with cardiogenic shock. Ann Thorac Surg. 85: 1339-1343 2008.
- 11) Mano A, Nakatani T, Oda N, Kato T, Niwaya K, Tagusari O, Nakajima H, Funatsu T, Hashimoto S, Komamura K, Hanatani A, Ueda IH, Kitakaze M, Kobayashi J, Yagihara T, Kitamura S : Which Factors Predict the Recovery of Natural Heart Function After Insertion of Left Ventricular Assist System ?.J Heart Lung Transplant. 27: 69-74. 2008.
- 12) 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
- 13) Toda K, Taniguchi K, Kainuma S, Yokota T. Novel technique for reimplantation of intercostal arteries using tailored patch graft: Eur J Cardiothorac Surg. 34: 458-459.2008 .
- 14) Toda K, Taniguchi K, Matsue H, Yoshida K. Novel adjunct to surgery for end-stage cardiomyopathy receiving hemodialysis: Interact Cardiovasc Thorac Surg. 7: 272-274. 2008.

研究業績 (和文)

【原著】

- 1) 船津俊宏、小林順二郎 : 不整脈、日本外科学会雑誌、109 : 210-214, 2008.

心臓血管外科部門

(血管外科、I C U)

(研究活動の概要)

血管外科は、大動脈疾患、末梢血管疾患、肺血栓塞栓症などの外科治療、最近のステントグラフト治療を担当している。研究としては、外科治療やステントグラフト治療、およびその混合であるハイブリッド治療の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。他には、研究所と連携し脊髄虚血に関する動物実験を行っている。具体的なテーマとしては以下のものがある。

(2008年)

- 1) 大動脈基部置換術
 - A) 自己弁温存大動脈基部再建術 (AVS) に関する検討
最近の Valsalva-David 手術への改良と中期成績
 - B) Bentall 手術に関する検討
大動脈炎症候群に対する Bentall 手術の成績
- 2) 弓部大動脈置換術関連
 - A) 順行性選択的脳灌流法を用いた弓部大動脈全置換術中等度低体温手術の多施設協同研究 (JSTAR)
 - B) 右腋窩動脈併用の重要性
- 3) 胸部下行、胸腹部大動脈置換における脊髄障害の防止対策
 - A) Adamkiewicz 動脈の同定の有用性 (JASPAR)
 - B) MEP による脊髄虚血モニタリングの有用性
 - C) 脳脊髄ドレナージの有用性
- 4) ステントグラフト治療に関する検討
 - A) 胸部下行、腹部大動脈瘤に対するステントグラフト治療成績の検討
- 5) 肺血栓塞栓症に対する外科治療
 - A) 急性肺血栓塞栓症に対する緊急外科治療成績の検討
 - B) 慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症に外科治療成績の検討
- 6) 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研究 (ASTRACS)

欧文

【原著】

- 1) Kawamura M, Ogino H, Sasaki H, Ishibashi-Ueda H, Kitamura S: Multiple saccular aneurysms in a young woman. *J Vasc Surg.* 47(1):213, 2008
- 2) Kawamura M, Ogino H, Sasaki H, Matsuda H, Minatoya K, Tanaka H, Kitamura S: Spinal cord malperfusion caused by using the segmental clamp technique during descending aortic repair for chronic type B aortic dissection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 7: 146-148,2008
- 3) Kazuno K, Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Kitamura S: Repair of an Infected Aortic Aneurysm Using an Aortic Allograft and a Venous Autograft: Report of a Case. *Surg Today.* 38: 948-950, 2008
- 4) Minatoya K, Ogino H, Matsuda H, Sasaki H, Yagihara T, Kitamura S : Replacement of the descending aorta: Recent outcomes of open surgery performed with partial cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 136: 431-438, 2008
- 5) Minatoya K, Ogino H, Matsuda H, Sasaki H : Rapid and safe establishment of cardiopulmonary bypass in repair of acute aortic dissection: improved results with double cannulation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 7(6)951-953,2008
- 6) Minatoya K, Ogino H, Matsuda H, Sasaki H, Tanaka H, Kobayashi J, Yagihara T, Kitamura S : Evolving Selective Cerebral Perfusion for Aortic Arch Replacement: High Flow Rate With Moderate Hypothermic Circulatory Arrest. *Ann Thorac Surg.* 86: 1827-1831,2008
- 7) Nakamura Y, Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Kitamura S. : Hemolytic Anemia After Operation for Aortic Dissection Using Teflon Felt Strips. *Ann Thorac Surg.* 85(5): 1784-1787, 2008
- 8) Nakamura Y, Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Kitamura S. : Multiple and Repetitive Anastomotic Pseudoaneurysms with Polyarteritis Nodosa. *Ann Thorac Surg.* 85: 317-319, 2008
- 9) Ogino H, Sasaki H, Minatoya K, Matsuda H, Tanaka H, Watanuki H, Ando M, Kitamura S : Evolving arch surgery using integrated antegrade selective cerebral perfusion: impact of axillary artery perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 136: 641-649, 2008

- 10) Ogino H, Minatoya K, Matsuda H, Sasaki H : Easy Ttechnique for Pplacing Aanchoring Ssutures for Aaortic Rroot Rreimplantation. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 16: 162-163, 2008
- 11) Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Tanaka H, Matsumura Y, Ishibashi-Ueda H, Kobayashi J, Yagihara T, Kitamura S: Overview of Late Outcome of Medical and Surgical Treatment for Takayasu Arteritis. Circulation. 118: 2738-2747 2008.
- 12) Tsunekawa T, Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Kobayashi J, Yagihara T, Kitamura S : Composite Valve Graft Replacement of the Aortic Root: Twenty-Seven Years of Experience at One Japanese center. Ann Thorac Surg. 86: 1510-1517,2008
- 13) Watanuki H, Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Fukuda T, Kitamura S: Dilatation of the Aneurysmal Sac After Total Arch Replacement. Ann Thorac Surg. 85(2): 639-641,2008

和文

【原著】

1. 湊谷 謙司: どっちも知りたい！心臓手術と術後管理. ハートナーシング. 21(12), 2008

研究業績 (2008)

脳血管内科・脳血管リハビリテーション

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Itabashi R, Toyoda K, Yasaka M, Kuwashiro T, Nakagaki H, Miyashita F, Okada Y, Naritomi H, Minematsu K: The impact of hyperacute blood pressure lowering on the early clinical outcome following intracerebral hemorrhage. *J Hypertens* 26: 2016-2021, 2008.
- 2) Kawano H, Toyoda K, Miyata S, Yamamoto H, Okamoto A, Kakutani I, Walenga JM, Naritomi H, Minematsu K: Heparin-Induced Thrombocytopenia : A Serious Complication of Heparin Therapy for Acute Stroke. *Cerebrovasc Dis*, 26: 641-649, 2008.
- 3) KAWANO H, MATSUOKA H, TOYODA K, SUZUKI R, KAMIDE K, MINEMATSU K: Repeated Hypotensive Episodes with Fluctuating Symptoms in a Patient with Acute Pontomedullary Infarction. *Hypertens Res*, 31: 1829-1831, 2008.
- 4) Nagasawa H, Tomii Y, Yokota C, Toyoda K, Matsuoka H, Suzuki R, Minematsu K: Acute Morphological Change in an Extracranial Carotid Artery Dissection on Transoral Carotid Ultrasonography. *Circulation*, 118: 1064-1065, 2008.
- 5) Nakajima M, Yasaka M, Minematsu K: Mobile Thrombus From a Ruptured Plaque in the brachiocephalic artery. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 17: 423-425, 2008.
- 6) Ogata J, Yutani C, Otsubo R, Yamanishi H, Naritomi H, Yamaguchi T, Minematsu K: Heart and Vessel Pathology Underlying Brain Infarction in 142 Stroke Patients. *Ann Neurol*, 63: 770-781, 2008.
- 7) Ohara T, Toyoda K, Otsubo R, Nagatsuka K, Kubota Y, Yasaka M, Naritomi H, Minematsu K: Eccentric stenosis of the Carotid Artery Associated with Ipsilateral Cerebrovascular Events. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29: 1200-1203, 2008.
- 8) Okazaki S, Moriwaki H, Minematsu K, Naritomi H: Extremely Early Computed Tomography Signs in Hyperacute Ischemic Stroke as a Predictor of Parenchymal Hematoma. *Cerebrovasc Dis*, 25: 241-246, 2008.
- 9) Sato S, Toyoda K, Uehara T, Toratani N, Yokota C, Moriwaki H, Naritomi H, Minematsu K: Baseline NIH Stroke Scale Score predicting outcome in anterior and posterior circulation strokes. *Neurology*, 70: 2371-2377, 2008.
- 10) Sato S, Toyoda K, Kawase K, Kasuya J, Minematsu K: A caudal Mesencephalic Infarct Presenting Only with Tetra-Ataxia and Tremor. *Cerebrovasc Dis*, 25: 187-189, 2008.
- 11) Sato S, Yokota C, Toyoda K, Naganuma M, Minematsu K: Hyperammonemic encephalopathy caused by urinary tract infection with urinary retention. *Eur J Int Med*, 19: e78-e79, 2008.
- 12) Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, Nagata K, Koretsune Y, Sakamoto T, Uchiyama S, Gotoh J, Nagao T, Yamamoto M, Takahashi J C, Minematsu K: the Bleeding With Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group Dual Antithrombotic Therapy Increases Severe Bleeding Events in Patients With Stroke and Cardiovascular Disease: A Prospective Multicenter Observational Study. *Stroke*, 39: 1740-1745, 2008.

- 13) Yin T, Hanada H, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Tomoike H, Miyata T: No association between vitamin K epoxide reductase complex subunit 1-like 1(VKORC1L1) and the variability of warfarin dose requirement in a Japanese patient population. *Thromb Res*, 122: 179-184, 2008.
- 14) YIN T, MAEKAWA K, KAMIDE K, SAITO Y, HANADA H, MIYASHITA K, KOKUBO Y, AKAIWA Y, OTSUBO R, NAGATSUKA K, OTSUKI T, HORIO T, TAKIUCHI S, KAWANO Y, MINEMATSU K, NARITOMI H, TOMOIKE H, SAWASA J, MIYATA T: Genetic Variations of CYP2C9 in 724 Japanese Individuals and Their Impact on the Antihypertensive Effects of Losartan. *Hypertens Res*, 31: 1549-1557, 2008.
- 15) Yoshimura S, Toyoda K, Ohara T, Nagasawa H, Ohtani N, Kuwashiro T, Naritomi H, Minematsu K: Takotsubo Cardiomyopathy in Acute Ischemic Stroke. *Ann Neurol*, 64: 547-554, 2008.

【総説】

- 1) Miyata S, Yamamoto H, Kamei M, Nakatani T, Kobayashi J, Tsuji T, Minematsu K, Tomoike H: Heparin-Induced Thrombocytopenia Clinical Studies and the Efficacy of Argatroban in Japan. *Semin Thromb Hemost*, 34: 37-47, 2008.
- 2) Toyoda K: Cerebral White Matter Lesions and Microbleeds: Tiny but Meaningful Indicators of Hypertensive Damage. *Hypertens Res*, 31: 5-6, 2008.

【著書】

- 1) Minematsu K, Bang OY, Uehara T: Risk factors. In: Kim JS, Caplan LR, Wong LKS (eds): *Intracranial Atherosclerosis*, Wiley-Blackwell, UK, 45-54, 2008.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 古賀政利, 上原敏志, 長束一行, 安井信之, 長谷川泰弘, 成富博章, 岡田靖, 峰松一夫: 脳卒中地域医療の現状を把握するための全国アンケート調査ー通所および訪問施設事業所の現状ー. *脳卒中*, 30: 697-709, 2008.
- 2) 古賀政利, 上原敏志, 長束一行, 安井信之, 長谷川泰弘, 成富博章, 岡田靖, 峰松一夫: 脳卒中地域医療の現状を把握するための全国アンケート調査ー維持期入院入所施設の現状ー. *脳卒中*, 30: 710-722, 2008.
- 3) 古賀政利, 上原敏志, 長束一行, 安井信之, 長谷川泰弘, 成富博章, 岡田靖, 峰松一夫: 脳卒中地域医療の現状を把握するための全国アンケート調査ー一般診療所の現状ー. *脳卒中*, 30: 723-734, 2008.
- 4) 古賀政利, 上原敏志, 長束一行, 安井信之, 長谷川泰弘, 成富博章, 岡田靖,

- 石川誠，峰松一夫：脳卒中地域医療の現状を把握するための全国アンケート調査－回復期リハビリテーション病棟の現状－．脳卒中，30：735-743，2008.
- 5) 佐藤祥一郎，松岡秀樹，生野雄二，飯原弘二，豊田一則，峰松一夫：くも膜下出血を合併した reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) の1例．脳と循環，13:239-243，2008.
 - 6) 中島隆宏，豊田一則，古賀政利，松岡秀樹，長束一行，成富博章，峰松一夫：超急性期虚血性脳血管障害に対する rt-PA 静注療法：効果と限界．脳卒中，30：768-771，2008.
 - 7) 永沢光，横田千晶，峰松一夫：血清アディポネクチン濃度の脳卒中病型による差異．脳卒中，30：33-37，2008.
 - 8) 永沢光，横田千晶，富井康宏，峰松一夫：経口腔超音波法(transoral carotid ultrasonography:TOCU)にて急性期のダイナミックな形態変化をとらえられた頸部内頸動脈解離の1例．脳と循環，13：153-156，2008.
 - 9) 峰松一夫：脳血管疾患克服への将来戦略－内科－．医療，62：145-147，2008.
 - 10) 横田千晶：脳卒中とメタボリックシンドローム 「腹部肥満重視」への疑問符．月刊地域保健，39：20-24，2008.

【総説】

- 1) 飯原弘二，菱川朋人，長束一行，山田直明，高橋淳，中畠教夫，江頭裕介，豊田一則，玄富翰，植田初江，永田泉，宮本享：著しい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－術中 TCD，SEP による Dual monitoring の有用性－．The Mt. Fuji Workshop on CVD，26:26-31，2008.
- 2) 飯原弘二，菱川朋人，長束一行，豊田一則，山田直明，高橋淳，中畠教夫，下出淳子，永田泉，宮本享：不安定プラークを有する内頸動脈狭窄症に対する急性期頸動脈内膜剥離術 (CEA) ．脈管学，48：61-65，2008.
- 3) 碓山泰匡，尾谷寛隆，峰松一夫：生活習慣病を合併した脳卒中患者におけるセルフエクササイズ．理学療法，25：421-427，2008.
- 4) 上原敏志：急性期虚血性脳卒中後にスタチン治療を中断した患者に関する臨床報告．脳と循環，13：169-172，2008.
- 5) 上原敏志，豊田一則：糖尿病．実験治療，690：73-77，2008.
- 6) 上原敏志，峰松一夫：脳卒中センター．救急・集中治療，20：1094-1099，2008.
- 7) 尾谷寛隆：知っておきたい理学療法評価のポイント－急性期の脳血管障害患者を担当した時－．理学療法ジャーナル，42：323-327，2008.
- 8) 尾谷寛隆，上原敏志，峰松一夫：わが国の Stroke Unit における現状と課題．理学療法ジャーナル，42：473-478，2008.
- 9) 川瀬佳代子，豊田一則：AHA/ASA Guideline: primary prevention of ischemic Stroke. International Review of Thrombosis. 3: 72-74，2008.
- 10) 河野浩之，峰松一夫：心原性脳塞栓症の急性期再発予防．Heart View，12：462-467 2008.
- 11) 古賀政利，豊田一則：重症脳梗塞の診断と治療．MEDICAMENT NEWS，第1940号：

- 1-4, 2008.
- 12) 佐藤祥一郎, 豊田一則: 脳血管障害ハイリスク群の管理. 内科, 101: 922-927, 2008.
- 13) 篠原幸人, 峰松一夫: アルテプラゼ適正使用のための注意事項～胸部大動脈解離について～. 脳卒中, 30: 443-444, 2008.
- 14) 生野雄二, 豊田一則: コクランレビューUp To Date: 分子脳血管病, 7:95-98, 2008.
- 15) 生野雄二, 峰松一夫: ワルファリン療法と日本人の至適 INR. 循環器科, 63: 283-286, 2008.
- 16) 鈴木理恵子, 峰松一夫: 脳梗塞. 検査と技術, 36: 222-227, 2008.
- 17) 富井康宏, 豊田一則: 脳梗塞①概念・発症機序. Brain Nursing 2008, 春季増刊: 12-24, 2008.
- 18) 富井康宏, 横田千晶: 脳血管患者の血圧コントロール. 臨床研修プラクティス, 5: 24-29, 2008.
- 19) 豊田一則: t-PA 静注療法の治療成績と問題点. 救急医学, 32: 1545-1549, 2008.
- 20) 豊田一則: 急性期脳梗塞の内科治療と再発予防: 抗血栓療法を中心に. VOICE (飯塚医師会報), 115: 21-22, 2008.
- 21) 豊田一則: 脳卒中急性期の血圧管理. 循環器病研究の進歩, 2429: 38-44, 2008.
- 22) 豊田一則: 抗血栓療法の出血リスク. 分子脳血管病, 7: 392-398, 2008.
- 23) 豊田一則: 抗血栓療法のリスク・ベネフィット. 治療学, 42: 1125-1129, 2008.
- 24) 豊田一則: 脳梗塞に対する抗血栓療法: 適応と出血合併症. 脳神経外科速報, 18: 1138-1145, 2008.
- 25) 豊田一則: BAT 研究: 抗血栓療法施行中の出血合併症に関する前向き観察研究. 血栓と循環, 16: 116-120, 2008.
- 26) 豊田一則: 学会聴講記 International stroke conference 2008ー復興途上の町で開かれた発展途上の学会ー. International Review of Thrombosis. 3: 212-214.
- 27) 中島隆宏, 峰松一夫: 超急性期脳梗塞治療の現場—t-PA による血栓溶解療法の実際と問題点—. 内科, 101: 827-832, 2008.
- 28) 永沼雅基, 豊田一則: 中枢神経系合併症: 中枢神経系合併症の診断・評価. 循環器科, 63: 362-367, 2008.
- 29) 古田興之介, 大勝秀樹, 峰松一夫: 脳循環障害の画像診断 脳梗塞の急性期治療中に症候性頭蓋内出血をきたしたMicrobleeds 多発症例. 脳と循環, 13: 63-66, 2008.
- 30) 古田興之介, 豊田一則: 脳梗塞③治療. Brain Nursing 2008, 春季増刊: 38-54, 2008.
- 31) 福田真弓, 峰松一夫: 脳梗塞の薬物療法①血栓溶解療法. からだの科学, 260: 104-108, 2008.
- 32) 松岡秀樹: 奇異性脳塞栓症. BRAIN and NERVE, 60: 1134-1143, 2008.

- 33) 松岡秀樹, 山口武典: 脳卒中急性期医療の実態. 救急・集中治療, 20: 808-813, 2008.
- 34) 峰松一夫: 血栓溶解療法の新しい進歩. International Review of Thrombosis, 3: 262-266, 2008.
- 35) 峰松一夫: 血栓溶解療法の展望. 最新医学, 63: 1489-1494, 2008.
- 36) 峰松一夫: rt-PA 血栓溶解薬の使用の現状と今後への展望. 分子脳血管病, 7: 251-256, 2008.
- 37) 峰松一夫: ACAS/ACST は無症候性病変への対応を解決したか?. The Mt. Fuji Workshop on CVD, 26: 46-50, 2008.
- 38) 峰松一夫: 血栓溶解療法が拓く脳卒中新時代. 臨床神経学, 48: 889-891, 2008.
- 39) 峰松一夫, 豊田一則: 臨床医学の展望: 神経病学—血管系を中心に—. 日本医事新報, 4371: 9-15, 2008.
- 40) 峰松一夫: 「脳梗塞 t-PA 研究会」第2回研究集会講演録 パネルディスカッション 総合討論. 脳卒中, 30:789-792, 2008.
- 41) 峰松一夫: 脳卒中が疑われたら. 日本内科学会雑誌, 97:202-205. 2008.
- 42) 宮田茂樹, 山本晴子, 河野浩之, 豊田一則, 峰松一夫: ヘパリン起因性血小板減少症. 脳神経外科ジャーナル, 17: 909-916, 2008.
- 43) 向井智哉, 豊田一則: 脳梗塞②症状・検査. Brain Nursing 2008, 春季増刊: 25-37, 2008.
- 44) 山本晴子, 峰松一夫: 女性の脳血管疾患. Vascular Lab, 5: 415-419, 2008.
- 45) 吉村壮平, 豊田一則: 血栓溶解療法による転帰の予測-治療すべきか否か?. 脳と循環, 13: 119-124, 2008.

【著書】

- 1) 大勝秀樹, 豊田一則: 脳梗塞(虚血性脳卒中). 心血管病薬物治療マニュアル, 山口徹(監修), 荻尾七臣, 筒井裕之編, 中山書店: 183-189, 2008.
- 2) 大勝秀樹, 峰松一夫: 一過性脳虚血発作の定義は変更されたのでしょうか? 左片麻痺が3時間以上続き消失しましたが、頭部MRI 拡散強調画像では右内包に直径1cmの高信号域を認めました。診断は一過性脳虚血発作ですか、脳梗塞ですか?. 脳卒中診療: こんなときどうする Q&A, 棚橋紀夫, 北川泰久編, 中外医学社: 10-11, 2008.
- 3) 大勝秀樹, 峰松一夫: 脳動脈解離 頸部内頸動脈解離と画像診断. 見て診て学ぶ脳卒中の画像診断—画像診断法の基礎から臨床応用まで—, 中川原譲二, 佐々木真理編, 永井書店: 433-442, 2008.
- 4) 古賀政利, 豊田一則: 経食道心エコーによる大動脈の評価. 症状と所見から考える心・血管エコー, 竹中克編, 中山書店: 301-306, 2008.
- 5) 古賀政利, 豊田一則: 経食道心エコー検査(TEE). 見て診て学ぶ脳卒中の画像診断—画像診断法の基礎から臨床応用まで—, 中川原譲二, 佐々木真理編, 永井書店: 176-185, 2008.

- 6) 生野雄二, 峰松一夫: Spectacular shrinking deficit(SSD). 脳卒中診療: こんなときどうする Q&A, 棚橋紀夫, 北川泰久編, 中外医学社: 10-11, 2008.
- 7) 鈴木理恵子, 豊田一則: rt-PA 静注療法の適応決定に必要な血液検査は何ですか? 一般に脳卒中患者に必要な血液検査項目は?. 脳卒中診療: こんなときどうする Q&A, 棚橋紀夫, 北川泰久編, 中外医学社: 62-64, 2008.
- 8) 鈴木理恵子, 豊田一則: 脳出血. 心血管病薬物治療マニュアル, 山口徹, 荻尾七臣, 筒井裕之編, 中山書店: 190-194, 2008.
- 9) 豊田一則: 脳梗塞. ビジュアル版 3 大疾病の教科書 がん・心臓病・脳卒中をストップ!, 国立がんセンター・国立循環器病センター編. 三省堂: 105-107, 2008.
- 10) 豊田一則: 脳卒中急性期・慢性期の血圧管理のポイント. 新・心臓病診療プラクティス 11 高血圧を識る・個別診療に活かす, 荻尾七臣, 島田和幸, 吉川純一, 笠貫宏, 土師一夫, 別府慎太郎, 松崎益徳編, 文光堂: 336-340, 2008.
- 11) 峰松一夫: 脳卒中治療ガイドライン 2004. 今日の治療指針 2008 年版, 山口徹, 北原光夫, 福井次矢編, 医学書院: 1637-1640, 2008.
- 12) 横田千晶: 脳血管疾患患者における心血管疾患. 日本医師会雑誌 生涯教育シリーズ 74 : 177-178, 2008.

脳血管部門 (脳神経内科、S C U)

(2008 年の研究活動の概要)

脳神経内科の研究テーマとしては、①脳梗塞に対する細胞治療、②抗血栓療法における個別化医療、③脳神経超音波検査、④嚥下機能の定量化、⑤進行性脳梗塞の早期診断と治療法、⑥フリーラジカルスカベンジャーの廃用性筋萎縮への効果、⑦脳卒中地域連携が主なものとして上げられる。

①脳梗塞に対する細胞治療は、研究所田口室長との共同研究で、2008 年は外来症例の末梢血中 CD34 陽性細胞数を計測し、背景因子との検討を行った。

②抗血栓療法の個別化医療としては、研究所宮田部長、輸血部宮田室長との共同研究で、アスピリン抵抗性 (Progear study)、クロピドグレル抵抗性 (Cognac study) についての前向き観察研究を実施中である。Progear study は 2005 年より厚生省科学研究費で開始され、2006 年より基盤研究推進事業からも補助を得、現在追跡調査を続けている。また 2008 年より厚生労働省科研費によりワーファリンの投与量に影響を与える因子についての前向き調査も進行中で、これまで報告されている遺伝子多型の他に、ビタミン K 摂取量の影響について食事調査票を用いた調査で研究を行っている。先行研究において、遺伝子多型以外に腎機能が軽度の障害の段階からワーファリン投与量に影響があることも判明した。

③脳神経超音波検査では、主に頸動脈エコーによるプラークの性状診断、下肢深部静脈血栓症に取り組んでいる。頸動脈エコーに関しては、2006 年から可動性プラークに注目し、その臨床意義、予後について研究を行い報告している。また同時期より integrated backscatter による定量的プラーク性状評価にも取り組んでいる。下肢深部静脈血栓に関しては、やはり 2006 年から脳卒中患者を対象として超音波による深部静脈血栓症の診断、発症率、危険因子、治療法について研究を進めてきている。

④嚥下機能の定量化は舌圧センサーシートを用いた研究で、嚥下機能を定量的に評価できることを証明した。

⑤進行性脳梗塞の早期診断と治療法に関しては、循環器病研究委託費で多施設前向き共同研究が終了し、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。2008 年から国内および国際学会で報告し論文化を進めている。

⑥フリーラジカルスカベンジャーの廃用性筋萎縮への効果に関しては、厚生省

科研による前向き研究が終了し、まとめを学会報告し、論文化を進めている。

⑦脳卒中地域連携に関しては、2000 年より豊能 2 次医療圏域の地域リハビリテーション事業に参加し、大阪府モデル事業による長期予後調査を行い、その結果を踏まえて豊能地区独自の脳卒中地域連携パスを作製し、2006 年末より運用を開始している。当センターが中心になって作製した地域連携パスで、その特徴は急性期から回復期への一方向性連携のみならず、維持期においても急性期病院や回復期病院がかかりつけ医や介護職とともに連携して支えてゆく、循環型連携を統合した点にある。維持期の循環型連携を支えるツールとして作製した脳卒中ノートは全国から注目され、他地域でも連携ツールが作製されつつある。豊能地区脳卒中地域連携パスは 2006 年の大阪府医療計画にも採用され、2008 年日本医師会介護保険委員会の答申書でも紹介されている。

(2008 年の主な研究業績)

○頸動脈エコーでの新たな不安テーパークの所見として、可動性プラークに注目し、臨床的意義と病理所見の比較を行い、可動性プラークでは皮膜の破綻やプラーク内出血が多いことを国内、国際学会で報告した。

○2006 年まで在籍していた専門修練医（永野恵子）が、当センター在職中に研究していた頸動脈エコーの Integrated Backscatter を用いた頸動脈プラークの定量的評価に関するデータをまとめ、英文誌に掲載された。

○下肢静脈超音波検査で脳卒中患者の深部静脈血栓症の出現頻度を調べ、病型や背景因子との関連を調査したところ、卵円孔開存があり奇異性脳塞栓症が疑われた症例で有意に多いこと、脳出血で麻痺が強い症例に多いことなどが証明され、国内、国外で学会報告を行った。

○外来通院患者の末梢血 CD34 細胞数と背景因子との関連について、脳神経内科と共同研究を行ってきたが、脳梗塞後の症例の神経機能と関連があることを報告し、英文誌に掲載された。

○ワーファリン投与量と遺伝子多型およびビタミン K 摂取量との関連を調べた先行研究において、ワーファリン投与量に腎機能障害が軽症でも関与していることが明らかとなり、国内、国際学会で報告した。

○宇野医師は以前から TIA の症例について臨床研究を行っていたが、MRI で病巣が発見される場合に発症直後には MRI で陽性所見がでないが、一定時間置いて MRI を施行すると病巣が出現する頻度が高くなることを発見し、論文が英文誌に掲載された。

○地域連携パスに関連して、市民公開講座、学会シンポジストとして講演をおこなった。また全国各地の地域連携パス会議での講演、総説の執筆を行った。

(2008-2009 年の知的財産申請・取得状況)

特になし。

2008 年

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Kawano H, Toyoda K, Miyata S, Yamamoto H, Okamoto A, Kakutani I, Walenga JM, Naritomi H, Minematsu K: Heparin-induced thrombocytopenia: a serious complication of heparin therapy for acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 26: 641-649, 2008.
- 2) Nagakane Y, Naritomi H, Oe H, Nagatsuka K, Yamawaki T: Neurological and MRI findings as predictors of progressive-type lacunar infarction. *Eur Neurol*, 60: 137-141, 2008.
- 3) Nagano K, Yamagami H, Tsukamoto Y, Nagatsuka K, Yasaka M, Nagata I, Hori M, Kitagawa K, Naritomi H: Quantitative evaluation of carotid plaque echogenicity by integrated backscatter analysis: correlation with symptomatic history and histologic findings. *Cerebrovasc Dis*, 26: 578-583, 2008.
- 4) Naritomi H, Fujita T, Ito S, Ogihara T, Shimada K, Shimamoto K, Tanaka H, Yoshiike N: Efficacy and safety of long-term losartan therapy demonstrated by a prospective observational study in Japanese patients with hypertension: The Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin II Antagonist Losartan Therapy (J-HEALTH) study. *Hypertens Res*, 31:295-304, 2008.
- 5) Ogata J, Yutani C, Otsubo R, Yamanishi H, Naritomi H, Yamaguchi T, Minematsu K: Heart and vessel pathology underlying brain infarction in 142 stroke patients. *Ann Neurol*, 63: 770-781, 2008.
- 6) Ohara T, Toyoda K, Otsubo R, Nagatsuka K, Kubota Y, Yasaka M, Naritomi H, Minematsu K: Eccentric stenosis of the carotid artery associated with ipsilateral cerebrovascular events. *AJNR*, 29: 1200-1203, 2008.
- 7) Okazaki S, Moriwaki H, Minematsu K, Naritomi H: Extremely early computed tomography signs in hyperacute ischemic stroke as a predictor of parenchymal hematoma. *Cerebrovasc Dis*, 25: 241-246, 2008.
- 8) Sato S, Toyoda K, Uehara T, Toratani N, Yokota C, Moriwaki H, Naritomi H, Minematsu K: Baseline NIH Stroke Scale Score predicting outcome in anterior and posterior circulation strokes. *Neurology*, 70: 2371-2377, 2008.
- 9) Shimamoto K, Fujita T, Ito S, Naritomi H, Ogihara T, Shimada K, Tanaka H,

Yoshiike N; J-HEALTH Study Committees: Impact of blood pressure control on cardiovascular events in 26,512 Japanese hypertensive patients: The Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin II Antagonist Losartan Therapy (J-HEALTH) study, a prospective nationwide observational study. *Hypertens Res*, 31:469-478, 2008.

10) Taguchi A, Matsuyama T, Nakagomi T, Shimizu Y, Fukunaga R, Tatsumi Y, Yoshikawa H, Kikuchi-Taura A, Soma T, Moriwaki H, Nagatsuka K, Stern D.M, Naritomi H: Circulating CD34-positive cells provide a marker of vascular risk associated with cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab*, 28: 445-449, 2008.

11) Uno H, Taguchi A, Oe H, Nagano K, Yamada N, Moriwaki H, Naritomi H: Relationship between detectability of ischemic lesions by diffusion-weighted imaging and embolic sources in transient ischemic attacks. *Eur Neurol*, 59: 38-43, 2008.

12) Yanamoto H, Miyamoto S, Nakajo Y, Nakano Y, Hori T, Naritomi H, Kikuchi H: Repeated application of an electric field increases BDNF in the brain, enhances spatial learning, and induces infarct tolerance. *Brain Res*, 1212: 79-88, 2008.

13) Yin T, Hanada H, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Tomoike H, Miyata T: No association between vitamin K epoxide reductase complex subunit 1-like 1 (VKORC1L1) and the variability of warfarin dose requirement in a Japanese patient population. *Thromb Res*, 122: 179-184, 2008.

14) Yin T, Maekawa K, Kamide K, Saito Y, Hanada H, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Horio T, Takiuchi S, Kawano Y, Minematsu K, Naritomi H, Tomoike H, Sawada J, Miyata T: Genetic variations of CYP2C9 in 724 Japanese individuals and their impact on the antihypertensive effects of losartan. *Hypertens Res*, 31: 1549-1557, 2008.

15) Yoshimura S, Toyoda K, Ohara T, Nagasawa H, Ohtani N, Kuwashiro T, Naritomi H, Minematsu K: Takotsubo cardiomyopathy in acute ischemic stroke. *Ann neurol*, 64: 547-554, 2008.

研究業績（和文）

【原著】

1) 古賀政利, 上原敏志, 長束一行, 安井信之, 長谷川泰弘, 成富博章, 岡田

靖 峰松一夫：脳卒中地域医療の現状を把握するための全国アンケート調査－維持期入院入所施設の現状－．脳卒中，30: 710-722, 2008.

【総説】

- 1) 飯田秀博，渡部浩司，赤松哲哉，中澤真弓，松原佳亮，竹内朝子，岩田倫明，林拓也，山本明秀，宮本亨，飯原弘二，横田千晶，森脇博，福島和人，福本真司：SPECT を用いた脳血流・血管反応性の定量評価と標準化．脳循環代謝，19: 110-119, 2008.
- 2) 鳥居孝子，長束一行：CT. Vascular Lab, 5 増刊: 30-34, 2008.
- 3) 鳥居孝子，成富博章：慢性脳循環不全．総合臨床，57 増刊号: 1359-1360, 2008.
- 4) 長束一行：脳卒中ノートー豊能方式－．治療，90 増刊号：850-857, 2008.
- 5) 長束一行：ワルファリン用量と遺伝子型．脳と循環，13: 162-163, 2008.
- 6) 長束一行：頸動脈ハイリスク症例への対応－内科での治療戦略－．The Mt. Fuji Workshop on CVD, 26: 17-20, 2008.
- 7) 長束一行：頸動脈エコー．神経内科，65: 405-412, 2008.
- 8) 長束一行：不安定プラークの概念と診断．Jpn J Neurosurg, 17: 917-923, 2008.
- 9) 長束一行：脳卒中における神経超音波検査の役割．Medical Practice, 25: 2195-2200, 2008.
- 10) 成富博章：高齢者の慢性めまい感－その臨床的特徴と脳磁図所見－．臨床神経学，48: 393-400, 2008.
- 11) 仁木均，成富博章：脳梗塞と中性脂肪．成人病と生活習慣病，38: 153-156, 2008.
- 12) 仁木均，長束一行：頸動脈超音波検査の基礎知識．Vascular Lab, 5: 16-20, 2008.
- 13) 林拓也，武信洋平，久富信之，渡部浩司，寺本昇，佐藤博司，越野一博，岩西雄大，永沼雅基，森脇博，横田千晶，成富博章，峰松一夫，飯田秀博：神経画像法を用いた虚血性脳疾患の前臨床・臨床試験と病態

把握．循環器病研究の進歩, 29: 79-86, 2008.

- 14) 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, 2008.
- 15) 宮田敏行, 岡田浩美, 嘉田晃子, 宮田茂樹, 長束一行: 大規模臨床試験－循環・代謝系を中心に－. アスピリンの二次予防 *日本臨床*, 66 Suppl, 8: 372-375, 2008.
- 16) 宮田敏行, 宮田茂樹, 嘉田晃子, 長束一行: ProGEAR. *Vascular Medicine*, 4: 117-124, 2008.
- 17) 宮田茂樹, 宮田敏行, 嘉田晃子, 山本晴子, 長束一行: 抗血栓薬の抵抗性と遺伝子. *分子脳血管病*, 7: 408-417, 2008.
- 18) 宮田茂樹, 宮田敏行, 嘉田晃子, 長束一行: アスピリンレジスタンス. *BRAIN and NERVE*, 60: 1357-1364, 2008.
- 19) 森脇博, 成富博章: 一脳梗塞の治療－脳梗塞急性期の特殊療法. 救急・集中治療, 20: 1043-1047, 2008.

