

# 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)	23
(救急治療科)	28
(肺循環科)	31
心臓血管外科部門	
(心臓外科)	34
(血管外科、ICU)	38
脳血管部門	
(脳血管内科・脳血管リハビリテーション)	41
(脳神経内科、SCU)	49
(脳神経外科、NCU)	55
小児循環器・周産期部門	
(小児循環器科)	61
(小児心臓外科)	66
(周産期・婦人科)	69
生活習慣病部門	
(高血圧、腎臓科)	74
(糖尿病・代謝内科)	80
(予防健診部)	85
中央診療部門	
(放射線部)	92
(手術室、麻酔科)	95
(臨床工学)	96
(呼吸器・感染症制御部)	98
(臨床病理科)	100
(輸血管理室)	105
(臨床検査部)	109
(医療安全推進室)	112
(褥瘡対策室)	117
(栄養管理室)	119
移 植 部	120
薬 剤 部	123
看 護 部	125
臨床研究開発部	128

## 研究所

分子生物学部	137
生 化 学 部	141
循環分子生理部	147
分子薬理部	150
循環器形態部	154
分子病態部	157
病態ゲノム医学部	162
脈管生理部	164
心臓生理機能部	168
人工臓器部	173
循環動態制御部	177
生体工学部	181
画像診断医学部	187
再生医療部	190
実験動物管理室	195
研究情報基盤管理室	196
共通実験室	198
研究企画調整室	199

# 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。近年、多くの遺伝性不整脈疾患では、原因遺伝子が解明され、その解析結果に従って、治療が行われているが、当グループでは従来から遺伝子診断に力を入れており、本年も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 235 例に遺伝子診断を行った。その結果、総解析数は 1700 例にのぼり、世界でも有数の症例数を誇るに至っている。またこれに伴い、多くの国際共同研究に参画することができ、数々の業績があがっている。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) などの非薬物治療が中心となっており、それぞれの症例数を増やしている。特に心房細動のアブレーションは本年からその施行数を増加させ、全アブレーション中の半数を占めるようになってきている。今後は心房細動のアブレーション数を飛躍的に増加させると共に、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や不整脈の治療・管理・研究に取り組む予定である。

### (2009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 254 例に施行し、ペースメーカー、ICD、CRT-P、CT-D を 407 例に植込んだ。
- 日本人の Brugada 症候群の長期予後成績を報告した。その中で、非 Type1 型の Brugada 症候群も Type1 群と同等に予後が悪く、突然死の家族歴や、早期再分極の存在が予後不良指標となることを報告した(Kamakura S. Circ Arrhythm Electrophysiol 2: 495-532)
- 国際共同研究において、2 型の QT 延長症候群 (LQT2) では、膜貫通領域の S5-loop-S6 での missense 変異例の予後が悪いことを報告した(Shimizu W. J Am Coll Cardiol 54:2052-62)
- 多施設共同研究において、KCNE3 遺伝子が QT 延長症候群の原因遺伝子となりうることを報告した(Hum Mut 30:557-63)

2009 年 研究業績 ( 英文 )

【原著】

- 1) Aiba T, Shimizu W, Noda T, Okamura H, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Noninvasive Characterization of Intra-atrial Re-entrant Tachyarrhythmias After Surgical Repair of Congenital Heart Diseases. *Circ J* , 73: 451-460, 2009.
- 2) Aiba T, Hesketh GG, Barth AS, Liu T, Daya S, Chakir K, Dimaano VL, Abraham TP, O'Rourke B, Akar FG, Kass DA, Tomaselli GF: Electrophysiological Consequences of Dyssynchronous Heart Failure and Its Restoration by Resynchronization Therapy. *Circulation*, 119: 1220-1230, 2009.
- 3) Barth AS, Aiba T, Halperin V, DiSilvestre D, Chakir K, Colantuoni C, Tunin RS, Dimaano VL, Yu W, Abraham TP, Kass DA, Tomaselli GF: Cardiac Resynchronization Therapy Corrects Dyssynchrony-Induced Regional Gene Expression Changes on a Genomic Level. *Circ Cardiovasc Genet*, 24: 371-378, 2009.
- 4) Chakir K, Daya SK, Aiba T, Tunin RS, Dimaano VL, Abraham TP, Jaques K, Lai EW, Pacak K, Zhu WZ, Xiao RP, Tomaselli GF, Kass DA: Mechanisms of Enhanced beta-Adrenergic Reserve From Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation*, 119: 1231-1240, 2009.
- 5) Inoue H, Fujiki A, Origasa H, Ogawa S, Okumura K, Kubota I, Aizawa Y, Yamashita T, Atarashi H, Horie M, Ohe T, Doi Y, Shimizu A, Chishaki A, Saikawa T, Yano K, Kitabatake A, Mitamura H, Kodama I, Kamakura S: Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: An analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol*, 137: 102-107, 2009.
- 6) Jons C, Moss AJ, Lopes CM, McNitt S, Zareba W, Goldenberg I, Qi M, Wilde AAM, Shimizu W, Kanters JK, Towbin JA, Ackerman MJ, Robinson J: Mutations in conserved amino acids in the KCNQ1 channel and risk of cardiac events in type-1 long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 20: 859-865, 2009.
- 7) KURITA T, UEDA S, OKAMURA H, NODA T, SATOMI K, SUYAMA K, SHIMIZU W, AIHARA N, MIYAZAKI S, KAMAKURA S: Destructive Device Removal-Sparks and Deletion of Therapy History From an Implantable Cardioverter Defibrillator. *Int Heart J*, 50(6): 823-827, 2009.
- 8) Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, Aizawa Y, Shimizu A, Horie M, Ogawa S, Okumura K, Tsuchihashi K, Sugi K, Makita N, Hagiwara N, Inoue H, Atarashi H, Aihara N, Shimizu W, Kurita T, Suyama K, Noda T, Satomi K, Okamura H, Tomoike H; Brugada Syndrome Investigators in Japan. Long-Term Prognosis of Proband with Brugada-Pattern ST-Elevation in Leads V1-V3. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*, 2: 495-503, 2009.

- 9) Matsuyama TA, Kurita T, Suyama K, Okamura H, Noda T, Satomi K, Shimizu W, Aihara N, Ikeda Y, Inoue S, Kamakura S, Ishibashi-Ueda H: Mitral isthmus pathology of re-entrant ventricular tachycardia in a patient with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Europace*, 11: 827-830, 2009.
- 10) Nagai T, Kurita T, Satomi K, Noda T, Okamura H, Shimizu W, Suyama K, Aihara N, Kobayashi J, Kamakura S: QRS Prolongation is Associated With High Defibrillation Thresholds During Cardioverter-Defibrillator Implantations in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ J*, 73: 1028-1032, 2009.
- 11) Noda T, Shimizu W: Idiopathic ventricular fibrillation associated with J wave and early repolarization. :- a really benign electrocardiographic sign? -. *Future Cardiol*, 5: 227-229, 2009.
- 12) Ohno S, Toyoda F, Zankov D, Yoshida H, Makiyama T, Tsuji K, Honda T, Obayashi K, Ueyama H, Shimizu W, Miyamoto Y, Kamakura S, Matsuura H, Kita T, Horie M: Novel KCNE3 mutation Reduces Repolarizing Potassium Current and Associated With Long QT Syndrome. *Hum Mutat*, 30: 557-563, 2009.
- 13) OGATA K, KANDORI A, WATANABE Y, SUZUKI A, TANAKA K, OKA Y, TAKAKI H, KANZAKI H, NAKATANI S, MIYATAKE K, WATANABE S, YAMAGUCHI I, MIYASHITA T, KAMAKURA S: Repolarization Spatial-time Current Abnormalities in Patients with Coronary Heart Disease. *Pacing Clin Electrophysiol*, 32: 516-524, 2009.
- 14) 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*, 73: 242-248, 2009.
- 15) Shimizu W, Moss A J, Wilde A A, Towbin J A, Ackerman M J, January C T, Tester D J, Zareba W, Robinson J L, Ming Qi, Vincent G M, Kaufman E S, Hofman N, Noda T, Kamakura S, Miyamoto Y, Shah S, Amin V, Goldenberg I, Andrews M L, McNitt S: Genotype-Phenotype Aspects of Type 2 Long QT Syndrome. *J An Coll Cardiol* , 54(22): 2052-2062, 2009.
- 16) SAKAGUCHI H, MIYAZAKI A, HIRATA T, SATOMI K: Congenitally Closed Tricuspid Annulus Functions as Arrhythmogenic Substrate of Atrial Arrhythmia in Patient with Tricuspid Atresia. *Pacing Clin Electrophysiol*, 33: e1-e3, 2009.
- 17) Shimizu W: Arrhythmias originating from the right ventricular outflow tract: How to distinguish "malignant" from "benign"?. *Heart Rhythm*, 6: 1507-1511, 2009.
- 18) Viskin S, Wilde AA, Tan HL, Antzelevitch C, Shimizu W, Belhassen B: Empiric quinidine therapy for asymptomatic Brugada syndrome: Time for a Prospective

registry. *Heart Rhythm*, 6: 401-404, 2009.

#### 研究業績（和文）

##### 【原著】

- 1) 岡村英夫: ペースメーカー治療の可能性. *Modern Physician*, 29(9): 1325-1327, 2009.
- 2) 栗田隆志, 野田崇, 岡村英夫, 里見和浩, 清水渉, 須山和弘, 相原直彦, 鎌倉史郎, 安田聡: ニフェカラント静注薬の利点と欠点. *心電図*, 29: 10-17, 2009.
- 3) 里見和浩: 発作性心房細動に対するカテーテルアブレーションの適応と実際. *Modern Physician*, 29(9): 1311-1316, 2009.
- 4) 里見和浩: 心房細動のメカニズムとアブレーションの理論的根拠. *心臓*, 41: 606-612, 2009.
- 5) 福原淳示, 住友直方, 谷口和夫, 中村隆広, 市川理恵, 松村昌治, 宮下理夫, 金丸浩, 鮎沢衛, 麦島秀雄, 清水渉, 平岡昌和: Andersen-Tawil 症候群家族例における Epinephrine で誘発された 2 方向性心室頻拍に対する Ca 拮抗剤と ATP の有効性. *臨床心臓電気生理*, 32: 257-264, 2009.
- 6) 横川美樹, 清水渉, 野田崇, 岡村英夫, 里見和浩, 須山和弘, 栗田隆志, 相原直彦, 神崎秀明, 庭屋和夫, 小林順二郎, 鎌倉史郎: 87 点体表面心電図における QRS 波形による心臓再同期療法の有効性の予測. *心電図*, 29(5): 342-349, 2009.

##### 【総説】

- 1) 相原直彦: Brugada 症候群. *カレントセラピー*, 27: 426-431, 2009.
- 2) 岡村英夫: 心臓ペースメーカーにおける最近の進歩（生理的ペーシング）. *Circulation Up-to-Date*, 4: 409-416, 2009.
- 3) 鎌倉史郎: 不整脈学研究の進歩. *循環器専門医*, 17: 325-329, 2009.
- 4) 鎌倉史郎: 日本での多施設登録による Brugada 症候群のエビデンス. *Heart View*, 13: 1027-1032, 2009.
- 5) 河田宏, 清水渉: ACC/AHA ガイドライン. 第 5 章 ガイドライン. 最新医学 別冊「新しい診断と治療の ABC 64」『心房細動』, 292-304, 2009.
- 6) 里見和浩: 侵襲的診断法で診る. *Heart View*, 13: 976-983, 2009.
- 8) 里見和浩: 4. レートコントロール（カテーテルアブレーション+ペーシング）. 最新医学・別冊 新しい診断と治療の ABC, 15: 226-233, 2009.
- 9) 里見和浩: 心房細動のアブレーション治療. *循環器病研究の進歩*, 30: 39-46, 2009.
- 10) 里見和浩: 集中治療における治療抵抗性心室性不整脈. *Intensivist*, 1: 815-823, 2009.

- 11) 清水渉: 2相リエントリー. *Heart View*, 13: 291-298, 2009.
- 12) 清水渉: 企画にあたって. *Heart View*, 13(9): 958-959, 2009.
- 13) 清水渉: 遺伝性不整脈疾患の薬物治療. *循環器科*, 65(5): 482-489, 2009.
- 14) 清水渉: Brugada 症候群の基礎から最新の治療まで. *Therapeutic Research*, 30: 762-771, 2009.
- 15) 清水渉: 遺伝性不整脈 1. QT 延長症候群. 最新医学 別冊「新しい診断と治療の ABC 64」, 79-87, 2009.
- 16) 清水渉: Topics. 2. QT 短縮症候群. 特集「特発性心室細動」. *不整脈 News & Views*, 29:392-396,2009.
- 17) 清水渉: Brugada 症候群と QT 延長症候群. 新・心臓病診療プラクティス 13, 青沼和隆, 松崎益徳編集, 文光堂: 440-447, 2009.
- 18) 野田崇: 先天性 QT 延長症候群. *ICU と CCU*, 33(1): 11-17, 2009.
- 19) 野田崇,鎌倉史郎: 心不全.特殊治療のすすめかた CRT-P CRT-D の適応と有用性. *Medical Practice*, *Medical Practice* 編集委員会編集, 文光堂: 26(11): 1897-1902, 2009.
- 20) 野田崇: ICD のスポーツ・身体活動参加. *臨床スポーツ医学*, *臨床スポーツ医学*編集委員会編集, 文光堂: 26(11): 1409-1413, 2009.
- 21) 山田優子, 鎌倉史郎: 心房細動の発生機序. *最新医学*, 64: 1651-1657, 2009.

#### 【著書】

- 1) 相庭武司, 清水渉: 薬剤誘発性不整脈とチャネル異常. *Medical Topics Series* 不整脈 2009, 杉本恒明監修, 井上博編集, メジカルビュー社, 25-39, 2009.
- 2) 岡村英夫: ペースメーカー. *最新循環器診療マニュアル*, 友池仁暢総編集, 中山書店: 332-344, 2009.
- 3) 岡村英夫: ストームの管理. *Brugada 症候群:病態解明から診断・治療指針の決定*, 鎌倉史郎編集, メジカルビュー社: 308-314, 2009
- 4) 岡村英夫: ペースメーカー心電図. *心臓リズムマネージメントを究める*, 奥村謙編集, メジカルビュー社: 148-156, 2009
- 5) 鎌倉史郎: 心臓再同期療法. *今日の治療指針 2009 年版* : 私はこちら治療している, 山口徹, 北原光夫, 福井次矢編集, 医学書院: 256-257, 2009
- 6) 鎌倉史郎: 致死性不整脈治療の歴史と将来の展望. *ICD と CRT-D の臨床*, 北風政史編集, 中山書店: 1-11, 2009
- 7) 鎌倉史郎: 無症候性の Brugada 型心電図にどこまで検査を行うことが妥当か?. *EBM 循環器疾患の治療 2010-2011*, 小室一成, 横井宏佳, 山下武志, 楽木宏実編集, 中外医学社: 390-393, 2009.