【著書】

- 1) 杉山幸生, 宮下光太郎: 5 病型別の急性期および慢性期の治療方針の概略 (A 脳梗塞-2.心原性脳塞栓症). 必携脳卒中ハンドブック, 田中耕太郎, 高嶋修太郎編, 診断と治療社: 211-214, 2008.
- 2) 長束一行: 2.頸動脈超音波検査－プラーク性状の評価. 見て診て学ぶ脳卒中の画像診断, 小川彰監修, 中川原譲二, 佐々木真理編集, 永井書店: 163-169, 2008.
- 3) 長束一行: 頸動脈超音波検査で内頸動脈起始部にプラークを認めました. このプラークの性状は, 所見からどのように判断しますか? また CT・MRI ではプラークの性状を診断できますか? 脳卒中診療こんなときどうする Q&A, 棚橋紀夫, 北川泰久編集, 中外医学社: 37-40, 2008.
- 4) 森脇博, 風間敬一: 脳血管障害. 今日の病態栄養療法改訂第 2 版, 渡辺明治, 福井富穂編集, 南江堂: 387-391, 2008.

脳 血 管 部 門 (脳神経外科、NCU)

(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、ガンマナイフ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、現代の治療では限界のある疾患に対する新しい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、飯原が、宮本 享前部長の転出をうけて、現在主任研究者として統括している「標準化された脳血流量および神経細胞密度測定に基づくバイパス手術の効果判定に関する多施設共同研究」(Japanese EC/IC bypass Trial-3) が、平成 19 年 4 月から症例の登録が始まり、平成 22 年 4 月で症例登録が終了し、現在データ解析と経過観察を施行しています。今後内頸動脈系の閉塞病変におけるバイパス手術のより明確な適応基準の確立につなげたいと考えております。

基礎研究の主要なテーマとしては、虚血性神経細胞死の分子メカニズムとシグナル伝達機構および神経細胞保護について、研究を行っています。また飯原が主任研究員である指定研究助成「血管内皮前駆細胞を活用した脳血管障害に対する再生医療の研究開発」においては、頸部内頸動脈狭窄症に対する治療後の再狭窄やステント内血栓を防ぐために、血管内皮前駆細胞に対する抗体を塗布した新しいステントの開発を目指しています。これらの研究を通して、現在なお治療困難な脳血管障害に対して、画期的な治療法を開発することが当脳神経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、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。腎機能障害、糖尿病を有する頸動脈狭窄症の患者や高齢者の頸動脈狭窄症に対す

る血栓内膜剥離術の有用性や問題点に関する研究も行っています。また無症候性内頸動脈狭窄症における、新しい治療適応を決めるために MRI を利用した臨床研究を推し進めています。

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、特にバイパス術後の過灌流や不随意運動で発症した例について PET による研究を進め、発生メカニズムの解明に努力しています。

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。日本の社会問題の一つと考えられます。当科では年間 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。また当科では臨床研究において患者の持つハプトグロブリンのタイプにより脳血管攣縮の発生頻度に差があることを明らかにすることに成功しました。今後脳血管攣縮の治療に応用するための準備を進めています。

(2008 年の主な研究成果)

臨床面では、直達手術、血管内手術、ガンマナイフ治療それぞれ、例年とほぼ同様の治療件数でありました。JET-2 study および JAM trial における症例登録はすでに終了していますが、現在でももやもや病や閉塞性疾患などのバイパス適応患者が多く、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。

頭蓋内狭窄性病変に関しては、治療適応や治療方法について明らかなエビデンスは存在しておらず、様々な学会で議論されている。当科においても頭蓋内狭窄性病変について脳循環および **plaque** 性状より検討を加え発表しました。

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。当科においては脳動静脈奇形に対して直達手術、血管内手術、ガンマナイフによる **multimodality therapy** を行ってきましたが、摘出前の血管内治療の戦略とその手技についても発表しました。

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。

研究業績 2008 (欧文)

【原著】

- 1) Iihara K, Murao K, Yamada N, Takahashi JC, Nakajima N, Satow T, Hishikawa T, Nagata I, Miyamoto S : Growth potential and response to multimodality treatment of partially thrombosed large or giant aneurysms in the posterior circulation. *Neurosurgery*, 63 : 832-844, 2008
- 2) Nakajo Y, Miyamoto S, Nakano Y, Xue JH, Hori T, Yanamoto H: Genetic increase in brain-derived neurotrophic factor levels enhances learning and memory. *Brain Res*, 1241 : 103-109 , 2008
- 3) Watanabe Y, Kashiwagi N, Yamada N, Higashi M, Fukuda T, Morikawa S, Onishi Y, Iihara K, Miyamoto S, Naito H: Subtraction 3D CT angiography with the orbital synchronized helical scan technique for the evaluation of postoperative cerebral aneurysms treated with cobalt-alloy clips. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29 :1071-1075, 2008
- 4) Yanamoto H, Miyamoto S, Nakajo Y, Nakano Y, Hori T, Naritomi H, Kikuchi H: Repeated application of an electric field increases BDNF in the brain, enhances spatial learning, and induces infarct tolerance. *Brain Res*, 1212. 79-88 , 2008

【著書】

- 1) Miyamoto S, Takahashi JC, Kim JS : Moyamoya disease Intracranial Atherosclerosis. *WILEY-BLACKWELL* 246-258 , 2008

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 飯原弘二，菱川朋人，長束一行，豊田一則，山田直明，高橋 淳，中畠教夫，下出淳子，永田 泉，宮本 享：不安定プラークを有する内頸動脈狭窄症に対する急性期頸動脈内膜剥離術（CEA）. 脈管学, 48：61-65, 2008
- 2) 飯原弘二，菱川朋人，長束一行，山田直明，高橋 淳，中畠教夫，江頭裕介，豊田一則，玄 富翰，植田初江，永田 泉，宮本 享：著しい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 -術中 TCD, SEP によるDual monitoring の有用性- The Mt. Fuji Workshop on CVD, 26：26-31, 2008
- 3) 江頭裕介：脳循環および plaque 性状より考察する頭蓋内動脈硬化性病変特に頭蓋内内頸動脈狭窄症における検討から 全身脈管病としての脳卒中. The Mt. Fuji Workshop on CVD, 26：132-136, 2008
- 4) 佐藤 徹，村尾健一，大川将和，西田武生，梶田宏輔，宮本 享：解剖に基づく海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻の血管内治療. 脳神経外科ジャーナル, 17：679-689, 2008
- 5) 佐藤 徹，村尾健一，大川将和，西田武生，森 久恵，飯原弘二，宮本 享：AVM に対する multimodality therapy 術前の血管内治療の戦略とその手技について 脳神経外科ジャーナル, 17：693-701, 2008
- 6) 中村敏子，河野雄平，飯原弘二，宮本 享：ICSに合併する腎動脈病変 The Mt. Fuji Workshop on CVD, 26：21-25, 2008
- 7) 山尾幸広，高橋 淳，宮本 享：【感染性心内膜炎】 中枢神経合併症 細菌性脳動脈瘤の処置とそのタイミング. 循環器科, 63：355-361, 2008

【総説】

- 1) 飯原弘二, 江頭裕介, 舟木健史, 中寫教夫, 高橋 淳, 宮本 享 : 前方循環に対する血行再建 (STA-MCA bypass). 脳神経外科ジャーナル, 17 : 579-586 , 2008
- 2) 飯原弘二, 宮本 享 : 脳血管障害におけるEBM 軽症脳虚血に脳梗塞再発率が増加する閾値が存在するのか? -JET2 Studyの中間報告- 脳神経外科ジャーナル, 17 : 823-829 , 2008
- 3) 岡崎貴仁, 宮本 享 : もやもや病の診断と治療. 循環器病研究の進歩, 29 : 31-37 , 2008
- 4) 佐藤公俊, 飯原弘二, 宮本 享 : 【脳梗塞治療の現状と展望】 脳梗塞慢性期の治療 脳梗塞慢性期の外科的治療法 神経治療学, 25 : 573-579 , 2008
- 5) 高橋 淳: 脳血管バイパス術. ブレインナーシング 24 : 947-950, 2008
- 6) 高橋 淳: MCA (M1) stenosisに対する治療方針. The Mt. Fuji workshop on CVD, 26 : 120-121, 2008
- 7) 中村敏子, 河野雄平, 植田初江, 飯原弘二, 宮本 享 : 【全身脈管病としての脳卒中】 脳神経外科医が知っておきたい全身合併症 脳卒中和腎血管病 変 脳神経外科ジャーナル, 17 : 894-900 , 2008
- 8) 宮本 享, 高橋 淳 : 【若年者の脳卒中】 脳動静脈奇形 Brain and nerve, 60:1103-1113 , 2008
- 9) 吉谷健司, 飯原弘二 : 脳虚血患者のバイパス術の麻酔. 術前上脳循環予備能を把握し、患者に最も利益ある方法を選択 LiSA, 15 : 1134-1137, 2008

【著書】

- 1) 江頭裕介, 佐藤 徹, 宮本 享 : 巨大脳動脈瘤に対するBT0の評価と画像診断. 見て診て学ぶ脳卒中の画像診断 -画像診断法の基礎から臨床応用まで- 永井書店 : 402-410, 2008
- 2) 大西宏之、宮本 享 : 出血型成人もやもや病の画像診断. 見て診て学ぶ 脳卒中の画像診断 -画像診断法の基礎から臨床応用まで- 永井書店 : 531-537, 2008
- 3) 高橋 淳、毛利正直 : 脳動脈瘤. ビジュアル版3大疾病の教科書, 三省堂 : 108-110, 2008
- 4) 高橋 淳、高田英和 : 脳出血. ビジュアル版3大疾病の教科書, 三省堂 : 111-113, 2008
- 5) 毛利正直、宮本 享 : 内頸動脈後交通動脈分岐部動脈瘤. 基本的テント上脳動脈瘤手術 安全に手術するノウハウはこれだ, メジカルビュー社 : 74-81, 2008

小児循環器・周産期部門

(小児循環器科)

(研究活動の概要)

小児循環器診療部では、国立循環器病研究センター開設以来、胎児から新生児乳幼児、小児期、成人期に至る、すべての年齢の小児循環器疾患の診断と治療、および臨床研究を行っています。小児循環器の診療部門としては全国最大規模であり、小児心臓外科部門および周産期・婦人科部門とともに、世界的にも類を見ない先天性心疾患の総合診療施設を形成しております。2008年には白石が部長として就任し、センター研究所との共同研究も進行中であり、小児循環器疾患の病因研究および画期的な新しい診断治療法の開発に向けて、今後の発展が期待されます。

1) カテーテル治療

カテーテル治療は、外科治療と協調してその補完的役割やハイブリッド治療の一役を担うばかりではなく、肺動脈弁狭窄、心房中隔欠損、動脈管開存など一部の疾患においては、カテーテル治療のみで完治します。小児循環器診療部では数多くのカテーテル治療を行い、施設別実施件数では国内随一の実績を残しています。一方では、このような先進性に傾斜することなく、治療の安全性や有効性にも十分に配慮し、安全性と治療成績の向上に向けて、臨床研究や論文発表などを積極的に行っております。

2) 新生児集中治療

新生児乳児期の重症心疾患の集中治療を行う乳幼児病棟には年間120～200例の入院があり、うち新生児入院は全体の過半数を占めています。複雑先天性心疾患や重症心不全例が多く、先天性心疾患の手術前後の呼吸循環管理、心不全治療および不整脈管理を中心に、診療と臨床研究を行っています。小児心臓外科および周産期科とともに、新しい治療法や貴重な症例を多数報告し、全国をリードする役割を担っております。

3) 成人先天性心疾患部門

医療技術の進歩により、全国的に成人に達する先天性心疾患患者（ACHD）さんの数は毎年増加しています。当院には毎年約300例のACHD患者さんが入院し、国内最大規模となっております。ACHD患者さんの病態は、患者さん固有の心血管系の構造異常とそれに基づく固有の血行動態を特徴とするために、通常の虚血や心筋疾患とは基本病態が大きく異なります。最近では腎機能障害および糖脂質代謝異常と心疾患との強い関わりを研究しながら、最終目標であるACHD患者さんの長期予後とQOL改善を目指しています。

3) 肺循環

小児循環器部で扱う主な肺循環疾患は、原発性および先天性心疾患に続発する肺動脈性肺高血圧および肺動静脈瘻です。小児期の肺動脈性肺高血圧は、かつては非常に予後の悪い疾患とされていました。しかしながら近年PG製剤が導入されるようになって以来、治療成績は格段に向上しています。最近は更にPDE5阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬その他の新規薬品が開発され、選択の範囲が広がってきています。小児循環器科の肺循環部門は、現在も新薬の治験を含め積極的に取り組んでいます。

4) 不整脈

小児循環器領域における不整脈は、器質的心疾患非合併例と器質的心疾患合併例に分けられます。その治療としては、薬物治療、電気整理検査／アブレーション治療、ペースメーカー／ICDがあげられます。器質的心疾患（とくに先天性心疾患術後）合併例の頻脈性不整脈は、術後の特殊な血行動態を背景に発症することが多く、時に複数の起源や徐脈の合併がみられ、薬剤抵抗性で治療に難渋します。外科手術や心不全治療による血行動態の改善と、アブレーション・抗不整脈薬を組み合わせた治療を行っています。これらの臨床研究を学会発表や論文で発表することにより、全国をリードしています。

5) 川崎病

川崎病は原因不明で、罹患者数は漸増していますが、経過観察を必要とする冠動脈障害をもつ患者さんは1～2%です。経過観察が長期間におよぶこと、他科との連携が必要であることから特殊性をもった分野です。現在では、今までの当院での30年の経験をふまえて、長期予後、バイパス症例、女性患者さんの妊娠や出産の問題では世界をリードする臨床データを有し、臨床研究や論文発表を行っています。

6) 画像診断

小児循環器科では、近年三次元心エコーを臨床導入し、房室弁などの三次元形態や心室容積、心筋壁運動の評価を行い、その結果は学会や論文で報告しています。また毎年200例以上の心臓MSCT検査を行っています。先天性心疾患、川崎病、心筋症などを対象に、最新の設備を用いてハイレベルの検査を施行する事が可能です。また企業とともにMSCT画像データより心臓模型の作製も手がけ、医学教育、患者さんへの説明、手術シミュレーションなどに役立てるために、更に技術開発を進めております。

7) 核医学

小児循環器領域における心筋シンチでは心筋血流、心筋障害、心臓交感神経機能、心筋心臓脂肪酸代謝を診断することができます。複雑心疾患におけるFontan型手術では、肺循環の機能的診断は不可欠であり、肺血流シンチによる術前後における肺血流分布の評価をおこなっています。最近では、Fontan術前の体肺動脈側副血行路の評価、術後低酸素血症の定量的評価を行うことで、内科的治療、カテーテル治療の治療効果の評価を行っています。さらにCT画像とのfusion imagingを作成することにより、形態診断と機能診断の統合による臨床研究を行っています。

小児循環器部2008年

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Kaichi S, Tsuda E, Fujita H, Kurosaki K, Tanaka R, Naito H, Echigo S: Acute coronary artery dilation due to Kawasaki disease and subsequent late calcification as detected by electron beam computed tomography. *Pediatr Cardiol*, 29: 568-73, 2008.
- 2) Kitano M, Yazaki S, Kagisaki K, Hagino I, Kurosaki K, Yagihara T, Yamada O: Intra-operative Balloon Angioplasty for Branch Pulmonary Artery Stenosis. 6: 1-7, 2008.
- 3) Kurosaki K, Miyazaki A, Watanabe K, Echigo S: Long-Term Outcome of Isolated Congenital Complete Atrioventricular Block Pacing Since Neonatal Period – Experience at a Single Japanese Institution –. *Circ J*, 72: 81-87, 2008.
- 4) Miyazaki A, Ohuchi H, Kurosaki K, Kamakura S, Yagihara T, Yamada O: Efficacy and Safety of Sotalol for Refractory Tachyarrhythmias in Congenital Heart Disease. *Circ J*, 72: 1998-2003, 2008.
- 5) Tsuda E, Yasuda T, Naito H: Vasospastic angina in Kawasaki disease. *J Cardiol*, 51: 65-69, 2008.
- 6) Tsuda E, Fujita H, Yagihara T, Yamada O, Echigo S, Kitamura S: Competition Between Native Flow and Graft Flow After Coronary Artery Bypass Grafting. Impact on Indications for Coronary Artery Bypass Grafting for Localized Stenosis with Giant Aneurysms Due to Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol*, 29: 266-270, 2008.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 黒寄健一，小林奈歩，渡辺珠生，宮崎文，越後茂之：先天性完全房室ブロックの臨床像と中長期予後．日本小児循環器学会雑誌，24: 116-123, 2008.
- 2) 黒寄健一，北野正尚，渡辺健，宮崎文，矢崎諭，津田悦子，大内秀雄，山田修，大月審一，越後茂之：リアルタイム動画転送システムによる新生児心疾患の心エコー遠隔診断—高速インターネット回線を用いて—．日本小児循環器学会雑誌，24: 538-545, 2008.
- 3) 黒寄健一：完全房室ブロック．小児内科，40: 1018-1022, 2008.
- 4) 山田修：小児科領域におけるエポプロステノールの位置づけ．*Progress in Medicine*, 28: 528-531, 2008.

【総説】

- 1) 北野正尚，山田修：二次孔心房中隔欠損 - 経カテーテル治療 - ．心エコー，9: 138-149, 2008.
- 2) 坂口平馬：大動脈肺動脈窓．小児内科，40(増): 217-220, 2008.

- 3) 白石 公: CT/MDCT の有用性と限界へのチャレンジ, Heart View, 12: 1188-1199, 2008.
- 4) 津田悦子: 川崎病. Vascular Lab, 5: 468-472, 2008.
- 5) 山田修: 小児・学童の心血管疾患. 日本医師会雑誌生涯教育シリーズ 74, 137: S187-S189, 2008.

【著書】

- 1) 矢崎諭, 越後茂之: 心房中隔欠損症カテーテル治療 (アンブラッツアーASD 閉鎖栓) の現状とは. 専門医のための薬物療法 Q&A 循環器, 小室一成、北風政史編集 中外医学社: 2008.
- 2) 山田修: うっ血性心不全 小児内科, 40(増), 東京医学社: 183-189, 2008.

小児循環器・周産期部門

(小児心臓外科)

(研究活動の概要)

小児心臓外科部では、臨床活動として複雑先天性心疾患の新生児、乳児および成人の心臓手術、さらには根治術後超遠隔期の成人の再手術を主に行なっている。それらに即して研究テーマは術式選択の妥当性、術式の具体的手技の研究、その転帰、特に手術後遠隔期における発達やQOLを改善する手術治療についての研究を行っています。当センターなど限られた施設でしか根治できない先天性心疾患治療の発展について当センター小児循環器部と緊密に連携をとって研究をしています。また小児心臓移植の本邦での実施に向けての準備、対象患者の分布、および適応についての研究も行っています。

具体的には以下のテーマの研究を行っています。

- 1) 新生児開心術後の発達指標としての Bayley 乳幼児発達検査
- 2) 小児急性循環不全に対する低侵襲補助循環装置の開発
- 3) 左室流出路狭窄を伴う単心室症に対する Bidirectional Glenn 手術に同時に行う Additional aorto-pulmonary anastomosis の妥当性に関する研究
- 4) 左室型単心室症の形態学的特徴の研究

(2008年の主な研究成果)

- Double inlet left ventricle (二房室弁型左室型単心室) における心室大血管関係の形態についての分類。
- 新生児期の人工心肺が遠隔期の発達に与える影響の Bailey 検査による分析。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Kawamura M, Nakajima H, Kobayashi J, Funatsu T, Otsuka Y, Yagihara T, Kitamura S: Patency rate of the internal thoracic artery to the left anterior descending artery bypass is reduced by competitive flow from the concomitant saphenous vein graft in the left coronary artery. *Eur J Cardio-thoracic Surg*, 34: 833-838, 2008.
- 2) Shikata F, Yagihara T, Kagisaki K, Hagino I, Shiraishi S, Kobayashi J, Kitamura S: Does the off-pump Fontan procedure ameliorate the volume and duration of pleural and peritoneal effusions?. *Eur J Cardiothorac Surg* 34: 570-575, 2008.
- 3) Tsunekawa T, Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Kobayashi J, Yagihara T, Kitamura S: Composite Valve Graft Replacement of the Aortic Root: Twenty-Seven Years of Experience at One Japanese Center. *Ann Thorac Surg* 86: 1510-1517, 2008.
- 4) Uemura H, Kagisaki K, Adachi I, Takeda K, Hagino I, Yagihara T, Kitamura S: Aortic valvar involvement in patients undergoing closure of ventricular septal defect via the pulmonary trunk. *Int J Cardiol*, 129: 26-31, 2008.

【総説】

- 1) Adachi I, Kagisaki K, Yagihara T, Hagino I, Ishizaka T, Kobayashi J, Kitamura S: Unroofing Aortic Intramural Left Coronary Artery Arising From Right Pulmonary Artery. *Ann Thorac Surg*, 85: 675-677, 2008.
- 2) Adachi I, Uemura H, Yagihara T: Reply to Ovrouski and Alexi-Meskishvili. *Eur J Cardiothoracic Surg*, 33: 951-952, 2008.
- 3) Mano A, Nakatani T, Oda N, Kato T, Niwaya K, Tagusari O, Nakajima H, Funatsu T, Hashimoto S, Komamura K, Hanatani A, Ueda IH, Kitakaze M, Kobayashi J, Yagihara T, Kitamura S: Which Factors Predict the Recovery of Natural Heart Function After Insertion of a Left Ventricular Assist System? *J Heart Lung Transplant*, 27: 869-874, 2008.
- 4) Minatoya K, Ogino H, Matsuda H, Sasaki H, Tanaka H, Kobayashi J, Yagihara T, Kitamura S: Evolving Selective Cerebral Perfusion for Aortic Arch Replacement: High Flow Rate With Moderate Hypothermic Circulatory Arrest. *Ann Thorac Surg*, 86: 1827-1831, 2008.
- 5) Minatoya K, Ogino H, Matsuda H, Sasaki H, Yagihara T, Kitamura S: Replacement of the descending aorta: Recent outcomes of open surgery performed with partial cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 136: 431-435, 2008.
- 6) Miyazaki A, Ohuchi H, Kurosaki K, Kamakura S, Yagihara T, Yamada O: Efficacy and Safety of Sotalol for Refractory Tachyarrhythmias in Congenital Heart Disease. *Circ J* 72: 1998-2003, 2008.

- 7) Nakanishi C, Yamagishi M, Yamahara K, Hagino I, Mori H, Sawa Y, Yagihara T, Kitamura S, Nagaya N: Activation of cardiac progenitor cells through paracrine effects of mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 374: 11-16, 2008.
- 8) Ogino H, Matsuda M, Minatoya K, Sasaki H, Tanaka H, Matsumura Y, Ishibashi-Ueda H, Kobayashi J, Yagihara T, Kitamura S: Overview of Late Outcome of Medical and Surgical Treatment for Takayasu Arteritis. *Circulation* 118: 2738-2748, 2008.
- 9) Uemura H, Ho SY, Adachi I, Yagihara T: Morphologic Spectrum of Ventriculoarterial Connection in Hearts With Double Inlet Left Ventricle: Implications for Surgical Procedures. *Ann Thorac Surg*, 86: 1321-1327, 2008.
- 10) Tsuda E, Fujita H, Yagihara T, Yamada O, Echigo S, Kitamura S: Competition Between Native Flow and Graft Flow After Coronary Artery Bypass Grafting. Impact on Indications for Coronary Artery Bypass Grafting for Localized Stenosis with Giant Aneurysms Due to Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* 26: 266-270, 2008.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 川村 匡、小林順二郎、中嶋博之、船津俊宏、伊庭 裕、八木原俊克、北村惣一郎：左冠動脈主幹部および近位部病変に対する両側内胸動脈使用の有用性：開存静脈グラフトからの competitive flow の可能性の検討．日本冠疾患学会雑誌、14：17-20、2008.
- 2) 小林奈歩、津田悦子、小野安生、塚野真也、矢崎 諭、山田 修、越後茂之、中谷武嗣、八木原俊克：心臓移植適応について検討した患者の予後－院内臓器移植医学的適応症例検討会に小児科から提示した症例－．日本小児循環器学会雑誌、24(5)：628-635、2008.

【総説】

- 1) 白石修一、八木原俊克、鍵崎康治、萩野生男：完全大血管転位、両大血管右室起始以外の疾患における動脈スイッチ手術の工夫と遠隔成績．胸部外科、61: 311-315, 2008.
- 2) 松崎多千代、松井三枝、中澤 潤、市田露子、八木原俊克：先天性心疾患児の発達評価としての Bayley 乳幼児発達検査（第2版）導入の試み．脳と発達、40：308-312、2008.
- 3) 八木原俊克：小児循環器疾患の克服戦略-外科-. 医療、62(3): 157-160、2008.
- 4) 八木原俊克：NPO 化した日本小児循環器学会について考える．日本小児循環器学会雑誌、24(4)：509-510, 2008.

小児循環器・周産期部門

(周産期・婦人科)

(研究活動の概要)

周産期・婦人科では母体心臓病合併妊娠の管理を年間約 120 例、母体の脳血管障害合併妊娠の管理を約 30 例、胎児心臓病に関する妊娠、出産の管理を年間約 50 例行っています。また、婦人科内分泌治療、婦人科開腹手術、腹腔鏡手術も行っていくことを掲げ、周産期・婦人科と科名を変更しました。重症の心疾患を持つ女性が多く妊娠を希望されるため、当科に妊娠、出産に関する妊娠前コンサルトを受ける事も多くなってきております。心臓内科、小児循環器科と連携をとりつつ、それらのハイリスク妊娠管理を日々行っております。肺高血圧、弁膜症、機械弁合併妊娠など、数多くのハイリスク妊娠分娩の依頼を全国より相談を受けるようになっております。脳血管障害合併妊娠としては、もやもや病でシャント術治療後における無痛分娩は近年特に増加しており、母体安全は全例に確保されており成績は良好です。また妊娠中の脳動静脈奇形破裂症例も脳外科、麻酔科、との連携により、母体、胎児に最良の時期に手術を行い、経膈分娩を安全に遂行できております。近年、一次分娩施設における胎児心臓病のスクリーニングに対する関心、技術が著明に上昇していますが、当科としても紹介された症例に対して心臓の治療内容を図で示すなど、誠意ある紹介状を返すようにしており、また紹介施設に対して定期的に症例のフィードバックを行うなど、地域産婦人科に対するレジオナリゼーションを大切にするようにスタッフ一同心がけています。

(2008 年の主な研究成果)

- 1 重症胎児水腫、胎児胸水症に対する胎児胸腔 - 羊水腔シャント術（厚生労働科学研究補助金「科学的根拠に基づく胎児治療法の臨床応用に関する研究（左合班）」）の関西地区で唯一の担当施設として 2008 年は 4 例の胎児胸水症例の紹介を受け、全ての症例で胸水は減少し、前向き研究に登録を進めている。
- 2 胎児頻脈性不整脈に関する多施設共同研究（厚生労働科学研究補助金「科学的根拠に基づく胎児治療法の臨床応用に関する研究（左合班）」）の中核施設として全国の主な周産期施設にアンケート調査を行い現状を調査した。結果を委員会に報告した。
- 3 脳梗塞、脳出血に関する母体死亡の全国調査を行った。欧米に比べて

本邦では脳梗塞に比べて脳出血による死亡例が多い事が明らかとなった。出血例においては発症から来院時間が早い方が、後遺症の発症率は低い、死亡例には差がないことが結果として示された。また、発症時に産婦人科、内科、脳神経外科を緊急受診する頻度も明かとなり、今後の緊急症例に対する搬送時の参考資料となりえると思われる。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) ISHIKANE S, OHNISHI S, YAMAHAYA K, SADA M, HARADA K, MISHIMA K, IWASAKI K, FUJIWARA M, KITAMURA S, NAGAYA N, IKEDA T: Allogenic Injection of Fetal Membrane-Derived Mesenchymal Stem Cells Induces Therapeutic Angiogenesis in a Rat Model of Hind Limb Ischemia. *Stem cells*, 26: 2625-2633, 2008.
- 2) Kamiya C, Nakatani S, Hashimoto S, Masuda Y, Neki R, Ikeda T: Role of Echocardiography in Assessing Pregnant Women With and Without Heart Disease. *J Echocardiogr*, 6: 29-38, 2008.
- 3) Kamiya C, Sakamoto S, Tamori Y, Yoshimuta T, Higashi M, Tanaka R, Akutsu K, Takeshita S: Long-Term Outcome After Percutaneous Peripheral Intervention vs Medical Treatment for Patients With Superficial Femoral Artery Occlusive Disease. *Circ J*, 72(5): 734-739, 2008.
- 4) Katsuragi S, Sameshima H, Omine M, Ikenoue T: Pregnancy-Induced Hemolytic Anemia With a Possible Immune-Related Mechanism. *Obstet Gynecol*, 111: 528-529, 2008.
- 5) Sameshima H, Ikenoue T, Miyazaki Perinatal Data Group: Risk factors for perinatal deaths in Southern Japan: population-based analysis from 1998 to 2005. *Early Hum Dev*, 84: 319-323, 2008.
- 6) Sameshima H, Kodama Y, Kaneko M, Ikenoue T, Miyazaki Perinatal Data Group: Deaths of Early-Onset, Invasive Sepsis in Full-Term Infants in Miyazaki: Nine Cases from a Regional Population-Based Analysis from 1998-2006. *Jpn J Infect Dis*, 61: 400-401, 2008.
- 7) Wang D W, Crotti L, Shimizu W, Pedrazzini M, Cantu F, De Filippo P, Kishiki K, Miyazaki A, Ikeda T, Schwartz P J, George A L Jr: Malignant Perinatal Variant of long-QT Syndrome Caused by a Profoundly Dysfunctional Cardiac Sodium Channel. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 1: 370-378, 2008.

【総説】

- 1) Ikeda T: Stem cells and neonatal brain injury. *Cell Tissue Res*, 331(1): 263-269, 2008.

【著書】

- 1) Kondo A, Kamihara O, Katsuragi S: Neural tube defects: etiologies, prevention, and prenatal diagnosis: In Neurogenic Bladder. 2nd Ed. Informa Healthcare, London: 733-758, 2008.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 池田智明, 原田和彦, 石兼真: 胎児付属物を用いた再生医療に関する研究. 循環器病研究の進歩, 24: 54-62, 2008.
- 2) 根木玲子: 妊産婦死亡に関するハイリスク妊娠・分娩の疫学のおよび臨床的研究. 日本産科婦人科学会雑誌, 60: 1687-1700, 2008.
- 3) 水野裕美子, 山中薫, 松村祐, 水谷隆洋, 竹内宗之, 井口直也, 池田智明, 今中秀光: 羊水塞栓症から多臓器不全を合併したが救命できた1例. 日本集中治療医学会雑誌, 15(3): 319-322, 2008.
- 4) 山中薫, 吉松淳, 玉田将, 中島裕子, 木村昭子, 菅幸恵, 岩永直子, 上田恵子, 桂木真司, 根木玲子, 池田智明: HELLP症候群に肝被膜下血腫を合併した1例. 日本妊娠高血圧学会雑誌, 16巻: 162-163, 2008.

【総説】

- 1) 池田智明, 根木玲子: 先天性心疾患と妊娠 ―どこまで可能になったか―. 進歩する心臓研究—Tokyo Heart Journal—, 28: 26-35, 2008.
- 2) 池田智明: 妊産婦死亡統計の読み方と問題点. 日本産婦人科医会報, 第60巻第10号: No.703, 2008.
- 3) 上田恵子, 池田智明, 黒寄健一: 徐脈性不整脈. 周産期医学, 38(11): 1393-1401, 2008.
- 4) 上田恵子, 池田智明: 胎児循環から新生児循環への移行、理解とポイント. こどもケア, 3: 50-53, 2008.
- 5) 上田恵子, 池田智明: 胎児脳障害. Clinical Neuroscience, 26: 880-881, 2008.
- 6) 桂木真司, 池田智明, 池ノ上克: サイヌソイダルパターン出現症例の取

り扱いは？．臨床婦人科産科，62：417-423，2008.

- 7) 桂木真司，池田智明：胎児機能不全 分娩中の診断と取り扱い 3
分娩監視装置モニターの読み方－症例解説－．臨床婦人科産科，62 巻 12
号：1569-1577，2008.
- 8) 桂木真司，根木玲子，山中薫，池田智明，中西宣文：肺高血圧症．Heart View，12:1493-1499，2008.
- 9) 桂木真司，池田智明：分娩監視装置モニターの読み方－分娩時リアル
タイムマネージメント－．産婦人科治療，vol.96：707-713，2008.
- 10) 中島裕子，根木玲子，池田智明：胎児先天性心疾患の分娩と周産期管
理．心臓，Vol.40：938-942，2008.
- 11) 根木玲子，池田智明：避妊－最新の知識と実際－．Heart View，12：
1448-1452，2008.
- 12) 根木玲子，池田智明：先天性心疾患の妊娠・出産のリスクと管理：先
天性心疾患を見直す．Heart View，12:1226-1229，2008.
- 13) 根木玲子：妊産婦における静脈血栓塞栓症および関連周産期疾患の遺
伝的素因について．産婦人科の実際，57：1583-1586，2008.
- 14) 吉松淳，池田智明：周産期のリスクマネージメント 我が国における妊
娠関連脳血管障害．日本周産期・新生児医学会雑誌，44(4)：1107-1111，
2008.
- 15) 吉松淳，池田智明：症候論意識障害に対する対応．救急医学，32：
1077-1081，2008.

【著書】

- 1) 神谷千津子，中谷敏：収縮性心膜炎．臨床心エコー図学 第3版，吉川
純一編著，文光堂：464-467，2008.

生活習慣病部門

(高血圧、腎臓科)

(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として多くの研究を行い、継続している。基礎的研究や、他部門および他施設との共同研究も行っている。2008 年は多くの成果が得られ、多数の原著論文を発表することができた。研究費についても、主任あるいは分担研究者としてかなりの額を取得できた。以下に主な研究活動を示す。

1) 高血圧の遺伝子およびテーラーメイド治療に関する研究

厚生労働科学研究費による新規課題「降圧治療および抗凝固療法の個人の特性に応じたテーラーメイド治療確立に関する研究」を総括、推進した。また、医薬基盤研究所によるポストミレニアム研究を分担し、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

循環器病研究委託事業「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使用降圧薬を調べ、それぞれ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、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

循環器病研究委託事業「肥満を伴わない循環器疾患危険因子集積者を対象とした非薬物療法の開発」の分担研究者として、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、無作為臨床試験により長期的に検討した。また、本態性高血圧や腎血管性高血圧における腎内血行動態を調べた。

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の予後や、循環器疾患患者における腎機能や腎病理について研究した。

9) 透析患者の循環器疾患に関する研究

透析患者における生命予後とその要因について調べ、また透析患者の心血管について病理学的検討を行った。

(2008 年の主な研究成果)

- 高血圧と遺伝子に関する研究では、ナショナルプロジェクトの一員として、日本人における高血圧関連遺伝子を同定し、発表した。また、CYP2C9 遺伝子多型を多数例について調べ、これが降圧薬ロサルタンの効果に関係することを見いだした。
- 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、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かった。また、厳格な降圧が推奨されている若中年者や糖尿病、腎臓病の場合には、目標達成度はさらに低率であった。
- 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の 5 年間の治療の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 の目標血圧に長期間保つことは、十分に可能であった。
- 高血圧患者の臓器障害と予後に関しては、心エコーで求めた拡張機能の 1 つである肺静脈速度波形が、心血管疾患発症の予測因子になることを証明した。
- 高血圧と生活習慣に関する研究では、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認められた。
- 血管作動物質や炎症などに関しては、血中アドレノメデュリンは高感度 CRP よりも優れた心血管イベント発症の予測因子となることを明らかにした。
- 腎と高血圧に関する研究では、本態性高血圧患者における微量アルブミン尿と心肥大、心機能について検討し、学会発表を行った。
- 循環器疾患と腎に関する研究では、腹部大動脈瘤を有する剖検例について検討し、腎組織の障害と腎動脈狭窄が多く認められる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、冠動脈バイパス術を施行した透析患者の生命予後を検討し、論文化した。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Fujii H, Takiuchi S, Kawano Y, Fukagawa M: Putative role of asymmetric dimethylarginine in microvascular disease of kidney and heart in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 21: 650-656, 2008.
- 2) Iemura-Inaba C, Nishikimi T, Akimoto K, Yoshihara F, Minamino N, Matsuoka H. Role of adrenomedullin system in lipid metabolism and its signaling mechanism in cultured adipocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 295: R1376-R1384, 2008.
- 3) Iwashima Y, Horio T, Kamide K, Rakugi H, Ogihara T, Kawano Y: Pulmonary venous flow and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *J Hypertens* 26: 798-805, 2008.
- 4) JATOS Study Group (Kawano Y as a member of steering committee): Principal results of the Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients (JATOS). *Hypertens Res* 31: 2115-2127, 2008.
- 5) Kato N, Miyata T, Tabara Y, Katsuya T, Yanai K, Hanada H, Kamide K, Nakura J, Kohara K, Takeuchi F, Mano H, Yasunami M, Kimura A, Kita Y, Ueshima H, Nakayama T, Soma M, Hata A, Fujioka A, Kawano Y, Nakao K, Sekine A, Yoshida T, Nakamura Y, Saruta T, Ogihara T, Sugano S, Miki T, Tomoike H: High-density association study and nomination of susceptibility genes for hypertension in the Japanese National Project. *Hum Mol Genet* 17: 617-627, 2008.
- 6) Kawano Y, Sato Y, Yoshinaga K: A randomized trial of the effect of an angiotensin II receptor blocker SR47436 (irbesartan) on 24-hour blood pressure in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 31: 1753-1763, 2008.
- 7) Kikuchi Y, Nakagami H, Katsuya T, Morishita R, Horio T, Kamide K, Miyata T, Kawano Y, Takami Y, Rakugi H, Kaneda Y, Ogihara T: Polymorphism of myospryn is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Anti-Aging Med* 5: 49-52, 2008.
- 8) Kokubo Y, Kamide K, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Kawanishi K, Okayama A, Kawano Y: Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease in a Japanese urban cohort: the Suita study. *Hypertension* 52: 652-659, 2008.
- 9) Matayoshi T, Kato T, Nakahama H, Nakata H, Yoshihara F, Kamide K, Horio T, Nakamura S, Kawano Y: Brain natriuretic peptide in hemodialysis patients: predictive value for hemodynamic change during hemodialysis and cardiac function. *Am J Nephrol* 28: 122-127, 2008.
- 10) Niizuma S, Nakahama H, Kamide K, Fukuchi K, Iwanaga Y, Nakata H, Yoshihara F, Horio T, Nakamura S, Kawano Y: The Cutoff value of aldosterone-to-renin ratio for the diagnosis of primary aldosteronism in patients taking antihypertensive medicine. *Clin Exp Hypertens* 30: 640-647, 2008.
- 11) Niizuma S, Takiuchi S, Okada S, Horio T, Kamide K, Nakata H, Yoshihara F, Nakamura S, Kawano Y, Nakahama H, Iwanaga Y, Nakatani S: Decreased coronary flow reserve in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 23: 2324-2328, 2008.

- 12) Nishida H, Horio T, Suzuki Y, Iwashima Y, Kamide K, Kangawa K, Kawano Y: Plasma adrenomedullin as an independent predictor of future cardiovascular events in high-risk patients: comparison with c-reactive protein and adiponectin. *Peptides* 29: 599-605, 2008.
- 13) Schwenke DO, Tokudome T, Kishimoto I, Horio T, Shirai M, Cragg PA, Kangawa K: Early ghrelin treatment after myocardial infarction prevents an increase in cardiac sympathetic tone and reduces mortality. *Endocrinology* 149: 5172-5176, 2008.
- 14) Schwenke DO, Tokudome T, Shirai M, Hosoda H, Horio T, Kishimoto I, Kangawa K: Exogenous ghrelin attenuates the progression of chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension in conscious rats. *Endocrinology* 149: 237-244, 2008.
- 15) Soeki T, Kishimoto I, Schwenke DO, Tokudome T, Horio T, Yoshida M, Hosoda H, Kangawa K: Ghrelin suppresses cardiac sympathetic activity and prevents early left ventricular remodeling in rats with myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 294: H426-H432, 2008.
- 16) Tokudome T, Kishimoto I, Horio T, Arai Y, Schwenke DO, Hino J, Okano I, Kawano Y, Kohno M, Miyazato M, Nakao K, Kangawa K : Regulator of G-protein Signaling Subtype 4 mediates anti-hypertrophic effect of locally secreted natriuretic peptides in the heart. *Circulation* 117: 2329-2339, 2008.
- 17) Yang J, Kamide K, Kokubo Y, Takiuchi S, Horio T, Matayoshi T, Yasuda H, Miwa Y, Yoshii M, Yoshihara F, Nakamura S, Nakahama H, Tomoike H, Miyata T, Kawano Y: Associations of hypertension and its complications with variations in the xanthine dehydrogenase gene. *Hypertens Res* 31: 931-940, 2008.
- 18) Yin T, Maekawa K, Kamide K, Saito Y, Hanada H, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Horio T, Takiuchi S, Kawano Y, Minematsu K, Naritomi H, Tomoike H, Sawada J, Miyata T: Genetic variations of CYP2C9 in 724 Japanese individuals and their impact on the antihypertensive effects of losartan. *Hypertens Res* 31: 1549-1557, 2008.

【総説】

- 1) Horio T, Kawano Y: Bio-molecular markers for cardiovascular disease: Significance of natriuretic peptides and adrenomedullin. *Kor Circ J* 38: 507-513, 2008.
- 2) Kawano Y, Horio T, Matayoshi T, Kamide K: Masked hypertension: subtypes and target organ damage. *Clin Exp Hypertens* 30: 289-296, 2008.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 神出計, 河野雄平, 友池仁暢: 高血圧と関連遺伝子. *循環器科* 63: 529-535, 2008.
- 2) 神出計, 河野雄平: 腎血流ドプラ法による腎血管抵抗の測定. , *日本臨床* 66 (増刊号 4): 573-577, 2008.
- 3) 河野雄平: 24 時間血圧測定はどこまで使われるか. *日本医師会雑誌* 137:

1649-1652, 2008.

- 4) 河野雄平: DEBATE: 高齢者高血圧の降圧目標-JATOS, CASE-J より: 150/90 mmHg 未満の立場から. 臨床高血圧 14: 30-37, 2008.
- 5) 河野雄平: pre-hypertension に対する非薬物療法. 血圧 15: 702-706, 2008.
- 6) 河野雄平: メタボリックシンドロームと血圧. 日本未病システム学会雑誌 14: 326-331, 2008.
- 7) 河野雄平: わが国における高血圧大規模臨床試験の現況 進行中の試験: HOSP. 循環器科 64: 239-243, 2008.
- 8) 河野雄平: 高血圧の非薬物療法. 臨床と研究 85: 50-54, 2008.
- 9) 河野雄平: 循環器病克服 10 年戦略: 生活習慣病からの循環器病克服戦略-高血圧と慢性腎臓病. 医療 62: 124-129, 2008.
- 10) 徳留 健, 岸本一郎, 堀尾武史, 寒川賢治: 内因性 ANP、BNP の心臓リモデリング抑制作用. 血管, 31: 49-51, 2008.
- 11) 中村敏子, 河野雄平, 植田初江, 飯原弘二, 宮本亨: 脳卒中と腎血管病変. 脳神経外科ジャーナル 17: 894-900, 2008.
- 12) 中村敏子, 河野雄平, 飯原弘二, 宮本亨: ICS に合併する腎動脈病変. The Mt Fuji Workshop on CVD 26: 21-25, 2008.
- 13) 中村敏子, 河野雄平: 更年期からの降圧療法. 血圧 15: 252-256, 2008.
- 14) 中村敏子, 河野雄平: 慢性腎臓病と循環器疾患. 循環器病研究の進歩 29: 45-53, 2008.
- 15) 中村敏子: 腎臓病を知る. Vascular Lab, 5: 106-109, 2008.
- 16) 西田秀範, 神出計, 河野雄平: 腎血管性高血圧. レジデント 1: 80-85, 2008.
- 17) 堀尾武史, 河野雄平: 仮面高血圧とは?: 定義と診断, その心血管リスク. カレントセラピー 26: 13-17, 2008.
- 18) 堀尾武史, 河野雄平: 後期高齢者・超高齢者の降圧治療: 生命予後以外の治療目標-認知機能, 骨折, QOL などについて. 血圧 15: 947-952, 2008.
- 19) 堀尾武史, 河野雄平: 降圧薬: どんな種類があってどう使い分けるか. 臨床研修プラクティス 5: 66-72, 2008.
- 20) 堀尾武史: 高血圧と臓器障害 慢性腎不全と微量蛋白尿. 血圧 15: 864-868, 2008.
- 21) 堀尾武史: 高血圧性心不全-病態と診断・治療の現状 高血圧性心不全とナトリウム利尿ホルモン. 血圧, 15: 161-164, 2008.
- 22) 横山幸美, 河野雄平: メタボリックシンドロームの展望と看護. 医療 62: 444-450, 2008.
- 23) 吉原史樹: 腎疾患の診療に役立つ新しい検査 エンドセリン. 腎と透析, 65: 527-529, 2008.

【著書】

- 1) 神出計, 河野雄平: オーダーメイド医療 (SNP を含む). Hypertension ナビゲーター, 熊谷裕生, 小室一成, 堀内正嗣, 森下竜一編集, メディカル レビュー社,

p74-75, 2008.

- 2) 河野雄平, 安田久代: PWV および中心血圧 (AI) からみた予防医学と生活習慣: 高 Na 食と低 Na 食. 新しい血圧測定と脈波解析マニュアル. 小澤利男監修, 臨床血圧脈波研究会編集, メジカルビュー社, p190-192, 2008.
- 3) 河野雄平: Val-Heft. Hypertension ナビゲーター. 熊谷裕生, 小室一成, 堀内正嗣, 森下竜一編集, メディカル レビュー社, p200-201, 2008.
- 4) 河野雄平: 塩分と高血圧. 現代の養生訓-健康に生きる. 橋本信也編集, 中央法規出版, p45-51, 2008.
- 5) 河野雄平: 血圧測定法. 今日の治療指針 2008 年版, 山口徹, 北原光夫, 福井次矢総編集, 医学書院, p248, 2008.
- 6) 河野雄平: 白衣高血圧はリスクになるか. 高血圧を識る・個別診療に活かす, (新心臓病プラクティス 11). 荻尾七臣, 島田和幸編集, 文光堂, p101-105, 2008.
- 7) 河野雄平: 非薬物療法. 二次性高血圧, (新しい診断と治療の ABC 53. 循環器 8), 菊池健次郎編集, 最新医学社, p101-108, 2008.
- 8) 中村敏子, 河野雄平: 腎疾患患者における心血管疾患. 心血管疾患診療のエクセレンス, (日本医師会雑誌 137 巻 特別号〈1〉) 矢崎義雄監修, 相澤義房, 今泉勉, 島本和明, 友池仁暢, 永井良三, 松崎益徳編集, S171-S172, 2008.
- 9) 中村敏子, 河野雄平: 導入時における心血管リスク規定因子: 腎臓専門医の関与. 最新透析医学, 西沢良記編集, 医薬ジャーナル社, p183-187, 2008.
- 10) 西田秀範, 神出計, 河野雄平: 腎動脈: RI. 血管疾患の診断とモダリティ (Vascular Lab 5 増刊号). 松尾汎監修, 151-156, 2008.
- 11) 安田久代, 河野雄平: PWV および中心血圧 (AI) の臨床への応用: リスク因子と臓器障害マーカー. 新しい血圧測定と脈波解析マニュアル. 小澤利男監修, 臨床血圧脈波研究会編集, メジカルビュー社, p130-132, 2008.

生活習慣病部門

(糖尿病・代謝内科)

(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。

糖尿病・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、予防健診部と共同して、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。また、糖尿病性腎症の発症進展の機序として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) 循環器病予防健診部との連携、地域医師会との病診連携、などを介して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。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。多因子包括管理を徹底する。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) 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因子について、腎症進展との関連や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。5) 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。

（2008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ている。
- 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。(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) を進めた。
- 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)」を進めている。
- 予防健診部との共同研究で日本人都市部一般集団においてメタボリック症候群は心血管病のリスクであることを明らかにした(Hypertens Res, 31(11):2027-35, 2008)
- 高リスク 2 型糖尿病の内皮機能障害とインスリン抵抗性に関して特異的臨床指標を用いて評価系を確立した。(Diabetes Res Clin Pract, 79: 177-182, 2008)
- 2 型糖尿病におけるインスリン抵抗性改善薬が血管内皮前駆細胞を活性化することを証明した。(Diabetes Res Clin Pract, 81: 327-330, 2008)

（2008年の知的財産・取得状況）

なし

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Kishimoto I, Tokudome T, Horio T, Soeki T, Chusho H, Nakao K, Kangawa K: C-type natriuretic peptide is a Schwann cell-derived factor for development and function of sensory neurones. *J Neuroendocrinol*, 20(11): 1213-1223, 2008.
- 2) Kokubo Y, Okamura T, Yoshimasa Y, Miyamoto Y, Kawanishi K, Kotani Y, Okayama A, Tomoike H: Impact of metabolic syndrome components on the incidence of cardiovascular disease in a general urban Japanese population: the suite study. *Hypertens Res*, 31: 2027-2035, 2008.
- 3) Makino H, Doi K, Hiuge A, Nagumo A, Okada S, Miyamoto Y, Suzuki M, Yoshimasa Y: Impaired flow mediated vasodilatation and insulin resistance in type 2 diabetic patients with albuminuria. *Diabetes Res Clin Pract*, 79: 177-182, 2008.
- 4) Makino H, Okada S, Nagumo A, Sugisawa T, Miyamoto Y, Kishimoto I, Akie T K, Soma T, Taguchi A, Yoshimasa Y: Pioglitazone treatment stimulates circulating CD34-positive cells in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 81: 327-330, 2008.
- 5) Makino H, Harada-Shiba M. Safety aspects of statins: Which factors create the adverse effects of statins. *Immunol Endocr Metab- Agents Med Chem* 8: 172-176, 2008.
- 6) Mizuta E, Kokubo Y, Yamanaka I, Miyamoto Y, Okayama A, Yoshimasa Y, Tomoike H, Morisaki H, Morisaki T: Leptin gene and leptin receptor gene polymorphisms are associated with sweet preference and obesity. *Hypertens Res*, 31:1069-1077, 2008
- 7) Nagaoka I, Shimizu W, Itoh H, Yamamoto S, Sakaguchi T, Oka Y, Tsuji K, Ashihara T, Ito M, Yoshida H, Ohno S, Makiyama T, Miyamoto Y, Noda T, Kamakura S, Akao M, Horie M: Mutation site dependent variability of cardiac events in Japanese LQT2 form of congenital long-QT syndrome. *Circ J*, 72: 694-699, 2008.
- 8) Nakayama M, Kudoh T, Kaikita K, Yoshimura M, Oshima S, Miyamoto Y, Takeya M, Ogawa H: Class A macrophage scavenger receptor gene expression levels in peripheral blood mononuclear cells specifically increase in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*, 198(2): 426-433, 2008.

- 9) Okada S, Makino H, Nagumo A, Sugisawa T, Fujimoto M, Kishimoto I, Miyamoto Y, Kikuchi-Taura A, Soma T, Taguchi A, Yoshimasa Y: Circulating CD34-positive cell number is associated with brain natriuretic peptide level in type 2 diabetic patients, *Diabetes Care*, 31: 157-158, 2008.
- 10) Sakaguchi T, Shimizu W, Itoh H, Noda T, Miyamoto Y, Nagaoka I, Oka Y, Ashihara T, Ito M, Tsuji K, Ohno S, Makiyama T, Kamakura S, Horie M: Age- and Genotype-Specific Triggers for Life-Threatening Arrhythmia in the Genotyped Long QT Syndrome, *J Cardiovasc Electrophysiol*, 19(8): 794-799, 2008.
- 11) Schwenke DO, Tokudome T, Kishimoto I, Horio T, Shirai M, Cragg PA, Kangawa K: Early ghrelin treatment after myocardial infarction prevents an increase in cardiac sympathetic tone and reduces mortality. *Endocrinology*, 149(10): 5172-5176, 2008.
- 12) Schwenke DO, Tokudome T, Shirai M, Hosoda H, Horio T, Kishimoto I, Kangawa K: Exogenous ghrelin attenuates the progression of chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension in conscious rats. *Endocrinology*, 149(1): 237-244, 2008.
- 13) Soeki T, Kishimoto I, Schwenke DO, Tokudome T, Horio T, Yoshida M, Hosoda H, Kangawa K: Ghrelin suppresses cardiac sympathetic activity and prevents early left ventricular remodeling in rats with myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 294(1): H426-H432, 2008.
- 14) Tokudome T, Kishimoto I, Horio T, Arai Y, Schwenke DO, Hino J, Okano I, Kawano Y, Kohno M, Miyazato M, Nakao K, Kangawa K: Regulator of G-protein signaling subtype 4 mediates antihypertrophic effect of locally secreted natriuretic peptides in the heart. *Circulation*, 117: 2329-2339, 2008.
- 15) Usami S, Kishimoto I, Saito Y, Harada M, Kuwahara K, Nakagawa Y, Nakanishi M, Yasuno S, Kangawa K, Nakao K: Association of CT dinucleotide repeat polymorphism in the 5'-flanking region of the guanylyl cyclase (GC)-A gene with essential hypertension in the Japanese. *Hypertens Res*, 31(1): 89-96, 2008.
- 16) Zhang Q, Saito Y, Naya N, Imagawa K, Somekawa S, Kawata H, Takeda Y, Uemura S, Kishimoto I, Nakao K: The specific mineralocorticoid receptor blocker eplerenone attenuates left ventricular remodeling in mice lacking the gene encoding guanylyl cyclase-A. *Hypertens Res*, 31(6): 1251-1256, 2008.

生活習慣病部門

(予防健診部)

(研究活動の概要)

予防健診部では、吹田市保健センター、吹田市医師会との協力の下で平成元年に吹田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、糖負荷検査統合研究などの共同研究を実施し、循環器病の発症及び死亡の危険因子、また循環器病の危険因子に関する研究を実施している。特に、治療ガイドラインの資料に資することができるようにエビデンスを蓄積している。これらを元に 1989 年-2005 年のオリジナルコホートデータを作成し、論文をまとめた。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。

(2008 年の主な研究成果)

(1) 健診受診者を対象とした疫学研究

(a) 血圧カテゴリー別と心血管病発症との関係

血圧カテゴリー別の心筋梗塞、脳卒中のハザード比は、心血管病と類似していた。正常高値血圧と高血圧の心血管病に対する寄与率はそれぞれ、男性で 12.2%、35.3%、女性で 7.1%、23.4%であった。正常高値血圧は、都市部一般住民において、男性において脳卒中、心筋梗塞発症の危険因子であった。

(b) メタボリックシンドロームと心血管病との関係に関する研究：

メタボリックシンドロームの診断基準は、NCEP-ATPIII（アジアの肥満基準に変法）と日本の基準を用いた。メタボリックシンドロームの基準で、内臓肥満が必須項目に入らない基準の方（NCEP-ATPIII）が、内臓肥満が必須項目に入る基準（日本の診断基準）よりも心血管病の発症との関係が強かった。

(c) 遺伝子多型に関する研究

検体の保存と遺伝子解析について同意をいただいた方のサンプルを用いて、循環器疾患に関連する遺伝子多型、脳卒中・心筋梗塞と関連する遺伝子多型に関する研究も進行中である。

(2) 健診制度の発展を目指した公衆衛生学的研究

平成 20 年度から特定健診・特定保健指導が開始されましたが、当面の課題は未受診者を少なくすることです。この研究では背景が異なる全国 8 府県の地域集団（計 2 万人）を対象として、健診や保健指導の未受診理由を調査してその実態を明らかにします。そしてその結果に基づいて

未受診者対策手法を開発し、健診 から保健指導までの流れを円滑に動かすことができる健診制度を提言していく。

(3)多施設コホートの糖負荷検査と循環器病との関係に関する研究

腹時血糖は循環器疾患発症のリスクであり、正常型、境界型、糖尿病型と移行するにつれて、循環器疾患発症のリスクは、血圧のカテゴリーが、正常高値血圧、正常血圧、至適血圧と一つずつ血圧のカテゴリーが下がってくることがわかった。15 年間の間に、糖尿病型に男性で 7%、女性で 4% 移行することが分かった。また、15 年間の間に正常型の男性 50%、女性 35% が耐糖能異常に移行していた。

(4)NIPPON DATA (循環器疾患基礎調査受検者の追跡調査)

食生活要因と将来の ADL 低下リスクとの関連の分析では、食塩摂取量が多いほど ADL 低下リスクが高かった。食生活要因と循環器疾患死亡リスクとの関連の分析では、食塩摂取量が多いほど循環器病死亡リスクが高く、一方、野菜・果物摂取量、食物繊維摂取量、カルシウム摂取量が多いほど循環器疾患死亡リスクが低いなどの結果が得られた。ADL 低下リスクと関連が強かった血圧値、喫煙習慣および性、年齢から将来の ADL 低下リスクを予測するチャートを試作した。

(5)厚生労働省研究班による多目的コホート研究

食事摂取カルシウム量が多いと脳卒中発症のリスクが低いことが分かった。また、ビタミン B6 の摂取量が最も少ないグループに比べ、その他のグループでは虚血性心疾患発症リスクが 30%～50% 低い結果であった。葉酸、ビタミン B12 では傾向はあっても、統計学的に有意な関連が見られなかった。しかし、心筋梗塞のみに限ると、ビタミン B6 との関連はさらに強くなり、葉酸、ビタミン B12 でも 統計学的に有意な傾向がみられた。

(6)特定健診・保険指導におけるエビデンス創出に関する研究

国内のコホート研究等のデータを統合しメタボリックシンドロームの診断基準を最新の研究成果に基づいて UP-DATE していく研究です。

疾患別死亡をエンドポイントとした約 10 万人のデータベースの構築が完成した。本データベースの完成によって、次年度以降、わが国の公衆衛生施策推進の基本データを迅速に提供していくことが可能となった。また総死亡データベースの検討では集団寄与危険割合を算出し、喫煙の総死亡に対するインパクトを示した。今後、本結果は喫煙対策に重要な資料となることが期待される。

(7)保険者による特定健診・特定保健指導が医療費に及ぼす影響

平成 20 年度から開始された特定健診・特定保健指導の効果を医療費の視点から検討し、その効果的な実施を検討する。各保険者の協力を得て目標とした 20 カ所を超える保険者が参加することとなった。この要因として今回の保健事業が初めて医療費を含む評価の枠組みを設定した点にあり、評価の方法を共に明らかにすることに大きな意義を認めていただけたものと考ええる。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Abbott RD, Ueshima H, Hozawa A, Okamura T, Kadowaki T, Miura K, Okuda N, Nakamura Y, Okayama A, Kita Y, Rodriguez B L, Yano K, Carlb J D: Risk factor effects and total mortality in older Japanese men in Japan and Hawaii. *Ann Epidemiol*, 18(12): 913-918, 2008.
- 2) Choo J, Ueshima H, Jang Y, Sutton-Tyrrell K, El-Saed A, Kadowaki T, Takamiya T, Okamura T, Ueno Y, Nakamura Y, Sekikawa A, Curb J D, Kuller L H, Shin C : Difference in carotid intima-media thickness between Korean and Japanese men. *Ann Epidemiol*, 18(4): 310-315, 2008.
- 3) HAYASHINO Y, FUKUHARA S, OKAMURA T, YAMATO H, TANAKA H, TANAKA T, KADOWAKI T, UESHIBA H, FOR THE HIPOP-OHP RESEARCH GROUP : A Prospective Study of Passive Smoking and Risk of Diabetes in a Cohort of Workers: the High-Risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion (HIPOP-OHP) study. *Diabetes Care*, 31(4): 732-734, 2008.
- 4) HIURA Y, FUKUSHIMA Y, KOKUBO Y, OKAMURA T, GOTO Y, NONOGI H, TAKAHASHI R, IMAI N: Effects of the Y Chromosome on Cardiovascular Risk Factors in Japanese men. *Hypertens Res*, 31(9): 1687-1694, 2008.
- 5) Hiura Y, Fukushima Y, Yuno M, Sawamura H, Kokubo Y, Okamura T, Tomoike H, Goto Y, Nonogi H, Takahashi R, Iwai N: Validation of the Association of Genetic Variants on Chromosome 9p21 and 1q41 With Myocardial Infarction in a Japanese Population. *Circ J*, 72(8): 1213-1217, 2008.
- 6) Hozawa A, Okamura T, Oki I, Murakami Y, Kadowaki T, Nakamura K, Miyamatsu N, Hayakawa T, Kita Y, Nakamura Y, Abbott R D, Okayama A, Ueshima H, NIPPON DATA80 Study Group: Relationship Between BMI and All-Cause Mortality in Japan: NIPPON DATA80. *Obesity (Silver Spring)*, 16(7): 1714-1717, 2008.
- 7) Ishihara J, Iso H, Inoue M, Iwasaki M, Okada K, Kita Y, Kokubo Y, Okayama A, Tsugane S for the JPHC Study Group. Intake of folate, vitamin B6 and vitamin B12 and the risk of CHD: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Cohort I. *J Am Coll Nutr*, 27:127-136, 2008.
- 8) KADOTA A, OKAMURA T, HOZAWA A, KADAWAKI T, MURAKAMI Y, HAYAKAWA T, KITA Y, OKAYAMA A, NAKAMURA Y, UESHIMA H, for the NIPPON DATA80 Research Group: Relationships between Family Histories of Stroke and of Hypertension and Stroke Mortality: NIPPON DATA80, 1980-1999. *Hypertens Res*, 31(8):

1525-1531, 2008.

- 9) Kadowaki S, Okamura T, Hozawa A, Kadowaki T, Kadota A, Murakami Y, Nakamura K, Saitoh S, Nakamura Y, Hayakawa T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H, for the NIPPON DATA Research Group : Relationship of elevated casual blood glucose level with coronary heart disease, cardiovascular disease and all-cause mortality in a representative sample of the Japanese population. NIPPON DATA80. *Diabetologia*, 51(4): 575-582, 2008.
- 10) KAMON Y, OKAMURA T, TANAKA T, HOZAWA A, YAMAGATA Z, TAKEBAYASHI T, KUSAKA Y, URANO S, NAKAGAWA H, KADOWAKI T, MIYOSHI Y, YAMATO H, OKAYAMA A, UESHIMA H, and the HIPOP-OHP Research Group: Marital Status and Cardiovascular Risk Factors among Middle-aged Japanese Male Workers: The High-risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion (HIPOP-OHP) Study. *J Occup Health*, 50(4): 348-356, 2008.
- 11) Kokubo Y, Kamide K, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Kawanishi K, Okayama A, Kawano Y: Impact of High-Normal Blood Pressure on the Risk of Cardiovascular Disease in a Japanese Urban Cohort: the Suita Study. *Hypertension*, 52(4): 652-659, 2008.
- 12) KOKUBO Y, OKAMURA T, YOSHIMASA Y, MIYAMOTO Y, KAWANISHI K, KOTANI Y, OKAYAMA A, TOMOIKE H: Impact of Metabolic Syndrome Components on the Incidence of Cardiovascular Disease in a General Urban Japanese Population: The Suita Study. *Hypertens Res*, 31(11): 2027-2035, 2008.
- 13) Miyake Y, Kimura R, Kokubo Y, Okayama A, Tomoike H, Yamamura T, Miyata T: Genetic variants in PCSK9 in the Japanese population: Rare genetic variants in PCSK9 might collectively contribute to plasma LDL cholesterol levels in the general population. *Atherosclerosis*, 196(1): 29-36, 2008.
- 14) Mizuta E, Kokubo Y, Yamanaka I, Miyamoto Y, Okayama A, Yoshimasa Y, TOMOIKE H, MORISAKI H, MOROSAKI T: Leptin Gene and Leptin Receptor Gene Polymorphisms Are Associated with Sweet Preference and Obesity. *Hypertens Res*, 31(6): 1069-1077, 2008.
- 15) Murakami Y, Hozawa A, Okamura T, Ueshima H Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan Research Group(EPOCH- JAPAN): Relation of Blood Pressure and All-Cause Mortality in 180,000 Japanese Participants: Pooled Analysis of 13 Cohort Studies. *Hypertension*, 51(6): 1483-1491, 2008.
- 16) Naito M, Nakayama T, Okamura T, Miura K, Yanagita M, Fujieda Y, Kinoshita F, Naito Y, Nakagawa H, Tanaka T, Ueshima H, The HIPOP-OHP Research Group: Effect of a 4-year workplace-based

physical activity intervention program on the blood lipid profiles of participating employees: the high-risk and population strategy for occupational health promotion (HIPOP-OHP) study. *Atherosclerosis*, 197(2): 784-790, 2008.

- 17) Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Murakami Y, Okayama A, Ueshima H, for the Health Promotion Research Committee of the Shiga National Health Insurance Organization: Medical expenditure for diabetic patients: a 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan. *Public Health*, 122(11): 1226-1228, 2008.
- 18) Nakamura Y, Ueshima H, Okuda N, Higashiyama A, Kita Y, Kadowaki T, Okamura T, Murakami Y, Okayama A, Choudhury S R, Rodriguez B, Curb J D, and Jeremian Stamler for the INTERLIPID Research Group: Relation of dietary and other lifestyle traits to difference in serum adiponectin concentration of Japanese in Japan and Hawaii: the INTERLIPID Study. *Am J Clin Nutr*, 88: 424-430, 2008.
- 19) Okamura T, Hayakawa T, Hozawa A, Kadowaki T, Murakami Y, Kita Y, Abbott R D, Okayama A, Ueshima H, NIPPON DATA80 Research Group: Lower Levels of Serum Albumin and Total Cholesterol Associated with Decline in Activities of Daily Living and Excess Mortality in a 12-year Cohort Study of Elderly Japanese. *J Am Geriatr Soc*, 56(3): 529-535, 2008.
- 20) Sekikawa A, Curb JD, Ueshima H, El-Saed A, Kadowaki T, Abbott RD, : Marine-derived n-3 fatty acids and atherosclerosis in Japanese, Japanese-American, and white men: a cross-sectional study. *J Am Coll Cardiol*, 52(6): 417-424, 2008.
- 21) Sekikawa A, Ueshima H, Sutton-Tyrrell K, Kadowaki T, El-Saed A, Okamura T, Takamiya T, Ueno Y, Evans R W, Nakamura Y, Edmandowicz D, Kashiwagi A, Maegawa H, Kuller L H: Intima-media thickness of the carotid artery and the distribution of lipoprotein subclasses in men aged 40-49 between whites in the U.S. and the Japanese in Japan for the ERA JUMP study. *Metabolism*, 57(2): 177-182, 2008.
- 22) Umesawa M, Iso H, Ishihara J, Saito I, Kokubo Y, Inoue M, Tsugane S; JPHC Study Group. Dietary Calcium Intake and Risks of Stroke, Its Subtypes, and Coronary Heart Disease in Japanese: The JPHC Study Cohort I. *Stroke*, 39: 2449-2456, 2008.
- 23) Yamamoto T, Nakamura Y, Hozawa A, Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Murakami Y, Kita Y, Okayama A, Abbott R D, Ueshima H, NIPPON DATA80 Research Group: Low-Risk Profile for Cardiovascular Disease and Mortality in Japanese. *Circ J*, 72(4): 545-550, 2008.
- 24) YANG J, KAMIDE K, KOKUBO Y, TAKIUCHI S, HORIO T,

MATAYOSHI T, YASUDA H, MIWA Y, YOSHII M, YOSHIHARA F, NAKAMURA S, NAKAHAMA H, TOMOIKE H, MIYATA T, KAWANO Y: Associations of Hypertension and Its Complications with Variations in the Xanthine Dehydrogenase Gene. *Hypertens Res*, 31: 931-940, 2008.

- 25) Yin T, Hanada H, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Tomoike H, Miyata T: No association between vitamin K epoxide reductase complex subunit 1-like 1 (VKORC1L1) and the variability of warfarin dose requirement in a Japanese patient population *Thromb Res*, 122: 179-184, 2008.
- 26) Yin T, Maekawa K, Kamide K, Saito Y, Hanada H, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Horio T, Takiuchi S, Kawano Y, Minematsu K, Naritomi H, Tomoike H, Sawada J, Miyata T: Genetic variations of CYP2C9 in 724 Japanese individuals and their impact on the antihypertensive effects of losartan. *Hypertens Res*. 31:1549-1557, 2008.

【総説】

- 1) Okamura T, Watanabe M: The relationship between White Blood Cell Count and Risk of Hypertension in Populations with High Prevalence of Smoking. *Hypertens Res*, 31: 1279-1281, 2008.
- 2) Ueshima H, Sekikawa A, Miura K, Turin TC, Takashima N, Kita Y, Watanabe M, Kadota A, Okuda N, Kadowaki T, Nakamura Y, Okamura T: Cardiovascular disease and risk factors in Asia: a selected review. *Circulation*, 118: 2702-2709, 2008.

【著書】

なし

研究業績 (和文)

【原著】

- 1) 上田博子, 東山綾, 岡山明, 岡村智教, 奥田奈賀子, 由田克士, 斎藤重幸, 坂田清美, ソヘル, レザ, チョウドリ, 門脇崇, 喜多義邦, 三浦克之, 中川秀昭, 渡邊至, 上島弘嗣: 中年男性の肥満と脂肪エネルギー比率との関連～INTERMAP日本における検討～. *日本循環器病予防学会誌*, 43(2): 123-131, 2008.
- 2) 盛永美保, 岡村智教, 中山博文, 宮松直美. 脳卒中の危険因子の保有とその自己管理状況に関するインターネット調査. *滋賀医科大学看護学ジャーナル*, 6(1): 42-45, 2008.

【総説】

- 1) 大木いづみ, 尾島俊之, 渡邊至, 上原里程, 岸浩一郎, 中村好一:
自治医科大学医学生のコンピュータ使用の推移. 医学教育, 39(2):
103-108, 2008.
- 2) 岡村智教, 東山綾: 心血管イベントにおける危険因子とは?
-NIPPON DATA80より-. Vascular Medicine, 4(3): 198-203, 2008.
- 3) 岡村智教: Evidence-Based Medicineの意義と限界-疫学の立場から
-. 脳卒中, 30(6): 920-924, 2008.
- 4) 岡村智教, 上島弘嗣: 心臓病の疫学. からだの科学, 257: 6-10,
2008.
- 5) 門田文, 岡村智教, 上島弘嗣: アルコール摂取のあり方. 日本臨
床, 66(増刊7): 179-182, 2008.
- 6) 小久保喜弘: メタボリックシンドロームの概要と現状. 生物試料
分析, 31(3): 167-173, 2008.
- 7) 小久保喜弘: メタボリックシンドローム予防の教材を用いた実践
的プログラム. 東京内科医会会誌, 24(1): 30-37, 2008.
- 8) 小久保喜弘: 大豆食品摂取と循環器疾患発症および死亡リスク.
日本医事新報, 2008(4392):85, 2008.
- 9) 小久保喜弘: 【世界に誇る日本のコホート研究】 吹田研究 都市
部一般住民を対象とした循環器疾患リスクの解明. 医学のあゆみ,
224(2): 127-131, 2008.
- 10) 小久保喜弘: 小さな一粒に栄養ぎっしり!. ELLE a table. 38:
104-105, 2008.