- 8) 鎌倉史郎: Brugada 症候群の歴史. Brugada 症候群-病態解明から診断・治療指針の決定-, 鎌倉史郎編集, メジカルビュー社: 8-10, 2009
- 9) 鎌倉史郎: 循環器病委託研究. Brugada 症候群-病態解明から診断・治療指針の決定-, 鎌倉史郎編集, メジカルビュー社: 261-271, 2009
- 10) 鎌倉史郎: Brugada 症候群. 最新循環器診療マニュアル, 友池仁暢総編集, 中山書店: 322-325, 2009
- 11) 鎌倉史郎: ガイドライン. 新しい診断と治療の ABCー心臓突然死ー, 相澤義房編集, 最新医学社: 220-228, 2009.
- 12) 鎌倉史郎: DEFINIT. DATA UP DATE Cardiovascular 4th edition, 52-53, 2009.
- 13) 河田宏, 里見和浩: センシング不全. 心臓リズムマネージメントを究める, 奥村謙編集, メジカルビュー社: 377-381, 2009.
- 14) 里見和浩: 先天性心疾患術後心室頻拍に対するアブレーション. 新・心臓病診療プラクティス 13, 吉川純一, 笠貫宏, 土師一夫, 別府慎太郎, 松崎益徳編集, 文光堂: 412-417, 2009.
- 15) 里見和浩: 心房細動・心房粗動. 最新循環器診療マニュアル, 友池仁暢編集, 中山書店: 298-303, 2009.
- 16) 里見和浩: 術後心房頻拍とその対策. 心房細動アブレーションを究める, 山根禎一編著, メジカルビュー社: 265-275, 2009.
- 17) 清水渉: QT 延長症候群. [疾患別診療方針] 不整脈 (分担). 最新循環器診療マニュアル, 友池仁暢総編集, 中山書店: 317-321, 2009.
- 18) 清水渉: 先天性 QT 延長症候群の診断における運動負荷試験の限界とカテコラミン負荷試験の有用性. 循環器検査のグノーティ・セアウトン, 山科章編集, シナジー: 218-222, 2009.
- 19) 清水渉: QT 延長症候群の遺伝子解析. Annual Review 循環器 2009, 中外医学社: 203-209, 2009.
- 20) 清水渉: 失神既往のない QT 延長症候群の治療は  $\beta$  遮断薬で十分か? EBM 循環器疾患の治療 2010-2011, 小室一成, 横井宏佳, 山下武志, 楽木宏実編集, 中外医学社: 394-397, 2009.
- 21) 清水渉: 特発性心室細動・Brugada 症候群・先天性 QT 延長症候群、その他. 心臓リズムマネージメントを究める, 奥村謙編集, メジカルビュー社: 59-66, 2009.
- 22) 清水渉: ホルモンとの関係. Brugada 症候群 -病態解明から診断・治療指針の決定-, 鎌倉史郎編集, メジカルビュー社: 158-163, 2009.
- 23) 清水渉: QT 延長症候群. 不整脈クリニカルプラクティス~不整脈専門医をめざして~, 井上博, 山下武志編集, 南江堂: 216-223, 2009.
- 24) 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』 2009 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: 1721-1727, 2009.

- 25) 野田崇: 冠攣縮性狭心症. Brugada 症候群-病態解明から診療指針の決定-, 鎌倉史郎編集, メジカルビュー社: 196-201, 2009.
- 26) 野田崇: リードの移動. 心臓リズムマネージメントを究める, 奥村謙編集, メジカルビュー社: 365-371, 2009.
- 27) 野田崇: CRT-P CRT-D. 最新循環器診療マニュアル, 友池仁暢総編集, 中山書店: 352-360, 2009.
- 28) 野田崇, 里見和浩: ICD,CRT-D. 重症心不全の予防と治療, 北風政史編集, 中外医学社: 273-278,2009.
- 29) 野田崇: OPTIC. DATA UP DATE Cardiovascular 4th edition, 62-63, 2009.
- 30) 山田優子: 房室ブロック. 最新循環器診療マニュアル, 友池仁暢総編集, 中山書店: 286-289, 2009.
- 31) 野田崇, 清水渉: ICD/CRT-D はいかに発展してきたか. ICD と CRT-D の臨床心不全・致死性不整脈への対応, 北風政史(編),金智隆(編集協力):71-73, 2009.

# 心臓血管内科部門

## (慢性心不全)

### (研究活動の概要)

私どもは、心血管疾患のうち非虚血性心疾患の主たる病態である慢性心不全を主な診療の対象として、基礎的・臨床的観点から、個別的・包括的に研究活動を行っている。特に、心筋症、弁膜症や慢性期冠動脈疾患に伴う難治性心不全に対して重点的に取り組んできたところである。

私どもの病棟には、カテコラミン使用中の重症心不全症例が多数入院中で、心臓移植をも視野に入れた最先端の内科的・外科的治療を施している。ガイドラインにそった薬物治療に加えて、biventricular pacingによる心不全の非薬物療法も日常的に行われるようになり、良好な成績をえている。慢性心不全増悪に密接に関係する心不全急性増悪についても、Noriaの分類やクリニカルシナリオをもちいた治療方法を取り入れてその成績を追跡しており、これらの分類に従って治療したほうが良好な成績が得られる可能性を見出してきた。また、慢性腎不全や貧血なども急性心不全に関与していることを見出した。

また、心臓超音波法による心肥大・心不全の診断の分野においても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。さらに、その規定因子にメタボリックシンドロームが深く関与していることを見出した。

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、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。また、MLCKについてはその測定キットを作成し、心不全・心筋梗塞症で病態の分別が図れるか否かを検討しつつある。

さらに、2002年度1月より、心不全で入退院された患者さんの臨床データを集積し、そのデータからデータマイニング法にて治療の最適化、新しい治療法の確立を目指している。実際にかかる解析から $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬やヒスタミンH2レセプター拮抗薬、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。2009年度に厚生労働省にてその成果を一部発表した。

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。

## （2009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 $\beta$ 遮断剤の心保護メカニズムに関する新知見や(**J. Am. Coll. Cardiol.** 53(22):2070-2077, 2009)、心移植の対象となる拡張型心筋症の脂肪酸代謝の変化を見いだした研究、心筋内血流の評価、血管内エコー法を用いた冠血管リモデリングの検討など、幅広い分野においてその成果を発表できた。

一方、心不全の病態についても、症例報告や学会発表などを行い、単に臨床レベルの高さだけでなく臨床研究のレベルの高さをアピールしている。さらに、ゲノム解析から心不全の病態にアデノシンが大きく関することが明らかにした。また、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 *Circulation* や *JACC* など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。

佐賀県有田町では、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場所である (**BMC Nephrol** 10:34, 2009)

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) Amaki M, Nakatani S, Kanzaki H, Kyotani S, Nakanishi N, Shigemasa C, Hisatome I, Kitakaze M: Usefulness of three-dimensional echocardiography in assessing right ventricular function in patients with primary pulmonary hypertension. Right ventricular function assessed with 3D echocardiography. *Hypertens Res*, 32(5): 419-422, 2009.
- 2) Asai M, Tsukamoto O, Minamino T, Asanuma H, Fujita M, Asano Y, Takahama H, Sasaki H, Higo S, Asakura M, Takashima S, Hori M, Kitakaze M: PKA rapidly enhances proteasome assembly and activity in in vivo canine hearts. *J Mol Cell Cardiol* 46: 452-462, 2009.
- 3) Fujino M, Kanzaki H, Tanaka J, Ohara T, Kim J, Hashimura K, Nakatani S, Ikeda Y, Ueda-Ishibashi H, Kitakaze M: Dobutamine Stress Echocardiography Unmasks Acute Worsening of Mitral Regurgitation with Latent Left Ventricular Outflow Tract Obstruction Behind Diastolic Heart Failure in Hypertensive Heart Disease. *Intern Med*, 48: 95-99, 2009.
- 4) Hasegawa T, Nakatani S, Kanzaki H, Abe H, Kitakaze M: Heterogeneous Onset of Myocardial Relaxation in Subendocardial and Subepicardial Layers Assessed With Tissue Strain Imaging: comparison of normal and hypertrophied myocardium. *JACC Cardiovasc imaging*, 2(6): 701-8, 2009.
- 5) Higashi H, Komamura K, Oda N, Kato T S, Yanase M, Mano A, Hashimoto S, Wada K, Shishido T, Hashimura K, Kitakaze M, Kitamura S, Nakatani T: Experience of appendicular thermal therapy applied to a patient with a left ventricular assist device awaiting heart transplantation. *J Cardiol*, 53: 301-305, 2009.
- 6) Kohzu H, Nakatani S, Kyotani S, Kanzaki H, Nakanishi Y, Kitakaze M: Noninvasive Estimation of Pulmonary Vascular Resistance by Doppler Echocardiography in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiol*, 103(6): 872-876, 2009.
- 7) Nakao K, Noguchi T, Kim J, Fukushima K, Kiso K, Ohara T, Kanzaki H, Hashimura K, Yamada N, Ishida Y, Kitakaze M: Transient constrictive pericarditis diagnosed by cardiac magnetic resonance, <sup>67</sup>Ga scintigraphy, and positron emission tomography. *Int J Cardiol*, 137: e70-e72, 2009.

- 8) Sasaki H, Asanuma H, Fujita M, Takahama H, Wakeno M, Ito S, Ogai A, Asakura M, Kim J, Minamino T, Takashima S, Sanada S, Sugimachi M, Komamura K, Mochizuki N, Kitakaze M: Metformin Prevents Progression of Heart Failure in Dogs: Role of AMP-Activated Protein Kinase. *Circulation*, 119(19): 2568-2577, 2009.
- 9) Shintani Y, Takashima S, Kato H, Komamura K, Kitakaze M: Extracellular protein kinase CK2 is a novel associating protein of Neuropilin-1. *Biochem Biophys Res Commun*, 385: 618-623, 2009.
- 10) Takahama H, Minamino T, Asanuma H, Fujita M, Asai T, Wakeno M, Sasaki H, Kikuchi H, Hashimoto K, Oku N, Asakura M, Kim J, Takashima S, Komamura K, Sugimachi M, Mochizuki N, Kitakaze M: Prolonged Targeting of Ischemic/Reperfused Myocardium by Liposomal Adenosine Augments Cardioprotection in Rats. *J Am Coll Cardiol* 53: 709-717, 2009.
- 11) Takamatsu N, Abe H, Tominaga T, Nakahara K, Ito Y, Okumoto Y, Kim J, Kitakaze M, Doi T: Risk factors for chronic kidney disease in Japan: a community-based study. *BMC Nephrol*, 10:34, 2009.
- 12) Tsukamoto O, Fujita M, Kato M, Yamazaki S, Asano Y, Ogai A, Okazaki H, Asai M, Nagamachi Y, Maeda N, Shintani Y, Minamino T, Asakura M, Kishimoto I, Funahashi T, Tomoike H, Kitakaze M: Natriuretic Peptides Enhance the Production of Adiponectin in Human Adipocytes and in Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*, 53(22): 2070-2077, 2009.
- 13) Utsunomiya H, Nakatani S, Okada T, Kanzaki H, Kyotani S, Nakanishi N, Kihara Y, Kitakaze M: A simple method to predict impaired right ventricular performance and disease severity in chronic pulmonary hypertension using strain rate imaging. *Int J Cardiol*, 2009.Sep 9. [Epub ahead of print].
- 14) Utsunomiya H, Nakatani S, Nishihira M, Kanzaki H, Kyotani S, Nakanishi N, Kihara Y, Kitakaze M: Value of Estimated Right Ventricular Filling Pressure in Predicting Cardiac Events in Chronic Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*, 22: 1368-1374, 2009.
- 15) Wada T, Ohara T, Nakatani S, Sumita Y, Kobayashi J, Kitakaze M: A Case of Coronary Artery Fistula Between a Coronary Artery and the Left Atrium Following Maze procedure. *J Am Soc Echocardiogr*, 22: 323.e3-323.e6, 2009.

【総説】

- 1) Asaskura M, Kitakaze M: Global Gene Expression Profiling in the Failing Myocardium. *Circ J*, 73(9): 1568-1576, 2009.

【著書】

なし

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 久岡白陽花、大原貴裕、中谷 敏、住田義之、神崎秀明、金 智隆、中内祥文、林 孝浩、宮崎俊一、橋村一彦、北風政史：3D エコーで観察し得た三心房心の一例．*心臓*, 41: 772-775, 2009.

【総説】

- 1) 朝倉正紀、北風政史：RAA 遮断薬．*総合臨床*, 58(4): 652-658, 2009.
- 2) 朝倉正紀、北風政史：ATP感受性 K<sup>+</sup>チャンネル開口薬．*循環器科*, 66(1): 18-23, 2009.
- 3) 朝倉正紀、北風政史：薬物療法：ニコランジルを中心に．*Medicina*, 46: 1269-1272, 2009.
- 4) 朝倉正紀、北風政史：心不全に関する概念・治療はどう変わったか．*Medical Practice*, 26(11): 1766-1773, 2009.
- 5) 朝倉正紀、北風政史：ヒト ANP の急性心筋梗塞に対する新たなエビデンス．*最新医学*, 65(3): 458-462, 2010.
- 6) 大原貴裕、中谷敏：感染性心内膜炎の診断 心エコー図の果たす役割と限界．*心エコー*, 10: 322-330, 2009.
- 7) 大原貴裕、中谷敏：Csrrrent Opinion 急性心筋炎の日本における現状疫学から治療まで呼吸と循環, 57: 857-861, 2009.

【著書】

- 1) 朝倉正紀、北風政史：心不全．薬学性のための新臨床医学：症候および疾患とその治療．市田公美、細山田真編，廣川書店：126-130，2009.
- 2) 朝倉正紀、北風政史：J-WIND. DATA UPDATE CARDIOVASCULAR 第4版．小川聡(監)、倉林正彦、小室一成、楽木宏美(編)，先端医学社：118-119，2009.
- 3) 朝倉正紀、北風政史：虚血性心疾患．ファーマナビゲーター  $\beta$  遮断薬編．小室一成、北風政史、室原豊明、山下武志編，メディカルレビュー社：50-59，2009.
- 4) 朝倉正紀、北風政史：拡張型心筋症．最新循環器診療マニュアル．友池仁暢総編，中山書店：189-192，2009.
- 5) 朝倉正紀：心不全とは．重症心不全の予防と治療．北風政史編，中外医学社：158-164，2009.
- 6) 朝倉正紀、北風政史：心筋保護のために必要な急性期薬物療法は？．EBM 循環器疾患の治療 2010-2011．小室一成、横井宏佳、山下武志、楽木宏実編，中外医学社：35-38，2009.
- 7) 朝倉正紀：ARVC．最新循環器診療マニュアル，友池仁暢総編，中山書店：244-248，2009.
- 8) 浅沼博司、北風政史：虚血性心疾患治療薬としての  $\beta$  遮断薬の作用機序． $\beta$  遮断薬のすべて 第3版．荻原俊男、築山久一郎、松崎益徳、島田和幸編，先端医学社：244-250，2009.
- 9) 浅沼博司、北風政史：循環器系の身体所見．重症心不全の予防と治療．北風政史編，中外医学社：62-71，2009.
- 10) 天木 誠：僧帽弁狭窄症の診断と治療．重症心不全の予防と治療，北風政史編，中外医学社：437-444，2009.
- 11) 大原貴裕：容量負荷を予防する：重症心不全の予防と治療，北風政史編，中外医学社：314-321，2009.
- 12) 大原貴裕：心膜炎．最新循環器診療マニュアル，友池仁暢総編 中山書店：244-248，2009.
- 13) 神崎秀明：CRT．重症心不全の予防と治療．北風政史編，中外医学

社： 269-272, 2009.