【著書】(監修・編集含む)

- 1) 小久保喜弘: 吹田研究一都市部一般住民の循環器コホート一. 熊
谷祐生、小室一成, 堀内正嗣, 森下竜一編, メディカルレビュー
社: 50-51, 2008.

中央診療部門

(放射線部)

(研究活動の概要)

放射線部（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画像診断医学部（放射線医学部）・心臓生理機能部（心臓生理部）・研究情報基盤管理室（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。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Iihara K., Murao K., Yamada N., Takahashi J C ., Nakajima N., Satow T., Hishikawa T., Nagata I., Miyamoto S.: GROWTH POTENTIAL AND RESPONSE TO MULTIMODALITY TREATMENT OF PARTIALLY THROMBOSED LARGE OR GIANT ANEURYSMS IN THE POSTERIOR CIRCULATION. *Neurosurgery*, 63(5): 832-844, 2008.
- 2) Nakajima K, Tamaki N, Kuwabara Y, Kawano M, Matsunami I, Taki J, Nishimura S, Yamashita A, Ishida Y, Tomoike H: Prediction of functional recovery after revascularization using quantitative gated myocardial perfusion SPECT: a multi-center cohort study in Japan. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:2038-2048, 2008
- 3) SATO H, ENMI J, TERAMOTO N, HAYASHI T, YAMAMOTO A, TSUJI T, NAITO H, IIDA H: Comparison of Gd-DTPA-Induced Signal Enhancements in Rat Brain C6 Glioma among Different Pulse Sequences in 3-Tesla Magnetic Resonance Imaging. *Acta Radiologica*, 49: 172-179, 2008.
- 4) Takasugi H, Watanabe K, Ono Y, Sakaguchi H, Motoki N, Yoshida Y, Echigo S, Fukuchi K, Ishida Y: Myocardial scintigraphy after pacemaker implantation for congenital complete atrioventricular block. *Eur J Pediatr*. 167:183-188, 2008.
- 5) Tsuda E, Yasuda T, Naito H: Vasospastic angina in Kawasaki disease. *J Cardiol*, 51: 65-69, 2008.
- 6) Umetani K, Fukushima K, Sugimura K. Microangiography system for investigation of metabolic syndrome in rat model using synchrotron radiation. *Conf Proc IEEE Eng*

Med Biol Soc, 2008:2693-2696, 2008.

- 7) Uno H, Taguchi A, Oe H, Nakano K, Yamada N, Moriwaki H, Naritomi H: Relationship between Detectability of Ischemic Lesions by Diffusion -Weighted Imaging and Embolic Sources in Transient Ischemic Attacks. Eur Neurol, 59: 38-43, 2008.
- 8) Uotani K, Yamada N, Kono A.K, Taniguchi T, Sugimoto K, Fijii M, Kitagawa A, Okita Y, Naito H, Sugimura K: Preoperative Visualization of the Artery of Adamkiewicz by Intra-Arterial CT Angiography. Am J Neuroradiol, 29(2): 314-318, 2008.
- 9) Watanabe Y, Kashiwagi N, Yamada N, Higashi M, Fukuda T, Morikawa S, Onishi Y, Iihara K, Miyamoto S, Naito H: Subtraction 3D CT Angiography with the Orbital Synchronized Helical Scan Technique for the Evaluation of Postoperative Cerebral Aneurysms Treated with Cobalt-Alloy Chips. Am J Neuroradiol, 29: 1071-1075, 2008.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 飯原弘二、菱川朋人、長束一行、豊田一則、山田直明、高橋 淳、中畠教夫、下出淳子、永田 泉、宮本 享：不安定プラークを有する内頸動脈狭窄症に対する急性期頸動脈内膜剥離術（CEA）．脈管学，48(1)：61-65，2008.
- 2) 原口 亮、堀尾秀之、黒田嘉宏、増田 泰、黒田知宏、大城 理、内藤博昭、東 将浩、中沢一雄：MR 位相コントラスト法による左室心筋の局所ひずみ速度解析．電子情報通信学会論文誌，J91-D(7)：1818-1828，2008.

【総説】

- 1) 飯原弘二、菱川朋人、長束一行、山田直明、高橋 淳、中畠教夫、江頭祐介、豊田一則、玄 富翰、植田初江、永田 泉、宮本 享：著しい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-術中 TCD、SEP による Dual monitoring の有用性-．The Mt. Fuji Workshop on CVD, 2008, 26: 26-31, 2008.
- 2) 石田良雄：関西地区教育研修会（2007 年）の報告．心臓核医学，10: 3, 2008.
- 3) 石田良雄：高齢者に優しい低侵襲の検査．日経ビジネス 2008 年 7 月 7 日別冊特別版．5, 2008.
- 4) 石田良雄：心血管疾患と炎症イメージング．PET journal, 2: 14-15, 2008.
- 5) 魚谷健祐、東 将浩、内藤博昭：心大血管．画像診断，28(13)：1430-1431, 2008.
- 6) 木曾啓祐，井本 晃，西村圭弘，福島和人，神崎秀明，野田 崇，鎌倉史郎，石田良雄：心電図同期心筋血流 SPECT による心臓再同期療法（CRT）の効果判定-容量曲線解析ソフト-VCDiff を用いて-．映像情報 Medical, 40: 616-617, 2008.

- 7) 木曾啓祐、石田良雄：RI. Vascular Lab, 5(増), 90-98, 2008.
- 8) 東 将浩、福田哲也、魚谷健祐、神崎 歩、河野忠文、渡邊嘉之、山田直明、木曾啓祐、内藤博昭：血栓閉鎖型大動脈解離の偽腔外膜側の遅延造影. 臨床放射線, 53(1): 217-222, 2008.
- 9) 東 将浩：dual source CT を用いた冠動脈 CT angiography. 臨床画像, 24(11): 46-54, 2008.
- 10) 福地一樹、石田良雄：18FDG-PET による動脈硬化（プラーク）イメージングの現状. 日濁医報, 53: 218-224, 2008.
- 11) 堀 祐郎：薬事承認後の腹部ステントグラフト内挿術の現況～Zenith を中心に～. Rad Fan, 6: 82-84, 2008.
- 12) 堀 祐郎、東 将浩、内藤博昭：心大血管. 画像診断, 28: 1428-1429, 2008.
- 13) 山田直明：MR. Vascular Lab, 5 (増刊号) : 35-43, 2008.
- 14) 山田直明：腎性全身性線維症 (NSF)：ガドリニウム造影剤による新しい副作用. 日本磁気共鳴医学会雑誌, 28(2): 122-130, 2008.

【著書】

- 1) 石田良雄、木曾啓祐：心筋エネルギー代謝. 遺伝子医学 M00K9. 佐治英郎, 田畑泰彦編集 株式会社メディカルドゥ発行 別冊: 225-231, 2008.
- 2) 石田良雄：全身疾患に合併する心血管疾患. 日本医師会雑誌 生涯教育シリーズ 74: S15-16, 2008.
- 3) 中沢一雄、原口 亮、東 将浩：心血管系の構造. 日本医師会雑誌 生涯教育シリーズ 74: S2-3, 2008.
- 4) 東 将浩、内藤博昭：心膜疾患. 日本医師会雑誌 生涯教育シリーズ 74: S10, 2008.

中央診療部門

(手術室、麻酔科)

(研究活動の概要)

麻酔科では臨床研究を中心として活動をおこなっています。一つには循環動態をモニタリングする方法です。その中心となるのは経食道心エコーであり、日本心臓血管麻酔学会のワークショップ部門とタイアップして、毎年夏の経食道心エコー講習会を主催しております。この講習会では全国の麻酔科医 300 名以上が参加しており、講師陣もセンターを中心とした麻酔科医のみならず、センターの外科内科小児科の先生方にも参加していただいております。また、日本心臓血管麻酔学会では JB-POT という周術期経食道心エコーの試験を毎年おこなっていますが、その試験問題作成にも参加しております。その他、周術期の循環モニタリングとして肺動脈カテーテルやより侵襲の少ないモニタリング法なども研究しております。

もう一つの臨床研究として、周術期の脳神経系合併症への対策を研究しております。胸腹部大動脈瘤手術のように脊髄虚血からの麻痺を予防するために脊髄機能モニタリングや予防方法を研究しています。また、脳機能や脳酸素需給バランスをモニタリングする方法や術後の高次機能低下を調べることから、その予防方法を検討することなど基礎的な研究もおこなっています。

2008 年は心臓手術周術期における高次機能低下や脳酸素需給バランス変化を調べて、その原因はおもに動脈硬化病変にあるのではと推測しています。また、経食道心エコーでは従来の弁や大動脈疾患に加えて、小児先天性心疾患を特集として取り上げて講習会を開催いたしました。

中央診療部門

(臨床工学)

(研究活動の概要)

臨床工学室は人工心肺・人工透析・ME 機器管理・補助循環の業務を行っている。

- 人工心肺業務

人工心肺総数は 618 例（後天性 212 例・先天性 190 例・大血管 216 例）であった。後天性・先天性・大血管ともに新低充填回路の開発と MUF(modified ultra filtration) の導入を行った。その結果、血液製剤使用量が削減できた。

- 人工透析業務

人工透析業務では人工透析 2641 例（出張透析 235 例・LDL 吸着 117 例・二重膜血漿交換 12 例・エンドトキシン吸着療法 19 例）を施行した。

- ME 管理室

ME 管理室では Sarvoi28 台・VIP BIRD10 台・VIP GOLD5 台、その他の人工呼吸器を約 12 台管理している。年間の保守点検および貸し出し台数は 400 台を超えている。また、2008 年 7 月より人工呼吸器の中央管理を開始した。

- 補助循環業務

補助循環業務では 21 例の導入と CCU に対しての長期補助循環システムへの移行を行った。補助循環グループでは新たに長期用回路の開発を進めており、今後導入を検討している。

2008 年研究業績（和文）

【原著】

- 1) 山崎康祥, 西岡宏, 小川浩司, 四井田英樹, 西垣孝行, 高橋裕三, 吉田幸太郎, 定亮志, 三木梨紗子, 金子麻衣, 林輝行, 田鎖治, 庭屋和夫, 小田登, 真野暁子, 加藤倫子, 中谷武嗣: 体内植込み型左室補助人工 心臓 (Novacor-LVAS) 装着患者における在宅管理 人工心臓外来の開設. 医工学治療, 20 : 60-68, 2008.

【総説】

- 1) 吉田幸太郎, 林 輝行, 中谷武嗣: 両心不全に対する流量補助. CIRCULATION Up-to-Date 3 (2), 266-274, 2008.

【著書】

- 1) 林 輝行: 修正大血管転位に対する体外循環. 心臓手術の実際, 許 俊鋭編著, 秀潤社: 247-256, 2008.

中央診療部門

(呼吸器・感染症制御部)

(研究活動の概要)

呼吸器・感染症制御部には、○感染対策室 ○感染症科 ○呼吸器科の3つのセクションがあります。感染対策室および感染症科では循環器領域における効果的な感染対策、感染症診療の確立に向けて、臨床検査部や薬剤部と連携して研究活動を行っています。呼吸器科では循環器疾患との合併・併存が多い呼吸器疾患を中心に、循環器疾患との関連を調べ新しい診療概念の確立を目指しています。

具体的には以下のテーマの研究を行っています。

- 1) 循環器疾患患者における感染症発症状況の把握と効果的な感染予防策および診断・治療方法の確立に関する研究
- 2) 循環器領域における慢性閉塞性肺疾患(COPD)の合併・併存状況の把握に関する研究
- 3) 慢性心不全と COPD の相互作用に関する研究
- 4) 循環器領域における睡眠時無呼吸の病態解明と効果的診療方法の確立に関する研究

(2008年の主な研究成果)

- 循環器疾患患者に COPD の合併・併存が多いことを明らかにした。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Shibata Y, Abe S, Inoue S, Takabatake N, Igarashi A, Takeishi Y, Sata M, Kubota I:
Altered expression of antimicrobial molecules in cigarette smoke-exposed
emphysematous mice lungs. *Respirology* 13: 1061-1065, 2008.
- 2) Shibata Y, Abe S, Inoue S, Takabatake N, Igarashi A, Takeishi Y, Sata M, Kubota I:
Altered expression of antimicrobial molecules in cigarette smoke-exposed
emphysematous mice lungs. *Respirology* 13: 1061-1065, 2008.
- 3) Tokairin Y, Shibata Y, Sata M, Abe S, Takabatake N, Igarashi A, Ishikawa T, Inoue S,
Kubota I: Enhanced immediate inflammatory response to *Streptococcus pneumoniae*
in the lungs of mice with pulmonary emphysema. *Respirology* 13: 324-332, 2008.

【総説】

なし

【著書】

なし

研究業績（和文）

【原著】

なし

【総説】

- 1) 佐田 誠：睡眠時無呼吸症候群．日本医師会雑誌 生涯教育シリーズ 74：
S165-S166, 2008.

【著書】

- 1) 佐田 誠：睡眠時の循環機能．睡眠時無呼吸症候群：循環器科医必須知識．麻野
井英次編集，メディカルビュー社：68-71, 2008.

中央診療部門

(臨床病理科)

(2008年研究活動の概要)

病理部門は病理診断業務として NCVC の全ての部門と関連しているが、病理学的手法を中心に診断業務を一步進めた研究を行っている。研究は心臓内科医、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、およびその他のレジデント、スタッフとともに行われ、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) 循環器病委託研究

- ・ 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 主任研究者 植田初江)
- ・ 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 分担研究者 植田初江)

2) 厚生労働科学研究

- ・ 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, 分担研究者 植田初江)
妊産婦死亡について死因別に解析。

3) 移植後心筋生検組織における虚血性心筋細胞傷害と急性拒絶性反応との関連について検討している。

4) 心移植後患者の尿細胞診から日和見感染の調査を行っている。

5) 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。

6) 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確立した。それらについて組織学的に検討している。
drug eluting stent (DES) についても検討している。

7) 肺動脈性肺高血圧の血管病変形成因子の検討

肺動脈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。

8) 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

9) 不整脈の病理、特に ablation 後の全国の剖検例を収集している。

10) 研究所との共同研究で、DES の開発を行っている。

(2008年の主な研究成果)

- ・ 第30回心筋生検研究会において心サルコイド症についての発表を行い、心内専門修練医大江由紀子が YIA を受賞した。
- ・ 日本病理学会において不整脈の病理についての発表を行った。

研究業績(欧文)

【原著】

- 1) Hirano K, Ikeda Y, Zaima N, Sakata Y, Matsumiya G: Triglyceride deposit cardiomyovascularopathy. *N Engl J Med*, 359: 2396-2398, 2008.
- 2) Kawamura M, Ogino H, Sasaki H, Ishibashi-Ueda H, Kitamura S.: Multiple saccular aneurysms in a young woman. *J Vasc Surg*, 47: 213, 2008.
- 3) Kimura N, Shukunami C, Hakuno D, Yoshioka M, Miura S, Docheva D, Kimura T, Okada Y, Matsumura G, Shin'oka T, Yozu R, Kobayashi J, Ishibashi-Ueda H, Hiraki Y, Fukuda K: Local Tenomodulin Absence, Angiogenesis, and Matrix Metalloproteinase Activation Are Associated With the Rupture of the Chordae Tendineae Cordis. *Circulation*, 118: 1737-1747, 2008.
- 4) Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Tanaka H, Matsumura Y, Ishibashi-Ueda H, Kobayashi J, Yagihara T, Kitamura S: Overview of Late Outcome of Medical and Surgical Treatment for Takayasu Arteritis. *Circulation*, 118: 2738-2747, 2008.
- 5) YAMAOKA M, NODA T, NAGASAWA H, NAGANUMA M, OTSUBO R, OKAMURA H, ISHIBASHI-UEDA H, KAMAKURA S: Asystole Caused by Vegetation and Abscess of Right Ventricle Attached to a Tip of Pacemaker Lead. *Pacing Clin Electrophysiol*, 31: 1083-1084, 2008.
- 6) Yokokawa M, Ohnishi S, Ishibashi-Ueda H, Obata H, Otani K, Miyahara Y, Tanaka K, Shimizu W, Nakazawa K, Kangawa K, Kamakura S, Kitamura S, Nagaya N: Transplantation of Mesenchymal Stem Cells Improves Atrioventricular Conduction in a Rat Model of Complete Atrioventricular Block. *Cell Transplant*, 17: 1145-1155, 2008.

研究業績(和文)

【原著】

- 1) 池田善彦, 由谷親夫: 大動脈解離の原因と病態. *脈管学*, 48: 19-24, 2008.
- 2) 池田善彦, 由谷親夫: 大動脈瘤ステントグラフト治療の病理. *脈管学*, 48: 243-247, 2008.
- 3) 植田初江: 治療に難渋した膠原病に合併した肺高血圧症の一例. *循環器病研究の進歩*, 24: 87-98, 2008.

【総説】

- 1) 石橋-植田初江：図説：肺動脈性肺高血圧症の病理. 日本臨床, 66: 2042-2047, 2008.
- 2) 今北正美, 植田初江：嚢胞性中膜壊死. 別冊日本臨床, 新領域別症候群シリーズ 6: 374-377, 2008.
- 3) 緒方絢, 山西博道, 由谷親夫, 植田初江：左心耳の内膜線維化. 脳と循環, 13: 5-8, 2008.
- 4) 緒方絢, 山西博道, 由谷親夫, 植田初江：高安動脈炎. 脳と循環, 13: 97-100, 2008.
- 5) 緒方絢, 福島垂穂, 澤田真理, 山西博道, 由谷親夫, 植田初江：僧帽弁輪部石灰化. 脳と循環, 13: 193-196, 2008.
- 6) 羽尾裕之, 廣田誠一, 斎藤文雄, 植田初江：薬剤溶出性ステント (DES) 後血栓症の病理メカニズム. 病理と臨床, 26: 1251-1256, 2008.
- 7) 松山高明, 植田初江：致死性不整脈の病理. Heart View, 12: 1068-1075, 2008.
- 8) 松山高明, 佐竹主道, 池田善彦, 植田初江：感染性心内膜炎の診断：感染性心内膜炎の病理. 循環器科, 63: 317-322, 2008.
- 9) 松山高明, 井上紳, 池田善彦, 岡村英夫, 野田崇, 里見和浩, 須山和弘, 栗田隆志, 清水渉, 相原直彦, 鎌倉史郎, 太田秀一, 植田初江：大動脈弁周囲の構造の特徴と心筋分析 -経大動脈アプローチによる高周波通電に関連して. 心電図, 28: 567-573, 2008.

中央診療部門

(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、維持を目的とした研究を継続しています。研究テーマの一つとして、心臓血管外科手術周術期や大量出血時における、より効果的な止血を目標とした輸血療法を検討するため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、医師主導治験に参画、実施しました。輸血管理室は、心臓血管外科、麻酔科、脳内科、循環器内科、研究所など、さまざまな部門と共同で研究を実施しており、診療科横断的な研究テーマに貢献できる利点があるものと考えています。

2008 年には、主に以下のテーマで研究を行いました。

- 1) 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)
- 2) 術中大量出血症例における輸血療法とその予後に関する研究
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）
- 3) 抗凝固療法の個人の特性に応じたテーラーメード医療確立に関する研究
厚生労働科学研究費（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）
- 4) 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 20 年度 保健医療分野における基礎研究推進研究事業
- 5) アスピリンレジスタンスの実態ならびにその遺伝子背景に関する研究（ProGEAR study）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

(2008 年の主な研究成果)

- 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ならびに大量出血時における止血能の評価。
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欧米で大量出血時に汎用されているが本邦では普及していない濃縮フィブリノゲン製剤や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、臨床研究を実施した。クリオプレシピテートの院内調整方法を確立し、製剤に含まれるフィブリノゲン濃度が製剤間でばらつきが大きいことを明らかにした。また、ランダム

化比較試験では、68名の登録が終了し、データ収集を行なった。また、班研究の結論として、「術中大量出血の背景にある止血不全の主な要因は、出血量の増加に伴う凝固因子の低下、特にフィブリノゲンの喪失と枯渇であると考えられる。術中大量出血をきたした手術の際は濃縮フィブリノゲン製剤を用いて急速にフィブリノゲン約3gを投与して止血を図ることが重要である。」と提言した。

- ヘパリン起因性血小板減少症に対する医師主導型治験ならびに臨床研究
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。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、厚生労働省に承認申請を行なった。その結果、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厚生労働省から薬事承認された。
- 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、592症例の患者登録が終了した。2年間の予後追跡を行い、アスピリン服薬患者における心血管イベント再発のリスク因子を明らかにする予定である。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Kawano H, Toyoda K, Miyata S, Yamamoto H, Okamoto A, Kakutani I, Walenga JM, Naritomi H, Minematsu K: Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Serious Complication of Heparin Therapy for Acute stroke. Cerebrovasc Dis, 26: 641-649, 2008

【総説】

- 1) Miyata S, Yamamoto H, Kamei M, Nakatani T, Kobayashi J, Tsuji T, Minematsu K, Tomoike H: Heparin-Induced Thrombocytopenia Clinical Studies and the Efficacy of Argatroban in Japan. Semin Thromb Hemost, 34(suppl 1): 37-47, 2008

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 宮田茂樹、山本晴子：ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の治療．日本血栓止血学会誌, 19：195-198, 2008
- 2) 宮田茂樹、角谷勇実、嘉田晃子：ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）における血清学的診断の重要性とその問題点．日本検査血液学会雑誌, 9: 409-418, 2008
- 3) 宮田茂樹、山本晴子、河野浩之、豊田一則、峰松一夫：ヘパリン起因性血小板減少症．脳卒中, 30: 960-966, 2008
- 4) 宮田茂樹、山本晴子、河野浩之、豊田一則、峰松一夫：ヘパリン起因性血小板減少症．脳神経外科ジャーナル, 17: 909-916, 2008
- 5) 宮田茂樹：免疫学的機序によるヘパリン起因性血小板減少症の診断と治療．日本集中治療医学会雑誌, 15: 266-268, 2008
- 6) 大戸斉、高松純樹、浅井隆善、佐竹正博、宮田茂樹、山口一成、大坪寛子：血小板製剤による敗血症の予防と対応策に関する手引き．日本輸血細胞治療学会誌, 54: 419-421, 2008
- 7) 宮田敏行、岡田浩美、嘉田晃子、宮田茂樹、長束一行：アスピリンの二次予防．日本臨床 66（増 8）: 372-375, 2008

- 8) 宮田茂樹：輸血における Information Technology. 臨床検査, 52: 195-200, 2008
- 9) 宮田茂樹、宮田敏行、嘉田晃子、山本晴子、長束一行：抗血栓薬の抵抗性と遺伝子. 分子脳血管病, 7 : 408-417, 2008
- 10) 宮田茂樹、山本晴子：Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) . 血栓と循環, 16(3): 193-199, 2008
- 11) 宮田茂樹、佐々木啓明、荻野均：心臓血管外科領域の輸血・止血管理. 医学のあゆみ, 224(3) 210-216, 2008
- 12) 宮田茂樹、宮田敏行、嘉田晃子、長束一行：アスピリンレジスタンス. BRAIN and NERVE, 60 : 1357-1364, 2008
- 13) 宮田茂樹、山本晴子：HIT heparin-induced thrombocytopenia. Vascular Medicine, 4: 165-170 , 2008.
- 14) 宮田茂樹、角谷勇実、山本晴子：Heparin-Induced Thrombocytopenia(HIT). 救急・集中治療, 20: 675-682, 2008
- 15) 宮田敏行、宮田茂樹、嘉田晃子、長束一行： ProGEAR. Vascular Medicine, 4: 117-124, 2008

【著書】

- 1) 宮田茂樹、山本晴子：Heparin-Induced thrombocytopenia (HIT) —診断と治療、最近の進歩. Annual Review 血液 2008, 高久史磨、溝口秀昭、坂田洋一、金倉譲、小島勢二編 中外医学社：199-210, 2008
- 2) 宮田茂樹、阪田敏幸：特殊な輸血(2) 凝固因子欠乏症. 現在の輸血療法 適正な輸血療法の実施に向けて. 稲葉頌一 編著 真興交易（株）医学出版部 2008; 104-116

中央診療部門

(臨床検査部)

(研究活動の概要)

臨床検査部門においては臨床検査部と生理機能検査部の2部門において、循環器疾患に係る臨床診断に有用な新しい技術(手技)の開発・検討・評価を行っている。特に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関し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。

(2008年の主な研究成果)

- 院外部への情報発信としてエコー検査を行う際に基礎知識の向上、ルーチン検査のコツやどのようにすれば精度よく行うことが出来るのかを技師の立場もふまえて解説した。また、症例についてはエコー上の特徴やその観察時の注意点についても解説した。
- 血栓止血マーカーの標準化について解説した。
- 心臓移植時における病理検査室の関わりについて解説した。

研究業績 (和文)

【総説】

- 1) 久保田義則：末梢動脈疾患(PAD)：診断と治療の進歩 機能検査. 日本内科学会雑誌, 97: 309-316, 2008.
- 2) 久保田義則：心臓の中にあってはいけないエコー＜解離腔＞. 心エコー, 9 : 1146-1152, 2008
- 3) 久保田義則：立体的にイメージする. Vascular Lab, 5 : 166-172, 2008
- 4) 久保田義則：アプローチ方法を変えれば得られる情報が変わる. Vascular Lab, 5 : 353-361, 2008

- 5) 久保田義則：困ったときには基本に戻る．Vascular Lab, 5 : 551-560, 2008
- 6) 幸山佳津美, 大内秀雄：Fallot 四徴と両大血管右室起始．小児科診療, 71(増):87-98 2008.
- 7) 住田善之, 仲宗根出：肥大型心筋症として観察されている一症例．超音波検査技術, 33: 648-650, 2008.
- 8) 阪田敏幸：血栓止血マーカーの標準化．日本血栓止血学会誌, 19: 471-473, 2008.
- 9) 田中教雄：コアグラタンポナーデ．心エコー, 9 , 748-752, 2008
- 10) 増田一吉, 今井伸佳, 初山弘幸, 新井浩司, 増田喜一, 佐藤 清, 植田初江, 中谷武嗣：心臓移植における病理検査室の関わり, 医療の広場: 48 ,22-25, 2008.

中央診療部門

(医療安全推進室)

(院内医療安全体制)

病院長を委員長とした「医療安全委員会(医療法設置義務)」のもと、院内の医療安全体制を確立し、医療安全の推進を図るため、「医療安全室」が設置されている。医療安全推進室は、室長、医療安全管理者以下 20 名(併任含む)で構成している。

院内各部署には、リスクマネージャー(医一部門 27 名、医二部門 7 名、医三部門 24 名、運営局 3 名)を任命し、医療安全室との連携・協同のもと、医療安全活動を展開するものである。

(医療法に基づく活動)

1. 医療安全に係る委員会の活動実績

会議名称	回／年	主な審議内容
医療安全推進委員会	12	医療安全確保に係る決定事項
医療安全推進室員会議	12	医療安全推進室 WG 活動、インシデント事例分析
医療安全推進担当者部会(医一二部会)	12	インシデント再発防止策の検討
医療安全推進担当者部会(医三部会)	11	インシデント再発防止策の検討

2. 医療安全管理指針の整備

○平成 20 年 3 月 医療安全推進指針・医療安全推進マニュアル第 12 次改訂・配布

3. 院内医療事故等情報収集・分析

○平成 20 年インシデント・アクシデント報告件数

	報告件数	医師(%)	薬剤師・技師(%)	看護師(%)	運営局(%)
インシデント	2672	132(4.9)	144(5.4)	2417(90.5)	21(0.8)
アクシデント	13	12(92.3)	0	1(7.7)	0

○インシデント再発防止対策等院内安全の確保(抜粋)

- ・食事への異物混入防止対策の検討と実施(栄養管理室と共に)
- ・カテコラミルートの交換時のインシデント防止対策の検討・対策実施(看護手順改訂)
- ・心カテオーダー画面の改変
- ・造影 CT と待機 DC の説明同意文書の検討(診療科と共に)
- ・腕時計型入浴緊急コールシステム使用基準の検討、導入
- ・BiPAP Vision 使用時の安全性の検討
- ・KCL 注射箋記載時の単位調査と記載単位の決定→「mEq」表記
- ・新患かつ緊急 OP 時の輸血オーダー方法の検討
- ・イソジンアレルギーの禁忌登録方法の検討→薬剤禁忌入力画面の改変
- ・髄液検査提出時の間違い対策→1 検体 1 ラベルに変更
- ・A ラインルート作成統一の検討
- ・セントラルモニタ(フィリップス社製)時刻同期システムの導入(院内全セントラルモニタへの時刻同期が全て完了)
- ・FITFIX(吸引器)誤接続防止対策実施

4. 職員研修の実施

○全職員対象講習会(受講率 100%)

「大規模災害時における循環器専門病院の対応」:災害医療センター循環器科部長 佐藤康弘先生

「医療におけるヒューマンエラーとその対策」:自治医科大学教授 河野龍太郎先生

○テーマ、対象者別研修(延べ 1681 名受講)

講演・講義	新採用者対象医療安全講義 医療訴訟ガイドンス「看護師等と訴訟」 静脈血栓症予防と管理 「医療機器・医用材料を正しく使って、安全で質の高い看護ケアをしよう」講習会
シミュレーショントレーニング	新採用専門修練医・レジデント対象医療安全演習 新採用レジデント対象大腿動脈穿刺トレーニング 新採用看護師対象医療安全演習 医二部門対象医療技術演習
ME 機器研修	人工呼吸器操作研修 NPPV 操作研修 PCPS 勉強会

5. 医療安全相談窓口

○医療安全管理者 高田幸千子:医療機能評価機構主催 医療コンフリクト・マネジメントセミナー「導入編」・「基礎編」受講

(その他医療安全室の主な活動)

1. 医療安全室ワーキンググループ活動

- 教育研修:教育・研修の企画・運営・評価、大腿動脈穿刺モデル人形試作品の検討等
- カルテ指示記載:各診療科の I.C.記載の実態調査・監査、注射オーダーリング導入検討等
- インシデント対策:上記参照
- 医薬品:血管外漏出時の危険薬に関するポスター作成・配布、注射薬セルフチェック実施状況ヒヤリング、DI ニュース発行、副作用報告の情報提供等
- 医療機器:ME 機器管理室開室(7 月～)、医療機器立会い規則に関する検討、シリンジポンプバッテリー消耗調査、サーボ i 使用前チェックリストの改訂、医療機器不具合対応等

2. 全国医療安全共同行動(平成 20 年 5 月～22 年 5 月まで)参加

○参加テーマ

- ・危険薬の誤投与防止
- ・肺塞栓症の予防
- ・危険手技の安全な実施「経鼻栄養チューブ」
- ・医療機器の安全な操作と管理「人工呼吸器」
- ・急変時の迅速対応

3. 院内事例検討会・医療事故調査委員会

- 院内事例検討会:20 例
- 医療事故調査委員会:開催無し

4. 重症回診

医療訴訟や医療インシデントの対応。重症回診、事例検討会などの調整

5. その他

- 院内ラウンド(フルネーム呼称、与薬、チューブ管理等)
- 医療安全推進ニュース 発行(年 4 回)
- 医療安全情報 NCVC 版発行
- パラマウントベッドのネジ外れ:総点検実施

- バッテリー未搭載のVIP BIRD に外付けバッテリーを搭載
- 近畿特定機能病院連絡会議出席(グループ別幹事施設)

(研究発表)

- 高田幸千子、内藤博昭、野々木宏:「大腿動脈穿刺モデルの開発と試作マネキンを使用した動脈穿刺シュミレーショントレーニング」 第3回医療の質・安全学会
- 高田幸千子、横山広行、野々木宏:「アラームマネジメントツールを用いた循環器専門内科病棟における心配監視モニターアラームの俯瞰と考察」 第3回医療の質・安全学会
- 高田幸千子、横山広行、野々木宏:「院内心肺蘇生報告からの循環器疾患患者の救急・急変時の医療の質の検討」 第3回医療の質・安全学会
- 高田幸千子:「院内心肺蘇生報告からの循環器疾患患者の救急・急変時の医療の質の検討」 第4回日本クリティカルケア看護学会学術集会
- 高田幸千子、木下律子、平井二三代、石田絹代:「心疾患患者と脳疾患患者の転倒転落発生要因の違いの抽出と転倒転落アセスメント表の検討」(平成20年度循環器疾患看護研究助成)
- 高田幸千子、石田絹代、山口寿子、溝神裕美、山口真美子、飛田益代、石元洋子:「経鼻栄養チューブ先端位置確認方法の検討」 日本医療マネジメント学会大阪支部第2回学術集会
- 高田幸千子、横山広行、内藤博昭、野々木宏:「アラームマネジメントツールを用いた循環器専門内科病棟における心拍監視モニターアラームの実態調査」 日本医療マネジメント学会大阪支部第2回学術集会
- 高田幸千子、内藤博昭、野々木宏:「大腿動脈穿刺モデルを使用した大腿動脈穿刺シュミレーショントレーニング」 日本医療マネジメント学会大阪支部第2回学術集会
- 高田幸千子、横山広行、内藤博昭、野々木宏:「院内心肺蘇生報告からみた急変時の迅速対応」 日本医療マネジメント学会大阪支部第2回学術集会

(講演・講義)

- 高田幸千子:第8回安全性情報管理講習会(主催日本医療機器産業連合会)「医療機関における医療機器の安全対策 医療安全に向けての取り組み」 講師
- 高田幸千子:平成20年度医療啞然管理者養成研修 事例討議「根本原因分析(RCA)」グループアドバイザー
- 高田幸千子:平成20年度循環器病診療に従事する研修(看護師) 講師
- 高田幸千子:平成20年度看護職員実務者研修 講師
- 高田幸千子:新採用者医療安全講義 講師
- 高田幸千子:新採用看護師医療安全研修 講師
- 高田幸千子:看護部現任教育「医療安全の確保Ⅰ」・「医療安全の確保Ⅱ」 講師
- 高田幸千子:看護部 RM 学習会 講師

中央診療部門

(褥瘡対策室)

(研究活動の概要)

当院では 2002 年より専任の医師、看護師、薬剤師および栄養士からなる褥瘡対策チームを構成し、毎週 1 回の全病棟回診と症例検討を実施してきました。また、月 1 回は褥瘡対策委員会を開催し、対策チームの活動報告と種々の案件の討議を行いました。本年より創傷(wound)・オストミー(ostomy)・排泄(contenance)ケア認定看護師(WOCN)(中屋貴子副看護師長)が院内の褥瘡・創傷に専従として対応し、褥瘡ハイリスクケア加算を取得できるようになりました。とくに褥瘡ハイリスク項目のなかには概要のみで具体的な内容が不明確な項目があるため、統一性のある判定を目的とした当院における細則を規定しました。その内容を以下に列記します。

褥瘡ハイリスク項目

- ア) ショック状態のもの
- イ) 重度の末梢循環不全のもの
- ウ) 麻薬等の鎮痛・鎮静剤の持続的な使用が必要であるもの
- エ) 6 時間以上の全身麻酔下による手術を受けたもの
- オ) 特殊体位(腹臥位、側臥位、坐位等)で手術を受けたもの
- カ) 強度の下痢が続く状態であるもの
- キ) 極度の皮膚の脆弱(低出生体重児、GVHD、黄疸等)であるもの
- ク) 褥瘡に関する危険因子(病的骨突出、皮膚湿潤、浮腫等)があつて既に褥瘡を有するもの

国立循環器病センターにおける細則

- ア：ショック状態とは、特定の原因(出血等の体液の喪失、心臓ポンプ機能の低下、血管系の虚脱等)により招来された急性の全身性循環障害のため進行性に重要臓器の機能不全症状を呈し、放置すれば致死性の重篤な病態の総称である。具体的には、意識障害、呼吸異常や脈拍異常などを伴う血圧低下(収縮期血圧 90mmHg 以下)ないしはカテコラミン(ドパミン、ドブタミン、ノルアドレナリン、アドレナリンなど)投与中の患者をさす。
- イ：末梢循環不全とは、四肢の末梢動脈疾患(閉塞性動脈硬化症(ASO)、バージャー病(TAO)、膝か動脈捕捉症候群、急性動脈閉塞症など)による循環障害により四肢の疼痛、虚血性潰瘍ないし壊疽をきたす病態である。とくに頻度の点から多いのは ASO による場合であるが、重度の症例とは、API(ankle brachial systolic pressure index)が 0.9 以下をさす。

また、虚血性潰瘍ないし壊疽を生じた場合をさす。

ウ：具体的には、麻薬などによる疼痛管理を要する場合、重症の心不全、呼吸不全ないしけいれん重積状態などの嚴重な呼吸循環管理を要する場合およびその他の事由により鎮痛・鎮静管理を要する場合をさす。

エ：上記の表現通りの患者をさす。

オ：上記の表現通りの患者をさす。

カ：水溶性の下痢が2日以上持続する場合をさす。

キ：低出生体重児、GVHD、黄疸等以外には、80歳以上の高齢者、ステロイド内服中、脱水ないし重度の皮膚疾患などの患者をさす。

ク：原則として褥瘡持込の入院患者をさすが、院内発生例についても適宜考慮する。

（2008年の主な研究成果）

○当院特有の褥瘡として、下肢静脈血栓予防のための弾性ストッキング装着時に、ストッキング辺縁のゴムによる締め付けが原因となる下肢褥瘡や心不全の際に使用されるBiPAPでの経鼻式マスク辺縁圧迫による鼻根部褥瘡などがあることを明らかにし、その予防と加療のための適切な対策を講じた。

○MRSA感染時の褥瘡や創傷の対策として、ピオクタニンが有効性・安全性の面から有用性が高いことを明らかとし学会報告した（Terakawa N, Miyashita K, Nakaya T, Uenomachi K, et al: Gentian violet for treatment of bacterial infections caused by long-term insertion of hickman® catheter. World congress of of pharmacy and pharmaceutical sciences 2008, Switzerland）。

中央診療部門 (栄養管理室)

(研究活動の概要)

栄養管理室は循環器疾患治療を目的に、塩分制限・脂質内容・エネルギー量等を考慮し個々の患者へ対応するよう食品・経腸栄養製品・栄養補助食品等を駆使し提供しています。栄養管理の重要性は生活習慣が要因として起こる循環器疾患の治療・予防策としても広く認められているところであり、治療食の中心を担う責任部門として研究活動へも寄与しています。

現在、NST (Nutrition Support Team) が多職種共同で治療活動を行っています。その一環として栄養評価を基に中長期腸管不使用による下痢の改善、褥瘡者の栄養介入、薬効減弱の影響回避の食事内容の見直し等が活動から得られています。

【2008年：学会発表】

- 1) 上ノ町かおり：左心補助人工心臓装着患者におけるBMIを用いた予後評価．第23回日本静脈経腸学会：2008年2月21日

移植部

（研究活動の概要）

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

（2008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。

植込み型左心補助人工心臓装着患者1例で在宅プログラムを実施し、外来管理で心臓移植待機を続けた。ドナー情報があり、心臓移植を実施した。

新たな植込み型補助人工心臓2種の新規の治験に参加した。

体外設置型 LVAS での小型駆動装置を臨床応用し、装着患者の QOL の改善を計った。

病棟において 13－16 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 13 例の心臓移植希望登録を行い、計 34 例が待機中である。

心臓移植 2 例を実施し、44 例の移植後患者の管理を行っている。国内移植の最長例は 9 年以上となった。

研究業績(欧文)

- 1) Mano A, Nakatani T, Oda N, Kato T, Niwaya K, Tagusari O, Nakajima H, Funatsu T, Hashimoto S, Komamura K, Hanatani A, Ueda I H, Kitakaze M, Kobayashi J, Yagihara T, Kitamura S: Which Factors Predict the Recovery of Natural Heart Function After Insertion of a Left Ventricular Assist System? J Heart Lung Transplant, 27: 869-874, 2008.
- 2) Miyata S, Yamamoto H, Kamei M, Nakatani T, Kobayashi J, Tsuji T, Minematsu K, Tomoike H: Heparin-Induced Thrombocytopenia Clinical Studies and the Efficacy of Argatroban in Japan. Semin Thromb Hemost, 34 Suppl.1: 37-47, 2008.
- 3) Morimoto Y, Niwa H, Hanatani A, Nakatani T,: Hemostatic Management During Oral Surgery in Patients With a Left-Ventricular Assist System Undergoing High-Level Anticoagulant Therapy: Efficacy of Low Molecular Weight Heparin. J Oral Maxillofac Surg, 66: 568-571, 2008.

研究業績(和文)

【原著】

- 1) 小林奈歩, 津田悦子, 小野安生, 塚野真也, 矢崎 論, 山田 修, 越後茂之, 中谷武嗣, 八木原俊克: 心臓移植適応について検討した患者の予後 - 院内臓器移植医学的適応症例検討会に小児科から提示した症例- . 日本小児循環器学会雑誌, 24: 628-635, 2008.
- 2) 中谷武嗣, 北村惣一郎: 2007 年度補助人工心臓レジストリー. 人工臓器 37: 8-13, 2008

【総説】

- 1) 中谷武嗣: 補助人工心臓の現状と今後の展望. 呼吸と循環, 56: 377-382, 2008.
- 2) 中谷武嗣: 対外設置型補助人工心臓 - 東洋紡補助人工心臓-. Clinical Engineering, 19: 618-622, 2008.
- 3) 中谷武嗣: 心不全の機械的補助最前線. カレントセラピー, 26: 955-958, 2008.

- 4) 中谷武嗣： 心臓移植における保存法. 移植, 43: 336-341, 2008.
- 5) 中谷武嗣, 布田伸一, 福嶋教偉： 心移植におけるサーティカンの使用経験. 今日の移植, 21: 519-535, 2008

【著書】

- 1) 中谷武嗣： 心臓移植医療. ビジュアル版「3大疾病の教科書 がん・心臓病・脳卒中をストップ!」[国立がんセンター・国立循環器病センター編] 三省堂, 118-119, 2008.
- 2) 中谷武嗣： 人工心臓. ビジュアル版「3大疾病の教科書 がん・心臓病・脳卒中をストップ!」[国立がんセンター・国立循環器病センター編] 三省堂, 120-121, 2008.

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。

（2008年の主な研究成果）

- 医薬品適正使用の推進及び薬物治療の安全確保を図るため、一部病棟での薬剤師の常駐化を開始した。常駐化に伴い、プレアボイド報告を収集・解析し、薬剤師病棟常駐化の有用性について評価した。その結果、安全・安心な薬物治療を遂行する上で薬剤師の病棟常駐化は有用であり、患者のQOLの向上が期待できるものであった。

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 和田 恭一，河内 正二，東海林 絵美，生駒 歌織，川口 博資，木原 理絵，山西 香織，竹内 智恵，仲里 華子，井上 知美，山下 大輔，堀端 弥生，小島 久仁子，前田 優子，別府 博仁，越智 裕之，橋詰 宏美，寺川 伸江，堀部 明美，関本 裕美，小竹 武，老田 章，岡田 博，中村 慶，小林 勝昭，森下 秀樹：薬剤師の病棟常駐化による患者のQOL向上への関与，医薬ジャーナル， 44， 746-752， 2008

【総説】

- 1) 関本 裕美，森下 秀樹：循環器用薬，月刊薬事， 50 ， 23-31， 2008

看護部

（研究活動の概要）

２００８年は、臨床現場での看護の専門性を追求したもの、看護ケアの改善・工夫、患者の意思決定支援や継続看護のシステム評価に関するもの、医療安全に関するもの、医療サービスに関するものなど、医療を取り巻く様々な社会の状況を反映した看護ケアの質の向上に役立つ研究の取り組みが増えた。今後も研究のための研究ではなく、臨床で看護師が直面するさまざまな問題を反映し、看護ケアの質の向上に役立つエビデンスのさらなる追求に取り組んでいきたい。

２００８年の主要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
日本看護管理学会、日本看護学会、日本小児循環器学会、日本循環器看護学会、日本循環器学会、心臓リハビリテーション学会、日本末病システム学会、日本移植学会、医療の質・安全学会、日本人工臓器学会、近畿地区国立病院看護学会、日本クリティカル看護学会、国立病院総合医学会、日本医療マネジメント学会、日本脳卒中学会、日本手術看護学会、日本心血管カテーテル治療学会等への発表
- ３）医療安全対策に関する研究
- ４）心臓移植・臓器提供に関連する研究
- ５）看護教育に関する研究
- ６）看護管理に関する研究

（２００８年の主な研究成果）

- 看護ケアの改善・工夫として、慢性重症心不全患者に対する補助人工心臓長期使用時の刺入部ケアの現状及び改善方法の検討は、患者の筋負担や刺入部の疼痛の改善に効果を発している。
- 看護の専門性の発揮に関しては、心不全患者の終末期看護における看護師の意識をカテゴリー化することにより、患者・家族の思いを尊重した看護や意思決定支援に対する課題が明確となった。また、新生児・乳幼児の採血やルート確保時の痛みに対する看護師の観察評価・対処、看護師の脳卒中患者に対する Functional Independence Measure 評価の実態調査は、評価方法や視点の統一および看護師教育に生かされる内容であった。
- 安全でより質の高い看護を提供するために摂食訓練中の患者・家族に対する指導内容および指導方法について検討した。また、開心術後における抜管後の安全な飲水開始に対するプロトコルを作成、検証することにより、飲水に伴う合併症予防に効果を発している。
- 継続看護については、病院で行った看護ケアの継続を目指した研究であり、人工

呼吸器装着患児の在宅を可能にした関わり、先天性心疾患患児の家族への療育トレーニングの導入、成人期2型糖尿病患者や開心術後患者の退院後の日常生活における自己管理継続状況を検討することによって、患者指導の中味のみでなく継続看護のシステムの評価につながった。

- 看護管理については、他サービス産業における顧客の苦情や意見を活用したサービス・イノベーションへの取り組みに関する考察により、医療サービスの向上に向けた示唆を得た。

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 足立拓也: Respiratory Care Now 呼吸療法認定士の現在 発信！ ICUからの呼吸ケア, 6: 140-142, 2008.
- 2) 上田裕一, 中嶋博之, 小林順二郎, 西園里香, 白井香苗, 衣笠ゆかり: 心臓手術と術後管理よくばりガイド心拍動下冠動脈バイパス術, ハートナーシング, 21: 671-675, 2008.
- 3) 加藤英理子, 中村なぎさ, 井上由美: ステップアップ！ 急変対応デモンストレーションを取り入れてみよう, ハートナーシング, 21: 161-167, 2008.
- 4) 柴田佳純, 永見紀子, 石田絹代: シーン別日常生活援助の方法とエビデンス「食事の援助」, ブレインナーシング, 24: 1158-1163, 2008.
- 5) 竹脇奈々, 森内里枝: ケースで学ぶ水・電解質・輸液管理—心臓手術後患者—, ハートナーシング, 21: 822-827, 2008.
- 6) 田中由美子, 蒲池志穂, 福島佳織: 先天性心疾患の乳幼児をもつ家族への退院指導 ～療育トレーニングを導入して～, 小児看護, 31, 1646-1654, 2008.
- 7) 中嶋博之, 小林順二郎, 西園里香, 白井香苗: 心臓手術と術後管理よくばりガイド 標準冠動脈バイパス術, ハートナーシング, 21: 559-563, 2008.
- 8) 西田和美: 循環器疾患における患者特有の病気の見方と治療, 看護実践の科学, 33(12): 6-11, 2008.
- 9) 松木未応, 竹田知江, 板敷磨美: 症例で見る看護計画, ブレインナーシング, 2008.
- 10) 森本朱実: 患者の“訴え”が知らせるニーズ～試される看護のアセスメント能力～, 看護実践の科学, 33(4): 6-11. 2008.

- 11) 横山幸美, 河野雄平: メタボリックシンドロームの展望と看護, 医療, 8: 444-450, 2008.

【著書】

- 1) 川口桂子, 石田絹代, 永見紀子, 幸野浩美, 松木未応, 三谷朱美, 森本朱実, 浮田田優子, 荏山有香, 竹末のり子, 野本喜美, 松井佳代, 熊上亜衣子, 花井理沙, 増田貴生, 坂口雅美, 山形敬子, 福井江美, 三浦和美, 山口寿子, 松野祐子, 峯由香利, 長尾和代, 小林明日香, 西村直子, 藤井ひろみ, 国立沙希子, 池淵恵美子, 藤本愛, 桒泰子, 藤本なおみ他: 脳神経ナースのためのSCU・NCU看護力UPマニュアル, 国立循環器病センター看護部編著, メディカ出版, 2008.
- 2) 坂元正和: めざせ不安ゼロ!! 患者さんにちゃんと説明しよう このまま使える説明書, 心臓カテーテル看護, 藤井謙司他編著, メディカ出版: 127-137, 2008.

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2008年度の活動を報告する。

1. 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。

（2008年の主な研究成果）

- 2008年の治験の実績は医薬品19課題、医療機器10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6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。
- 医療機器治験「植込み型補助人工心臓」を、2機種について実施した。
- 「第8回CRCと臨床試験のあり方を考える会議」（3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。

2. 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。

（2008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盤研究（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す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：支援を希望した自主臨床研究で、部内で検討・選択した研究について、研究準備から実施における支援を行った。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、試験の運営や被験者への説明、有害事象への対応等を実施している。第8回CRCと臨床試験のあり方を考える会議に、所属するコーディネーター2名がポスター発表を行った。そのうち1名は優秀ポスター賞に選ばれている。

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 NVCV 臨床研究セミナーを月に1回、病院医師・研究所職員・看護師・薬剤師・検査技師・研究補助員を対象に臨床研究の基礎やトピックス、統計の基礎について解説するセミナーをと題し開催している。

2008 年度 NCVC 臨床研究セミナー

日程	内容	講師
6 月 2 日 (月)	臨床研究の立ち上げ	Medical University of South Carolina Dr.Palesch
6 月 24 日 (火)	利益相反セミナー	大阪大学 佐古田三郎 大阪市立大学 仲田文造
7 月 23 日(水)	観察研究の目的、デザイン、考え方 倫理的な研究とは	国立循環器病センター 嘉田晃子 東京大学
8 月 27 日(水)	頻度と関連を調べる研究のデザイン 研究者の責務	国立循環器病センター 上坂浩之 東京大学 藤田みさお
9 月 24 日(水)	因果関係を調べる研究のデザイン (1)コホート研究 臨床研究に関する倫理指針の改正について	国立循環器病センター 嘉田晃子 国立循環器病センター 山本晴子
10 月 22 日(水)	因果関係を調べる研究のデザイン (2)ケース・コントロール研究 研究の同意と倫理的配慮	国立循環器病センター 上坂浩之 国立循環器病センター 土井 香
11 月 26 日(水)	研究計画書の作成、 データマネジメントの意義、 症例報告書の作成、一研究の質を高める工夫—	国立循環器病センター 朝倉正紀 宮本恵宏 上坂浩之
12 月 17 日(水)	交絡要因を調整する解析方法(1) 層別、標準化など	国立循環器病センター 上坂浩之 嘉田晃子
1 月 21 日 (水)	交絡要因を調整する解析方法(2) 回帰モデルによる方法	国立循環器病センター 上坂浩之 嘉田晃子
2 月 25 日 (水)	交絡要因を調整する解析方法(3) propensity score による方法	国立循環器病センター 嘉田晃子
3 月 11 日 (水)	臨床研究発表会	

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Bahrudin U, Morisaki H, Morisaki T, Ninomiya H, Higaki K, Nanba E, Igawa O, Takashima S, Mizuta E, Miake J, Yamamoto Y, Shirayoshi Y, Kitakaze M, Carrire L, Hisatome I: Ubiquitin-Proteasome System Impairment Caused by a Missense Cardiac Myosin-Binding Protein C Mutation and Associated with Cardiac Dysfunction in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Mol Biol*, 384: 896-907, 2008.
- 2) Fu H, Minamino T, Tsukamoto O, Sawada T, Asai M, Kato H, Asano Y, Fujita M, Takashima S, Hori M, Kitakaze M: Overexpression of endoplasmic reticulum-resident chaperone attenuates cardiomyocyte death induced by proteasome inhibition. *Cardiovasc Res*, 79: 600-610, 2008.
- 3) FUJITA M, ASAKURA M, SANADA S, FUNAYA H, TSUKAMOTO O, KOMAMURA K, ASANUMA H, TAKETANI S, ISOMURA T, NAKAMARU K, FURUKAWA H, SAWA Y, HORI M, KITAKAZE M: Activation of Ecto-5'-Nucleotidase in the Blood and Hearts of Patients With Chronic Heart Failure. *J Cardiac Fail*, 14 : 426-430, 2008.
- 4) Harada K, Ogai A, Takahashi T, Kitakaze M, Matsubara H, Oh H: CROSSVEINLESS-2 CONTROLS BONE MORPHOGENETIC PROTEIN SIGNALING DURING EARLY CARDIOMYOCYTE DIFFERENTIATION IN P19 CELLS. *J Biol Chem* 283 : 26705-26713, 2008.
- 5) Iida O, Nanto S, Uematsu M, Morozumi T, Kitakaze M, Nagata S: Cilostazol reduces restenosis after endovascular therapy in patients with femoro-popliteal lesions. *J Vasc Surg* 48 : 144-149, 2008.
- 6) Ishikura F, Miki A, Iwata A, Toshida T, Shakudo M, Asanuma T, Kitakaze M, Shinozaki Y, Mori H, Beppu S: Effect of Systemic Blood Pressure on Microcollateral Circulation Evaluated by Real-Time Contrast Echocardiography. *J Am Soc Echocardiography*, 21: 765-769, 2008.
- 7) Kato H, Takashima S, Asano Y, Shintani Y, Yamazaki S, Seguchi O, Yamamoto H, Nakano A, Higo S, Oga A, Minamino T, Kitakaze M, Hori M: Identification of p32 as a novel substrate for ATM in heart. *Biochem Biophys Res Commun*, 366(4): 885-891, 2008.
- 8) Kato T S, Izawa H, Komamura K, Noda A, Asano H, Nagata K, Hashimoto S, Oda N, Kamiya C, Kanzaki H, Hashimura K, Ishibashi-Ueda H, Murohara T,

Kitakaze M, Yokota M: Heterogeneity of regional systolic function detected by tissue Doppler imaging is linked to impaired global left ventricular relaxation in hyperrophic cardiomyopathy. *Heart*, 94 : 1302-1306, 2008.

- 9) Kokubo Y, Okamura T, Yoshimasa Y, Miyamoto Y, Kawanishi K, Kotani Y, Okayama A, Tomoike H. Impact of Metabolic Syndrome Components on the Incidence of Cardiovascular Disease in a General Urban Japanese Population: the Suita Study. *Hypertens Res.*, 31(11): 2027-2035, 2008.
- 10) Li F, Zhao H, Liao Y, Takashima S, Asano Y, Shintani Y, Hori M, Kitakaze M: Higher mortality in heterozygous neuropilin-1 mice after cardiac pressure overload. *Biochem Biophys Res Commun*, 370 : 317-321, 2008.
- 11) Liao Y, Zhao H, Ogai A, Kato H, Asakura M, Kim J, Asanuma H, Minamino T, Takashima S, Kitakaze M: Atorvastatin Slows the Progression of Cardiac Remodeling in Mice with Pressure Overload and Inhibits Epidermal Growth Factor Receptor Activation. *Hypertens Res*, 31(2): 335-344, 2008.
- 12) Makino H, Doi K, Hiuge A, Nagumo A, Okada S, Miyamoto Y, Suzuki M, Yoshimasa Y. Impaired flow-mediated vasodilatation and insulin resistance in type 2 diabetic patients with albuminuria. *Diabetes Res Clin Pract*, 79(1): 177-182, 2008.
- 13) Makino H, Okada S, Nagumo A, Sugisawa T, Miyamoto Y, Kishimoto I, Akie TK, Soma T, Taguchi A, Yoshimasa Y. Pioglitazone treatment stimulates circulating CD34-positive cells in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract.*, 81(3): 327-330, 2008.
- 14) Mano A, Nakatani T, Oda N, Kato T, Niwaya K, Tagusari O, Nakajima H, Funatsu T, Hashimoto S, Komamura K, Hanatani A, Ueda I H, Kitakaze M, Kobayashi J, Yagihara T, Kitamura S: Which Factors Predict the Recovery of Natural Heart Function After Insertion of a Left Ventricular Assist System? *J Heart Lung Transplant* 27 : 869-874, 2008.
- 15) Mizuta E, Kokubo Y, Yamanaka I, Miyamoto Y, Okayama A, Yoshimasa Y, Tomoike H, Morisaki H, Morisaki T. Leptin Gene and Leptin Receptor Gene Polymorphisms Are Associated with Sweet Preference and Obesity. *Hypertens Res.*, 31(6): 1069-1077, 2008.
- 16) 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 : 386-93, 2008.

- 17) Nagaoka I, Shimizu W, Itoh H, Yamamoto S, Sakaguchi T, Oka Y, Tsuji K, Ashihara T, Ito M, Yoshida H, Ohno S, Makiyama T, Miyamoto Y, Noda T, Kamakura S, Akao M, Horie M. Mutation Site Dependent Variability of Cardiac Events in Japanese LQT2 Form of Congenital Long-QT Syndrome. *Circ J.*, 72(5): 694-699, 2008.
- 18) Nakayama M, Kudoh T, Kaikita K, Yoshimura M, Oshima S, Miyamoto Y, Takeya M, Ogawa H. Class A macrophage scavenger receptor gene expression levels in peripheral blood mononuclear cells specifically increase in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*, 198(2): 426-433, 2008.
- 19) OHARA T, KIM J, ASAKURA M, ASANUMA H, NAKATANI S, HASHIMURA K, KANZAKI H, FUNAHASHI T, TOMOIKE H, KITAKAZE M: Plasma Adiponectin Is Associated with Plasma Brain Natriuretic Peptide and Cardiac Function in Healthy Subjects. *Hypertens Res*, 31: 825-831, 2008.
- 20) Okada S, Makino H, Nagumo A, Sugisawa T, Fujimoto M, Kishimoto I, Miyamoto Y, Kikuchi-Taura A, Soma T, Taguchi A, Yoshimasa Y. Circulating CD34-Positive Cell Number is Associated with Brain Natriuretic Peptide Level in Type 2 Diabetes Patients. *Diabetes Care*, 31(1): 157-158, 2008.
- 21) Sakaguchi T, Shimizu W, Itoh H, Noda T, Miyamoto Y, Nagaoka I, Oka Y, Ashihara T, Ito M, Tsuji K, Ohno S, Makiyama T, Kamakura S, Horie M. Age- and Genotype-Specific Triggers for Life-Threatening Arrhythmia in the Genotyped Long QT Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 19(8): 794-799, 2008.
- 22) Yamamoto H, Takashima S, Shintani Y, Yamazaki S, Seguchi O, Nakano A, Higo S, Kato H, Liao Y, Asano Y, Minamino T, Matsumura Y, Takeda H, Kitakaze M: Identification of a novel substrate for TNF α induced kinase NUA2. *Biochem Biophys Res Commun*, 365(3): 541-547, 2008.
- 23) Yamano T, Nakatani S, Kanzaki H, Toh N, Amaki M, Tanaka J, Abe H, Hasegawa T, Sawada T, Matsubara H, Kitakaze M: Exercise-Induced Changes of Functional Mitral Regurgitation in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 102 : 481-485, 2008.

- 24) Zhao H, Liao Y, Minamino T, Asano Y, Asakura M, Kim J, Asanuma H, Takashima S, Hori M, Kitakaze M: Inhibition of cardiac remodeling by pravastatin is associated with amelioration of endoplasmic reticulum stress. Hypertens Res 31 : 1977-1987, 2008.

【総説】

- 1) Kitakaze M: Clinical benefits of inhibition of cholesterol absorption for Japanese patients with dyslipidemia. Asia-Pacific Cardiology 1(1): 11-13, 2008.
- 2) Miyata S, Yamamoto H, Kamei M, Nakatani T, Kobayashi J, Tsuji T, Minematsu K, Tomoike H. Heparin-Induced Thrombocytopenia Clinical Studies and the Efficacy of Argatroban in Japan. Semin Thromb Hemost, 34(suppl 1): 37-47, 2008.

【著書】 なし

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 大原貴裕，上石哲生，中谷 敏，神崎秀明，金 智隆，橋村一彦，山田香織，塩谷慎治，横井良明，北風政史：大動脈右冠洞の血栓形成により急性心筋梗塞を発症した若年女性の1症例心臓 40， 724-727， 2008.

【総説】

- 1) 朝倉正紀、北風政史：虚血性心疾患. 内科， 101 : 53-57， 2008.
- 2) 朝倉正紀、北風政史：hANPの急性期投与で心筋梗塞サイズ縮小効果が得られるか-J-WIND試験の結果より. 医学のあゆみ， 224: 483-485， 2008.
- 3) 朝倉正紀、北風政史：心房性ナトリウム利尿ペプチドに心筋梗塞の長期予後改善効果. The Mainichi Medical Journal， 4 : 298-299， 2008.
- 4) 朝倉正紀、北風政史：MetSと心イベント. Angiotensin Research， 5 : 182-186， 2008.
- 5) 朝倉正紀、北風政史：トランスレーショナルリサーチからみたpre-hypertensionの病態. 血圧， 15: 688-691， 2008.

- 6) 朝倉正紀、金智隆、淺沼博司、北風政史： hANP およびニコランジルの広範囲急性心筋梗塞患者における効果—J-WIND 研究のサブ解析—. Therapeutic Research, 29(3): 352-353, 2008.
- 7) 朝倉正紀、北風政史： 虚血・再灌流障害の新たな側面—J-WIND. 呼吸と循環, 56(7): 721-725, 2008.
- 8) 朝倉正紀、北風政史： 心不全（収縮不全）の診察所見とその病態生理. カレントセラピー, 26(11): 926-929, 2008.
- 9) 朝倉正紀、北風政史： 心腎連関. Hypertens-Scope, 7(2): 12, 2008.
- 10) 朝倉正紀、北風政史： J-WIND 試験. 循環器科, 64(5): 424-429, 2008.
- 11) 淺沼博司、朝倉正紀、北風政史： 心腎連関を考慮した新しい心不全治療の可能性—血中リン濃度低下による心不全改善効果の検討. 循環器専門医, 16(2): 265-272, 2008.
- 12) 北風政史： Late-Breaking Clinical Trials III. AHA Highlights 2007, 54-58, 2008.
- 13) 北風政史： 心血管疾患における CKD の意義. 血圧, 15 : 540-544, 2008.
- 14) 野乃木 宏、後藤葉一、鎌倉史郎、北風政史、中西宣文： 心疾患克服への将来戦略—内科—. 医療, 62 : 135-140, 2008.
- 15) 宮田茂樹、山本晴子： Heparin-induced thrombocytopenia (HIT). 血栓と循環 16: 193-199, 2008.
- 16) 宮田茂樹、山本晴子： HIT Vascular Medicine 4:165-170, 2008.
- 17) 宮田茂樹、山本晴子： ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)の治療. 日本血栓止血学会誌 19:195-198, 2008.
- 18) 宮田茂樹、宮田敏行、嘉田晃子、山本晴子、長束一行： 抗血栓薬の抵抗性と遺伝子. 分子脳血管病 7 :408-417, 2008.
- 19) 山本晴子： 中核病院における治験・臨床研究への取組み. 臨床薬理, 39:25S-26S: 2008.

20) 山本博之、南野哲男、浅井光俊、塚本蔵、明石雅史、北風政史：ER ストレスと心血管病．呼吸と循環，56(9)：925-930，2008．

【著書】

- 1) 朝倉正紀、北風政史： α β 遮断薬と利尿薬．糖尿病治療のエビデンス．多嶋尚子、及川真一編、春日雅人、岡芳知責任編，文光堂：129-133，2008．
- 2) 朝倉正紀：心外膜疾患．日本医師会雑誌 生涯教育シリーズ 74：S158-S159，2008．
- 3) 朝倉正紀、北風政史：hANP．心血管薬物治療マニュアル．山口徹、荻尾七臣、筒井裕之編，中山書店：272-275，2008．
- 4) 朝倉正紀、北風政史：J-WIND 試験．日本臨床 66(増 8)：352-356，2008．
- 5) 河口友美、大森 丘、早川 徹、畑 能久、梶本佳孝、北風政史、森松文毅：鶏コラーゲン加水分解物（C-COP）を配合した乳酸菌飲料による軽症高血圧者および正常高値血圧者に対する降圧作用と安全性の検討．薬理と治療，36：561-575，2008
- 6) 北風政史：心筋疾患．日本医師会雑誌 生涯教育シリーズ 74：S149-S150，2008．
- 7) 北風政史：はじめに．心不全診療 skill Up マニュアル．北風政史編，羊土社：18-29，2008．

分子生物学部

（研究活動の概要）

分子生物学部には、○分子遺伝学研究室 ○遺伝子工学研究室 ○遺伝子機能研究室 ○発生工学研究室の4つの研究室があります。分子生物学部では分子生物学、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) 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

（2008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。2008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選別やその発現制御機構の解明を進めた。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、糖脂質代謝異常等に関連する遺伝子を同定し、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を進めることができた。

○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が進捗した。

○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。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Bahrudin U, Morisaki H, Morisaki T, Ninomiya H, Higaki K, Nanba E, Igawa O, Takashima S, Mizuta E, Miake J, Yamamoto Y, Shirayoshi Y, Kitakaze M, Carrier L, Hisatome I: Ubiquitin-proteasome system impairment caused by a missense cardiac myosin-binding protein C mutation and associated with cardiac dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Biol* 384: 896-907, 2008.
- 2) Kado M, Lee J-K, Hidaka K, Miwa K, Murohara T, Kasai K, Saga S, Morisaki T, Ueda Y, Kodama I: Paracrine factors of vascular endothelial cells facilitate cardiomyocyte differentiation of mouse embryonic stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 377: 413-418, 2008.
- 3) Mizuta E, Kokubo Y, Yamanaka I, Miyamoto Y, Okayama A, Yoshimasa Y, Tomoike H, Morisaki H, Morisaki T: Leptin gene and leptin receptor gene polymorphisms are associated with sweet preference and obesity. *Hypertens Res* 31:1069-1077, 2008.
- 4) Nakamura TY, Iwata Y, Arai Y, Komamura K, Wakabayashi S: Activation of Na⁺/H⁺ Exchanger 1 Is Sufficient to Generate Ca²⁺ Signals That Induce Cardiac Hypertrophy and Heart Failure. *Circ Res*, 103: 891-899, 2008.
- 5) Tokudome T, Kishimoto I, Horio T, Arai Y, Schwenke DO, Hino J, Okano I, Kawano Y, Kohno M, Miyazato M, Nakao K, Kangawa K: Regulator of G-protein signaling subtype 4 mediates antihypertrophic effect of locally secreted natriuretic peptides in the heart. *Circulation*, 117:2329-2339, 2008.
- 6) Yano S, Miake J, Mizuta E, Manabe K, Bahrudin U, Morikawa K, Arakawa K, Sasaki N, Igawa O, Shigemasa C, Yamamoto Y, Morisaki T, Hidaka K, Kurata Y, Yoshida A, Shiota G, Higaki K, Ninomiya H, Lee JK, Shirayoshi Y, Hisatome I: Changes of HCN gene expression and I(f) currents in Nkx2.5-positive cardiomyocytes derived from murine embryonic stem cells during differentiation. *Biomed Res*, 29: 195-203, 2008.