- 14) 神崎秀明：肥大型心筋症．最新循環器診療マニュアル，友池仁暢総編 中山書店：195-199, 2009.
- 15) 神崎秀明：慢性心不全における CRT、CRT-D．最新循環器診療マニュアル，友池仁暢総編，中山書店：416-420, 2009.
- 16) 北風政史：心不全．経静脈治療オーダーマニュアル．小川龍、島崎修次、飯野靖彦、五十嵐隆、福島亮治編，株式会社大塚製薬工場：176-182, 2009.
- 17) 北風政史：心臓力学とはなにか？．重症心不全の予防と治療．北風政史編，中外医学社：2-12, 2009.
- 18) 北風政史：ACEI, ARB．重症心不全の予防と治療．北風政史編，中外医学社：228-233, 2009.
- 19) 金 智隆、北風政史：糖尿病（糖代謝障害）を治す．重症心不全の予防と治療，北風政史編，中外医学社：369-276, 2009.
- 20) 橋村一彦：拡張型心筋症例の診断と治療．重症心不全の予防と治療，北風政史編，中外医学社：410-415, 2009.
- 21) 橋村一彦：急性心不全．最新循環器診療マニュアル，友池仁暢総編，中山書店：385-389, 2009.
- 22) 長谷川拓也：三尖弁逆流症の診断と治療．重症心不全の予防と治療，北風政史編，中外医学社：460-464, 2009.
- 23) 長谷川拓也：心タンポナーデ．最新循環器診療マニュアル，友池仁暢総編，中山書店：249-251, 2009.
- 24) 原田光一郎：ARVD/Cによる心不全の診療と治療．重症心不全の予防と治療，北風政史編，中外医学社：486-493, 2009.
- 25) 森 三佳：心アミロイドーシスの診断と治療．重症心不全の予防と治療，北風政史編，中外医学社：471-477, 2009.
- 26) 渡辺雅貴：サルコイドーシスによる心不全の診断と治療．重症心不全の予防と治療，北風政史編，中外医学社：478-485, 2009.

## 心臓血管内科部門

### (心臓血管内科D)

#### (研究活動の概要)

心臓血管内科Dグループは、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ています。具体的には、虚血性心疾患や虚血性心不全の診断法の開発と精度向上、心筋梗塞後左室リモデリングの予知・予防法の開発、心臓リハビリテーションプログラムの質の改良、慢性心不全の運動療法プログラムの開発、心肺運動負荷試験による慢性心不全の予後予測、心疾患の画像診断(心臓磁気共鳴イメージングMRI)に取り組んでいます。診療と研究の最終目標は、虚血性心疾患を中心とする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

#### (2009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とそれに対する対策に関して、学会・出版物において積極的な広報に努めた。
- 全国多施設調査により、わが国における心臓リハビリテーションの採算性は全体として悪くはないが、施設間のばらつきが大きいことを明らかにした。
- 全国調査結果から、平均的施設における心臓リハビリ1日参加患者数は急性心筋梗塞患者のみを対象とするときわめて少数となることを明らかにした。
- タコツボ心筋症の診断において、左室中部の収縮異常を呈する非典型例では急性心筋梗塞との鑑別診断が問題となる例があることを明らかにした。
- 透析患者において血中BNPが冠動脈重症度を反映す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。

#### (2009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, Shen C S, Kokubo Y, Okamura T, Morisaki T, Tomoike H, Yoshida T, Sakamoto H, Goto Y, Nonogi H, Iwai N: Identification of Genetic Markers Associated With High-Density Lipoprotein-Cholesterol by Genome-Wide Screening in a Japanese Population - The Suita Study -. *Circ J*, 73: 1119-1126, 2009.
- 2) Kawasaki T, Koga S, Koga N, Noguchi T, Tanaka H, Koga H, Serikawa T, Orita Y, Ikeda S, Mito T, Goto Y, Shintani Y, Tanaka A, Fukuyama T: Characterization of Hyperintense Plaque With noncontrast T1-Weighted Cardiac Magnetic Resonance Coronary Plaque Imaging: Comparison With Multislice Computed Tomography and Intravascular Ultrasound. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2: 720-728, 2009.
- 3) Nakao K, Noguchi T, Kim J, Fukushima K, Kiso K, Ohara T, Kanzaki H, Hashimura K, Yamada N, Ishida Y, Kitakaze M: Transient constrictive pericarditis diagnosed by cardiac magnetic resonance, (67) Ga scintigraphy, and positron emission tomography. *Int J Cardiol*, 137: 70-72, 2009.
- 4) Niizuma S, Iwanaga Y, Yahata T, Goto Y, Kita T, Miyazaki S, Nakahama H: Plasma B-type natriuretic peptide levels reflect the presence and severity of stable coronary artery disease in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 24: 597-603, 2009.
- 5) Nishihira M, Nakatani S, Kasahara Y, Otsuka Y, Goto Y: Inverted Takotsubo cardiomyopathy masking acute myocardial infarction. *J Echocardiogr*, 7: 34-36, 2009.
- 6) Tanaka A, Kawasaki T, Noguchi T, Koga S, Hiramatsu Y, Fukuyama T, Koga N: Hyperintense Plaque with Non-contrast T1-weighted Magnetic Resonance Coronary Plaque Imaging Leading to Acute Coronary Syndrome. *Circulation*. 120: 2400-2401, 2009.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 安達裕一, 小西治美, 福井教之, 野口輝夫, 川上利香, 中西道郎, 伊吹宗晃, 大原貴裕, 相原直彦, 高木洋, 後藤葉一: 改訂版 Specific Activity Scale の妥当性に関する検討. *心臓リハビリテーション(JJCR)*, 14: 115-118, 2009.
- 2) 上月正博, 齋藤宗靖, 岩坂壽二, 代田浩之, 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, 後藤葉一: わが国における心臓リハビリテーションの採算性: 多施設調査結果. *心臓リハビリテーション (JJCR)*, 14:

269-275, 2009.

- 3) 後藤葉一, 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, 代田浩之, 岩坂壽二, 齋藤宗靖: 急性心筋梗塞全国実態調査に基づく心臓リハビリテーション1セッションあたり参加患者数の検討: 施設基準および採算性を念頭に. 心臓リハビリテーション (JJCR), 14: 336-344, 2009.

#### 【総説】

- 1) 相原直彦, 後藤葉一: 運動中の心室性不整脈の意義. 心臓リハビリテーション (JJCR), 14: 69-71, 2009.
- 2) 後藤葉一: 拡張期心不全の病態 生理学的理解. 呼吸と循環, 57: 245-255, 2009.
- 3) 後藤葉一: 循環器疾患に関する大規模臨床試験 慢性心不全. Heart View, 13: 420-427, 2009.
- 4) 後藤葉一: 循環器負荷研究会最終回報告 安静時呼吸器病学と運動時循環器病学について. 心臓リハビリテーション (JJCR), 14: 281-283, 2009.
- 5) 後藤葉一: 慢性心不全の運動療法. 総合臨牀, 58: 665-672, 2009.
- 6) 後藤葉一: 心臓リハビリテーション: エビデンスと展望. J Cardiol Jpn Ed, 3: 195-215, 2009.
- 7) 後藤葉一: 慢性心不全の心臓リハビリテーションと運動療法: 最近の動向. 日本心不全学会 News Letter, 13: 5-9, 2009.
- 8) 後藤葉一, 野口輝夫, 川上利香, 中西道郎, 伊吹宗晃, 大塚頼陸, 野々木宏: 心臓リハビリテーションを組み込んだ急性心筋梗塞地域連携パスの試み: 全国実態調査結果を踏まえた将来展望. 心臓, 41: 1205-1215, 2009.
- 9) 後藤葉一: 包括的心臓リハビリテーションと二次予防対策. Heart View, 13: 1323-1333, 2009.
- 10) 宮本恵宏, 吉政康直, 後藤葉一: II型糖尿病患者の運動療法の効果. 心臓リハビリテーション (JJCR), 14: 328-330, 2009.

#### 【著書】

- 1) 伊吹宗晃, 小西治美, 後藤葉一: 国立循環器病センター 心臓リハビリテーショ

- ンチーム. ナースのための心臓リハビリテーション完全ガイド, 吉田俊子, 池亀俊美編著, メディカ出版: 202-212, 2009.
- 2) 後藤葉一: 心臓リハビリテーションと $\beta$ 遮断薬.  $\beta$ 遮断薬のすべて(第3版), 荻原俊男, 築山久一郎, 松崎益徳, 島田和幸編著, 先端医学社: 341-346, 2009.
  - 3) 後藤葉一: 心筋梗塞後のリハビリテーション, 運動療法. 今日の治療指針. 山口徹, 北原光夫, 福井次矢編著, 医学書院: 328-330, 2009.
  - 4) 後藤葉一: 心臓リハビリテーション総論. 狭心症・心筋梗塞のリハビリテーション(改訂第4版), 木全心一, 齋藤宗靖, 後藤葉一編著, 南江堂: 3-43, 2009.
  - 5) 後藤葉一: 心不全の運動療法. 最新循環器診療マニュアル. 友池仁暢総編集, 中山書店: 435-438, 2009.
  - 6) 後藤葉一: 心臓リハビリテーション. 最新循環器診療マニュアル. 友池仁暢総編集, 中山書店: 784-789, 2009.
  - 7) 後藤葉一: 包括的心臓リハビリテーションはプラークの安定化に有効か? EBM 循環器疾患の治療, 小室一成, 横井宏佳, 山下武志, 楽木宏実編集, 中外医学社: 65-71, 2009.
  - 8) 齋藤宗靖, 後藤葉一: 心不全に対する心臓リハビリテーションと運動療法. 狭心症・心筋梗塞のリハビリテーション(改訂第4版), 木全心一, 齋藤宗靖, 後藤葉一編著, 南江堂: 253-268, 2009.
  - 9) 永田加代子, 後藤葉一: 慢性心不全リハビリテーションのプログラム. ナースのための心臓リハビリテーション完全ガイド, 吉田俊子, 池亀俊美編著, メディカ出版: 102-114, 2009.
  - 10) 中西道郎, 後藤葉一: 運動負荷検査. 重症心不全の予防と治療, 北風政史編著, 中外医学社: 118-124, 2009.
  - 11) 野口輝夫: 冠動脈疾患 MRI の活用. 最新循環器診療マニュアル, 友池仁暢編著, 中山書店: 122-127, 2009.

# 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

### (2009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を解析し、わが国の心臓リハビリテーションの採算性を明らかにした。
- 心臓リハビリテーション全国実態調査結果から、わが国における平均的循環器診療施設における心臓リハビリテーション参加患者数を予測し、採算性および普及方策を報告した。
- 心疾患患者の運動耐容能実測値を問診から予測する SAS 評価表の精度検定をおこない、より精度の高い改訂版を考案した。

### (2009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) 安達裕一, 小西治美, 福井教之, 野口輝夫, 川上利香, 中西道郎, 伊吹宗晃, 大原貴裕, 相原直彦, 高木洋, 後藤葉一: 改訂版 Specific Activity Scale の妥当性に関する検討. 心臓リハビリテーション(JJCR), 14: 115-118, 2009.
- 2) 上月正博, 齋藤宗靖, 岩坂壽二, 代田浩之, 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, 後藤葉一: わが国における心臓リハビリテーションの採算性: 多施設調査結果. 心臓リハビリテーション (JJCR), 14: 269-275, 2009.
- 3) 後藤葉一, 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, 代田浩之, 岩坂壽二, 齋藤宗靖: 急性心筋梗塞全国実態調査に基づく心臓リハビリテーション 1 セッションあたり参加患者数の検討: 施設基準および採算性を念頭に. 心臓リハビリテーション (JJCR), 14: 336-344, 2009.

### 【総説】

- 1) 相原直彦, 後藤葉一: 運動中の心室性不整脈の意義. 心臓リハビリテーション (JJCR), 14: 69-71, 2009.
- 2) 後藤葉一: 循環器負荷研究会最終報告 安静時呼吸器病学と運動時循環器病学について. 心臓リハビリテーション (JJCR), 14: 281-283, 2009.
- 3) 後藤葉一: 慢性心不全の運動療法. 総合臨牀, 58: 665-672, 2009.
- 4) 後藤葉一: 心臓リハビリテーション: エビデンスと展望. J Cardiol Jpn Ed, 3: 195-215, 2009.
- 5) 後藤葉一: 慢性心不全の心臓リハビリテーションと運動療法: 最近の動向. 日本心不全学会 News Letter, 13: 5-9, 2009.
- 6) 後藤葉一, 野口輝夫, 川上利香, 中西道郎, 伊吹宗晃, 大塚頼陸, 野々木宏: 心臓リハビリテーションを組み込んだ急性心筋梗塞地域連携パスの試み: 全国実態調査結果を踏まえた将来展望. 心臓, 14: 1205-1215, 2009.

- 7) 後藤葉一：包括的心臓リハビリテーションと二次予防対策. Heart View, 13: 143-153, 2009.
- 8) 宮本恵宏, 吉政康直, 後藤葉一：Ⅱ型糖尿病患者の運動療法の効果. 心臓リハビリテーション(JJCR), 14: 328-330, 2009.

#### 【著書】

- 1) 安達裕一：急性心筋梗塞症の回復期運動療法. 理学療法士臨床判断フローチャート, 奈良勲, 松尾善美, 文光堂: 240-254, 2009.
- 2) 伊吹宗晃, 小西治美, 後藤葉一：国立循環器病センター 心臓リハビリテーションチーム. ナースのための心臓リハビリテーション完全ガイド, 吉田俊子, 池亀俊美編著, メディカ出版: 202-212, 2009.
- 3) 後藤葉一：心臓リハビリテーションと $\beta$ 遮断薬.  $\beta$ 遮断薬のすべて(第3版), 萩原俊男, 築山久一郎, 松崎益徳, 島田和幸編著, 先端医学社: 341-346, 2009.
- 4) 後藤葉一：心筋梗塞後のリハビリテーション, 運動療法. 今日の治療指針, 山口徹, 北原光夫, 福井次矢編著, 医学書院: 328-330, 2009.
- 5) 後藤葉一：心臓リハビリテーション総論. 狭心症・心筋梗塞のリハビリテーション(改訂第4版), 木全心一, 齋藤宗靖, 後藤葉一編著, 南江堂: 3-43, 2009.
- 6) 後藤葉一：心不全の運動療法. 最新循環器診療マニュアル, 友池仁暢総編集, 中山書店: 435-438, 2009.
- 7) 後藤葉一：心臓リハビリテーション. 最新循環器診療マニュアル, 友池仁暢総編集, 中山書店: 784-789, 2009.
- 8) 後藤葉一：包括的心臓リハビリテーションはプラークの安定化に有効か?. EBM 循環器疾患の治療, 小室一成, 横井宏佳, 山下武志, 楽木宏実編集, 中外医学社: 65-71, 2009.
- 9) 齋藤宗靖, 後藤葉一：心不全に対する心臓リハビリテーションと運動療法. 狭心症・心筋梗塞のリハビリテーション(改訂第4版), 木全心全意, 齋藤宗靖, 後藤葉一編著, 南江堂: 253-268, 2009.
- 10) 永田加代子, 後藤葉一：慢性心不全リハビリテーションのプログラム. ナースのための心臓リハビリテーション完全ガイド, 吉田俊子, 池亀俊美編著, メデ

イカ出版：102-114，2009.

- 11) 中西道郎，後藤葉一：運動負荷検査. 重症心不全の予防と治療，北風政史編著，中外医学社：118-124，2009.