【総説】

なし

【著書】

なし

研究業績（和文）

【原著】

なし

【総説】

- 1) 松尾清成、松尾あきこ、森崎裕子、森崎隆幸、塩野泰紹、中西直彦、山口真一郎、西堀祥晴、井上啓司、田中哲也、藤田 博、北村 誠、高 英成、桂 奏：大動脈基部拡張症を伴った Loeys-Dietzs 症候群の 1 例 日本心臓病学会誌 2：74-78, 2008
- 2) 森崎隆幸、森崎裕子 尿酸と核酸代謝 腎と透析 64:454-458, 2008
- 3) 森崎隆幸、森崎裕子 尿酸生合性経路とその調節機構 日本臨床 66：653-658, 2008
- 4) 森崎隆幸 SLC2A9 は血清尿酸値、尿酸排泄、痛風に影響する新規尿酸トランスポーターである 高尿酸血症と痛風 16：182, 2008
- 5) 森崎隆幸 インフォームドコンセントー国際標準化の模索 医学のあゆみ 225：895-898, 2008
- 6) 森崎裕子、森崎隆幸 大動脈疾患：マルファン症候群ほか 単一遺伝子病とゲノム ゲノム医学 8：73-78, 2008
- 7) 森崎裕子、森崎隆幸 AMPD 遺伝子と尿酸代謝 日本臨床 66：771-777, 2008

【著書】

なし

生 化 学 部

(研究活動の概要)

生化学部は、○生化学研究室 ○情報伝達研究室 ○生理活性物質研究室 ○ペプチド化学研究室内の4つの研究室により構成されている。生化学部では細胞間情報伝達に関わり、循環器系をはじめとする生体のホメオスタシスの維持に重要な役割を果たしている新しい生理活性ペプチドの探索を行っている。また、これらの新規ペプチドの生理作用や未知の情報伝達および制御機構、病態生理的意義などについての分子レベルでの解明を進めている。循環器系は、多くの神経性および体液性因子などにより複雑で巧妙な調節を受けており、生理活性ペプチドなどの新規因子の発見は新たな循環調節機構の解明、さらには新しい治療薬や診断薬の開発に繋がるものと考えている。現在、生化学部で発見されたアドレノメデュリンやグレリンなどの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、病院と連携して進められている。

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dre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) 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
- 6) 骨形成に係わる BMP-3b (Bone Morphogenetic Protein-3b) の新たな機能解明に関する研究
- 7) 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

(2008年の主な研究成果)

○1999年に発見したグレリンは、主に胃の内分泌細胞から分泌され、成長ホルモン (GH) 分泌促進以外にも食欲促進やエネルギー代謝調節、循環調節など多様な機能により生体のホメオスタシスの維持に働くホルモンである。今回、グレリンの分泌調節について検討した結果、グレリンは消化管ペプチドであるガストリンにより胃からの分泌が促進し、さらにグレリンとガストリンは、胃酸分泌刺激に対して相乗効果を有していることが判明した。

○グレリンの急性心筋梗塞に対する有効性と作用機構を明らかにするため、冠動脈

結紮によるラット急性心筋梗塞モデルの心臓交感神経過剰興奮に対する超急性期グレリン投与による抑制効果の検討を行った。急性心筋梗塞モデルによる心臓交感神経活性の増加は、グレリン投与により抑制されており、また、梗塞作製後6時間までの死亡率も有意に低下していた。過剰な心臓交感神経活性化を抑制し、心室性不整脈の出現を抑えることで急性期死亡率を減少させたと考えられた。

- グレリンの臨床応用を目指した機能解析として、2週間の慢性低酸素暴露による肺高血圧症モデルラットへのグレリン投与の効果の評価を行ったところ、肺高血圧症モデルラットに対するグレリン投与は、有意に肺動脈圧を低下させ、病理組織学的には肺血管リモデリング、右心室肥大を抑制することから、肺高血圧症に対する治療薬となる可能性が示唆された。
- グレリンの分子進化や構造と活性の関連を明らかにするため、非哺乳類を用いてグレリンの構造と機能解析を進めている。機能面において、ティラピアにおける急性の摂食調節と、その時の脳におけるグレリン受容体遺伝子の発現変化を明らかにした。
- 心臓から産生・分泌される心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) と脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) は、オークリン因子として受容体 GC-A に作用し、regulator of G-protein 4 (RGS4) の活性化を介して、心筋カルシニューリン-NFAT 系の過剰な活性化を抑制し、心肥大抑制作用を有している事を示した。
- C 型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) について、末梢神経系における機能について解析を行ったところ、CNP は末梢神経系においてシュワン細胞に発現しており、受容体である GC-B 遺伝子は、後根神経節ニューロンに高発現していた。培養神経細胞に対する CNP の投与で、神経突起密度が増加し、CNP 遺伝子欠損マウスは、後根神経節ニューロン数が減少していた。CNP はシュワン細胞由来の末梢神経の発達と機能に重要な因子であることが明らかとなった。
- BMP-3b は、骨組織より同定したタンパク質であり、骨形成抑制作用や初期胚発生における頭部誘導作用を有する因子であることを明らかにしている。一方、BMP-3b は、脂肪組織においても多く発現しているが、その機能は不明であった。脂肪組織における BMP-3b の機能解析を行い、脂肪細胞分化における遺伝子発現およびその新しい分泌型分子型の同定に成功した。
- ニューロメジン S (NMS) とニューロメジン U (NMU) による乳汁分泌調節を明らかにした。NMS のラット脳室内投与により、視床下部室傍核と視索上核に存在するオキシトシン産生細胞の活性化、用量依存的な血中オキシトシン濃度の上昇、および乳汁分泌量の増加が観察された。NMS によるこれらの作用は非常に強力であり、NMU による作用の約 10 倍であった。また、NMS 中和抗体の脳室内投与により乳汁分泌量が有意に抑制された。以上より、NMS はオキシトシン分泌を介して乳汁分泌調節に関与している可能性が示唆された。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Akamizu T, Iwakura H, Ariyasu H, Murayama T, Sumi E, Teramukai S, Goto K, Ohnishi E, Akiyama H, Kawanabe K, Nankaku M, Ichihashi N, Tsuboyama T, Tamai K, Kataoka M, Nakamura T, Kangawa K; OSTEOARTHRITIS-TOTAL HIP REPLACEMENT CLINICAL STUDY TEAM: EFFECTS OF GHRELIN TREATMENT ON PATIENTS UNDERGOING TOTAL HIP REPLACEMENT FOR OSTEOARTHRITIS: DIFFERENT OUTCOMES FROM STUDIES IN PATIENTS WITH CARDIAC AND PULMONARY CACHEXIA. *J Am Geriatr Soc*, 56: 2363-2365, 2008.
- 2) Akamizu T, Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Murayama T, Yokode M, Teramukai S, Seno H, Chiba T, Noma S, Nakai Y, Fukunaga M, Nakai Y, Kangawa K, FD Clinical Study Team: Repeated administration of ghrelin to patients with functional dyspepsia: its effects on food intake and appetite. *Eur J Endocrinol*, 158: 491-498, 2008.
- 3) Ariyasu H, Iwakura H, Yamada G, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T: Efficacy of ghrelin as a therapeutic approach for age-related physiological changes. *Endocrinology*, 149: 3722-3728, 2008.
- 4) Fukumoto K, Nakahara K, Katayama T, Miyazato M, Kangawa K, Murakami N: Synergistic action of gastrin and ghrelin on gastric acid secretion in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 374: 60-63, 2008.
- 5) Hori Y, Kageyama H, Guan JL, Kohno D, Yada T, Takenoya F, Nonaka N, Kangawa K, Shioda S, Yoshida T: Synaptic interaction between ghrelin- and ghrelin-containing neurons in the rat hypothalamus. *Regul Pept*, 145: 122-127, 2008.
- 6) Hosoda H, Kangawa K: The autonomic nervous system regulates gastric ghrelin secretion in rats. *Regul Pept*, 146: 12-18, 2008.
- 7) Ichikawa-Shindo Y, Sakurai T, Kamiyoshi A, Kawate H, Iinuma N, Yoshizawa T, Koyama T, Fukuchi J, Iimuro S, Moriyama N, Kawakami H, Murata T, Kangawa K, Nagai R, Shindo T: The GPCR modulator protein RAMP2 is essential for angiogenesis and vascular integrity. *J Clin Invest*, 118: 29-39, 2008.
- 8) Inaoka Y, Yazawa T, Mizutani T, Kokame K, Kangawa K, Uesaka M, Umezawa

- A, Miyamoto K: Regulation of P450 oxidoreductase by gonadotropins in rat ovary and its effect on estrogen production. *Reprod Biol Endocrinol*, 6: 62 1-10 , 2008.
- 9) Iwakura H, Ariyasu H, Kanamoto N, Hosoda K, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T: Establishment of a novel neuroblastoma mouse model. *Int J Oncol*, 33: 1195-1199, 2008.
- 10) Iwasaki E, Suzuki H, Sugino Y, Iida T, Nishizawa T, Masaoka T, Hosoda H, Kangawa K, Hibi T: Decreased levels of adiponectin in obese patients with gastroesophageal reflux evaluated by videoesophagography: possible relationship between gastroesophageal reflux and metabolic syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*, 23 (Suppl 2): S216-S221, 2008.
- 11) Jin D, Harada K, Ohnishi S, Yamahara K, Kangawa K, Nagaya N: Adrenomedullin induces lymphangiogenesis and ameliorates secondary lymphoedema. *Cardiovasc Res*, 80: 339-345, 2008.
- 12) Kishimoto I, Tokudome T, Horio T, Soeki T, Chusho H, Nakao K, Kangawa K: C-Type Natriuretic Peptide is a Schwann Cell-Derived Factor For Development and Function of Sensory Neurones. *J Neuroendocrinol*, 20: 1213-1223, 2008.
- 13) Kodama T, Ashitani J, Matsumoto N, Kangawa K, Nakazato M: Ghrelin treatment suppresses neutrophil-dominant inflammation in airways of patients with chronic respiratory infection. *Pulm Pharmacol Ther*, 21: 774-779, 2008.
- 14) Miyazato M, Mori K, Ida T, Kojima M, Murakami N, Kangawa K: Identification and functional analysis of a novel ligand for G protein-coupled receptor, Neuromedin S. *Regul Pept*, 145: 37-41, 2008.
- 15) Nishida H, Horio T, Suzuki Y, Iwashima Y, Kamide K, Kangawa K, Kawano Y: Plasma adrenomedullin as an independent predictor of future cardiovascular events in high-risk patients: comparison with C-reactive protein and adiponectin. *Peptides*, 29: 599-605, 2008.
- 16) Obata H, Sakai Y, Ohnishi S, Takeshita S, Mori H, Kodama M, Kangawa K, Aizawa Y, Nagaya N: Single Injection of a Sustained-release Prostacyclin Analog Improves Pulmonary Hypertension in Rats. *Am J Respir Crit Care Med*, 177: 195-201, 2008.
- 17) Piao H, Hosoda H, Kangawa K, Murata T, Narita K, Higuchi T: Ghrelin

Stimulates Milk Intake by Affecting Adult Type Feeding Behaviour in Postnatal Rats. *J Neuroendocrinol*, 20: 330-334, 2008.

- 18) Riley LG, Fox BK, Breves JP, Kaiya H, Dorrough CP, Hirano T, Grau EG: Absence of Effects of Short-Term Fasting on Plasma Ghrelin and Brain Expression of Ghrelin Receptors in the Tilapia, *Oreochromis mossambicus*. *Zoolog Sci*, 25: 821-827, 2008.
- 19) Sakamoto T, Mori K, Miyazato M, Kangawa K, Sameshima H, Nakahara K, Murakami N: Involvement of neuromedin S in the oxytocin release response to suckling stimulus. *Biochem Biophys Res Commun*, 375: 49-53, 2008.
- 20) Schwenke DO, Tokudome T, Kishimoto I, Horio T, Shirai M, Cragg PA, Kangawa K: Early Ghrelin Treatment after Myocardial Infarction Prevents an Increase in Cardiac Sympathetic Tone and Reduces Mortality. *Endocrinology*, 149: 5172-5176, 2008.
- 21) Schwenke DO, Pearson JT, Kangawa K, Umetani K, Shirai M: Changes in macrovessel pulmonary blood flow distribution following chronic hypoxia: assessed using synchrotron radiation microangiography. *J Appl Physiol*, 104: 88-96, 2008.
- 22) Schwenke DO, Tokudome T, Shirai M, Hosoda H, Horio T, Kishimoto I, Kangawa K: Exogenous Ghrelin Attenuates the Progression of Chronic Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension in Conscious Rats. *Endocrinology*, 149: 237-244, 2008.
- 23) Soeki T, Kishimoto I, Schwenke DO, Tokudome T, Horio T, Yoshida M, Hosoda H, Kangawa K: Ghrelin suppresses cardiac sympathetic activity and prevents early left ventricular remodeling in rats with myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 294: H426-H432, 2008.
- 24) TAKAHASHI K, CHIN K, AKAMIZU T, MORITA S, SUMI K, OGA T, MATSUMOTO H, NIIMI A, TSUBOI T, FUKUHARA S, KANGAWA K, MISHIMA M: Acylated ghrelin level in patients with OSA before and after nasal CPAP treatment. *Respirology*, 13: 810-816, 2008.
- 25) Tanaka K, Morinobu S, Ichimura M, Asakawa A, Inui A, Hosoda H, Kangawa K, Yamawaki S: Decreased levels of ghrelin, cortisol, and fasting blood sugar, but not n-octanoylated ghrelin, in Japanese schizophrenic inpatients treated with olanzapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32: 1527-1532,

2008.

- 26) Tokudome T, Kishimoto I, Horio T, Arai Y, Schwenke DO, Hino J, Okano I, Kawano Y, Kohno M, Miyazato M, Nakao K, Kangawa K: Regulator of G-Protein Signaling Subtype 4 Mediates Antihypertrophic Effect of Locally Secreted Natriuretic Peptides in the Heart. *Circulation*, 117: 2329-2339, 2008.
- 27) Usami S, Kishimoto I, Saito Y, Harada M, Kuwahara K, Nakagawa Y, Nakanishi M, Yasuno S, Kangawa K, Nakao K: Association of CT Dinucleotide Repeat Polymorphism in the 5'-Flanking Region of the Guanylyl Cyclase (GC)-A Gene with Essential Hypertension in the Japanese. *Hypertens Res*, 31: 89-96, 2008.
- 28) Yokokawa M, Ohnishi S, Ishibashi-Ueda H, Obata H, Otani K, Miyahara Y, Tanaka K, Shimizu W, Nakazawa K, Kangawa K, Kamakura S, Kitamura S, Nagaya N: Transplantation of Mesenchymal Stem Cells Improves Atrioventricular Conduction in a Rat Model of Complete Atrioventricular Block. *Cell Transplant*, 17: 1145-1155, 2008.
- 29) Zhao Z, Sakata I, Okubo Y, Koike K, Kangawa K, Sakai T: Gastric leptin, but not estrogen and somatostatin, contributes to the elevation of ghrelin mRNA expression level in fasted rats. *J Endocrinol*, 196: 529-538, 2008.

【総説】

- 1) Kaiya H, Miyazato M, Kangawa K, Peter RE, Unniappan S: Ghrelin: A multifunctional hormone in non-mammalian vertebrates. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 149: 109-128, 2008.
- 2) Kojima M, Kangawa K: Structure and Function of Ghrelin. *Results Probl Cell Differ*, 46: 89-115, 2008.
- 3) Mori K, Miyazato M, Kangawa K: Neuromedin S: Discovery and Functions. *Results Probl Cell Differ*, 46: 201-212, 2008.
- 4) Sato T, Kurokawa M, Nakashima Y, Ida T, Takahashi T, Fukue Y, Ikawa M, Okabe M, Kangawa K, Kojima M: Ghrelin deficiency does not influence feeding performance. *Regul Pept*, 145: 7-11, 2008.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 岸本一郎, 徳留健, 寒川賢治: ナトリウム利尿ペプチド系の基礎と新たな展開の可能性. 循環器科, 64: 411-416, 2008.
- 2) 岸本一郎, 徳留健, 寒川賢治: 循環制御ペプチド研究の歩み. 循環制御, 29: 137-143, 2008.
- 3) 徳留健, 岸本一郎, 堀尾武史, 寒川賢治: 内因性ANP、BNPの心臓リモデリング抑制作用. 血管, 31: 49-51, 2008.
- 4) 細田洋司, 寒川賢治: 血管制御因子 グレリン. 臨床検査, 52: 1298-1303, 2008.
- 5) 宮里幹也, 寒川賢治: 食欲とホルモンーグレリンとニューロメジンUおよびSについて. 総合臨床, 57: 433-436, 2008.

循環分子生理部

(研究活動の概要)

循環分子生理部は、筋制御研究室及び収縮蛋白研究室の二室により構成されており、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イオン交換輸送体、イオンチャネル分子の構造・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

(2008年の主な研究成果)

- テーマ1：トランスジェニック(Tg)マウスを用いた解析から、 Na^+/H^+ 交換輸送体(NHE1)の活性化が心肥大・心不全発症に充分な Ca^{2+} シグナルを惹起することを明らかにした。活性化型NHE1 を心筋に発現するTgマウスは心肥大を経て心不全になり、心機能の著明な低下をまねき早期に死亡することがわかった。これらの心機能低下は、NHE1 の特異的阻害剤カリボライド投与により抑制された。Tgマウスからの単離心筋細胞では生理的には Na^+ 濃度上昇に伴って細胞内 Ca^{2+} 過負荷が起こること、 Ca^{2+} 濃度上昇に伴って心肥大シグナルであるカルモデュリンキナーゼII (CaMKII)、カルシニユリン (CaN) の活性化、およびそれらの下流のHDAC、NFATシグナル分子が活性化され、心肥大・心不全発症に大きく関与することが判明した。また、NHE1 の新規結合タンパク質としてCaNを見出した。NHE1 の細胞質ドメインにはCaNによるNFATの脱リン酸化反応に必須の結合モチーフ (PxIxIT) と相同性の高い部分が含まれており、このモチーフが両者の結合に必要であることが判明し、心肥大シグナルを増幅して伝達する可能性が考えられた。また、イオンチャネルなどの制御因子として知られる Ca^{2+} センサー蛋白質NCS-1 の心臓での機能を解析するための遺伝子改変マウスなどの実験ツールを開発した。
- テーマ2：我々のグループでは疾患に伴って起こる Ca^{2+} 透過チャネルTRPV2 の

形質膜への移行・活性化機構の解明とそれを標的とした創薬を最近の重要な研究の柱としている。2008 年はTRPV2 の病態的意義を明らかにするためのドミナントネガティブ変異体を高発現したTgマウスの作成を行った。また、TRPV2 阻害剤、薬物探索リード化合物の発見、それらを用いた病態改善効果を確認した（知的財産権）。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Lu Y, Pang T, Wang J, Xiong D, Ma L, Li B, Li Q, Wakabayashi S:
Down-regulation of P-glycoprotein expression by sustained intracellular acidification in K562/DOX cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 377: 441-446, 2008.
- 2) Nakamura T Y, Iwata Y, Arai Y, Komamura K, Wakabayashi S:
Activation of Na^+/H^+ Exchanger 1 Is Sufficient to Generate Ca^{2+} Signals That Induce Cardiac Hypertrophy and Heart Failure. *Circ Res*, 103: 891-899, 2008.
- 3) Nakamura T Y, Coetzee W A: Functional and pharmacological characterization of a Shal-related K^+ channel subunit in Zebrafish. *BMC Physiology*, 8:2,:1-9, 2008.

分 子 薬 理 部

（研究活動の概要）

分子薬理部は、○構造機能研究室、○情報制御研究室、○薬効代謝研究室、○創薬基盤研究室の4つの研究室より構成されている。分子薬理部では、心血管系組織や細胞などの情報伝達や制御に重要な生理活性ペプチド、脂質などについて、新規物質の発見、薬理・生理作用の解明、生成・代謝機序や病態生理機能の解明を目指して研究を行っている。また、動脈硬化症発症の主要原因である脂質代謝異常についても、家族性高コレステロール血症や高トリグリセリド血症を対象に、診断・治療法の開発を目指した研究を実施している。

新しい生理活性ペプチドの探索・発見を目指して、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、方法論の開発に努めている。培養細胞上清を対象とすることにより生体内ペプチドのカタログ化が可能となり、得られた情報を基盤として発見した生理活性ペプチド、NERP-1 と NERP-2 について機能解析研究などを開始した。当部で発見したカルシトニン受容体刺激ペプチドについては、遺伝子情報を基盤とした関連遺伝子やペプチドの探索と機能解析を進めている。また、循環器疾患の診断や治療への応用を目指して、アドレノメデュリンやナトリウム利尿ペプチド類の情報伝達・制御における役割、病態時の変動解析などの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して、ヒト心血管血球系細胞の生存－増殖－分化－細胞死間の制御機構を解析対象とし、循環器系疾患の病態の理解、治療法の基礎構築に繋がる新規分子機構の同定と制御法の開発を目指している。特に、抗動脈硬化性・抗炎症性の新規シグナル伝達機構の同定とその新しい制御方法の研究を行なっている。

心疾患の予防を目的として、高トリグリセリド(TG)血症の個々人にみあった予防、治療法の確立を目指している。そのため、血清 TG 分解に主としてかわるリポ蛋白リパーゼ(LPL)遺伝子の迅速な変異決定のために、LPL の蛋白・活性測定法、迅速な変異検出法を開発し、日本人における LPL 変異の集積を続けている。

難治性循環器疾患の治療法開発を目指して、家族性高コレステロール血症に対する核酸医薬品の作成や肺高血圧症に対する遺伝子導入法の開発を行い、疾患モデル動物を用いた評価を行っている。また、家族性高コレステロール血症の病態の解析と診療指針の作成を行うために、診療情報の収集を進める共に、原因となる LDL 受容体などの遺伝子解析と動脈硬化の発症機序の解明に努めている。

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新規生理活性ペプチドの探索・発見
- 2) 生理活性ペプチドの構造、生理・病態生理機能の解明
- 3) 循環器疾患に関連するタンパク質の探索研究
- 4) ヒト循環器系細胞の新しい制御分子機構の解明

- 5) 亜鉛の新しい生理活性の発見と生活習慣病対策への応用
- 6) 高 TG 血症迅速病因診断のための LPL 遺伝子新規変異集積と簡便解析法開発
- 7) 動脈硬化性疾患の初期病変を検出可能とする新規バイオマーカーの探索
- 8) 循環器疾患の病態解析と遺伝子解析、治療指針の作成
- 9) 循環器疾患に対する新しい遺伝子導入法、核酸医薬の開発

(2008年の主な研究成果)

- 分泌顆粒を有する調節的分泌細胞に分泌刺激を与えることにより、分泌顆粒の内容物を高効率に回収する手法を確立した。ペプチドーム解析の結果、同定ペプチドの多くが前駆体タンパク質の切断部位の構造を保存し、今後の内在ペプチドに基づく生理活性ペプチド探索に有用であることが示された。
- NERP-1, NERP-2 とその前駆体 VGF タンパク質に対する抗体を作成し、ラット組織、細胞での局在などを調べるとともに、内在性分子型や VGF タンパク質からのプロセッシング、バソプレッシン分泌制御以外の機能について検討を行った。
- ブタ、イヌ、ヒツジのカルシトニン受容体刺激ペプチド(CRSP)と関連ペプチドの遺伝子や cDNA 構造を明らかにし、進化的意義と多様性について検討した。イヌでは 5 種の CRSP と 2 種のカルシトニンが存在した。CRSP の静脈内投与により、血中 Ca 低下作用以外に血漿レニン活性などの低下作用が認められた。
- アドレノメデュリン(AM)の脂肪細胞での情報伝達系の解析と脂質代謝における役割を解析した。また、哺乳類 AM 系の新規ペプチド、AM5 の受容体特異性を明らかにし、強力な循環制御作用を報告した。
- ヒト血管平滑筋細胞と、活性化させたヒトリンパ球由来 Jurkat 細胞との混合培養で、ヒト血管平滑筋内 NF κ B 活性が上昇すること、本混合培養系が炎症性ヒト血管疾患の解析系として有効であることを明らかにした。
- 活性化させたヒトリンパ球由来 Jurkat 細胞において、新規セカンドメッセンジャー候補物質である亜鉛が、PKC-AP-1 経路を介し炎症性サイトカイン IFN- γ の遺伝子レベルの発現を抑制することを確認した。
- 高 TG 血症の迅速な病因診断のための LPL 新規変異集積を行い、新規に S193R 変異を見出した(大原総合病院鈴木重雄博士との共同)。
- 他施設で見出され、高 TG 血症の原因変異の可能性がある LPL 変異 S323C を検討した結果、LPL 活性に影響せず、日本人一般集団では頻度の低い多型であることがわかった(疫学部岩井直温博士、予防検診部小久保喜弘博士他との共同)。
- 動脈硬化性疾患の初期病変を検出できる新規バイオマーカー候補を見出し、国内特許出願を行った。(病因部池田康行博士との共同)
- 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、FH診療ガイドラインに反映させた。FHヘテロ接合体 100例に対し、LDL受容体遺伝子について遺伝子解析を行い、冠動脈疾患との関連について検討した。
- 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、病態モデル動物の治療を行った。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Charles CJ, Katafuchi T, Yandle TG, Minamino N: Identification and biological activity of ovine and caprine calcitonin receptor-stimulating peptides 1 and 2. *J Endocrinol*, 198: 429-437, 2008.
- 2) Hayashi K, Ishizuka S, Yokoyama C, Hatae T: Attenuation of interferon-gamma mRNA expression in activated Jurkat T cells by exogenous zinc via down-regulation of the calcium-independent PKC-AP-1 signaling pathway. *Life Sci*, 83: 6-11, 2008.
- 3) Iemura-Inaba C, Nishikimi T, Akimoto K, Yoshihara F, Minamino N, Matsuoka H: Role of adrenomedullin system in lipid metabolism and its signaling mechanism in cultured adipocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 295: R1376-1384, 2008.
- 4) Osaki T, Katafuchi T, Minamino N: Genomic and Expression Analysis of Canine Calcitonin Receptor-Stimulating Peptides and Calcitonin/Calcitonin Gene-related Peptide. *J Biochem*, 144: 419-430, 2008.
- 5) Rezaeian AH, Katafuchi T, Yoshizawa M, Hiraiwa N, Saito T, Nishibori M, Hamano K, Minamino N, Yasue H: Genomic organization, expression and evolution of porcine CRSP1, 2, and 3. *Cytogenet Genome Res*, 121: 41-49, 2008.
- 6) Shimano H, Arai H, Harada-Shiba M, Ueshima H, Ohta T, Yamashita S, Gotoda T, Kiyohara Y, Hayashi T, Kobayashi J, Shimamoto K, Bujo H, Ishibashi S, Shirai K, Oikawa S, Saito Y, Yamada N: Proposed Guidelines for Hypertriglyceridemia in Japan with Non-HDL Cholesterol as the Second Target. *J Atheroscler Thromb*, 15: 116-121, 2008.
- 7) Takei Y, Hashimoto H, Inoue K, Osaki T, Yoshizawa-Kumagaye K, Tsunemi M, Watanabe TX, Ogoshi M, Minamino N, Ueta Y: Central and peripheral cardiovascular action of adrenomedullin 5, a novel member of the calcitonin gene-related peptide family, in mammals. *J Endocrinol*, 197: 391-400, 2008.
- 8) Yamashita S, Bujo H, Arai H, Harada-Shiba M, Matsui S, Fukushima M, Saito Y, Kita T, Matsuzawa Y: Long-Term Probucol Treatment Prevents Secondary Cardiovascular Events: a Cohort Study of Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Japan. *J Atheroscler Thromb*, 15: 292-303, 2008.

【総説】

- 1) Makino H, Harada-Shiba M. Safety Aspects of Statins: Which Factors Create the

Adverse Effects of Statins. Med Chem, 8: 172-176, 2008.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 木下誠, 芳野原, 田中明, 庄司哲雄, 斯波真理子: small, dense LDLコレステロール測定試薬を用いた家族性複合型高脂血症診断における臨床評価. 医療と検査機器・試薬, 31: 185-189, 2008.
- 2) 平野勉, 木庭新治, 芳野原, 田中明, 庄司哲雄, 斯波真理子, 木下誠: 家族性複合型高脂血症の新しい診断マーカーの評価. 医療と検査機器・試薬, 31: 273-280, 2008.

【総説】

- 1) 斯波真理子: 家族性高コレステロール血症. ゲノム医学, 8: 143-146, 2008.
- 2) 斯波真理子: 脂質異常症の薬物療法および非薬物療法. 呼吸と循環, 56: 1111-1119, 2008.
- 3) 杉沢貴子, 斯波真理子: 家族性高コレステロール血症と類縁疾患. ホルモンと臨床, 56: 241-248, 2008.
- 4) 南雲彩子, 斯波真理子: 性差と脂質管理. Medical Physician, 28: 357-362, 2008.
- 5) 南野直人, 佐々木一樹: ペプチドーム解析と NERP の発見. 循環器科, 64: 476-485, 2008.

【著書】

- 1) 杉沢貴子, 斯波真理子: ARH, PCSK9とリポタンパク代謝. 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC13 (改訂第2版), 山下静也編, 最新医学社: 112-120, 2008.
- 2) 南雲彩子, 斯波真理子: LDL-アフェレシス. 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC13 (改訂第2版), 山下静也編, 最新医学社: 354-363, 2008.

循環器形態部

（研究活動の概要）

循環器形態部には、○循環器微細構造研究室 ○血管血管床構造研究室 ○心筋微細構造研究室の3つの研究室があります。循環器形態部では細胞－細胞間情報伝達、細胞内情報伝達の分子メカニズムを細胞生物学的ならびに構造生物学的に明らかにする研究を行っています。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。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。この機構を明ら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。

具体的には以下のテーマの研究を行っています。

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 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。

（2008年の主な研究成果）

- 血管内皮細胞特異的チロシンキナーゼ受容体 Tie2 がリガンドである Angiopoietin-1 によって、細胞間接着の有無によって異なる細胞内情報伝達系を活性化することを明らかにしました。
- ゼブラフィッシュを用いて血管の発生に異常をきたす変異体を同定しその原因遺伝子の同定を行いました。
- 心筋の分化をテーマに筋細胞をモデルにして分化のメカニズムを明らかにしました。アダプター蛋白質 Gab1 が分化促進と分化抑制の異なるシグナルの鍵分子として機能して、ERK の活性化と AKT の活性化を介してこの調節を行っていることを突き止めました。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Fukuhara S, Sako K, Minami T, Noda K, Kim HK³, Kodam T, Shibuya M, Takakura N, Koh GY, and Mochizuki N. Differential function of Tie2 at cell-cell contacts and cell-substratum contacts regulated by angiopoietin-1. *Nat. Cell Biol.*, 10: 513-526, 2008
- 2) Kidoya H, Ueno M, Yamada Y, Mochizuki N, Nakata M, Yano T, Fujii R, Takakura N. Spatial and temporal role of the apelin/APJ system in the caliber size regulation of blood vessels during angiogenesis. *EMBO J.*, 27: 522-534, 2008
- 3) Koyama T, Nakaoka Y, Fujio Y, Hirota H, Nishida K, Sugiyama S, Okamoto K, Yamauchi-Takahara K, Yoshimura M, Mochizuki S, Hori M, Hirano T, Mochizuki N. Interaction of scaffolding adaptor protein Gab1 with tyrosine phosphatase SHP2 negatively regulates IGF-I-dependent myogenic differentiation via the ERK1/2 signaling pathway. *J. Biol. Chem.*, 283: 24234-24244, 2008
- 4) Makita N, Behr E, Shimizu W, Horie M, Sunami A, Crotti L, Schulze-Bahr E, Fukuhara S, Mochizuki N, Makiyama T, Itoh H, Christiansen M, McKeown P, Miyamoto K, Kamakura S, Tsutsui H, Schwartz PJ, George Jr AL, Roden DM. *J. Clin. Invest.*, 118: 2219-2229, 2008
- 5) Yasuda N, Miura S, Akazawa H, Tanaka T, Qin Y, Kiya Y, Imaizumi S, Fujino M, Ito K, Zou Y, Fukuhara S, Kunimoto S, Fukuzaki K, Sato T, Ge J, Mochizuki N, Nakaya H, Saku K, Komuro I. Conformational switch of angiotensin II type 1 receptor underlying mechanical stress-induced activation. *EMBO Rep.*, 9: 179-186, 2008

【総説】

- 1) Mochizuki N, Kwon YG. 15-lipoxygenase-1 in the vasculature: expanding roles in angiogenesis. *Circ. Res.*, 102: 143-145, 2008
- 2) Makita N, Mochizuki N, Tsutsui H. Absence of a trafficking defect in R1232W/T1620M, a double SCN5A mutant responsible for Brugada syndrome. *Circ J.*, 72: 1018-1019, 2008

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 福原茂朋、望月直樹：細胞間接着によるアンジオポエチン 1 /Tie2 系の空間的・機能的制御. *実験医学*, 26: 2606-2609, 2008.
- 2) 福原茂朋、望月直樹：Angiopoietin-Tie2 による angiostasis と angiogenesis 制御. *循環器病研究の進歩*, 29: 63-70, 2008

【総説】

- 1) 福原茂朋、望月直樹：血管内皮細胞のイメージングから新たにみえること. *実験医学*, 26: 2699-2703, 2008.

分 子 病 態 部

（研究活動の概要）

分子病態部は脳梗塞・心筋梗塞の原因となる血栓症の研究を基礎・臨床の両面から進めている。血栓症の予防と治療を考えるには、血栓の形成機構の理解が必要である。血栓の形成メカニズムは、動脈と静脈で異なると考えられている。動脈系の血栓症である脳梗塞（心源性脳梗塞は除く）・心筋梗塞は血小板の寄与が大きいと考えられている。一方、深部静脈血栓などの静脈でおこる血栓は血液凝固因子の寄与が大きいといわれている。血栓症は環境因子と遺伝因子が重なって発症する多因子疾患である。血栓症の予防と治療に向けて、血栓形成の機構の解明を目指した基盤研究と血栓症患者を対象にした臨床研究を行っている。

具体的には以下のテーマの研究を行っている。

- 1) 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) 脳由来神経栄養因子（BDNF）を安全に増加させる手段の開発

（2008年の主な研究成果）

○血栓性血小板減少性紫斑病の原因遺伝子 ADAMTS13 の遺伝子多型、P475S、は日本人の 10 人に 1 人が保有する。私たちはこれまでに、ADAMTS13 P475S 変異体の活性は、フォンビルブランド因子を基質にすると、かなり低い値（約 10%）を示すことを既に報告した。本研究では本変異体の活性を詳しく調べた。その結果、変異体自身の活性が低いことに加え、測定時に加えた尿素による活性の失活が激しく、これらの両方の影響により、フォンビルブランド因子を基質にした場合の活性低下が説明された。

○Upshaw-Schulman 症候群を示す先天性 ADAMTS13 欠損症の 1 家系の遺伝子解析を行った。発端者は 2 つの異なった遺伝子変異をもつ複合ヘテロ接合体であった。一つの変異は父型から伝搬していたが、興味あることに他方の変異は de novo 変異であった。

○ホモシステインで発現が誘導される Ndr1 を単離・同定し研究を進めている。Ndr タンパク質は Ndr1-4 の 4 つのファミリーから構成される。私たちは 4 つのタンパク質に特異的な抗体を作製し、脳での発現を調べたところ、それぞれが異なった部位に発現することが明らかとなった。

○抗凝固薬ワルファリンの投与量の個人差には、ビタミン K エポキシド還元酵素 (VKORC1) と CYP2C9 の遺伝子多型が大きく影響する。ヒトには、VKORC1 と約 50% のアミノ酸配列の相同性を示し、活性中心である CXXC 配列を有する vitamin K epoxide reductase complex 1-like 1 (VKORC1L1) 遺伝子がある。本遺伝子がワルファリン感受性に影響を与えるかどうかを、遺伝子多型から検討したところ、VKORC1L1 はワルファリン投与量の個人差に影響し

ないことが明らかとなった。

○ワルファリンの投与量の個人差は、ワルファリン分解酵素である CYP2C9 の遺伝子多型が影響する。また、CYP2C9 は降圧薬ロサルタンを活性型へ変換する。そこで、日本人 724 名の CYP2C9 遺伝子のタンパク質コード領域をシークエンスし変異を調査した。その結果、2 つの新規変異を同定した。そのうち、昆虫細胞で発現させた R132Q 変異組換え体は低活性を示した。すなわち、724 人中 53 人が CYP2C9 活性の低下を示す変異を保有していることが判明した。ロサルタン投与 3 ヶ月後でも血圧が低下しない患者 2 名は CYP2C9 活性低下変異を保有していた。

○ミレニアムゲノムプロジェクトとして、日本人の高血圧の素因遺伝子を探索した。第 1 段の関連解析は約 8 万カ所の SNP をタイピングし、高血圧症と関連を示した SNP を、さらに第 2 段および第 3 段の関連解析を行った。その結果、ADD2, KIAA0789, M6PR を含む 7 つの遺伝子座が高血圧症と関連を示した。

○電界環境の脳内 BDNF 量へ及ぼす影響を観察するために、3.5 kV、または、5.8 kV の 2 種類の高電圧を用いて電界を形成し、その中にマウスを一定時間置くことで、体内微小誘導電流刺激を行った。その結果、それぞれの群で、異なる増加曲線を示す BDNF 量の増加と、虚血性ストレスに対する耐性の獲得、および、空間認知記憶力の向上が観察された。すなわち、電界環境を用いることで、安全に脳内 BDNF 量を増加させ、その機能性を高められる手段の存在が明らかとなった。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Akiyama M, Kokame K, Miyata T: ADAMTS13 P475S polymorphism causes a lowered enzymatic activity and urea lability in vitro. *J Thromb Haemost*, 6: 1830-1832, 2008.
- 2) Inaoka Y, Yazawa T, Mizutani T, Kokame K, Kangawa K, Uesaka M, Umezawa A, Miyamoto K. Regulation of P450 oxidoreductase by gonadotropins in rat ovary and its effect on estrogen production. *Reprod Biol Endocr*, 6: 62 1-10, 2008.
- 3) Kato N, Miyata T, Tabara Y, Katsuya T, Yanai K, Hanada H, Kamide K, Nakura J, Kohara K, Takeuchi F, Mano H, Yasunami M, Kimura A, Kita Y, Ueshima H, Nakayama T, Soma M, Hata A, Fujioka A, Kawano Y, Nakao K, Sekine A, Yoshida T, Nakamura Y, Saruta T, Ogihara T, Sugano S, Miki T, Tomoike H: High-density association study and nomination of susceptibility genes for hypertension in the Japanese National Project. *Hum Mol Genet*, 17: 617-627, 2008.
- 4) Kikuchi Y, Nakagami H, Katsuya T, Morishita R, Horio T, Kamide K, Miyata T, Kawano Y, Takami Y, Rakugi H, Kaneda Y, Ogihara T. Polymorphism of myospryn is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Anti-Aging Medicine*, 5: 49-52, 2008.
- 5) Kokame K, Aoyama Y, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T: Inherited and de novo mutations of ADAMTS13 in a patient with Upshaw-Schulman syndrome. *J Thromb Haemost*, 6: 213-215, 2008.
- 6) Liang G, Li Q, Tang Y, Kokame K, Kikuchi T, Wu G, Chen XZ. Polycystin-2 is regulated by

endoplasmic reticulum-associated degradation. *Hum Mol Genet.* 17: 1109-1119, 2008.

- 7) Miyake Y, Kimura R, Kokubo Y, Okayama A, Tomoike H, Yamamura T, Miyata T: Genetic variants in PCSK9 in the Japanese population: Rare genetic variants in PCSK9 might collectively contribute to plasma LDL cholesterol levels in the general population. *Atherosclerosis*, 196: 29-36, 2008.
- 8) Nakajo Y, Miyamoto S, Nakano Y, Xue J-H, Hori T, Yanamoto H: Genetic increase in brain-derived neurotrophic factor levels enhances learning and memory. *Brain Res*, 1241: 103-109, 2008.
- 9) Okuda T, Kokame K, Miyata T: Differential Expression Patterns of NDRG Family Proteins in the Central Nervous System. *J Histochem Cytochem*, 56: 175-182, 2008.
- 10) TRIPODI A, PEYVANDI F, CHANTARANGKUL V, PALLA R, AFRASIABI A, CINCIANI MT, CHUNG DW, FERRARI S, FUJIMURA Y, KARIMI M, KOKAME K, KREMER HOVINGA JA, LAMMLE B, DE MEYER SF, PLAIMAUER B, VANHOORELBEKE K, VARADI K, MANNUCCI PM. Second international collaborative study evaluating performance characteristics of methods measuring the von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13). *J Thromb Haemost*, 6: 1534-1541, 2008.
- 11) Yanamoto H, Miyamoto S, Nakajo Y, Nakano Y, Hori T, Naritomi H, Kikuchi H: Repeated application of an electric field increases BDNF in the brain, enhances spatial learning, and induces infarct tolerance. *Brain Res*, 1212: 79-88, 2008.
- 12) Yang J, Kamide K, Kokubo Y, Takiuchi S, Horio T, Matayoshi T, Yasuda H, Miwa Y, Yoshii M, Yoshihara F, Nakamura S, Nakahama H, Tomoike H, Miyata T, Kawano Y: Associations of Hypertension and Its Complications with Variations in the Xanthine Dehydrogenase Gene. *Hypertens Res*, 31: 931-940, 2008.
- 13) Yin T, Hanada H, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Tomoike H, Miyata T: No association between vitamin K epoxide reductase complex subunit 1-like 1 (VKORC1L1) and the variability of warfarin dose requirement in a Japanese patient population. *Thromb Res*. 122: 179-184, 2008.
- 14) Yin T, Maekawa K, Kamide K, Saito Y, Hanada H, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Horio T, Takiuchi S, Kawano Y, Minematsu K, Naritomi H, Tomoike H, Sawada J, Miyata T: Genetic Variations of CYP2C9 in 724 Japanese Individuals and Their Impact on the Antihypertensive Effects of Losartan. *Hypertens Res*, 31: 1549-1557, 2008.

【著書】

- 1) Banno F, Miyata T: Biology of an Antithrombotic Factor-ADAMTS13. *Recent Advances in Thrombosis and Hemostasis 2008* (Ed. by Tanaka K, Davie EW) (Associate Ed. by Ikeda Y, Iwanaga S, Saito H, Sueishi K) Springer, Tokyo : 162-176, 2008.

研究業績（和文）

【著書】

- 1) 奥田智彦, 宮田敏行: 遺伝子診断とゲノムタイピング法. 図説 分子病態学、一瀬白帝・鈴木宏治編著, 中外医学社, 172-176, 2008.
- 2) 坂野麻里子, 宮田敏行: 高ホモシステイン血症は心血管疾患の病因か? 脳卒中診療 こんなときどうする Q&A, 棚橋紀夫・北川泰久編集、中外医学社, 324-326, 2008.

【総説】

- 1) 小亀浩市: von Willebrand 因子の活性を制御する酵素 ADAMTS13 の測定法. 血栓と循環, 16, 69-74, 2008.
- 2) 小亀浩市: VWF 切断酵素 ADAMTS13 の遺伝子多型. BRAIN and NERVE, 60, 1325-1332, 2008.
- 3) 小亀浩市: ADAMTS13. 臨床検査, 52, 1566-1570, 2008
- 4) 宮田茂樹, 宮田敏行, 嘉田晃子, 長束一行: アスピリンレジスタンス. BRAIN and NERVE, 60: 1357-1364, 2008.
- 5) 宮田茂樹, 宮田敏行, 嘉田晃子, 山本晴子, 長束一行: 抗血栓薬の抵抗性と遺伝子. 分子脳血管病, 7: 408-417, 2008.
- 6) 宮田敏行, 岡田浩美: 凝固制御因子欠損症、特にプロテイン S を中心に. BRAIN and NERVE, 60: 1285-1293, 2008.
- 7) 宮田敏行, 岡田浩美, 嘉田晃子, 宮田茂樹, 長束一行: アスピリンの二次予防, 日本臨牀 (増 8), 66: 372-375, 2008.
- 8) 宮田敏行, 宮田茂樹, 嘉田晃子, 長束一行: ProGEAR. Vascular Medicine, 4: 117-124, 2008.
- 9) 柳本 広二: 神経栄養因子 (BDNF) と環境、運動、食事との関係: 脳が育む健体康心. 洛和会病院医学雑誌, 19: 9-19, 2008.

病態ゲノム医学部

（研究活動の概要）

病態ゲノム医学部には、生物情報学研究室、老化研究室、環境医学研究室、生活習慣病研究室があります。最近のゲノム解析によると、高血圧や糖尿病、心筋梗塞といったありふれた疾患の形成には、極めて多数の素因遺伝子が関与し、少数のマスター遺伝子で多くを説明することはできないことが判明してきています。病態ゲノム医学部の目標は、ゲノム解析の成果により明らかとなった疾患形成に寄与する経路を、地道に明らかにし、新しい予防・治療対策を生み出すことです。環境要因が、いかに疾患形成に寄与するのも興味を持ち取り組んでいます。

具体的には以下のテーマの研究を行っています。

- 1) 遺伝性高血圧モデルラットの素因遺伝子の探求
- 2) 環境ナノ粒子の健康被害特に動脈硬化性疾患への影響
- 3) 生活習慣病（高血圧・心筋梗塞）の遺伝的素因の解明
- 4) マイクロRNAの生物学的意義の解明と、バイオマーカーとしての意義の確定
- 5) 慢性腎臓病の進行メカニズムの解明と治療対策

（2008年度の主な研究成果）

- 炭素ナノ粒子の吸入暴露により全身性の炎症反応が惹起され動脈硬化性疾患の進行が早まることを明らかにした。
- ミトコンドリアの遺伝的変異が食塩感受性高血圧に関与するのかをダール食塩感受性ラットを用いて調査した。食塩感受性高血圧への関与は否定的であったが、肥満度への影響のあることが示唆された。
- ヒト染色体 9p21 領域の遺伝的変異が、日本人にあっても心筋梗塞の強力な素因となることを明らかにした。
- ヒト Y 染色体の遺伝的素因と生活習慣病の関連を調査した。脂質レベルへの影響が示唆された。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Niwa Y, Hiura Y, Sawamura H, Iwai N. Inhalation Exposure to Carbon Black Induces Inflammatory Response in Rats. *Circ J*, 72: 144-149, 2008.
- 2) Chen CS, Hiura Y, Shen CS, Iwai N. Assessment of Mitochondrial DNA Polymorphisms in Salt-Sensitive Hypertension in Dahl Salt-Sensitive Rats. *Hypertens Res*, 31: 107-115, 2008.
- 3) Hiura Y, Fukushima Y, Yuno M, Sawamura H, Kokubo Y, Okamura T, Tomoiike H, Goto Y, Nonogi H, Takahashi R, Iwai N. Validation of the association of genetic variants on chromosome 9p21 and 1q41 with myocardial infarction in a Japanese population. *Circ J*, 72: 1213-1217, 2008.
- 4) Hiura Y, Fukushima Y, Kokubo Y, Okamura T, Goto Y, Nonogi H, Takahashi R, Iwai N. Effects of the Y Chromosome on Cardiovascular Risk Factors in Japanese Men. *Hypertens Res*, 31: 1687-1694, 2008.
- 5) Hirokawa G, Iwakura N, Kaji A, Kaji H. The role of GTP in transient splitting of 70S ribosomes by RRF (ribosome recycling factor) and EF-G (elongation factor G). *Nucleic Acids Res*, 36: 6676-6687, 2008.

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。しかし、これらの危険因子が心血管病を引き起こす詳細な分子機構は、必ずしも明らかにされていない。現在、虚血性心疾患に対す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が得られていない。また、Drug-eluting stent は、劇的な再狭窄率の減少がもたらしたが、ステント内血栓形成や遅発性血栓閉塞などの問題が指摘されている。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、そのためにも動脈硬化性心血管病の発症の分子機構を解明することが極めて重要である。そのために、我々は分子生物学的、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、発症リスクを如何に的確に評価するかが重要であり、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る酸化 LDL こそが、心血管病の発症に深く関わっている。沢村の発見した酸化 LDL 受容体 (lectin-like oxidized LDL receptor-1; LOX-1) は、酸化 LDL を認識し細胞内へ取り込むだけでなく、アポトーシスに陥った細胞や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。現在、幅広い分野において LOX-1 の病態生理学的意義を明らかにするための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深く関わっていることが明らかにされつつある。現在、LOX-1 を研究の中心に据えて、心血管病への治療戦略への応用を含め、幅広い観点から基礎的研究や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 を内皮細胞など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* のける病態生理学的意義を明確にするために、詳細な解析を行っている。また、我々の研究室で作成した抗 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、いくつか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 の役割の解明

- 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

（2008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

酸化 LDL と動脈硬化発生の関係を動物レベルで明らかにする目的で、ApoE 欠損 (ApoEKO) マウスの肝臓にアデノウィルスを使って LOX-1 を強発現させた。肝臓における LOX-1 の発現は、肝臓の酸化 LDL の取り込みを増強した。肝臓に LOX-1 を強発現させたマウスでは、血漿における総コレステロール、中性脂肪や LDL コレステロールは変化しなかったが、血漿酸化 LDL は顕著かつ一時的に減少した。Oil Red O 染色によって評価した動脈硬化巣の大きさは、コントロールアデノウィルスを注入後 4 ヶ月で 38% まで増加した。一方、アデノウィルスで肝臓に LOX-1 を強発現させたマウスでは動脈硬化の進行はほぼ完全に抑制された。さらに、アデノウィルスで肝臓に LOX-1 を強発現させたマウスでは血漿 monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) と過酸化脂質が減少する一方でアディポネクチンは増加し、システミックな酸化ストレスの減少が示唆された。ApoEKO マウスの肝臓に LOX-1 を強発現させると、流血中の酸化 LDL が一時的に取り除かれ、高コレステロール血症や高中性脂肪血症は継続していても動脈硬化の進展を完全に防ぐことができた。

○ 虚血再灌流による心筋障害における LOX-1 の役割の解明

LOX-1 は虚血心筋において過剰発現することが知られていた。我々は、虚血再灌流心筋障害における LOX-1 の役割を、LOX-1 欠損 (LOXKO) マウスを用いて明らかにした。すなわち、虚血再灌流後 LOXKO マウスでは、炎症細胞の集積、脂質の過酸化と心筋障害は、野生型に比べて有意に減少した。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。P38MAPK と protein kinase B/Akt-1 のリン酸化とニトロ化チロシン、誘導型 NO 合成酵素 (iNOS) の発現は野生型マウスにおいて増強された。一方、LOXKO マウスではこれら (p38MAPK、Akt-1、iNOS) の変化は野生型に比べて顕著ではなかった。この実験結果は、LOX-1 が心筋虚血再灌流において鍵となる調節因子であることを示すゆるぎない証拠を与えた。LOX-1 は、心筋虚血障害の治療における潜在的なターゲットと考えられる。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Hamilton R.T, Asatryan L, Nilsen J.T, Isas J.M, Gallaher T.K, Sawamura T, Hsiai T.K: LDL protein nitration: Implication for LDL protein unfolding. Arch Biochem Biophys, 479:1-14, 2008.
- 2) Honjo T, Otsui K, Shiraki R, Kawashima S, Sawamura T, Yokoyama M, Inoue N: Essential Role of NOXA1 in Generation of Reactive Oxygen Species Induced by Oxidized Low-Density Lipoprotein in Human Vascular Endothelial Cells. Endothelium, 15:137-141, 2008.
- 3) Hu C, Chen J, Dandapat A, Fujita Y, Inoue N, Kawase Y, Jishage K, Suzuki H, Li D, Hermonat P.L, Sawamura T, Mehta J.L: LOX-1 abrogation reduces myocardial ischemia-reperfusion injury in mice. J Mol Cell Cardiol, 44:76-83, 2008.
- 4) Hu C, Dandapat A, Sun L, Chen J, Marwali M.R, Romeo F, Sawamura T, Mehta J.L: LOX-1 deletion decreases collagen accumulation in atherosclerotic plaque in low-density lipoprotein receptor knockout mice fed a high-cholesterol diet. Cardiovasc Res, 79:287-293, 2008.
- 5) Hu C, Dandapat A, Sun L, Marwali M.R, Inoue N, Sugawara F, Inoue K, Kawase Y, Jishage K, Suzuki H, Hermonat P.L, Sawamura T, Mehta J.L: Modulation of Angiotensin II-Mediated Hypertension and Cardiac Remodeling by Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Deletion. Hypertension, 52:556-562, 2008.
- 6) Ishigaki Y, Katagiri H, Gao J, Yamada T, Imai J, Uno K, Hasegawa Y, Kaneko K, Ogihara T, Ishihara H, Sato Y, Takikawa K, Nishimichi N, Matsuda H, Sawamura T, Oka Y: Impact of Plasma Oxidized Low-Density Lipoprotein Removal on Atherosclerosis. Circulation, 118:75-83, 2008.
- 7) SAKAMOTO A, ISHIBASHI-UEDA H, SUGAMOTO Y, HIGASHIKATA T, MIYAMOTO S, KAWASHIRI MA, YAGI K, KONNO T, HAYASHI K, FUJINO N, INO H, TAKEDA Y, YAMAGISHI M: Expression and function of ephrin-B1 and its cognate receptor EphB2 in human atherosclerosis: from an aspect of chemotaxis. Clin Sci (Lond), 114:643-650, 2008.
- 8) Satoh H, Kiyota E, Terasaki Y, Sawamura T, Takagi K, Mizuta H, Takeya M: Expression and Localization of Lectin-like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 (LOX-1) in Murine and Human Placentas. J Histochem Cytochem, 56:773-784, 2008.
- 9) Sato Y, Nishimichi N, Nakano A, Takikawa K, Inoue N, Matsuda H, Sawamura T: Determination of LOX-1-ligand activity in mouse plasma with a chicken monoclonal antibody for ApoB. Atherosclerosis, 200:303-309.2008.
- 10) Sato Y, Baba T, Zubair M, Miyabayashi K, Toyama Y, Maekawa M, Owaki A, Mizusaki H, Sawamura T, Toshimori K, Morohashi K, Katoh-Fukui Y.: Importance of

Forkhead Transcription Factor Fkhl18 for Development of Testicular Vasculature. Mol Reprod Dev, 75:1361-1371, 2008.

- 11) Tang D, Lu J, Walterscheid J.P, Chen H.H, Engler D.A, Sawamura T, Chang P.Y, Safi H.J, Yang C.Y, Chen C.H: Electronegative LDL circulating in smokers impairs endothelial progenitor cell differentiation by inhibiting Akt phosphorylation via LOX-1. J Lipid Res, 49:33-47, 2008.
- 12) Yao E.H, Fukuda N, Ueno T, Matsuda H, Matsumoto K, Nagase H, Matsumoto Y, Takasaka A, Serie K, Sugiyama H, Sawamura T: Novel Gene Silencer Pyrrole-Imidazole Polyamide Targeting Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Attenuates Restenosis of the Artery After Injury. Hypertension, 52:86-92, 2008.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 佐藤優子, 井上信孝, 沢村達也: 酸化LDL受容体LOX-1 の構造と機能. Angiology Frontier, 7: 225-230, 2008.

心臓生理機能部

(研究活動の概要)

心・血管の生理機能とその神経・体液性調節機構を分子から臓器・個体レベルまで多角的かつ統合的視点で研究しています。さらに、基礎的研究を基に、心・血管病の機序解明および治療法開発を進めています。

具体的には以下のテーマの研究を行っています。

1) マイクロダイアリシス法を用いた自律神経機能・心筋障害の解析

本研究グループは、世界に先駆けてマイクロダイアリシス法を心臓に応用し、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シ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であり、同法を用いて生理的条件下、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推進している。また、マイクロダイアリシス法を副腎髄質にも応用し、副腎間質アセチルコリン・カテコラミン濃度は、それぞれ、節前神経終末からのアセチルコリン分泌、副腎髄質からのカテコラミン分泌の指標であり、副腎髄質からのカテコラミン分泌の調節機構、ならびに交感神経節伝達機構の解明を推進している。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、虚血・再灌流時における心筋細胞傷害の指標として、虚血部心筋間質ミオグロビン濃度のモニタリングを確立し、虚血・再灌流時における心筋細胞傷害機構の解明を推進している。

2) 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。

3) 生体ガスによる非侵襲的診断法の開発

呼気ガスと皮膚ガスの基礎および臨床診断法を開発し、臨床応用へと実用化する。また、生体内活性酸素の非侵襲的検査法を開発し、循環器疾患診断法へと応用する。

(2008年の主な研究成果)

1) 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

○麻酔下ウサギにおいて、冠動脈閉塞直後から両側頸部迷走神経を電気刺激することにより、虚血部心筋間質ミオグロビン放出を虚血・再灌流の両時期において有意に減少させることができた。この迷走神経刺激による虚血・再灌流心筋傷害の減弱機構として、PI3K 等を介したアセチルコリンの心筋細胞への直接効果より、むしろ心拍数減少が大きく貢献していると考えられた。

○麻酔下ウサギにおいて、冠動脈閉塞前、吸入麻酔薬であるイソフルレンを吸入させることにより、虚血部心筋間質ミオグロビン放出を有意に減少させることができ、イソフルレンの吸入量としては、1MAC、30分を2クールが必要であった。また、イソフルレン吸入により、サイアナイド局所投与によるミオグロビン放出も減少させることができた。

2) 循環器疾患関連タンパク質の構造生理学的研究

○心筋トロポニン複合体コアドメインの新規結晶を得て、2Å分解能の精密構造モデルの構築に成功した(これまでの構造モデルは 2.6Å分解能である(Takeda et al. Nature (2003))。新たに解析した他の結晶系の構造との比較により、トロポニン分子内の構造の可動性がより詳細に明らかになった。

○血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の原因タンパク質 ADAMTS13 のエキソサイト領域 (DTCS ドメイン) の結晶化に成功し、2.6Å分解能の回折データを得て構造解析に着手した。

3) 生体ガスによる非侵襲的診断法の開発

○生体液性成分に関して lab-on-a-chip 電気泳動法を開発を行い、ヒト血液の窒素酸化物の計測に有用なことを明らかにした。

○生体ガスに影響する日常生活習慣のうち喫煙行動の影響を検討し、喫煙者における禁煙時の呼気・皮膚ガスの特徴的な変動を明らかにした。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Kitagawa H, Shimizu S, Mizuno M, Li M, Sugimachi M: Vagal stimulation suppresses ischemia-induced myocardial interstitial myoglobin release. *Life Sci*, 83: 490-495, 2008.
- 2) Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, Nosaka S, Mori H: Isoflurane attenuates myoglobin release during ischemic and/or reperfusion periods. *Acta Anaesthesiol Scand*, 52: 650-657, 2008.
- 3) Miyado T, Wakida S, Aizawa H, Shibutani Y, Kanie T, Katayama M, Nose K, Shimouchi A: High-throughput assay of nitric oxide metabolites in human plasma without deproteinization by lab-on-a-chip electrophoresis using a zwitterionic additive. *J Chromatogr A*, 1206: 41-44, 2008.
- 4) Miyamoto T, Kawada T, Yanagiya Y, Akiyama T, Kamiya A, Mizuno M, Takaki H, Sunagawa K, Sugimachi M: Contrasting effects of presynaptic α_2 -adrenergic autoinhibition and pharmacologic augmentation of presynaptic inhibition on sympathetic heart rate control. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 295: H1855-H1866, 2008.
- 5) Nose K, Shimouchi A: Case study on changes in exhalation of carbon monoxide and nitrogen oxide in breath and skin gas during 2-day smoking cessation and restart. *J Breath Res*, 2: 037026(4pp), 1-4 2008.
- 6) Schwenke DO, Pearson JT, Kangawa K, Umetani K, Shirai M: Changes in macrovessel pulmonary blood flow distribution following chronic hypoxia : assessed using synchrotron radiation microangiography. *J Appl Physiol*, 104: 88-96, 2008.
- 7) Schwenke DO, Tokudome T, Kishimoto I, Horio T, Shirai M, Cragg PA, Kangawa K: Early Ghrelin Treatment after Myocardial Infarction Prevents an Increase in Cardiac Sympathetic Tone and Reduces Mortality. *Endocrinology*, 149: 5172-5176, 2008.
- 8) Schwenke DO, Tokudome T, Shirai M, Hosoda H, Horio T, Kishimoto I, Kangawa K: Exogenous Ghrelin Attenuates the Progression of Chronic Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension in Conscious Rats. *Endocrinology*, 149: 237-244, 2008.

【総説】

なし

【著書】

- 1) Takeda S: VAP1:- snake venom homolog of mammalian ADAMs. Handbook of Metalloproteins (Ed by Messerschmidt A, John Wiley & Sons Inc: 1-14, 2008

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 野瀬和利, 下内章人: 長期喫煙者における 2 週間の禁煙と喫煙再開に伴う生体ガスの変動. 安定同位体と生体ガス, 1: 21-26, 2008.

【総説】

- 1) 荒木 聡彦、五十嵐 智子、武田 壮一: 血管の破壊毒素:明らかになった ADAM 型細胞表面プロテアーゼの構造. 表面, 46: 24-33, 2008.

【著書】

なし

人 工 臓 器 部

（研究活動の概要）

2008 年度も、従来から行ってきた循環器系人工臓器および周辺技術に関する研究開発を、継続性をもって推進した。すなわち、循環器領域の人工臓器的な手法を用いることで、これまで救命が困難であった患者を救命し社会復帰するための医療機器の開発、製品化、臨床応用を図るべく、引き続き研究活動を行った。各省庁から打ち出されている医療機器の早期製品化を推進するという方針に従って、学術研究のみならずトランスレーショナルリサーチの成果を医療機器として世に出すことに注力した。

具体的には、重症心不全患者の救命と社会復帰を目的とした補助人工心臓（VAD）システムの開発、連続流小型体内埋込式人工心臓の開発に関する研究、呼吸循環不全に対する人工臓器による長期心肺補助（PCPS）システム開発に関する研究、小児補助循環治療体系の確立に関する研究、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、人工心臓システムを含む経皮アクセスを必要とする医療機器に広く応用可能なスキンボタンシステムの研究、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、などについて継続的な研究活動を展開した。

また、本年度から当センター総長を主任研究者とする先端医療開発特区設備整備事業（スーパー特区）「先端的循環器系治療機器の開発と臨床応用、製品化に関する横断的・統合的研究」が採択され、構成する 4 つのサブテーマの内の 2 つのサブテーマである「次世代呼吸循環補助システム」および「高機能体内埋め込み型補助人工心臓」について分担研究者の異がサブグループ長として担当し、研究開発を加速・推進した。

（2008 年の主な研究成果）

VAD システムの開発に関しては、現行の空気駆動方式 VAD システムは 30 年前のテクノロジーによって開発され臨床使用されているところであるが、これに代わる次世代型空気駆動 VAD として、種々の最新技術を導入することにより長期耐久性と抗血栓性を向上させた新規システムの開発を目指して研究を推進した。現在、慢性動物実験で 2 ヶ月以上の生存を得る段階に達している。また、空気駆動方式 VAD 用のショルダーバッグ型装着方式の小型軽量の駆動装置の開発にも着手した。さらに、人工心臓の恒久使用（Destination Therapy: DT）を目的として、長期耐久性を有する動圧軸受けを用いた単 2 乾電池大の超小型軽量の体内埋込式軸流ポンプ型 VAD システムの開発を進め、慢性動物実験で 3 ヶ月間の生存を得るレベルに到達した。

長期 PCPS システムに関する研究では、製品化を達成した革新的人工肺 BioCube-NCVC は広く臨床応用され、無ヘパリン長期 PCPS の実現によって、従来は救命困難であった出血合併症を伴う重症呼吸循環不全患者の救命例が複数の施設から報告されるようになりつつある。なお、この人工肺の製品化と普及により、2006 年度に文部科学大臣表彰（科学技術分野）を受賞している。平成 20 年度はこの人工肺を用いた PCPS システムを、可搬性に優れた集積化装置として製品化すべく研究開発を進め、システム移動カートの試作と臨床応用を行った。

小児補助循環治療体系の確立に関する研究に関しては、循環器病研究委託費の班研究活動として、小児用 VAD システムの開発、および小児用長期 PCPS システムの開発を進めた。小児用 VAD システムに関しては、製造承認が得られている国産型東洋紡製 M 型 VAD の改良に着手し、また PCPS システムについては、回路設計・試作を完了し、安全な長期使用の条件を明確化するための動物実験評価を進めた。

また 2008 年度の新たな挑戦として、我が国で治験が開始された VAD システムについて、米国 FDA に対する治験申請に用いるための米国 GLP 準拠の動物実験評価を開始した。現在我が国には大型動物を用いて VAD の GLP 前臨床試験を行い得る施設は存在せず、米国においてもごく少数の大学施設にとどまる。当部は動物実験評価の品質は従来より十分なレベルを有していたが、今回企業からの受託に基づく受託研究審査委員会の承認を得て、部内で管理者および試験責任者をたて、信頼性保証部門を外部専門家に委託することで GLP 体制を構築し、SOP の整備、試験機器の保管システム、全測定機器の校正、データ・記録の管理/保全など極めて綿密な作業を積み重ねることで、我が国で初めてその実施を可能とした。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Homma A, Taenaka Y, Tatsumi E, Akagawa E, Lee H, Nishinaka T, Takewa Y, Mizuno T, Tsukiya T, Kakuta Y, Katagiri N, Shimosaki I, Hamada S, Mukaibayashi H, Iwaoka W: Development of a compact wearable pneumatic drive unit for a ventricular assist device. *J Artif Organs*, 11: 182-190, 2008
- 2) Ishikawa A, Zhou YM, Kambe N, Nakayama Y: Enchantment of star vector-based gene delivery to endothelial cells by addition of RGD-peptide. *Bioconjug Chem*, 19: 558-561, 2008
- 3) Kansaku R, Mizuno T, Tatsumi E, Ogata Y, Ishizuka T, Taenaka Y: Oxygen metabolism during cardiopulmonary bypass with hemodilution using liposome-encapsulated hemoglobin in kid goats. *J Artif Organs*, 11: 24-28, 2008
- 4) Kawase Y, Ly HQ, Prunier F, Lebeche D, Shi Y, Jin H, Hadri L, Yoneyama R, Hoshino K, Takewa Y, Sakata S, Peluso R, Zsebo K, Gwathmey JK, Tardif JC, Tanguay JF, Hajjar RJ. Reversal of cardiac dysfunction after long-term expression of SERCA2a by gene transfer in a pre-clinical model of heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 51: 1112-1119, 2008
- 5) Lee H, Tatsumi E, Taenaka Y: Effect of systolic duration on mechanical heart valve cavitation in a pneumatic ventricular assist device: Using a monoleaflet valve. *ASAIO J*, 54: 25-30, 2008
- 6) Lee H, Akagawa E, Tatsumi E, Taenaka Y: Characteristics of cavitation intensity in a mechanical heart valve using a pulsatile device: synchronized analysis between visual images and pressure signals. *J Artif Organs*, 11: 60-66, 2008
- 7) Lee H, Taenaka Y: Characteristics of mechanical heart valve cavitation in a pneumatic ventricular assist device. *Artif Organs*, 32: 453-460, 2008
- 8) Nagai N, Nakayama Y, Zhou YM, Takamizawa K, Mori K, Munekata M: Development of salmon collagen vascular graft: mechanical and biological properties and preliminary implantation study. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 87: 432-439, 2008
- 9) Nakatani T, Okamoto K, Nitta Y, Mochizuki A, Hoshi H, Homma A: Surface engineering by plasma techniques of DLC for medical materials and blood-compatibility evaluation. *J. Photopolym. Sci Technol*, 21: 225-230, 2008
- 10) Nemoto Y, Zhou YM, Tatsumi E, Nakayama Y: Photoinduced cross-linking of star vector for improvement of gene transfer efficiency. *Bioconjug Chem*, 19: 2513-2519, 2008
- 11) Yamamoto T, Koshiji K, Homma A, Tatsumi E, Taenaka Y: Improvement in magnetic field immunity of externally-coupled transcutaneous energy transmission system for a totally implantable artificial heart. *J Artif Organs*,

11: 238-240, 2008

【総説】

- 1) Sawa Y, Tatsumi E, Funakubo A, Horiuchi T, Iwasaki K, Kishida A, Masuzawa T, Matsuda K, Nishimura M, Nishimura T, Tomizawa Y, Yamaoka T, Watanabe H: Journal of Artificial Organs 2007: the year review. J Artif Organs, 11: 4-11, 2008

【著書】

なし

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 片桐伸将, 水野敏秀, 巽 英介, 築谷朋典, 本間章彦, 妙中義之, 舟久保昭夫, 福井康裕: 人工肺 wet-lung によるガス流路閉塞と性能低下に関する検討-ガス吹送圧力モニタリングによる評価-. 膜型肺, 31: 36-43, 2008
- 2) 田村 望, 山本隆彦, 青木広宙, 越地耕二, 本間章彦, 巽 英介, 妙中義之: 完全埋込型人工心臓用経皮エネルギー・情報伝送システム-体外結合型経皮エネルギー・情報伝送トランスの一体化-. 電気学会論文誌C (電子・情報・システム部門誌), 128: 150-151, 2008
- 3) 築谷朋典, 妙中義之, 鈴木隆起, 堀口祐憲, 辻本良信: 磁気結合インペラを有する人工心臓用遠心ポンプのふれまわり運動に関する研究. 日本機械学会論文集 (B 編), 74: 1557-1563, 2008
- 4) 本間章彦, 妙中義之, 巽 英介, 武輪能明, 水野敏秀, 塩谷恭子, 李桓成, 築谷朋典, 角田幸秀, 片桐伸将, 西中知博, 越地耕二: 電気油圧駆動式全人工心臓の開発 -血液ポンプ駆動ユニットの改良-. 電気学会論文誌C (電子・情報・システム部門誌), 128: 943-952, 2008
- 5) 水野敏秀, 巽 英介, 片桐伸将, 佐藤正喜, 柏原 進, 田中秀典, 築谷朋典, 本間章彦, 妙中義之: 抗血栓性表面処理 T-NCVC コーティングの抗凝血作用機序に関する研究. ライフサポート, 20: 132-135, 2008
- 6) 山本隆彦, 越地耕二, 名和礼成, 柳 光江, 池田芳則, 本間章彦, 巽 英介, 妙中義之: ファントムを用いた完全体内埋込型人工心臓駆動用体外結合型経皮エネルギー伝送システムの電磁妨害波の評価と低減に関する検討. ライフサポート, 20: 53-58, 2008

【総説】

- 1) 本間章彦:人工心臓（基礎）. 人工臓器, 37: 126-129, 2008
- 2) 水野敏秀, 巽 英介, 妙中義之: 埋め込み型人工心臓器使用時の感染防御に有用な駆動ライン被覆材および新規皮膚貫通部被覆デバイスの開発. 循環器病研究の進歩, 29: 71-78, 2008

【著書】

なし

循環動態制御部

（研究活動の概要）

循環動態制御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。

具体的には以下のテーマの研究を行っています。

- 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

（2008年の主な研究成果）

- イヌ心室の所望する部位に、所望するサイズの心筋梗塞を作成し、種々の程度の心筋梗塞モデルを作成することに成功した。
- アンジオテンシンⅡが動脈圧受容器反射の中樞特性と末梢特性に及ぼす影響を個別に定量化した。
- 心臓マイクロダイアリシス法を用いて、心臓迷走神経終末から洞房結節に対して分泌されるアセチルコリンの濃度と心拍数の関係を明らかにした。
- イヌ右心房洞房結節近傍にマイクロダイアリシス・ファイバーを刺入し、間質内アセチルコリンを測定することに成功した。
- 自動制御により刺激電流と刺激周波数を同時に調節し、目的の降圧作用を達成

するフィードバック制御型の電気鍼刺激装置を開発した。

○ アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル）とアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ロサルタン）の併用投与は、心筋梗塞後重症心不全ラットの心機能、神経体液性因子の状態を強力に改善することを明らかにした。

○ アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル）投与による心筋梗塞後重症心不全治療において、 $\alpha 7$ -ニコチン性アセチルコリン受容体が重要な役割を果たすことを明らかにした。

○ 非虚血性心疾患における ICD 作動直前の心拍変動解析を行い、不整脈発生直前期にはどの帯域もパワーが低下する現象を観察した。

○ 光学的膜電位計測器のデバイス特性を検討し、モーション・アーチファクトを大きく低減できる方法を開発した。

○ 機械的負荷によって心室細動中の渦巻き様興奮波のミアンダリングが大きくなり、心室細動が維持されやすくなることを明らかにした。

○ 非侵襲的心臓電気生理学的検査として新たに導入された心磁図検査で記録される心磁信号の各棘波の生理学的・病態学的な意義を明らかにした。

○ 自律神経活動を神経線維種別に記録および刺激するマイクロデバイスを試作開発した。

○ 心臓血管薬剤投与量をコンピュータ制御し、心不全における血行動態と心臓エネルギー代謝を自動的に改善するシステムを開発した。

○ 除細動に必要なエネルギーを低減するために、コンピュータ・シミュレーションで電極と通電波形の設計を行い、動物実験により効果の評価を行った。

○ ICD における不整脈診断に利用するため、右室心電図、左室心電図、右房心電図を使って不整脈を高速・高精度に検出する診断アルゴリズムを開発した。

○ 心臓再同期療法機能付き ICD (CRT-D) の電極システムを利用して肺インピーダンスを計測し、心拍出量と左室拡張末期圧を推定するシステムを開発した。

○ 国内企業とともに、心臓再同期療法機能付き ICD (CRT-D) の機能に加え、独自の差別化機能を搭載した試作機を作成し、急性実験による機能評価を行った。

○ コンピュータ・シミュレーションで電極リードの設計を行い、胸腔鏡により植え込み可能で、安定して効率的に除細動可能な心室除細動リードを作成した。

○ 心室の除細動電極とペーシング電極を、胸腔鏡システムを用いて低侵襲に植え込む手技の開発を行った。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Hirabayashi S, Inagaki M, Hisada T: Effects of Wall Stress on the Dynamics of Ventricular Fibrillation: A Simulation Study Using a Dynamic Mechanoelectric Model of Ventricular Tissue. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 19: 730-739, 2008.
- 2) Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Mizuno M, Shimizu S, Sugimachi M: Upright Tilt Resets Dynamic Transfer Function of Baroreflex Neural Arc to Minify the Pressure Disturbance in Total Baroreflex Control. *J Physiol Sci*, 58: 189-198, 2008.
- 3) Kamiya A, Michikami D, Iwase S, Mano T: Decoding rule from vasoconstrictor skin sympathetic nerve activity to nonglabrous skin blood flow in humans at normothermic rest. *Neurosci Lett*, 439: 13-17, 2008.
- 4) Kandori A, Ogata K, Miyashita T, Watanabe Y, Tanaka K, Murakami M, Oka Y, Takaki H, Hashimoto S, Yamada Y, Komamura K, Shimizu W, Kamakura S, Watanabe S, Yamaguchi I: Standard Template of Adult Magnetocardiogram. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 13: 391-400, 2008.
- 5) Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Kitagawa H, Shimizu S, Mizuno M, Li M, Sugimachi M: Vagal stimulation suppresses ischemia-induced myocardial interstitial myoglobin release. *Life Sci*, 83: 490-495, 2008.
- 6) Miyamoto T, Kawada T, Yanagiya Y, Akiyama T, Kamiya A, Mizuno M, Takaki H, Sunagawa K, Sugimachi M: Contrasting effects of presynaptic α_2 -adrenergic autoinhibition and pharmacologic augmentation of presynaptic inhibition on sympathetic heart rate control. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 295: H1855-H1866, 2008.
- 7) MIZUNO M, KAMIYA A, KAWADA T, MIYAMOTO T, SHIMIZU S, SHISHIDO T, SUGIMACHI M: Accentuated Antagonism in Vagal Heart Rate Control Mediated through Muscarinic potassium channels. *J Physiol Sci*, 58: 381-388, 2008.
- 8) Ogoh S, Hayashi N, Inagaki M, Ainslie PN, Miyamoto T: Interaction between the ventilatory and cerebrovascular responses to hypo- and hypercapnia at rest and during exercise. *J Physiol*, 586: 4327-4338, 2008.
- 9) Yamamoto H, Kawada T, Kamiya A, Kita T, Sugimachi M: Electroacupuncture changes the relationship between cardiac and renal sympathetic nerve activities in anesthetized cats. *Auton Neurosci*, 144: 43-49, 2008.
- 10) Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Shishido T, Sunagawa K, Sugimachi M: Muscle mechanoreflex augments arterial baroreflex-mediated dynamic sympathetic response to carotid sinus pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 295: H1081-H1089, 2008.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 川田徹, 杉町勝: 動脈圧反射のシステム同定と応用. *心臓*, 40 (特別号 2): 31-33, 2008.
- 2) 杉町勝: ナノテクノロジーと心血管医療. *心臓*, 40: 321-322, 2008.