## 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モバイルテレメディシン活用
- 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シロリムスステントの効果検証
- 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

### (2009年の主な研究成果)

- 急性心筋梗塞症や脳卒中への救急医療に対する超急性期治療の確立として、治療までの時間が短縮されると転帰が改善することを実証した。そのため、救急車と病院をインターネットでリアルタイム接続するモバイルテレメディシンシステムを導入し、治療までの時間短縮を検証した。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経年的な救命率の改善とその要因をCirculation誌に報告し、市民によるCPRと電氣的除細動までの時間の短縮が重要な因子であることを示した。胸骨圧迫心臓マッサージのみでも生存率向上に寄与することを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。
- 薬物溶出性(シロリムス)ステントの有用性の検討を行い、高齢女性、再狭窄例、糖尿病例における有用性や長期的な有用性を報告した。
- 大動脈解離における大動脈瘤の存在やMarfan症候群における特徴を報告した。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Abe M, Kimura T, Morimoto T, Furukawa Y, Kita T: Incidence of and risk factors for contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization in Japanese patients. *Circ J*, 73: 1518-1522, 2009.
- 2) Akutsu K, Morisaki H, Takeshita S, Ogino H, Higashi M, Okajima T, Yoshimuta T, Tsutsumi Y, Nonogi H, Morisaki T: Characteristics in Phenotypic Manifestations of Genetically Proved Marfan Syndrome in a Japanese Population. *Am J Cardiol*, 103:1146-1148, 2009
- 3) Arakawa K, Yasuda S, Hao H, Kataoka Y, Morii I, Kasahara Y, Kawamura A, Ishibashi-Ueda H, Miyazaki S: Significant association between neutrophil aggregation in aspirated thrombus and myocardial damage in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Circ J*, 73: 139-144, 2009.
- 4) Furukawa Y, Ehara N, Taniguchi R, Haruna Y, Ozasa N, Saito N, Doi T, Hoshino K, Tamura T, Shizuta S, Abe M, Toma M, Morimoto T, Teramukai S, Fukushima M, Kita T, Kimura T: Coronary risk factor profile and prognostic factors for young Japanese patients undergoing coronary revascularization. *Circ J*, 73: 1459-1465, 2009.
- 5) Hiura Y, Shen C S, Kokubo Y, Okamura T, Morisaki T, Tomoike H, Yoshida T, Sakamoto H, Goto Y, Nonogi H, Iwai N: Identification of genetic markers associated with high-density lipoprotein-cholesterol by genome-wide screening in a Japanese population: The Suita Study-. *Circ J*, 73: 1119-1126. 2009
- 6) Iwami T, Nichol G, Hiraide A, Hayashi Y, Nishiuchi T, Kajino K, Morita H, Yukioka H, Ikeuchi H, Sugimoto H, Nonogi H, Kawamura T: Continuous improvements in “chain of survival” increased survival after out-of-hospital cardiac arrests: a large-scale population-based study. *Circulation*, 119:728-734, 2009.
- 7) Kataoka Y, Yasuda S, Morii I, Kawamura A, Miyazaki S: Improved long-term prognosis of elderly women in the era of sirolimus-eluting stents. *Circ J*, 73: 1219-1227, 2009.
- 8) Kataoka Y, Tsutsumi T, Ishibashi K, Higashi M, Morii I, Kawamura A, Ishibashi-Ueda H, Minatoya K, Ogino H, Otsuka Y: Oppression of left main trunk due to pseudoaneurysm with graft detachment in patients with Behcet disease previously treated by the Bentall procedure. *Circulation*, 119: 2858-2859, 2009.
- 9) Mori S, Yasuda S, Kataoka Y, Morii I, Kawamura A, Miyazaki S: Significant association of coronary artery calcification in stent delivery route with restenosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circ J*, 73: 1856-1863, 2009.
- 10) Naganuma M, Toyoda K, Nonogi H, Yokota C, Koga M, Yokoyama H, Okayama A, Naritomi H, Minematsu K: Early hospital arrival improves outcome at discharge in ischemic but not hemorrhagic stroke: a prospective multicenter study. *Cerebrovasc Dis*, 28:33-38,

2009.

- 11) Nishiyama C, Iwami T, Kawamura T, Ando M, Kajino K, Yonemoto N, Fukuda R, Yuasa H, Yokoyama H, Nonogi H: Effectiveness of simplified chest compression-only CPR training program with or without preparatory self-learning video: a randomized controlled trial. *Resuscitation*, 80: 1164-1168, 2009
- 12) Otsuka Y, Yokoyama H, Nonogi H: Novel mobile telemedicine system for real-time transmission of out-of-hospital ECG data for ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc*, 74: 867-872, 2009.
- 13) Sakamoto S, Akutsu K, Kawase K, Takada T, Seyama H, Takahashi J, Miyamoto S, Nonogi H, Takeshita S: Simultaneous presentations of deep vein thrombosis and cerebral sinus thrombosis in a case of primary antiphospholipid syndrome. *Angiology*, 59: 765-768, 2009
- 14) Takahashi T, Harada M, Yokoyama H, Nonogi H: Usefulness of Mobile Telemedicine System in Real-Time Transmission of Out-of-Hospital 12-Lead ECGs and Live-Images of Patients on Moving Ambulances. *Japanese Journal of Telemedicine and Telecare*, 5: 151-154, 2009
- 15) Takahashi T, Harada M, Yokoyama H, Nonogi H: Usefulness of Varying ST changes in transmitted 12-lead electrocardiogram from a moving ambulance with the Mobile Telemedicine System in a patient with acute myocardial infarction. *Japanese Journal of Telemedicine and Telecare*, 5: 184-185, 2009
- 16) Tamori Y, Akutsu K, Kasai S, Sakamoto S, Okajima T, Yoshimuta T, Yokoyama N, Ogino H, Higashi M, Nonogi H, Takeshita S: Coexistent true aortic aneurysm as a cause of acute aortic dissection. *Circ J*, 73: 822-825, 2009

#### 研究業績（和文）

##### 【原著】

- 1) 大林俊彦、矢作直樹、石井圭亮、横田勝彦、野々木宏、安田浩：モバイルテレメディスンの課題～移動体からの携帯電話回線速度の地域格差～ 日本遠隔医療学会雑誌 5 : 145-146, 2009
- 2) 高田幸千子、内藤博昭、野々木宏：大腿動脈穿刺シミュレーションモデルの開発と試作人体ファントムの心臓カテーテル検査トレーニングへの応用. 医療の質・安全学会誌 4 : 67-74, 2009
- 3) 横山広行、高田幸千子、野々木宏：循環器診療におけるリスクマネジメントとしての院内心停止への対策. 循環器専門医 17 : 290-294, 2009

## 【総説】

- 1) 大塚頼隆：NSTEMI、不安定狭心症への治療戦略. Heart View, 13: 1283-1292, 2009.
- 2) 後藤葉一、野口輝夫、川上利香、中西道郎、伊吹宗晃、大塚頼隆、野々木宏：心臓リハビリテーションを組み込んだ急性心筋梗塞地域連携パスの試み：全国実態調査結果を踏まえた将来展望. 心臓 41 : 1205-1215, 2009
- 3) 野々木 宏：心肺蘇生法の歴史と進歩 その1-古代から中世における蘇生法-BIO Clinica 24: 751-754, 2009
- 4) 野々木宏：急性冠症候群の定義・診断基準・治療. 日本医事新報 No. 4426 : 110-111, 2009
- 5) 野々木宏：院内急変時対応システムの確立は必須の医療安全対策. 医療安全, No. 19: 10-13, 2009
- 6) 野々木宏：市民による AED を含んだ BLS 実施の重要性. 心臓, 41 : 12-16, 2009
- 7) 野々木宏：急性冠症候群のプレホスピタルケア. 日本内科学会雑誌, 98 :30-335, 2009
- 8) 野々木 宏：急性冠症候群の考え方と治療方法についてお教えてください 循環制御 30 : 62-63, 2009
- 9) 野々木 宏：心臓突然死—発生場所・原因と頻度. 心臓 41 : 856-858, 2009
- 10) 野々木 宏：心肺蘇生法の歴史と進歩 その3-救急システムの確立. BIO Clinica 24 : 1027-1030, 2009
- 11) 野々木 宏：心肺蘇生法の歴史と最近の進歩. その2-18 世紀以降の近代的蘇生法. BIO Clinica24(10): 82-85, 2009
- 12) 野々木 宏：心肺蘇生法の歴史と最近の進歩. その5-CPR と国際ガイドライン. BIO Clinica 24 : 938-941, 2009
- 13) 横山広行、野々木宏：院内心停止登録の意義. 登録方法と米国 NRCPR との比較検討 医療安全, No. 19 : 26-28, 2009
- 14) 横山広行、大塚頼隆、野々木 宏：急性心筋梗塞と脳卒中に対する急性期診療体制の構築に関する研究～循環器救急医療体制におけるモバイル・テレメディシンの現状～ 日本遠隔医療学会雑誌 5 : 143-144. 2009

## 【著書】

- 1) 阿部充, 木村剛：透析患者と動脈硬化 長期透析患者の冠動脈造影所見とインターベンション治療. 心腎連関を識る, 165-171: 2009.
- 2) 安部充、野々木宏：急性冠症候群「緊急に侵襲的治療が必要な患者の見分け方は、何を指標にすればよいのか?」. EBM 循環器疾患の治療 2010-2011. 中外医学社：

7-12, 2009

- 3) 野々木 宏：プレホスピタル治療の意義. 循環器臨床サピア（最新アプローチ 急性冠症候群） 中山書店：136-143, 2009
- 4) 野々木 宏：救急救命（院外心停止）. 最新循環器診療マニュアル 中山書店：70-75, 2009

## 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。

#### (2009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、日本人における低体温療法のデータ・ベースを構築し、その効果と特徴を示した。
- 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. Naganuma M, Toyoda K, Nonogi H, Yokota C, Koga M, Yokoyama H, Okayama A, Naritomi H, Minematsu K. Early hospital arrival improves outcome at discharge in ischemic but not hemorrhagic stroke: a prospective multicenter Study. *Cerebrovasc dis.* 28 : 33-38, 2009.
2. Nishiyama C, Iwami T, Kawamura T, Ando M, Kajino K, Yonemoto N, Fukuda R, Yuasa H, Yokoyama H, Nonogi H. Effectiveness of simplified chest compression-only CPR training program with or without preparatory self-learning video: a randomized controlled trial. *Resuscitation.* 80 : 1164-1168, 2009.
3. Otsuka Y, Yokoyama H Nonogi H. Novel Mobile Telemedicine System for Real-time Transmission of Out-of-hospital ECG Data for ST-elevation Myocardial Infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 74 : 867-872, 2009.
4. Takahashi T, Harada M, Yokoyama H, Nonogi H. Usefulness of Mobile Telemedicine System in Real-Time Transmission of Out-of -Hospital 12-Lead ECGs and Live-Images of Patients on Moving Ambulances. *Jpn J Telemedicine & Telecare* 5:151-154, 2009.
5. Takahashi T, Harada M, Yokoyama H, Nonogi H. Usefulness of Varying ST changes in Transmitted 12-Lead Electrocardiogram from a Moving Ambulance with the Mobile Telemedicine System in a Patient with Acute Myocardial Infarction. *Jpn J Telemedicine & Telecare* 5:184-185, 2009.
6. Yasuda S, Sawano H, Hazui H, Ukai I, Yokoyama H, Ohashi J, Sase K, Kada A, Nonogi H. High Rates of Survival to Hospital Admission in Patients with Out-of-Hospital Cardiac Arrest Treated with Nifekalant Hydrochloride: Report from J-PULSE Multicenter Registry *Cir J CJ-09-0759*

## 研究業績（和文）

### 【原著】

1. 安田聡、澤野宏隆、筈井寛、鶴飼勲、横山広行、嘉田晃子、大橋潤子、佐瀬一洋、野々木宏：電気的除細動抵抗性院外心停止例に対する III 群静注薬ニフェカランツの効果・安全性に関する多施設共同レジストリ研究（J-PULSE II）. *心電図*, 29: 44-49, 2009
2. 横山広行 高田幸千子 野々木宏 循環器診療におけるリスクマネージメントとしての院内心停止への対策循環器専門医、17:290-294, 2009.

3. 横山広行、大塚頼隆、野々木 宏. 循環器救急医療体制におけるモバイル・テレメディシンの現状 日本遠隔医療学会雑誌 5: 143-144, 2009.

#### 【総説】

1. 横山広行 ; ルリッシュ (Leriche) 症候群. Vascular Lab. 6:98-101, 2009.
2. 横山広行、野々木 宏. 登録方法と米国 NRCPR との比較検討. 医療安全. 6 : 26-29. 2009
3. 横山広行. わが国における急性心筋梗塞症の発症登録の現状 Heart View. 13 : 1250-1255, 2009.
4. 横山広行、野々木 宏. 『循環器病の診断と治療に関するガイドライン』-循環器医のための心肺蘇生・心血管救急に関するガイドライン- ; 電解質異常、救急心疾患治療における中毒学、偶発的低体温. (社)日本循環器学会, P1422-P1432, 2009

#### 【著書】

1. 横山広行. 「循環器疾患の診療マニュアル」循環器診療におけるトリアージ 中山書店 2009
2. 横山広行. 「循環器疾患の診療マニュアル」急性心不全における非侵襲的陽圧呼吸 中山書店 2009
3. 横山広行. 「研修医・若手医師のための CCU マニュアル ; 急性冠症候群「心臓突然死と防止」 2009

## 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。しかし 2009 年 4 月にはスタッフの相次ぐ退職の結果医長 1 名のみとなり、最低限の病棟業務を維持するのみで、臨床研究を行える状況では無くなった。その後 7 月には医長 1 名の補充が得られたが、やはり研究活動は低調にならざるを得なかった。各種治験薬の臨床試験及び、これまでの臨床実績を踏まえて肺循環関連の総説を発表することは可能であった。

#### 2009 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、「呼吸不全調査研究班」
- 厚生労働科学研究費補助金  
ヒトiPS細胞由来血管内皮細胞の分化誘導技術を用いた高度肺血管性肺高血圧症の病態生理解析と創薬に関する先端研究
- 【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) トラクリア錠62.5mg特定使用成績調査
  - 3) ドルナー錠20 $\mu$ g使用成績調査(原発性肺高血圧症)
  - 4) 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
  - 5) 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
  - 6) Ambrisentan;GSK1325760Aの肺動脈性高血圧症(PAH)に対する臨床評価
  - 7) 肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたシルデナフィルの臨床試験
  - 8) レバチオ錠 20mg 特定使用成績調査

## 研究業績（欧文）

### 【原著】

- 1) Amaki M, Nakatani S, Kanzaki H, Kyotani S, Nakanishi N, Shigemasa C, Hisatome I, Kitakaze M: Usefulness of three-dimensional echocardiography in assessing right ventricular function in patients with primary pulmonary hypertension. *Hypertens Res*, 32:419-422, 2009.
- 2) Kominami S, Tanabe N, Ota M, Naruse TK, Katsuyama Y, Nakanishi N, Tomoike H, Sakuma M, Shirato K, Takahashi M, Shibata H, Yasunami M, Chen Z, Kasahara Y, Tatsumi K, Kuriyama T, Kimura A: HLA-DPB1 and NFKBIL1 may confer the susceptibility to chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the absence of deep vein thrombosis. *J Hum Genet*, 54:108-114, 2009
- 3) Kouzu H, Nakatani S, Kyotani S, Kanzaki H, Nakanishi N, Kitakaze M: Noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance by Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*, 103:872-876, 2009.
- 4) Kunieda T, Nakanishi N, Matsubara H, Ohe T, Okano Y, Kondo H, Nishimura M, Shirato K, Tanabe N, Homma S, Yoshida S, Inokuma S, Kodama M, Koike T, Hishida H: Effects of Long-Acting Beraprost Sodium (TRK-100STP) in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Int Heart J*, 50:513-529, 2009.
- 5) Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 54: S43-S54, 2009.
- 6) Utsunomiya H, Nakatani S, Nishihira M, Kanzaki H, Kyotani S, Nakanishi N, Kihara Y, Kitakaze M: Value of estimated right ventricular filling pressure in predicting cardiac events in chronic pulmonary arterial hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*, 22:1368-1374, 2009.

## 研究業績（和文）

### 【総説】

- 1) 伊勢孝之, 京谷晋吾, 荻野 均, 中西宣文 藤村光則: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の術後5年後に再発を認めた1例. *Therapeutic Research*, 30: 581-585, 2009.
- 2) 岡島年也, 中西宣文: 肺塞栓症も含めて. *Heart View*, 13: 916-921, 2009.
- 3) 佐久間聖仁: 肺動脈性肺高血圧症の治療概論. *血栓と循環*, 17: 291-295, 2009.
- 4) 佐久間聖仁: 肺高血圧症—overview (定義と分類、ガイドラインの変遷). *呼吸器学*, 16: 165-171, 2009.
- 5) 中西宣文: 家族性肺動脈性肺高血圧症. 日本臨床 別冊 新領域別症候群シリーズ. 呼吸器症候群 (第2版) II, 278-282, 2009.
- 6) 中西宣文: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の病態と治療. *呼吸*, 28: 190-202, 2009.
- 7) 中西宣文: 慢性肺血栓塞栓症の診断. *medicina*, 46: 808-811, 2009.
- 8) 中西宣文: 肺高血圧症の疫学、病態生理、治療. *臨床画像*, 25: 1085-1094, 2009.
- 9) 中西宣文: 第4回肺高血圧症ワールドシンポジウム報告について. *血栓と循環*, 17: 251-255, 2009.

- 10) 中西宣文: 定義と分類の変遷-ダナポイントからのメッセージ. 総合臨床, 58: 2224 -2229, 2009.
- 11) 中西宣文: 特発性肺動脈性肺高血圧症、家族性(遺伝性)肺動脈性肺高血圧症. 呼吸器科, 16: 184 -191, 2009.
- 12) 中西宣文: 肺高血圧症の新しい分類・疫学と予後. 日本胸部臨床, 68: 1103 -1114, 2009.
- 13) 中西宣文: 肺循環・肺血栓塞栓症. 友池仁暢総編集, 最新循環器診療マニュアル: 中山書店: 373-376, 2009.

# 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。心不全に対する外科治療については臓器移植部と連携して治療研究を行っている。研究としては、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、麻酔科、当センター研究所の各部門などと連携した実験的研究も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) 冠動脈バイパス術関連
  - 慢性透析患者における心拍動下冠動脈バイパス術(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
  - 橈骨動脈の成績
- 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) 術後早期の脳合併症の予防
- 5) 心房細動を合併した弁膜症に対する maze 手術成績
  - 凍結治療による maze 手術の遠隔成績
  - Maze 手術の成績向上に関する研究
- 6) 弁形成術および弁置換術後の遠隔成績の検討
- 7) 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
- 8) 弁膜症再手術の手術成績
- 9) 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
- 10) 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
- 11) ロボット医療支援システムを使用した心臓外科手術
- 12) 心筋芽細胞移植による虚血性心疾患の治療

### (2009 年の主な研究成果)

- 冠状動脈バイパス術における橈骨動脈の役割を検討した。
- 透析患者における OPCAB の有用性を検討した。
- 僧帽弁手術を行った患者において凍結治療によるメイズ手術の成績を検討した。
- OPCAB におけるコンポジットグラフトの血流競合を起こす因子とその予後を検討した。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Oyamada S, Kobayashi J, Tagusari O, Nakajima H, Nakamura S, Yagihara T, Kitamura S: Is diabetic nephropathy a predicted risk factor?--Kaplan-Meier and multivariate analysis of confounding risk factors in off-pump coronary artery bypass grafting for chronic dialysis patients. *Circ J.* 73: 2056-2060. 2009.
- 2) Kitamura S, Tsuda E, Kobayashi J, Nakajima H, Yoshikawa Y, Yagihara T, Kada A: Twenty-five-year outcome of pediatric coronary artery bypass surgery for Kawasaki disease. *Circulation.* 120: 60-68.2009.
- 3) shi J: Radial artery as a graft for coronary artery bypass grafting. *Circ J.* 73: 1178-1183. 2009.
- 4) Funatsu T, Kobayashi J, Nakajima H, Iba Y, Shimahara Y, Yagihara T: Long-term results and reliability of cryothermic ablation based maze procedure for atrial fibrillation concomitant with mitral valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 36: 267-271; 2009.
- 5) Kitamura S, Nakatani T, Kato T, Yanase M, Kobayashi J, Nakajima H, Funatsu T, Toda K, Kada A, Ogino H, Yagihara T: Hemodynamic and echocardiographic evaluation of orthotopic heart transplantation with the modified bicaval anastomosis technique. *Circ J.* 73: 1235-1239. 2009.
- 6) Nakamura Y, Yagihara T, Kagisaki K, Hagino I, Kobayashi J: Pulmonary arteriovenous malformations after a Fontan operation in the left isomerism and absent inferior vena cava. *Eur J Cardiothorac Surg.* 36: 69-76; 2009.
- 7) Shiraishi S, Yagihara T, Kagisaki K, Hagino I, Ohuchi H, Kobayashi J, Kitamura S: Impact of age at Fontan completion on postoperative hemodynamics and long-term aerobic exercise capacity in patients with dominant left ventricle. *Ann Thorac Surg.* 87 555-560; 2009.

- 8) Toda K, Taniguchi K, Masai T, Takahashi T, Kuki S, Sawa Y, Osaka Cardiac Surgery Research (OSCAR) Group: Arch aneurysm repair with long elephant trunk: a 10-year experience in 111 patients. *Ann Thorac Surg.* 88(1): 16-22, 2009..
- 9) Kainuma S, Yokota T, Toda K, Taniguchi K: Modified maze procedure combined with mitral valve surgery via septal-superior approach. *Eur J Cardiothorac Surg.* 36: 198-199. 2009.
- 10) Kitamura S, Nakatani T, Kato T, Yanase M, Kobayashi J, Nakajima H, Funatsu T, Toda K, Kada A, Ogino H, Yagihara T.: Hemodynamic and echocardiographic evaluation of orthotopic heart transplantation with the modified bicaval anastomosis technique. *Circ J.* 73: 1235-1239. 2009.
- 11) Hata H, Toda K, Shudo Y, Kainuma S, Yoshida K, Yamamoto K, Taniguchi K: Repair for acute type A aortic dissection with a long elephant trunk technique. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 137:777-778. 2009.
- 12) Hata H, Toda K, Kainuma S, Taniguchi K.: Distal graft anastomosis using a tapered elephant trunk in an inflammatory aneurysm. *Ann Vasc Surg.* 23: 257.e3-257.e5. 2009.
- 13) Ishii T, Fujita T, Matsushita T, Yanaba K, Hasegawa M, Nakashima H, Ogawa F, Shimizu K, Takehara K, Tedder TF, Sato S, Fujimoto M. Establishment of experimental eosinophilic vasculitis by IgE-mediated cutaneous reverse passive arthus reaction. *Am J Pathol.* 174: 2225-2233. . 2009.
- 14) Saito S, Matsumiya G, Sakaguchi T, Fujita T, Kuratani T, Ichikawa H, Sawa Y. Long-term medical control of inflow cuff infection in a patient with a left ventricular assist system.: *J Artif Organs.* 12: 58-60. 2009.

- 17) Saito S, Matsumiya G, Sakaguchi T, Fujita T, Kuratani T, Ichikawa H, Sawa Y.: Fifteen-year experience with Toyobo paracorporeal left ventricular assist system. J Artif Organs. 12: 27-34. 2009.

研究業績 (和文)

[原著]

- 1) 小林順二郎、戸田宏一: 人工弁患者の抗凝固療法をいかに巧みに行うか、Heart View、90: 786-789、2009.
- 2) 小林順二郎: 虚血性僧帽弁閉鎖不全症、最新循環器診療マニュアル、友池仁暢総編集、中山書店: 129-132、2009.
- 3) 中嶋博之: 冠動脈バイパス術 (C A B G) の適応、最新循環器診療マニュアル、友池仁暢総編集、中山書店: 138-142、2009.
- 4) 藤田知之、小林順二郎: 三尖弁膜症。最新循環器診療マニュアル、友池仁暢総編集、中山書店: 172-176、2009

## 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。

#### (2009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  
遺伝性結合織疾患に対する AVS の遠隔成績
  - B) Bentall 手術に関する検討  
生体弁を用いた Bentall 手術 (Bio-Bentall 手術) の成績
- 2) 弓部大動脈置換術関連
  - A) 広範弓部大動脈病変に対する二期的手術の有用性と安全性
- 3) 胸部下行、胸腹部大動脈置換における脊髄障害の防止対策
  - A) Adamkiewicz 動脈の同定の有用性 (JASPAR)
  - B) 広範囲瘤に対する超低体温の有用性
- 4) ステントグラフト治療に関する検討
  - A) IFU 外の治療経験
  - B) 頸部バイパスを併用したハイブリッド弓部再建
  - C) 腹部分枝再建を併用したハイブリッド胸腹部大動脈治療
- 5) 肺血栓塞栓症に対する外科治療
  - A) 慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症に外科治療成績：遠隔成績
- 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)
- 7) 急性大動脈解離の手術成績の検討と全国規模登録 (JRAD)

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Akutsu K, Morisaki H, Takeshita S, Ogino H, Higashi M, Okajima T, Yoshimuta T, Tsutsumi Y, Nonogi H, Morisaki T: Characteristics in Phenotypic Manifestations of Genetically Proved Marfan Syndrome in a Japanese Population. *Am J Cardiol.* 103(8): 1146-1148, 2009.
- 2) Kataoka Y, Tsutsumi T, Ishibashi K, Higashi M, Morii I, Kawamura A, Ishibashi-Ueda H, Minatoya K, Ogino H, Otsuka Y: Oppression of Left Main Trunk Due to Pseudoaneurysm With Graft Detachment in Patients With Behcet Disease Previously Treated by Bentall Procedure. *Circulation.* 119(21) : 2858-2859 2009.
- 3) Kitamura S, Nakatani T, Kato T, Yanase M, Kobayashi J, Nakajima H, Funatsu T, Toda K, Kada A, Ogino H, Yagihara T : Hemodynamic and Echocardiographic Evaluation of Orthotopic Heart Transplantation With the Modified Bicaval Anastomosis Technique. *Circ J.* 73(7): 1235-1239, 2009.
- 4) Morisaki H, Akutsu K, Ogino H, Kondo N, Yamanaka I, Tsutsumi Y, Yoshimuta T, Okajima T, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Tanaka H, Ishibashi-Ueda H, Morisaki T: Mutation of ACTA2 gene as an important cause of familial and nonfamilial nonsyndromic thoracic aortic aneurysm and/or dissection (TAAD). *Hum Mutat.* 30(10): 1406-1411, 2009.
- 5) Ohnishi S, Okabe K, Obata H, Otani K, Ishikane S, Ogino H, Kitamura S, Nagaya N : Involvement of tazarotene-induced gene 1 in proliferation and differentiation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Cell Prolif.* 42(3): 309-316, 2009.
- 6) Tamori Y, Akutsu K, Kasai S, Sakamoto S, Okajima T, Yoshimuta T, Yokoyama N, Ogino H, Higashi M, Nonogi H, Takeshita S: Coexistent true Aortic Aneurysm as a Cause of Acute Aortic Dissection. *Circ J.* 73: 822-825, 2009.
- 7) Tochii M, Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Kitamura S : Is prompt Surgical Treatment of an Abdominal Aortic Aneurysm Justified for Someone in Their Eighties? *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 15: 23-30,2009.

## 研究業績（和文）

### 【原著】

1. 田中裕史、荻野 均、松田 均、湊谷謙司、佐々木啓明：結合織異常と伴った大動脈弁輪拡張症に対する自己弁温存基部置換術の遠隔成績. 胸部外科, 62(11): 978-981, 2009.

### 【著書】

1. 荻野 均. 心臓血管外科テクニク II 大血管疾患編 「弓部大動脈人工血管置換術」 四津良平 総監修 上田裕一 監修 MC メディカ出版 2009 p124-133.
2. 荻野 均. 図説成人心臓外科 手術を究める I 大動脈外科/特殊疾患の外科 標準手術としての左開胸アプローチ (p49-54) 私の肋間動脈再建法 (p63-69) 大動脈解離の手術 (p70-77) 川副浩平 編集 MEDICAL VIEW 2009.
3. 松田 均、福田哲也、荻野 均：治療トピックス：ステントグラフト治療 (EVAR・TEVAR)、最新循環器診療マニュアル、中山書店、480-486、2009.

## 脳血管部門

### (脳血管内科・脳血管リハビリテーション)

#### (研究活動の概要)

脳血管内科は、脳血管障害を全身血管病として捉え、神経病学・循環器病学・救急医学・血栓止血学・リハビリテーション医学などの多角的な視点から研究活動を進めている。豊富な入院患者の綿密なデータベースに基づいて、脳血管障害の症候学・病態生理・診断・内科治療などを解明する多くの研究を、連綿と発表し続けてきた。その活動実績を国内外で評価され、近年では脳血管障害研究の国際的中核機関と位置づけられている。厚生労働省や日本脳卒中学会、日本脳卒中協会などの関連学術団体等と連携を密に取りながら、全国多施設と共同して大型臨床研究を主宰する機会も増えた。とくに急性期脳梗塞患者への遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ (rt-PA) 静注療法の国内承認および承認後の全国規模の調査・研究で国内の諸施設を牽引し (J-ACT, J-ACT II, MELT-Japan, J-MARS など)、近年の脳卒中急性期内科治療の発展に寄与する研究活動を続けている。海外からも国際共同臨床試験への参加を要請され、臨床研究開発部と共同で実行可能性を検討している。研究所やセンター外研究施設と連携したトランスレーショナル・リサーチの推進にも力を入れ、脳梗塞早期発見ないし発症予知を可能にするバイオマーカーの同定などを行っている。

2009年に脳血管内科が主宰した多施設共同研究を、以下に列挙する。

1. 厚生労働科学研究「脳卒中地域医療におけるインディケータの選定と監査システム開発に関する研究」(主任研究者：峰松、3月で終了)
2. 循環器病委託費研究 (18 公-5)「脳血管解離の病態と治療法の開発 (The Spontaneous Cervicocephalic Arterial Dissections Study: SCADS)」(主任研究者：峰松、3月で終了)
3. 厚生労働科学研究「一過性脳虚血発作 (TIA) の診断基準の再検討、ならびにわが国の医療環境に則した適切な診断・治療システムの確立に関する研究」(主任研究者：峰松、初年度)
4. 循環器病委託費研究 (21 指-4) 脳 卒中診療の均てん化のためのシステム構築研究」(主任研究者：峰松、初年度)
5. 厚生労働科学研究「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究 (The Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement Study: SAMURAI)」(主任研究者：豊田、第二年度)

先端医療開発特区 (スーパー特区) に採択された産官学連携の国家研究プロジェクト「急性期脳梗塞早期系統的治療のための分野横断的診断治療統合化低侵襲システムの開発」(主任研究者：東京慈恵会医科大学、古幡博教授) にも、中核施設の一つとして参加し、超音波血栓溶解療法や脳梗塞急性期画像診断装置の開発に携わった。

国際・国内学会での演題発表や学会活動にも、力を注いだ。峰松は日本脳神経超音波学会理事長に選出され、第12回日本栓子検出と治療学会（2009年10月大阪）の会長も務めた。社団法人日本脳卒中協会「脳卒中对策検討特別委員会委員長」に選任され、脳卒中对策基本法要綱案を策定した（関連学会・団体より承認済み）。