- 3) 杉町勝, 砂川賢二: 心不全のバイオフィック治療. Heart View, 12: 213-216, 2008.
- 4) 杉町勝, 高木洋: 心不全患者における呼吸異常と運動療法の効果. Heart View, 12: 530-535, 2008.
- 5) 高木洋, 鎌倉史郎: 心磁図診断. 循環器病研究の進歩, 29: 18-30, 2008.
- 6) 宮本忠吉, 高木洋: 中高生の陸上競技後の過呼吸. 日本医事新報, 4380: 96-97, 2008.

【著書】

- 1) 川田徹: 圧受容器反射. 高血圧ナビゲーター第2版 (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: 138-139, 2008.
- 2) 川田徹, 杉町勝: 交感神経系の循環制御系への関与, 新・心臓病診療プラクティス 11, (荻尾七臣, 島田和幸編), 文光堂: 27-32, 2008.
- 3) 宮本忠吉, 高木洋, 稲垣正司, 川田徹, 杉町勝: 運動時の呼吸調節, 睡眠時無呼吸症候群 (麻野井英次編), メジカルビュー社: 30-38, 2008.

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、細胞移植・再生医療・細胞組織を含む医療機器開発の分野に於いて、センター発の技術に基づいた新たなシステムの構築を進めている。特に、近年、生体内で幹細胞を誘導するスキャホールド開発、移植幹細胞の *in vivo* トラッキング技術の開発、人工材料に対する生体応答の詳細解析など、基礎研究からトランスレーショナル研究わたる広い領域の研究を遂行している。また、医療機器開発に加えて、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着手し、2008年にはDNCSと命名した新たな病因物質除去戦略を提唱しその有用性の実証を進めている。

具体的には以下のテーマの研究を行っている。

- 1) 細胞ローリング現象を利用した幹細胞分離デバイスの開発
- 2) 移植幹細胞追跡システムの構築
- 3) 血中病因物質除去システム (DNCS) の開発
- 4) 遺伝導入キャリアーシステムの研究
- 5) 小口径人工血管の開発
- 6) 自己治癒力を誘導する抗感染性カテーテルの開発
- 7) 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
- 8) 間葉系幹細胞を用いた再生医療用早期実用化のための橋渡し研究
- 9) 光コヒーレンス断層法 (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
- 10) 気共鳴スペクトル法による脳内温度イメージングの基礎研究
- 11) インターベンションデバイスの開発
- 12) 生体由来物質を利用した移植可能組織の研究
- 13)

（2008年の主な研究成果）

- 移植された幹細胞が生存している期間のみMRIによって長期間追跡するシステムの開発に成功し、移植細胞の生体内運命の詳細を解明した。
- 種々の疾病に応用可能な細胞内シグナル応答型遺伝子送達システムの構築に成功した。
- 新規カラムを用いて細胞表面マーカー密度を関知して幹細胞を分離することに成功した。
- DNCS (Drug Navigated Clearance System) が有用であることを *in vitro*, *in*

vivo で示した。

- 抗感染性および血管新生により自己治癒力を誘導するアミノ化ナノ酸化チタン複合経費デバイスを開発した。
- 神経活動に伴う脳局所の温度変化を mK レベルで計測可能なシステムを構築した。
- 神経活動に伴う熱産生、血流応答をモデル化し、時間依存熱伝導方程式を数値的に解き、vivo 実験結果と良い相関を実現した。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Fukaya C, Ishikawa A, Nakayama Y, Murayama Y, Omata S, Hosaka Y, Nakagawa T: Development of a photocurable gelatin-based gelation material for application to periodontal Regeneration. *J Photochem Photobiol* 199: 255-260, 2008.
- 2) Hayashida K, Kanda K, Oie T, Okamoto Y, Ishibashi-Ueda H, Onoyama M, Tajikawa T, Ohba K, Yaku H, Nakayama Y: Architecture of an In Vivo-Tissue Engineered Autologous Conduit “Biovalve”. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 86: 1-8, 2008.
- 3) Hayashida K, Kanda K, Oie T, Okamoto Y, Sakai O, Watanabe T, Ishibashi-Ueda H, Onoyama M, Tajikawa T, Ohba K, Yaku H, Nakayama Y: “In Vivo Tissue-Engineered” Valved -Conduit with Designed Molds and Laser Processed Scaffold. *J Cardiovasc Nurs* 23: 61-64, 2008.
- 4) Ishikawa A, Zhou Y M, Nakayama Y: Enhancement of Star Vector-Based Gene Delivery to Endothelial Cells by Addition of RGD-Peptide. *Bioconjugate Chem.* 19: 558-561, 2008.
- 5) Iwasaki M, Miyamoto Y, Ito S, Furuzono T, Park WK: Fabrication of platy apatite nanocrystals loaded with TiO₂ nanoparticles by two-step emulsion method and their photocatalytic activity. *J Colloid Interface Sci*, 326: 537-540, 2008.
- 6) Jin T, Fujii F, Komai Y, Seki J, Seiyama A, Yoshioka Y: Preparation and Characterization of Highly Fluorescent, Glutathione-coated Near Infrared Quantum Dots for in Vivo Fluorescence Imaging. *Int J Mol Sci*, 9: 2044-2061, 2008.
- 7) Jin T, Yoshioka Y, Fujii F, Komai Y, Seki J, Seiyama A: Gd-functionalized near-infrared quantum dots for in vivo dual modal(fluorescence/magnetic resonance) imaging. *Chem Commun*, 30: 5764-5766, 2008.
- 8) Kakinoki S, Panitch A, Tirrell D A, Yamaoka T: Fundamental Studies on Genetically Engineered Elastin Model Peptides for Biomaterials. *Peptide Science*, 2007: 427-428, 2008.
- 9) Kang JH, Asai D, Oishi J, Kawamura K, Toita R, Jiang Y, Mori T, Niidome T, Katayama Y: Role of plasma as activator and cofactor in phosphorylation catalyzed by protein kinase C. *Cell Biochem Funct*, 26:70-75, 2008.

- 10) Kang JH, Asai D, Yamada S, Toita R, Oishi J, Mori T, Niidome T, Katayama Y: A short peptide is a protein kinase C (PKC) α -specific substrate. *Proteomics*, 8:2006-2011, 2008.
- 11) Kang JH, Toita R, Niidome T, Katayama Y: Effective delivery of DNA into tumor cells and tissues by electroporation of polymer-DNA complex. *Cancer Lett.* 265:281-288, 2008.
- 12) Kang JH, Kuramoto M, Tsuchiya A, Toita R, Asai D, Sato YT, Mori T, Niidome T, Katayama Y: Correlation between phosphorylation ratios by MALDI-TOF MS analysis and enzyme kinetics. *Eur J Mass Spectrom*, 14:261-265, 2008.
- 13) Kang JH, Asai D, Kim JH, Mori T, Toita R, Tomiyama T, Asami Y, Oishi J, Sato YT, Niidome T, Jun B, Nakashima H, Katayama Y: Design of Polymeric Carriers for Cancer-Specific Gene Targeting: Utilization of Abnormal Protein Kinase C α Activation in Cancer Cells. *J Am Chem Soc*, 130:14906-14907, 2008.
- 14) Mutsuo S, Yamamoto K, Furuzono T, Kimura T, Ono T, Kishida A: Pressure-Induced Molecular Assembly of Hydrogen-Bonded Polymers. *J Polym Sci Part B: Polym Phys*, 46: 743-750, 2008.
- 15) Nagai N, Nakayama Y, Zhou Y M, Takamizawa K, Mori K, Munekata M: Development of Salmon Collagen Vascular Graft: Mechanical and Biological Properties and Preliminary Implantation Study. *J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater*, 87B: 432-439, 2008.
- 16) Nakamura A, Shishido A, Kishida I, Okada M, Furuzono T, Yokogawa Y: TEM observation of hydroxyapatite nanocrystals ionically-bonded onto the graftpolymer-modified PET substrate. *J Cera Soc Jpn*, 116: 100-104, 2008.
- 17) Nakayama Y, Ishikawa A, Sato R, Uchida K, Kambe N: Photodimerization and Polymerization of PEG Derivatives through Radical Coupling using Photochemistry of Dithiocarbamate. *Polym J* 40: 1060-1066, 2008.
- 18) Nemoto Y, Nakayama Y: Optimal Irradiation Wavelength in Iniferter-based Photocontrolled Radical Polymerization. *J Polym Sci Part A: Polym Chem* 46: 4505-4512, 2008.
- 19) Nemoto Y, Zhou Y M, Tatsumi E, Nakayama Y: Photoinduced Cross-Linking of Star Vector for Improvement of Gene Transfer Efficiency. *Bioconjugate Chem* 19: 2513-2519, 2008.

- 20) Oishi J, Han X, Kang JH, Asami Y, Mori T, Niidome T, Katayama Y: High-throughput colorimetric detection of tyrosine kinase inhibitors based on the aggregation of gold nanoparticles. *Anal Biochem*, 373:161-163, 2008
- 21) Oishi J, Asami Y, Mori T, Kang JH, Niidome T, Katayama Y: Colorimetric enzymatic activity assay based on non-crosslinking aggregation of gold nanoparticles induced by adsorption of substrate peptides. *Biomacromolecules*, 8:2301-2308, 2008.
- 22) Okada M, Masuda M, Tanaka R, Miyatake K, Kuroda D, Furuzono T: Preparation of hydroxyapatite-nanocrystal-coated stainless steel, and its cell interaction. *J Biomed Mater Res*, 86A: 589-596, 2008.
- 23) Sawada K, Terada D, Yamaoka T, and Kitamura S, Fujisato T: Cell removal with supercritical carbon dioxide for acellular artificial tissue. *J Chem Technol Biofechnal*, 83: 943-949, 2008.
- 24) Ying T H, Ishii D, Mahara A, Murakami S, Yamaoka T, Sudesh K, Samian R, Fujita M, Maeda M, Iwata T: Scaffolds from electrospun polyhydroxyalkanoate copolymers: Fabrication, characterization, bioabsorption and tissue response. *Biomaterials*, 29: 1307-1317, 2008.

【総説】

なし

【著書】

なし

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 精山明敏, 遠崎大樹, 熊谷悠香, 関淳二: マルチモダル計測によるヒト脳機能の解明, 電子情報通信学会技術研究報告(MI 医用画像), 108: 33-36, 2008.
- 2) 関淳二, 駒井豊, 大井康浩, 中楯浩康, 精山明敏: 赤外温度計測による脳活動の可視化, 電子情報通信学会技術研究報告(MI 医用画像), 108: 37-40, 2008.

【総説】

- 1) 江橋具，山岡哲二：血液の細胞：宿敵か救世主か．バイオマテリアル—生体材料—，26：47-54，2008.
- 2) 橘洋一，山岡哲二：展望 心臓疾患における幹細胞移植治療の現状とその追跡法．Isotope News，649：2-7，2008.
- 3) 古菌 勉：経験に基づく在宅血液透析の実際と期待．臨床透析，24：1700-1703，2008.
- 4) 古菌 勉，岡田正弘，小粥康充：ハイドロキシアパタイトのカテーテルへの応用．日本接着学会誌，44：230-237，2008.
- 5) 馬原淳：幹細胞分離カラムの開発．バイオマテリアル—生体材料—，26：276-281，2008.
- 6) 山岡哲二：新たな機能性を発揮する再生医療スキャホールド．工業材料，56：70-73，2008.
- 7) 山岡哲二，橘洋一：細胞移植と分子イメージング．人工臓器，37：179-181 2008

【著書】

- 1) 古菌 勉：抗感染性カテーテルをつくる＋ノアパカイト-高分子複合材料，環境調和型新材料シリーズ 生体材料，(社)日本セラミックス協会編，日刊工業新聞社発行：241-250，2008.
- 2) 馬原淳，山岡哲二：幹細胞分離法とポピュレーション解析．次世代医療のための高分子材料工学，秋吉一成，岸田晶夫監修，シーエムシー出版：168-177，2008.

画像診断医学部

（研究活動の概要）

画像診断医学部では、○先進診断機器開発研究室○、放射性同位元素診断研究室、○心血管撮像研究室、○画像解析研究室の四つの研究室の基に、PET, SPECT および MRI などの最先端画像診断機器を使った新しい撮像技術や解析手法の開発研究を行っています。これらの技術は日常の医療において最適な治療方針を決定するのに役立つだけでなく、虚血性疾患を始めとする種々の疾患の分子レベルでの病態を観察することを可能にし、創薬や再生医療などの新規治療法の開発に貢献することが期待されます。限りなく無侵襲的なイメージング法の開発と医療への貢献を目指し、工学的な撮像技術、解析手法、私たち独自の分子イメージングのプロープとその合成システム、また国際研究ネットワークを基に、国内外の企業とも連携して研究を進めています。

具体的には以下のテーマの研究を行っています。

- 1) 脳梗塞イメージング法の開発と臨床および前臨床研究
- 2) PET・SPECT 分子イメージング診断法の精度向上と施設を超えた標準化
- 3) 血管病変の実験動物モデルの開発とイメージング評価

（2008年の主な研究成果）

○ SPECT を使った画像収集において、局所の放射性同位元素の集積を拡大撮像できるピンホールコリメータを使う方法の整備に成功した。従来から、①視野中心部以外での空間解像度が劣化し、定量値も変化するため、画像がひずむこと、および②検出器視野が完全に被写体を見込むことが原理的にできないことによる『欠損』が発生すること、の2点により結果として定量画像診断には利用できないことが重要な問題とされてきた。これに対して、交差する二つの撮像軌道を適用することで空間解像度が均一になること、加えて画像再構成視野を十分大きくとり、かつ視野内の任意の領域の放射能濃度を仮定すること（被写体の存在しない領域を特定するなど）で定量精度が確保できることを見出し、これを応用した SPECT 撮像の実測に成功した。すでにラットの心筋局所血流量イメージング、および脳を模倣するファントムの一部の撮像にてこの理論の証明を行った。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Iida H, Eberl S, Kim KM, Tamura Y, Ono Y, Nakazawa M, Sohlberg A, Zeniya T, Hayashi T, Watabe H: Absolute quantitation of myocardial blood flow with ^{201}Tl and dynamic SPECT in canine: optimisation and validation of kinetic modelling. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 35: 896-905, 2008.
- 2) Ikoma Y, Watabe H, Shidahara M, Naganawa M, Kimura Y: PET kinetic analysis: error consideration of quantitative analysis in dynamic studies. *Ann Nucl Med*, 22: 1-11, 2008.
- 3) Kudomi N, Slimani L, Jarvisalo M J, Kiss J, Lautamaki R, Naum G A, Savunen T, Knuuti J, Iida H, Nuutila P, Iozzo P: Non-invasive estimation of hepatic blood perfusion from H_2^{15}O PET images using tissue-derived arterial and portal input functions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 35: 1899-1911, 2008.
- 4) Saito N, Kudo K, Sasaki T, Uesugi M, Koshino K, Miyamoto M, Suzuki S: Realization of reliable cerebral-blood-flow maps from low-dose CT perfusion images by statistical noise reduction using nonlinear diffusion filtering. *Radiol Phys Technol*, 1: 62-74, 2008.
- 5) Sato H, Enmi J, Teramoto N, Hayashi T, Yamamoto A, Tsuji T, Naito H, Iida H: Comparison of Gd-DTPA-induced signal enhancements in rat brain C6 glioma among different pulse sequences in 3-Tesla magnetic resonance imaging. *Acta Radiol*, 49: 172-179, 2008.
- 6) Shidahara M, Watabe H, Kim KM, Kudomi N, Ito H, Iida H: Optimal scan time of oxygen-15-labeled gas inhalation autoradiographic method for measurement of cerebral oxygen extraction fraction and cerebral oxygen metabolic rate. *Ann Nucl Med*, 22: 667-675, 2008.
- 7) Sohlberg A, Watabe H, Iida H: Three-dimensional SPECT reconstruction with transmission-dependent scatter correction. *Ann Nucl Med*, 22: 549-556, 2008.
- 8) Sohlberg A, Watabe H, Iida H: Acceleration of Monte Carlo-based scatter compensation for cardiac SPECT. *Phys Med Biol*, 53: N277-285, 2008.
- 9) Yokoyama I, Inoue Y, Kinoshita T, Itoh H, Kanno I, Iida H: Heart and Brain Circulation and CO_2 in Healthy Men. *Acta Physiol (Oxf)*, 193: 303-308, 2008.

【著書】

- 1) Zeniya T, Watabe H, Kudo H, Hirano Y, Minato K, Iida H: Clinical usability of a compact high resolution detector for high resolution and quantitative SPECT imaging in a selected small ROI. *2008 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*: 4257-4259, 2008.

- 2) Zeniya T, Watabe H, Kudo H, Hirano Y, Minato K, Iida H: Combination of a high resolution detector with small FOV and a low resolution detector with large FOV for high resolution and quantitative SPECT. *2008 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*: 5229-5231, 2008.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 生駒 洋子: PET を用いた脳内神経受容体の定量評価 [Quantitative Analysis for Neuroreceptor Imaging with PET.] *Medical Imaging Technology*, 26: 26-31, 2008.
- 2) 圓見 純一郎: MR Perfusion 解析の進歩 [The Progress of Data Analysis in MR Perfusion.] *Medical Imaging Technology*, 26: 32-38, 2008.
- 3) 久富 信之: 入力関数と非観血的定量化. [Quantification of Parametric Images from Non-invasive Input Function in PET] *Medical Imaging Technology*, 26: 21-25, 2008.
- 4) 越野 一博: PET 検査における体動補正手法 [Motion Correction Techniques for PET Studies.] *Medical Imaging Technology*, 26: 3-8, 2008.
- 5) 銭谷 勉: マイクロ SPECT を用いた小動物イメージングの定量的機能評価 [Quantitative Functional Imaging of Small Animals Using MicroSPECT.] *Medical Imaging Technology*, 26: 14-20, 2008.
- 6) 渡部 浩司: SPECT の定量化と標準化 [Quantitative and Standardized SPECT Imaging.] *Medical Imaging Technology*, 26: 9-13, 2008.

【総説】

- 1) 飯田 秀博: 特集/分子イメージング時代の画像解析・データ解析の新しい視点 -特集のねらい- [New Image Processing Technologies for Clinical and Pre-clinical Molecular Imaging.] *Medical Imaging Technology*, 26: 1-2, 2008.
- 2) 飯田秀博: PET・SPECT 機器・解析技術の展望. *日本分子イメージング学会機関誌*, 1: 5-6, 2008.
- 3) 越野 一博, 寺本 昇, 合瀬 恭幸, 福田 肇, 樋掛 正明, 渡部 浩司, 飯田 秀博: 心筋 PET 検査の有用性. *臨床画像*, 24: 157-164, 2008.
- 4) 銭谷 勉, 渡部 浩司, 工藤 博幸, 飯田 秀博: 高解像度定量ピンホール SPECT イメージング—小動物から臨床へ—. *映像情報 Medical*, 40: 1210-1215, 2008.
- 5) 銭谷 勉, 渡部 浩司, 飯田 秀博: SPECT イメージング. *遺伝子医学MOOK9 号「分子イメージング技術」*: 75-81, 2008.
- 6) 林 拓也, 武信 洋平, 久富 信之, 渡部 浩司, 寺本 昇, 佐藤 博司, 越野 一博, 岩西 雄大, 永沼 雅基, 森脇 博, 横田 千晶, 成富 博章, 峰松 一夫, 飯田 秀博: 神経画像法を用いた虚血性脳疾患の前臨床・臨床試験と病態把握. *循環器病研究の進歩*, 29: 79-86, 2008.
- 7) 渡部浩司: 小動物用核医学装置の最近の進歩. *PET journal 2 号*: 30-31, 2008.

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、細胞・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。また、骨髄単核球を用い脳再生療法の開発に取り組んでいます。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) 脳梗塞患者に対する自己骨髄細胞移植による脳再生療法に関する研究
- 3) 脳梗塞患者における末梢血中幹細胞動態に関する研究
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 超音波技術の再生医療領域への応用研究

（2008 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 19 本を発表した。
- 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。
- ラット房室ブロックモデルにおける間葉系幹細胞移植による治療効果を証明した。
- 移植間葉系幹細胞の心臓幹細胞に対するパラクライン効果を証明した。
- 脳梗塞患者に対する細胞治療に関し、前臨床試験を実施しプロトコルを完成させることにより、厚生労働省“ヒト幹細胞を用いる臨床研究に

関する指針”に基づく承認を得た。

- 脳梗塞患者における末梢血中幹細胞の減少が、脳神経機能障害と関連していることを明らかにした。
- 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。
- 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。
- 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、刀根山病院、宮崎大学医学部、奈良県立医大との多施設無作為二重盲検比較試験を展開した。
- 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。
- 間葉系幹細胞移植後の血管新生を、超音波造影剤を用いて経時的・定量的に評価できる技術を開発した。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Akamizu T, Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Murayama T, Yokode M, Teramukai S, Seno H, Chiba T, Noma S, Nakai Y, Fukunaga M, Nakai Y, Kangawa K; FD Clinical Study Team: Repeated administration of ghrelin to patients with functional dyspepsia: its effects on food intake and appetite. *Eur J Endocrinol.* 158: 491-498, 2008.
- 2) Hosoda H, Kangawa K: The autonomic nervous system regulates gastric h relin secretion in rats. *Regul Pept.* 146: 12-18, 2008.
- 3) Ishikane S, Ohnishi S, Yamahara K, Sada M, Harada K, Mishima K, Iwasaki K, Fujiwara M, Kitamura S, Nagaya N, Ikeda T. Allogeneic Injection of Ffetal Membrane-Derived Mesenchymal Stem Cells Induces Therapeutic Angiogenesis in a Rat Model of Hind Limb Ischemia. *Stem Cells*, 26: 2625-2633,2008
- 4) Iwakura H, Ariyasu H, Kanamoto N, Hosoda K, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T: Establishment of a novel neuroblastoma mouse model. *Int J Oncol.* 33: 1195-1199, 2008.
- 5) Iwasaki E, Suzuki H, Sugino Y, Iida T, Nishizawa T, Masaoka T, Hosoda H, Kangawa K, Hibi T. Decreased levels of adiponectin in obese patients with gastroesophageal reflux evaluated by videoesophagography: possible relationship between gastroesophageal reflux and metabolic syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 23: S216-221, 2008.
- 6) Jin D, Harada K, Ohnishi S, Yamahara K, Kangawa K, Nagaya N. Adrenomedullin induces lymphangiogenesis and ameliorates secondary lymphoedema. *Cardiovasc Res*, 80: 339-345. 2008
- 7) Maruyama S, Taguchi A, Iwashima S, Ozaki T, Yasuda K, Kikuchi-Taura A, Soma T, Ishii H, Murohara T, Takahashi H, Kasuga H, Kumada Y, Toriyama T, Ito Y, Kawahara H, Yuzawa Y, Matsuo S. Low circulating CD34 cell count-positive cells is associated with poor prognosis in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 74: 1603-1609, 2008.
- 8) Nakanishi C, Yamagishi M, Yamahara K, Hagino I, Mori H, Sawa Y, Yagihara T, Kitamura S, Nagaya N. Activation of cardiac progenitor cells through paracrine effects of mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res*

Commun, 374: 11-16. 2008

- 9) Obata H, Sakai Y, Ohnishi S, Takeshita S, Mori H, Kodama M, Kangawa K, Aizawa Y, Nagaya N. Single Injection of a Sustained-release Prostacyclin Analog Improves Pulmonary Hypertension in Rats. *Am J Respir Crit Care Med*, 177: 195-201, 2008
- 10) Okada S, Makino H, Ayako Nagumo A, Sugisawa T, Muneya Fujimoto M, Kishimoto I, Miyamoto Y, Kikuchi-Taura A, Soma T, Taguchi A, Yoshimasa Y. Circulating CD34-positive cell number is associated with brain natriuretic peptide level in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care*. 31: 157-158, 2008.
- 11) OTANI K, OHNISHI S, OBATA H, ISHIDA O, KITAMURA S, NAGAYA N. CONTRAST SONOGRAPHY ENABLES NONINVASIVE AND QUANTITATIVE ASSESSMENT OF NEOVASCULARIZATION AFTER STEM CELL TRANSPLANTATION. *Ultrasound Med Biol*, 34: 1893-900, 2008
- 12) Piao H, Hosoda H, Kangawa K, Murata T, Narita K, Higuchi T: Ghrelin s stimulates milk intake by affecting adult type feeding behaviour in postnatal rats. *J Neuroendocrinol*. 20: 330-334, 2008.
- 13) Schwenke DO, Tokudome T, Shirai M, Hosoda H, Horio T, Kishimoto I, Kangawa K: Exogenous ghrelin attenuates the progression of chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension in conscious rats. *Endocrinology*. 149: 237-244, 2008.
- 14) Soeki T, Kishimoto I, Schwenke DO, Tokudome T, Horio T, Yoshida M, Hosoda H, Kangawa K: Ghrelin suppresses cardiac sympathetic activity and prevents early left ventricular remodeling in rats with myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 294: H426-H432, 2008.
- 15) Taguchi A, Matsuyama T, Nakagomi T, Shimizu Y, Fukunaga R, Tatsumi Y, Yoshikawa H, Kikuchi-Taura A, Soma T, Moriwaki H, Nagatsuka K, Stern D. M, Naritomi H. Circulating CD34-positive cells provide a marker of vascular risk associated with cognitive impairment. *J.Cereb. Blood Flow Metab*. 28: 445-449, 2008.
- 16) Tanaka K, Morinobu S, Ichimura M, Asakawa A, Inui A, Hosoda H, Kangawa K, Yamawaki S: Decreased levels of ghrelin, cortisol, and fasting blood sugar, but not n-octanoylated ghrelin, in Japanese schizophrenic

inpatients treated with olanzapine. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 32: 1527-1532, 2008.

- 17) Yokokawa M, Ohnishi S, Ishibashi-Ueda H, Obata H, Otani K, Miyahara Y, Tanaka K, Shimizu W, Nakazawa K, Kangawa K, Kamakura S, Kitamura S, Nagaya N. Transplantation of Mesenchymal Stem Cells Improves Atrioventricular Conduction in a Rat Model of Complete Atrioventricular Block. Cell Transplant, 17: 1145-1155, 2008
- 18) Yoshihara T, Taguchi A, Matsuyama T, Shimizu Y, Kikuchi-aura A, Soma T, Stern.D.M, Yoshikawa H, Kasahara Y, Moriwaki H, Nagatsuka K, Naritomi H. Increase in circulating CD34-Positive cells in patients with angiographic evidence of moyamoya-like vessels.
J. Cereb. Blood Flow Metab. 28 : 1086-1089, 2008.

【総説】

- 1) Ohnishi S, Nagaya N. Tissue regeneration as next-generation therapy for COPD-potential applications. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 3:509-514, 2008
- 2) Yamahara K, Nagaya N. Stem Cell Implantation for Myocardial Disorders. Curr Drug Deliv, 5 :224-229, 2008

研究業績（和文）

【原著】なし

【総説】

- 1) 田口 明彦. 血管新生療法の現状と今後の展望, 日本臨床 66(増 9): 345-348, 2008.
- 2) 田口明彦, 成富博章:- 脳梗塞に対する再生医療, 日本医事新報, 4396: 46-48, 2008.
- 3) 細田洋司、寒川賢治: グレリン. 臨床検査, 52: 1298-1302, 2008.
- 4) 山原研一, 永谷憲歳: 心臓の老化と再生医療. 医学のあゆみ 224: 535-538 . 2008.

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。

（２００８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に則った動物実験実施に対し指導を行いました。
- ・ 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活用して、動物実験を行うことを指導しました。
- ・ 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。これにより、実験動物飼養施設の使用効率に上昇を認めました。
- ・ 研究者の実験進行状況を把握するシステムにより、飼養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、稼働させ活用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。

（２００８年の知的財産申請・取得状況）

なし

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 本間章彦、妙中義之、巽 英介、武輪能明、水野敏秀、塩谷恭子、李 桓成、築谷朋典、角田幸秀、片桐伸将、西中知博、越地耕二 電気油圧駆動式全人工心臓の開発 -血液ポンプ駆動ユニットの改良-電気学会論文誌C 128 943-952, 2008

研究情報基盤管理室

（研究活動の概要）

研究情報基盤管理室では、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、主に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、その応用による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不整脈の受攻性および除細動効果の研究
- 3) 電子カルテをはじめとする病院（医療）情報システムにおけるコンピュータインタフェースの研究
- 4) MRI や SPECT など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

（2008年の主な研究成果）

- スケッチ入力の特徴を活かして、バーチャル心臓にプルキンエ線維網や心筋線維走向を簡便かつ迅速に設定する技術開発を行い、これまでよりモデルの構築時間を大幅に短縮し、より効率的な電気生理学的シミュレーションを行うことに成功した。
- スーパーコンピュータによる高速大規模計算機能を用いて、3次元の心室モデルにおけるスパイラルリエントリーの旋回中心であるフィラメント解析を実施した。また、心室細動の持続に関するcritical mass仮説の解析を行った。
- MR位相コントラスト法を用いて、心機能評価に繋がる左室心筋のひずみ速度解析を行い、同手法の有効性を検討した。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Ijiri T, Ashihara T, Yamaguchi T, Takayama K, Igarashi T, Shimada T, Namba T, Haraguchi R, Nakazawa K: A Procedural Method for Modeling the Purkinje Fibers of the Heart. J Physiol Sci, 58, 7: 481-486, 2008.
- 2) Takayama K, Ashihara T, Ijiri T, Igarashi T, Haraguchi R, Nakazawa K: A Sketch-Based Interface for Modeling Myocardial Fiber Orientation that Considers the Layered Structure of the Ventricles. J Physiol Sci, 58, 7: 487-492, 2008.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 黒田嘉宏，堀尾秀之，増田泰，黒田知宏，大城理，和田成生，原口亮，中沢一雄：MR Phase-contrast 画像からのひずみ算出に基づく心臓の捻転解析．生体医工学, 46, 2：246-253, 2008.
- 2) 原口亮，堀尾秀之，黒田嘉宏，増田泰，黒田知宏，大城理，内藤博昭，東将浩，中沢一雄：MR位相コントラスト法による左室心筋の局所ひずみ速度解析．電子情報通信学会論文誌，J91-D, 7：1818-1828, 2008.
- 3) 芦原貴司，八尾武憲，中澤優子，城日加里，伊藤英樹，杉本喜久，伊藤誠，堀江稔，原口亮，中沢一雄，難波経豊，池田隆徳：心房筋リモデリングを考慮したヒト心房細動in silico モデルにおけるアミオダロンの短期作用と長期作用．Progress in Medicine, 28, suppl.1: 562-567, 2008.
- 4) 戸田直，芦原貴司，渡辺淳，白土邦男，池田隆徳，中沢一雄：コンピュータシミュレーションを用いた心室細動の持続に関する機序の解析：心室細動のcritical mass仮説の解析．心電図，28, 4, 263-272, 2008.
- 5) 原口亮，芦原貴司，藤堂貴弘，難波経豊，村上慎吾，倉智嘉久，中沢一雄：3次元心室壁モデルにおけるスパイラルリエントリーのin silico フィラメント動態解析，-致死的不整脈防御機構としての心室較差の電気生理学的意義-．生体医工学, 46, 6: 660-666, 2008.

【総説】

- 1) 中沢一雄，原口亮：致死性不整脈発現のメカニズムを知る-興奮の伝播現象を中心に-．内科，102, 3: 440-446, 2008.

共 通 実 験 室

（研究活動の概要）

共通実験室は、放射線同位元素（R I）を用いた研究活動を支援するために設置され、研究者に対する法令に基づいた教育と被曝の管理、さらには分析機器の保守管理等を通して、研究の質の向上に努めています。

研究に関しては、両生類のイモリを用い、組織再生のメカニズムを調べています。イモリは、大人になってからも失った器官をつくる事ができる唯一の生物であり、この 3 次元的配置の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考えているからです。そこで、水晶体を除去した時や心臓に損傷を与えた際の炎症が、再生の引き金となっているのではないかと考え、その炎症に関わる自然免疫能の再生開始に及ぼす点から調べています。

（2008 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、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しました。次に、そのレンズの残骸を貪食した樹状細胞を集め、別のイモリの前房に移植すると、健全の目ばかりでなく、移植を受けていない反対側の眼からも、新たなる水晶体再生が始まる事を見出しました。これは、脱分化という現象が、移植を受けた局所だけの反応ではなく、免疫系などを介した全身的な影響であることを示唆しています。

○ イモリには、高い心筋修復能と再生能があることがわかりました。また、再生芽細胞の抽出液を、ヘパリンセファロースを用いて分画し、その吸着成分をマウスの角膜に注射したところ、明らかな血管新生が起きてきました。現在は、この抽出液の成分分析を進めています。

研究業績（欧文）

08 年度はありませんでした。

研究業績（和文）

08 年度はありませんでした。

研究企画調整室

（研究活動の概要）

研究企画調整室では、重症心不全における病態生理の解明及びその病態生理に基づいた治療に関する研究を行っている。病態生理の解明には、複雑系の機能解析に必要な工学的手法を用いたり、また、治療には独自に開発したデバイスの臨床応用を目指した基礎研究を行っている。

具体的には以下のテーマの研究を行っています。

- 1) 循環力学に関する研究
- 2) 循環生理学に関する研究
- 3) 急性心不全の病態の血行動態自動診断に関する研究
- 4) 右心機能評価法に関する研究

（２００８年の主な研究成果）

- イヌ心室の所望する部位に、所望するサイズの心筋梗塞を作成し、種々の程度の心筋梗塞モデルを作成することに成功した。
- 心臓マイクロダイアリシス法を用いて、心臓迷走神経終末から洞房結節に対して分泌されるアセチルコリンの濃度と心拍数の関係を明らかにした。
- イヌ右心房洞房結節近傍にマイクロダイアリシス・ファイバーを刺入し、間質内アセチルコリンを測定することに成功した。
- 自動制御により刺激電流と刺激周波数を同時に調節し、目的の降圧作用を達成するフィードバック制御型の電気鍼刺激装置を開発した。
- アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル）とアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ロサルタン）の併用投与は、心筋梗塞後重症心不全ラットの心機能、神経体液性因子の状態を強力に改善することを明らかにした。
- 心臓血管薬剤投与量をコンピュータ制御し、心不全における血行動態と心臓エネルギー代謝を自動的に改善するシステムを開発した。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Mizuno M, Kamiya A, Kawada T, Miyamoto T, Shimizu S, Shishido T, Sugimachi M: Accentuated antagonism in vagal heart rate control mediated through muscarinic potassium channels. J Physiol Sci, 58: 381-388, 2008.
- 2) Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Shishido T, Sunagawa K, Sugimachi M: Muscle mechanoreflex augments arterial baroreflex-mediated dynamic sympathetic response to carotid sinus pressure. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 295: H1081-H1089, 2008.