脳血管リハビリテーション部門（理学療法・作業療法・言語聴覚療法）は脳血管部門の多職種と連携し、早期リハビリテーションの治療成績向上に努めた。循委均てん化班のリハビリテーションスタッフを対象とした全国意識調査を企画立案遂行した。

## （2009年の主な研究成果）

- 峰松が主宰した循環器病委託費15公-1研究「循環器疾患における抗血栓療法の問題点と対策（Bleeding with Antithrombotic Therapy 研究：BAT 研究）」の全国多施設共同後ろ向き登録研究として、脳出血発症前の抗血栓薬服用が転帰に及ぼす影響をまとめた（Toyoda: Cerebrovasc Dis 2009）。
- 峰松が主宰した厚労科研「わが国におけるStroke unitの有効性に関する多施設共同前向き研究（The Stroke Unit Multicenter Observational Study：SUMO）」で登録したデータベースを用いて、脳卒中ユニットの有無がrt-PA静注療法国内認可後の診療体制変化に及ぼす影響をまとめた（Sato: Stroke 2009）。
- 厚労科研インディケータ研究班で、脳卒中医療の質を評価するわが国独自のインディケータ案を提唱し、その有用性を前向きに評価した。
- SCADS研究班での研究成果として、わが国独自の脳動脈解離の診療指針を、手引書として刊行した。
- 循委均てん化班で前述した脳卒中インディケータ案の検証を始め、また脳卒中啓発活動の一環として中高生への脳卒中啓発を企画、実行した。
- 厚労科研TIA研究班でTIA診療に関する全国アンケート調査を施行した。TIA患者の登録研究を始めるとともに、関連する国際共同研究TIA Registryにも参加した。
- 厚労科研SAMURAI研究班で、rt-PA静注療法脳梗塞患者の多施設共同登録研究を行い、わが国独自の投与量による本治療の有効性をまとめた（Toyoda: Stroke 2009）。同じく脳出血急性期降圧療法の全国アンケート調査を行い、降圧指針の多数意見を明らかにして（Koga: Hypertens Res 2009）、その安全性等確かめる多施設共同観察研究を始めた。
- 循委16指-1（岡山班）での急性期脳卒中患者多施設共同前向き登録データベースを用いて、発症-来院時間と患者転帰の関係をまとめた（Naganuma: Cerebrovasc Dis 2009）
- 脳血管内科・脳神経内科の患者データベースを用いて、脳梗塞再発予知因子としてのアルブミン尿の意義の検討（Yokota: J Neurol Sci 2009）や急性期脳出血連続症例での深部静脈血栓出現頻度とその背景要因を探究する前向き研究をはじめ（Kawase: Cerebrovasc Dis 2009）、多岐にわたる研究を遂行した。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Itabashi R, Yasaka M, Kuwashiro T, Nakagaki H, Miyashita F, Naritomi H, Minematsu K: Location of acute brain hemorrhage in patients undergoing antithrombotic therapy. *J Neurol Sci*, 280: 87-89, 2009.
- 2) Iwanishi K, Watabe H, Fujisaki H, Hayashi T, Miyake Y, Minato K, Naganuma M, Uehara T, Yokota C, Moriwaki H, Kajimoto K, Fukushima K, Minematsu K, Iida H. Evaluation of utility of asymmetric index for count-based oxygen extraction fraction on dual-tracer autoradiographic method for chronic unilateral brain infarction. *Ann Nucl Med*. 23:533-539, 2009
- 3) Kawano H, Toyoda K, Otsubo R, Hishikawa T, and Minematsu K: Tortuous Carotid Artery Lumens in Takayasu's Arteritis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 18: 403-404, 2009.
- 4) Kawase K, Okazaki S, Toyoda K, Toratani N, Yoshimura S, Kawano H, Nagatsuka K, Matsuo H, Naritomi H, Minematsu K: Sex Difference in the Prevalence of Deep-Vein Thrombosis in Japanese Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*, 27: 313-319, 2009.
- 5) Koga M, Toyoda K, Naganuma M, Kario K, Nakagawara J, Furui E, Shiokawa Y, Hasegawa Y, Okuda S, Yamagami H, Kimura K, Okada Y, Minematsu K, for the Stroke Acute Management with Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators: Nationwide survey of antihypertensive treatment for acute intracerebral hemorrhage in Japan. *Hypertens Res*, 32: 759-764, 2009.
- 6) Kuwashiro T, Toyoda K, Otsubo R, Ishibashi-Ueda H, Tagusari O, and Minematsu K: Cardiac Papillary Fibroelastoma as a Cause of Embolic Stroke : Ultrasound and Histopathological Characteristics. *Intern Med*, 48: 77-80, 2009.
- 7) Macleod MR, Fisher M, O'Collins V, Sena ES, Dirnagl U, Bath PM, Buchan A, van der Worp HB, Traystman RJ, Minematsu K, Donnan GA, Howells DW. Good Laboratory Practice: Preventing Introduction of Bias at the Bench. *Stroke*. 40:e50-e52, 2009
- 8) Macleod MR, Fisher M, O'Collins V, Sena ES, Dirnagl U, Bath PM, Buchan A, van der Worp HB, Traystman RJ, Minematsu K, Donnan GA, Howells DW. Good laboratory practice: preventing introduction of bias at the bench. *Int J Stroke*. 4:3-5, 2009
- 9) Macleod MR, Fisher M, O'Collins V, Sena ES, Dirnagl U, Bath PM, Buchan A, van der Worp HB, Traystman RJ, Minematsu K, Donnan GA, Howells DW. Good laboratory practice: preventing introduction of bias at the bench. *J Cereb Blood Flow Metab*. 29:221-223, 2009
- 10) Morimoto Y, Niwa H, Minematsu K. Hemostatic management for periodontal treatments in patients on oral antithrombotic therapy: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 108:889-896, 2009
- 11) Naganuma M, Toyoda K, Nonogi H, Yokota C, Koga M, Yokoyama H, Okayama A, Naritomi H, Minematsu K: Early Hospital Arrival Improves Outcome at Discharge in

- Ischemic but Not Hemorrhagic Stroke: A Prospective Multicenter Study. *Cerebrovasc Dis*, 28: 33-38, 2009.
- 12) Naganuma M, Toyoda K, Koga M, Kawano H, Matsuda H, Minematsu K: Repeated Embolic Stroke From an Infected Aortic Arch Graft With Transesophageal Echocardiography -Documented Mobile Vegetation. *Arch Neurol*. 66: 1168-1169, 2009.
  - 13) Nakashima T, Toyoda K, Koga M, Matsuoka H, Nagatsuka K, Takada T, Naritomi H, Minematsu K: Arterial occlusion sites on magnetic resonance angiography influence the efficacy of intravenous low-dose (0.6 mg/kg) alteplase therapy for ischemic stroke. *Int J Stroke*. 4: 425-431, 2009.
  - 14) Nedelmann M, Stolz E, Gerriets T, Baumgartner RW, Malferrari G, Seidel G, Kaps M; TCCS Consensus Group (Minematsu K as a member). Consensus Recommendations for Transcranial Color-Coded Duplex Sonography for the Assessment of Intracranial Arteries in Clinical Trials on Acute Stroke. *Stroke*. 40:3238-3244, 2009
  - 15) Sato S, Uehara T, Toyoda K, Yasui N, Hata T, Ueda T, Okada Y, Toyota A, Hasegawa Y, Naritomi H, Minematsu K, and the Stroke Unit Multicenter Observational (SUMO) Study Group: Impact of the Approval of Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Therapy on the Processes of Acute Stroke Management in Japan: The Stroke Unit Multicenter Observational (SUMO) Study. *Stroke*, 40: 30-34, 2009.
  - 16) Toyoda K, Fujimoto S, Kamouchi M, Iida M, Okada Y: Acute Blood Pressure Levels and Neurological Deterioration in Different Subtypes of Ischemic Stroke. *Stroke*, 40: 2585-2588, 2009.
  - 17) Toyoda K, Koga M, Naganuma M, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Kimura K, Yamagami H, Okada Y, Hasegawa Y, Kario K, Okuda S, Nishiyama K, Minematsu K, for the Stroke Acute Management with Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators: Routine Use of Intravenous Low-Dose Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Japanese Patients. General Outcomes and Prognostic Factors from the SAMURAI Register. *Stroke*, 40: 3591-3595, 2009.
  - 18) Toyoda K, Yasaka M, Nagata K, Nagao T, Gotoh J, Sakamoto T, Uchiyama S, Minematsu K, The Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group: Antithrombotic Therapy Influences Location, Enlargement, and Mortality from Intracerebral Hemorrhage, the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Retrospective Study. *Cerebrovasc Dis*, 27: 151-159, 2009.
  - 19) Yokota C, Minematsu K, Ito A, Toyoda K, Nagasawa H, Yamaguchi T: Albuminuria, but not metabolic syndrome, is a significant predictor of stroke recurrence in ischemic stroke. *J Neurol Sci*, 277: 50-53, 2009.
  - 20) Yokota C, Minematsu K, Tomii Y, Naganuma M, Ito A, Nagasawa H, Yamaguchi T: Low levels of plasma soluble receptor for advanced glycation end products are associated with severe leukoaraiosis in acute stroke patients. *J Neurol Sci*, 287: 41-44, 2009.
  - 21) Yoshimura S, Koga M, Toyoda K, Mukai T, Hyun B.-H, Naganuma M, Nagatsuka K,

Minematsu K: Frontal Bone Window Improves the Ability of Transcranial Color-Coded Sonography to Visualize the Anterior Cerebral Artery of Asian Patients with Stroke. Am J Neuroradiol , 30: 1268-1269, 2009.

【総説】

- 1) Toyoda K: Pharmacotherapy for the Secondary Prevention of Stroke. Drugs. 69: 633-647, 2009.
- 2) Yoshimura S, Toyoda K, Minematsu K: Reply to Dr. Kittisupamongkol. Ann Neurol. 65:357-358, 2009.

【著書】

なし

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 伊藤敦史, 横田千晶, 峰松一夫: 脳循環障害の画像診断 脳梗塞と誤った脳腫瘍の一例. 脳と循環, 14: 157-160, 2009.
- 2) 大勝秀樹, 松岡秀樹, 豊田一則, 峰松一夫: 脳循環障害の画像診断 3T - MRIによる頭蓋内脳動脈解離の診断. 脳と循環, 14: 57-60, 2009.
- 1) 古賀政利, 上原敏志, 長束一行, 安井信之, 長谷川泰弘, 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－急性期病院の現状－. 脳卒中, 31: 67-73, 2009.
- 4) 生野雄二, 豊田一則, 粕谷潤二, 松岡秀樹, 伊藤敦史, 峰松一夫: 無名動脈由来と推定される動脈原性塞栓症を繰り返した一例. 脳と循環, 14: 249-253, 2009.
- 2) 豊田一則: 血栓溶解療法. 日本内科学会雑誌, 98: 1263-1269, 2009.
- 3) 柁津智久, 古賀政利, 永沼雅基, 木村和美, 塩川芳昭, 中川原譲二, 古井英介, 山上宏, 岡田靖, 長谷川泰弘, 苅尾七臣, 奥田聡, 峰松一夫, 豊田一則: ASPECTS-DWI における領域別早期虚血変化と rt-PA 静注療法後の脳梗塞患者の転帰. 脳卒中, 31: 366-373, 2009.
- 4) 峰松一夫, 上原敏志, 古賀政利, 岡田靖, 長谷川泰弘: 海外視察報告: オーストラリアの脳卒中救急医療体制について－メルボルン市 Austin Hospital 訪問－. 脳卒中, 31: 45-48, 2009.
- 5) 峰松一夫, 上原敏志, 長谷川泰弘, 安井信之: 海外視察報告: ドイツの脳卒中医療システムについて. 脳卒中, 31: 49-53, 2009.
- 6) 峰松一夫: なぜ今、脳卒中なのか?. 日本内科学会雑誌, 98: 1-3, 2009.

【総説】

- 1) 天野達雄, 松岡秀樹, 峰松一夫: 無症候性ないし軽症脳梗塞・TIA. 脳神経外科,

- 37: 195-202, 2009.
- 2) 上原敏志: ストロークケアユニット. *medicina*, 46:1790-1793, 2009.
  - 3) 上原敏志, 峰松一夫: TIA 発症後早期の診断と治療の重要性. *分子脳血管病*, 8:367-372, 2009.
  - 4) 尾谷寛隆, 太田幸子, 峰松一夫: 運動障害に対する体性感覚的教示法の要点. *理学療法*, 26:1436-1441,2009.
  - 5) 古賀政利: t-PA 静注療法の現状. *medicina*, 46: 1794-1797, 2009.
  - 6) 鈴木理恵子, 古賀政利: 知っておきたい血管医学用 29 「HITS/MES(high-intensity transient signal/microembolic signal) 」. *Vascular medicine*, 5: 160-163, 2009.
  - 7) 富井康宏, 峰松一夫: 経口抗凝固薬の薬効評価の実践アプローチ. *医学のあゆみ*, 228: 1023-1027, 2009.
  - 8) 豊田一則: 脳血管障害急性期の血压管理. *脳と循環*, 14: 39-43, 2009.
  - 9) 豊田一則: 主幹動脈病変を伴う急性期脳梗塞の治療－内科の立場から－. *The Mt. Fuji Workshop on CVD*, 27: 69-74, 2009.
  - 10) 豊田一則: 非心原性脳梗塞への抗血栓療法に関する EBM と薬剤選択. *脳神経外科ジャーナル*, 18: 494-501, 2009.
  - 11) 豊田一則: t-PA 治療の進歩: 発症後 6 時間まで使用は可能か. *成人病と生活習慣病*, 39: 878-882, 2009.
  - 12) 豊田一則: 一過性脳虚血発作(TIA)をどうとらえるか. *Progress in Medicine*, 29: 2167-2171, 2009.
  - 13) 豊田一則: 透析患者における脳血管障害の診断と治療. *大阪透析研究会会誌*, 27: 121-126, 2009.
  - 14) 豊田一則: 脳卒中对策基本法制定を見据えて. *medicina*, 46: 1736-1738, 2009.
  - 15) 豊田一則: *European Stroke Conference 2009*: 暮れない町、冷めない熱気. *International Review of Thrombosis*, 4: 208-211, 2009.
  - 16) 豊田一則: rt-PA 静注療法の効果と限界. *臨床神経学*, 49: 801-803, 2009.
  - 17) 豊田一則: 急性期脳梗塞時の高血圧治療では血圧を下げた方がよい. *Clinical Neuroscience*, 27: 1187, 2009.
  - 18) 豊田一則: 抗凝固療法・抗血小板療法の出血合併症とその対策. *医学のあゆみ*, 231: 507-512, 2009.
  - 19) 豊田一則: 抗血栓療法中の出血合併症. *日本医師会雑誌*, 138: 547-551, 2009.
  - 20) 豊田一則: BAT 研究にみる日本人への抗血小板療法・抗凝固療法の問題点. *日本血栓止血学会誌*, 20: 594-601, 2009.
  - 21) 豊田一則: BAT 研究: 抗血栓薬併用は脳血管障害・心血管病患者の重症出血イベントを増やす. *脳と循環*, 14: 267-270, 2009.
  - 22) 豊田一則: 世界初の臨床応用脳保護薬エダラボン. *Brain Rescue 2009*, 20: 6-8, 2009.
  - 23) 豊田一則: 脳領域の抗血栓療法: 抗血栓薬の選択と用量に留意. *日経メディカル 2009 年 6 月号特別編集版*: 36-38, 2009.
  - 24) 豊田一則: 脳卒中对策基本法、法制化への期待. *脳神経外科速報*, 19: 960, 2009.
  - 25) 豊田一則: 抗血栓療法併用の功罪. *治療*, 91: 2621-2625, 2009.

- 26) 豊田一則: 高齢者高血圧. *Faith*2009, 4: 1-4, 2009.
- 27) 豊田一則: 血栓溶解療法. *日本内科学会雑誌*, 98: 1263-1269, 2009.
- 28) 豊田一則: 脳領域の抗凝固・抗血小板療法. *循環器専門医*, 16: 増刊号 68-73, 2009.
- 29) 豊田一則, 峰松一夫: 脳出血急性期の降圧の有用性. *血圧*, 16: 462-463, 2009.
- 30) 中島隆宏, 峰松一夫: 脳卒中救急医療における救急隊の役割. *総合臨床*, 58: 249-253, 2009.
- 31) 中島隆宏, 峰松一夫: 血栓溶解療法の最新の動向. *BRAIN and NERVE*, 61: 1003-1012, 2009.
- 32) 永沼雅基, 峰松一夫: rt-PA 治療の現状. *脳神経外科速報*, 19: 313-321, 2009.
- 33) 柘津智久, 横田千晶: Cerebral Microbleeds *Vascular medicine*, 5: 156-159, 2009.
- 34) 柘津智久, 峰松一夫: 超急性期の血栓溶解療法. *臨床と研究*, 86: 1619-1624, 2009.
- 35) 福田真弓, 横田千晶: MRA, MRI. *脳と循環*, 14: 129-132, 2009.
- 36) 松岡秀樹: RCVS(reversible cerebral vasoconstriction syndrome). *Vascular medicine*, 5: 156-160, 2009.
- 37) 松岡秀樹: 若年脳卒中と脳動脈解離. *medicina*, 46: 1847-1850, 2009.
- 38) 峰松一夫: 治療の窓はいつまで開いているのか?. *MMJ*, 5: 83, 2009.
- 39) 峰松一夫: 脳梗塞と t-PA の適応. *心臓*, 41: 719-722, 2009.
- 40) 峰松一夫: 脳梗塞および TIA 全般. *Mebio*, 26: 32-38, 2009.
- 41) 向井智哉, 豊田一則: 脳梗塞、脳出血. *内科*, 103: 1494-1498, 2009.
- 42) 横田千晶: 脂質・糖代謝の管理. *medicina*, 46: 1816-1819, 2009.
- 43) 横田千晶, 峰松一夫: 糖尿病と全身疾患(別冊 プラクティス), 日本糖尿病協会(編), 医歯薬出版: 43-48, 2009.
- 44) 横田千晶, 峰松一夫: ASA/AHA による「脳卒中および一過性脳虚血発作患者に対する脳卒中予防に関する推奨事項」改訂版. *International Review of Thrombosis*, 4: 118-120, 2009.

## 【著書】

- 1) 天野達雄, 豊田一則: 2週間前一過性にろれつが回らなくなり、一過性脳虚血発作と診断され抗血小板薬を処方されています。一過性脳虚血発作例での診断の進め方と治療方針について教えてください。 . *高血圧診療 Q&A : 活用! 家庭血圧& ABPM*. 桑島巖、苅尾七臣編, 中外医学社: 133-135, 2009.
- 2) 豊田一則: 治療トピックス: 脳血管障害 t-PA 静注療法. *最新循環器診療マニュアル*, 友池仁暢編, 中山書店: 595-599, 2009.
- 3) 豊田一則: 脳卒中をきたした患者の慢性腎臓病 (CKD) の治療はどのように行いますか?. *脳卒中の再発を防ぐ! 知っておきたい Q&A76*, 橋本洋一郎、岡田靖、矢坂正弘、宮本亨編, 南山堂: 105-107, 2009.
- 4) 豊田一則: 脳出血の急性期管理に関するエビデンスと最近の考え方を教えてください。 *高血圧診療 Q&A : 活用! 家庭血圧& ABPM*, 桑島巖、苅尾七臣編, 中外

医学社: 212-214, 2009.

- 5) 永沼雅基, 豊田一則: 急性期の治療と再発防止. インフォームドコンセントのための図説シリーズ: 脳梗塞の予防と再発防止, 山口武典編, 医薬ジャーナル社: 38-43, 2009.
- 6) 前田亘一郎, 豊田一則, 小林祥泰: 若年者(50 歳未満)と高齢者(75 歳以上)における脳梗塞の危険因子と病態の特徴. 脳卒中データバンク 2009, 小林祥泰編, 中山書店: 84-85, 2009.
- 7) 森真由美, 豊田一則: 高齢者高血圧で頸部に血管雑音を聴取します。今後の診断と治療方針について教えてください. 高血圧診療 Q&A:活用! 家庭血圧&ABPM, 桑島巖、苅尾七臣編, 中外医学社:52-54, 2009.
- 8) 峰松一夫: rt-PA による血栓溶解療法の検証. 神経疾患最新の治療 2009-2011, 小林祥泰, 水澤英洋編, 南江堂: 5-8, 2009.
- 9) 横田千晶: 長期予後 (病型別) . インフォームドコンセントのための図説シリーズ: 脳梗塞の予防と再発防止, 山口武典編, 医療ジャーナル社: 50-53, 2009.

## 脳血管部門 (脳神経内科、SCU)

### (2009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、2009年から臨床症例での応用が開始された。現在のプロトコールでは、まず6例の低容量投与群と6例の高容量投与群で安全性の評価を主要評価項目として開始している。2010年11月の時点で6例が登録、実施され安全性に関しての中間評価にも問題は生じていない。今後さらに高容量群6例を登録して、効果についても評価を行う予定である。

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、現在全例追跡調査が完了し、データ固定も完了しており、遺伝子情報・臨床情報・イベント情報の突合作業が間もなく完了予定で、2011年始めに研究結果の解析が完了予定である。Cognac study は2009年の循環器病研究委託費により研究組織を構築し、2009年11月より症例登録が開始され、2010年11月で212例の登録・追跡調査が開始されている。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、結果を英文化し投稿している。

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なった。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、厚労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。

#### (2008-2009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見所として、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。

○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。

○2009年7月、研究所再生医療部の田口室長との共同研究である骨髄単核球細胞による細胞治療で、初めて臨床例に治療を行った。2009年内に計3例の症例に治療が実施され、安全性には問題が無かった。骨髄単核球細胞による脳梗塞の細胞治療は世界初の事例である。

○ワーファリン投与量と遺伝子多型およびビタミンK摂取量との関連について、四季の変化を調査する前向き研究が開始となり、順調に登録、調査が進行している。

○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。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Iwanishi K, Watabe H, Fujisaki H, Hayashi T, Miyake Y, Minato K, Naganuma M, Uehara T, Yokota C, Moriwaki H, Kajimoto K, Fukushima K, Minematsu K, Iida H: Evaluation of utility of asymmetric index for count-based oxygen extraction fraction on dual-tracer autoradiographic method for chronic unilateral brain infarction. *Ann Nucl Med*, 23: 533-539, 2009.
- 2) Kaku K, Daida H, Kashiwagi A, Yamashina A, Yamazaki T, Momomura S, Iwase T, Yamasaki Y, Nagatsuka K, Kitagawa K, Kawamori R: Long-term effects of pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes without a recent history of macrovascular morbidity. *Curr Med Res Opin*, 25: 2925-2932, 2009.
- 3) Kawase K, Okazaki S, Toyoda K, Toratani N, Yoshimura S, Kawano H, Nagatsuka K, Matsuo H, Naritomi H, Minematsu K: Sex difference in the prevalence of deep-vein thrombosis in Japanese patients with acute intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*, 27: 313-319, 2009.
- 4) Nagatsuka K: Ear-lobe crease as a marker of carotid artery atherosclerosis. *Circ J* 73 : 1801-1802, 2009.
- 5) Nakashima T, Toyoda K, Koga M, Matsuoka H, Nagatsuka K, Takada T, Naritomi H, Minematsu K: Arterial occlusion sites on magnetic resonance angiography influence the efficacy of intravenous low-dose(0.6mg/kg) alteplase therapy for ischaemic stroke. *Int J Stroke*, 4: 425-431, 2009.
- 6) Taguchi A, Nakagomi N, Matsuyama T, Kikuchi-Taura A, Yoshikawa H, Kasahara Y, Hirose H, Moriwaki H, Nakagomi T, Soma T, Stern DM, Naritomi H: Circulating CD34-positive cells have prognostic value for neurologic function in patients with past cerebral infarction. *J Cereb Blood Flow Metab*, 29:34-38, 2009.
- 7) Yoshimura S, Koga M, Toyoda K, Mukai T, B.-H. Hyun, Naganuma M, Nagatsuka K, Minematsu K: Frontal bone window improves the ability of transcranial color-coded sonography to visualize the anterior cerebral artery of Asian patients with stroke. *Am J Neuroradiol*, 30: 1268-1269, 2009.

## 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, 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－急性期病院の現状－. 脳卒中, 31: 67-73, 2009.

### 【総説】

- 1) 田口明彦, 森脇博, 成富博章: 脳血管障害に対する幹細胞治療法の開発. *Clinical Neuroscience*, 27: 112-113, 2009.
- 2) 鳥居孝子, 長束一行: 超音波検査. 画像診断, 29: 1172-1181, 2009.
- 3) 長束一行: 頸動脈プラークをみつけたら?: 重症度評価のポイント. *Jpn J Med Ultrasonics*, 36: 185-190, 2009.
- 4) 長束一行: 脳血管障害. *Vascular Lab 6 (増刊)*: 244-247, 2009.
- 5) 長束一行: 地域医療連携での脳卒中ノートの活用. 日医雑誌, 138: 1338, 2009.
- 6) 長束一行: 地域医療連携の実際 大阪豊能地区. *Brain Nursing*, 25: 1209-1212, 2009.
- 7) 長束一行: アウトカム志向型地域連携クリティカルパスの検証 脳卒中. 新・医療連携 6: 6-8, 2009.
- 8) 永野恵子, 長束一行: 頸動脈エコーで冠動脈病変, 心血管イベントを推測できるか. 心エコー, 10: 764-771, 2009.
- 9) 宮下光太郎: 1. 高齢期のパーキンソン病の類縁疾患。2)脳血管性パーキンソン症候群. *Geriatric.Medicine.(老年医学)*, 47: 967-971, 2009.

### 【著書】

- 1) 宇野久一: 一過性脳虚血発作. 最新循環器診療マニュアル, 友池仁暢総編集, 株式会社中山書店: 553-556, 2009.
- 2) 梶本勝文: 脳血管障害 PET・SPECT. 最新循環器診療マニュアル, 友池仁暢総編集, 株式会社中山書店: 581-586, 2009.
- 3) 田口明彦: 脳血管障害 脳梗塞に対する再生医療. 最新循環器診療マニュアル, 友池仁暢総編集, 株式会社中山書店: 600-603, 2009.

- 4) 長束一行：脳卒中の地域連携．最新循環器診療マニュアル，友池仁暢総編集，株式会社中山書店，27-34，2009.
- 5) 長束一行：脳血管障害 頸部エコー．最新循環器診療マニュアル，友池仁暢総編集，株式会社中山書店：587-594，2009.
- 6) 長束一行：脳卒中．経静脈治療オーダーマニュアル，小川龍，島崎修次，飯野靖彦，五十嵐隆，福島亮治編集，大塚製薬・メディカルレビュー社：154-167，2009.
- 7) 長束一行：CAS のための画像診断．4.超音波診断．頸動脈ステント留置術，滝和郎編集，株式会社診断と治療社：38-43，2009.
- 8) 宮下光太郎：脳血管障害－合併症対策 褥瘡．最新循環器診療マニュアル，友池仁暢総編集，株式会社中山書店：609-614，2009.
- 9) 森脇博：脳血管障害 卒中後てんかん．最新循環器診療マニュアル，友池仁暢総編集，株式会社中山書店：557-560，2009.

## 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が、なお後遺症を残す大きな要因となっています。当科では、重症例の選別、脳血管攣縮の発生や治療後の脳血流を評価するとともに、脳内科と協力して、TCCFI を用いた、脳血管攣縮の発生の把握に努めています。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。

### (2009 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、昨年より治療件数は増加しています。直達手術に関しては 488 件から 530 件へと大幅に増加しています。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。また治療困難である PICA involved type の椎骨動脈解離性動脈瘤や内頸動脈前壁破裂動脈瘤に対してもバイパス術を併用した新しい治療方法を提唱し、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。現在のトピックスでもある無症候性頸動脈狭窄症に対する治療方針についてプラークの性状や無症候性脳梗塞の有無などの観点から新しい臨床研究を行い、発表しました。また糖尿病患者に血管障害が多く、糖尿病を有する脳血管障害をいかに安全に治療するかが近年話題になっている。その糖尿病を有する頸動脈狭窄症に対する血栓内膜剥離術の有用性と問題点について研究し、発表しました。高齢化社会において高齢者の血管障害をいかに治療するかも問題であり、高齢者の血管障害に関する研究も行っています。

血管内治療では、特に硬膜動静脈瘻についてシャントポイントを選択的に塞栓する治療法について発表を行いました。また動脈瘤塞栓術については従来問題とされてきた塞栓性合併症に関する研究を通して、周術期の抗血小板療法の問題を提起しました。

医療倫理の側面からも研究を行っています。脳卒中診療と生命倫理、特に重症脳卒中急性期診療の倫理的問題を検証し発表しました。

今後もセンターに紹介される治療困難な症例から得られた問題点を、基礎、臨床の両面から研究し、新しい治療法を開発すべく研鑽を積んでいくのが当科に課せられた使命であります。

研究業績 2009 (欧文)

【原著】

- 1) Hishikawa T, Iihara K, Ishibashi-Ueda H, Nagatsuka K, Yamada N, Miyamoto S: Virtual histology-intravascular ultrasound in assessment of carotid plaques: ex vivo study. *Neurosurgery*, 65: 146-152, 2009
- 2) Sakamoto S, Akutsu K, Kawase K, Takada T, Seyama H, Takahashi J, Miyamoto S, Nonogi H, Takeshita S: Simultaneous presentations of deep vein thrombosis and cerebral sinus thrombosis in a case of primary antiphospholipid syndrome. *Angiology*, 59: 765-768, 2009
- 3) Xue JH, Yanamoto H, Nakajo Y, Tohnai N, Nakano Y, Hori T, Iihara K, Miyamoto S: Induced spreading depression evokes cell division of astrocytes in the subpial zone, generating neural precursor-like cells and new immature neurons in the adult cerebral cortex. *Stroke*, 40: e606-e613, 2009

研究業績 (和文)

【原著】

- 1) 池田智明, 根木玲子, 菅幸恵, 高橋淳, 飯原弘二, 宮本享: 【妊娠分娩と脳神経外科疾患】もやもや病における硬膜外麻酔下無痛分娩. *脳神経外科ジャーナル*, 18: 376-382, 2009
- 2) 江頭裕介, 飯原弘二, 佐藤徹, 高橋淳, 山田直明, 宮本享: 【頭蓋内動脈狭窄症】脳循環とプラーク性状からみた頭蓋内動脈狭窄症の病態 頭蓋内内頸動脈狭窄症における検討から. *脳神経外科ジャーナル*, 18: 502-508, 2009
- 3) 大野貴之, 飯原弘二, 高橋淳, 中畠教夫, 佐藤徹, 高田英和, 菱川朋人, 舟木健史, 大川将和, 江頭裕介, 梶田宏輔, 永田泉, 宮本享: 内頸動脈前壁破裂動脈瘤に対する当院での治療戦略. *脳神経外科ジャーナル*, 18: 450-457, 2009
- 4) 高橋淳, 池田智明, 飯原弘二, 宮本享: 【妊娠分娩と脳神経外科疾患】もやもや

病罹患女性の妊娠・分娩に関する全国産科施設および患者女性へのアンケート調査. 脳神経外科ジャーナル, 18: 367-375, 2009

- 5) 中畷教夫, 松原俊二, 花岡真実, 里見淳一郎, 宇野昌明, 佐藤浩一, 永廣信治: 硬膜動静脈瘻に対する外科的治療成績とその pitfall. 脳卒中の外科, 37: 363-368, 2009
- 6) 毛利正直, 飯原弘二, 村尾健一, 佐藤 徹, 高橋 淳, 森 久恵, 菱川朋人, 宮本 享: PICA-involved type の破裂椎骨解離性動脈瘤に対する急性期治療 PICA 灌流領域からの検討. 脳卒中の外科, 37: 87-92, 2009

#### 【総説】

- 1) 中島 弘, 飯原弘二, 宮本 享: 【脳神経外科医療と社会環境】宗教上の理由から輸血を拒否する事例における患者意思の問題. 脳神経外科ジャーナル, 18: 28-34, 2009
- 2) 中島 弘, 飯原弘二, 宮本 享: 【脳神経外科医療と社会環境】延命拒否事例にみる患者の自己決定権と生の尊厳に関する考察. 脳神経外科ジャーナル, 18: 35-40, 2009
- 3) 中畷教夫, 飯原弘二, 宮本享: 【脳卒中診療の新しい展開】治療 頸動脈内膜剥離術とバイパス術. 臨床と研究, 86: 1630-1634, 2009
- 4) 宮本享, 舟木健史, 高橋淳, 飯原弘二: 解剖を中心とした脳神経手術手技 後頭蓋窩巨大脳動脈瘤に対する flow alteration treatment. Neurological Surgery, 37: 1179-1190, 2009
- 5) 森久恵, 飯原弘二: 脳血管障害に対するガンマナイフ治療. 循環器病研究の進歩 30 巻: 2-8, 2009
- 6) 森久恵, 宮本享: 【脳卒中の征圧をめざして】 明日の脳卒中 7つの課題と展望脳

卒中診療と生命倫理 重症脳卒中急性期診療の倫理的問題. *Medicina*, 46 : 1863-1867, 2009

7) 柳本広二, 中城有香子: 記憶力増強タンパク、脳由来神経栄養因子(BDNF)と高電位(HELP)療法を用いた認知症予防への新たな可能性. *洛和会病院医学雑誌*, 20: 43-52, 2009

8) 山田直明, 飯原弘二, 植田初江: 【脈管疾患診断における非侵襲的画像診断進歩と現状】 頸動脈のMRI(A). *脈管学*, 459-464, 2009

#### 【著書】

1) 大西宏之、高橋淳、宮本亨 : もやもや病の外科治療. *EBM 神経疾患の治療*, 中外医学社: 123-127, 2009-2010

2) 岡崎貴仁: 脳血管奇形 海綿状血管腫. *最新循環器診療マニュアル*, 中山書店: 646-648, 2009

## 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、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。センター研究所との共同研究も着々と進んできており、小児循環器疾患の病因研究および新しい診断治療法の開発に向けて、努力を進めております。

#### 1) カテーテル治療

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他施設を大きく凌駕して、国内随一の実績を残しています。一方では、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

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。小児循環器のみならず循環器内科の新しい部門として成人先天性心血管科が確立され、全国をリードできるように現在準備を進めています。

#### 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。全国から多くの患者さんが循環器病研究センターにこられます。小児循環器科の肺循環部門は、現在も新薬の治験を含め、新しい臨床研究に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。これらの診療成績及び臨床研究を学会発表や論文で発表し、全国をリードしています。

#### 5) 川崎病

小児循環器科では、川崎病患者さんの当院での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まとめ、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、心臓MSCT検査を積極的に行っています。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

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。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Kitamura S, Tsuda E, Kobayashi J, Nakajima H, Yoshikawa Y, Yagihara T, Kada A: Twenty-Five-Year Outcome of Pediatric Coronary Artery Bypass Surgery for Kawasaki Disease. *Circulation*. 120: 60-68, 2009.
- 2) KITANO M, YAZAKI S, KAGISAKI K, KUROSAKI K: Primary Palliative Stenting Against Obstructive Mixed-Type Total Anomalous Pulmonary Venous Connection Associated with Right Atrial Isomerism. *J Interven Cardiol*, 22: 404-409, 2009.
- 3) KITANO M, YAZAKI S, SUGIYAMA H, YAMADA O: The Influence of Morphological Changes in Amplatzer Device on the Atrial and Aortic Walls Following Transcatheter Closure of Atrial Septal Defects. *J Interven Cardiol*, 22: 83-91, 2009.
- 4) Miyazaki A, Yamamoto M, Sakaguchi H, Tsukano S, Kagisaki K, Suyama K, Ohuchi H, Kurosaki K, Yagihara T, Yamada O: Pulmonary Valve Replacement in Adult Patients With a Severely Dilated Right Ventricle and Refractory Arrhythmias After Repair of Tetralogy of Fallot. *Circ J*, 73: 2135-2142, 2009.
- 5) Miyazaki A, Kagisaki K, Kurita T, Yamada O. Corrected Transposition of the Great Arteries Involving Situs Inversus {I, D, D} and Mild Pulmonary Stenosis: Conduction System Identified During Preoperative Investigations for a Double-Switch Operation. *Pediatr Cardiol*, 30: 516-519, 2009.
- 6) Ohuchi H, Miyazaki A, Wakisaka Y, Watanabe K, Kishiki K, Yamada O, Yagihara T, Echigo S: Systemic ventricular morphology-associated increased QRS duration compromises the ventricular mechano-electrical and energetic properties long-term after the Fontan operation. *Int J Cardiol*, 133: 371-80, 2009.
- 7) Ohuchi H, Miyamoto Y, Yamamoto M, Ishihara H, Takata H, Miyazaki A, Yamada O, Yagihara T: High prevalence of abnormal glucose metabolism in young adult patients with complex congenital heart disease. *Am Heart J*, 158:30-39, 2009.
- 8) Shiraishi S, Yagihara T, Kagisaki K, Hagino I, Ohuchi H, Kobayashi J, Kitamura S: Impact of age at Fontan completion on postoperative hemodynamics and long-term aerobic exercise capacity in patients with dominant left ventricle. *Ann Thorac Surg*, 87: 555-560, 2009.
- 9) Tsuda E, Minami N, Kobayashi J, Fukaya T, Nozaki H, Noritake k, Echigo S: Acute myocardial infarction after Kawasaki disease in an infant: Treatment with coronary artery bypass grafting. *Pediatr Int*, 51: 421-424, 2009.
- 10) Ueda K, Ikeda T, Iwanaga N, Katsuragi S, Yamanaka K, Neki R, Yoshimatsu J, Shiraishi I: Intrapartum fetal heart rate monitoring in cases of congenital heart disease. *Am J Obstet Gynecol*, 201: 64. e1-6, 2009.
- 11) Wakisaka Y, Tsuda E, Yamada O, Yagihara Y, Kitamura S: Long-Term Results of Saphenous Vein Graft for Coronary Stenosis Caused by Kawasaki Disease. *Circ J*, 73: 73-77, 2009.

【総説】

- 1) Tsuda E: Coronary artery bypass grafting for coronary artery stenosis caused by Kawasaki disease. *Expert Rev. Cardiovasc Ther*, 7: 535-539, 2009.

【著書】

- 1) Tsuda E, Uemura H, Yagihara T: Long-Term Management of Kawasaki Disease. Cases in Adult Congenital Heart Disease (Gatzoulis MA), Churchill Livingstone Elsevier: 473-478, 2009.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 津田悦子,小野安生,塚野真也,矢崎諭,北野正尚,宮崎文,黒寄健一,大内秀雄,山田修: 小児科心臓移植を申請した患者の予後の検討. *日本小児科学会雑誌*, 113: 821-826, 2009.

【総説】

- 1) 白石 公, 山元康敏, 高松哲郎: 肺の発生と VEGF. *分子呼吸器病*. 13: 86-91, 2009.
- 2) 白石 公, 黒寄健一, 山田修, 神崎歩, 鍵崎康治: 小児循環器学の進歩-MDCT による複雑先天性心疾患の3次元画像診断. *循環器研究の進歩*, 30: 17-25, 2009.
- 3) 津田悦子: 成人期になった川崎病患者の問題. *小児内科*, 41: 80-83, 2009.
- 4) 矢崎諭: 成人期の冠動脈瘻・肺動静脈瘻に対するカテーテル治療. *循環器科*, 6: 338-344, 2009.

【著書】

- 1) 大内秀雄: キャリーオーバー, 最新循環器診療マニュアル, 友池仁暢総編集, 中山書店: 272-275, 2009.
- 2) 黒寄健一: 大動脈縮窄症・大動脈弓離断症—複合群を中心に—. *心臓血管外科テクニク IV 先天性心疾患編*, 坂本喜三郎監修, メディカ出版: 96-104, 2009.
- 3) 黒寄健一, 萩野生男: 動脈管開存症. 最新循環器診療マニュアル, 友池仁暢総編集, 中山書店: 263-267, 2009.
- 4) 白石 公, 萩野生男: 心房中隔欠損(二次孔欠損), 最新循環器診療マニュアル, 友池仁暢, 中山書店: 255-258, 2009.
- 5) 白石 公, 萩野生男: 心室中隔欠損, 最新循環器診療マニュアル, 友池仁暢, 中山

書店: 259-262, 2009.

- 6) 杉山 央: 肺動脈弁狭窄・肺動脈狭窄, 最新循環器診療マニュアル, 友池仁暢, 中山書店: 268-271, 2009.
- 7) 宮崎 文, 山田 修: 先天性心疾患. 循環器臨床サピア 3 ICD と CRT-D の臨床, 北風政史責任編集, 金智隆編集協, 中山書店: 192-200, 2009.
- 8) 矢崎諭, 北野正尚, 越後茂之: 心房中隔欠損閉鎖術 1) カテーテル治療. 心臓血管外科テクニク, メディカ出版: 2009
- 9) 矢崎諭: 先天性心疾患治療トピックス カテーテル治療, 最新循環器診療マニュアル, 友池仁暢総編集, 中山書店: 276-282, 2009.

## 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) 川崎病に対する冠動脈バイパス手術の遠隔期に関する研究

#### (2009年の主な研究成果)

- 川崎病に対する内胸動脈を用いた冠動脈バイパス手術遠隔期の
- 新生児、小児用低容量、長期補助が可能である補助循環装置の開発 (NCVC ENDUMO system)

## 研究業績

(欧文)

### 【原著】

- 1) Shiraishi S, Yagihara T, Kagisaki K, Hagino I, Ohuchi H, Kobayashi J, Kitamura S: Impact of Age at Fontan Completion on Postoperative Hemodynamics and Long-Term Aerobic Exercise Capacity in Patients With Dominant Left Ventricle. *Ann Thorac Surg* 87: 555-561, 2009.
- 2) Watanabe K, Matsui M, Matsuzawa J, Tanaka C, Noguchi K, Yoshimura N, Hongo K, Ishiguro M, Watanabe S, Hirono K, Uese K, Ichida F, Origasa H, Nakazawa J, Oshima Y, Miyawaki T, Matsuzaki T, Yagihara T, Bilker W, Gur R C: Impaired neuroanatomic development in infants with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 137: 146-153, 2009.

### 【総説】

- 1) Kitamura S, Tsuda E, Kobayashi J, Nakajima H, Yoshikawa Y, Yagihara T, Kada A : Twenty-Five-Year Outcome of Pediatric Coronary Artery Bypass Surgery for Kawasaki Disease. *Circulation* 120(1): 60-68, 2009.
- 2) Kitamura S, Nakatani T, Kato T, Yanase M, Kobayashi J, Nakajima H, unatsu T, Toda K, Kada A, Ogino H, Yagihara T: Hemodynamic and Echocardiographic Evaluation of Orthotopic Heart Transplantation With the Modified Bicaval Anastomosis Technique. *Circ J*, 73: 1235-1239, 2009
- 3) Nakamura Y, Yagihara T, Kagisaki K, Hagino I, Kobayashi J: Pulmonary arteriovenous malformations after a Fontan operation in the left isomerism and absent inferior vena cava. *Eur J of Cardiothorac Surg* 36: 69-76, 2009.
- 4) Oyamada S, Kobayashi J, Tagusari O, Nakajima H, Nakamura S, Yagihara T, Kitamura S: Is Diabetic Nephropathy a Predicted Risk Factor? -Kaplan-Meier and Multivariate Analysis of Confounding Risk Factors in Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting for Chronic Dialysis Patients-. *Circ J*, 73: 2056-2060, 2009.
- 5) Wakisaka Y, Tsuda E, Yamada O, Yagihara T, Kitamura S: Long-Term Results of Saphenous Vein Graft for Coronary Stenosis Caused by Kawasaki Disease. *Circ J* 73:73-77, 2009
- 6) Ohuchi H, Miyazaki A, Wakisaka Y, Watanabe K, Kishiki K, Yamada O, Yagihara T, Echigo S: Systemic ventricular morphology-associated increased QRS duration compromises the ventricular mechano-electrical and energetic properties long-term after the Fontan operation. *Int J Cardiol*, 133: 371-380, 2009.

## 研究業績

(和文)

### 【総説】

- 1) 杉山 央、鍵崎康治：「先天性心疾患 肺動脈弁狭窄・肺動脈狭窄」.  
最新循環器診療マニュアル 友池仁暢総総集 株式会社中山書店：  
268-271, 2009.
- 2) 林 輝行、巽 英介、片桐伸将、水野敏秀、吉田幸太郎、八木原俊克：  
超低充填小児 ECMO システムの開発と基礎研究, 循環器病研究の進  
歩, 30: 62-69, 2009.

## 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。

#### (2009 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 8 例の重症胎児水腫、胎児胸水症の治療を行い、全例に良好な治療成績を認めた。
- 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)」)の中核施設としてプロトコルを作成し 2010 年 5 年間の前向き研究を開始するに至っている。
- 3 胎児徐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周産期施設に対してアンケート調査を行い解析中であ

る。

- 4 周産期心筋症に関する全国調査を行い、本邦における実態調査を行った。発症率、危険因子、予後をはじめとした本邦における疫学が明らかになるとともに、最大危険因子である妊娠高血圧や年齢と予後の関係など、世界的にもはじめての知見を得て、現在論文作成中である。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) HAYAKAWA K, IRIE K, SANO K, WATANABE T, HIGUCHI S, ENOKI M, NAKANO T, HARADA K, ISHIKANE S, IKEDA T, FUJIOKA M, ORITO K, IWASAKI K, MISHIMA K, FUJIWARA M: Therapeutic time window of cannabidiol treatment on delayed ischemic damage via high-mobility group box1-inhibiting mechanism. *Biol Pharm Bull*, 32: 1538-1544, 2009.
- 2) KAI K, SAMESHIMA H, IKEDA T, IKENOUE T: Severe variable deceleration is associated with intestinal perforation in infants born at 22-27 weeks' gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 22(3): 259-264, 2009.
- 3) Katsuragi S, Ohga S, Horiuchi H, Hara T, Terao K, Ikeda T: Neonatal Onset Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in a Premature Infant. *Pediatr Blood Cancer*, 53: 244-245, 2009.
- 4) Kodama Y, Sameshima H, Ikeda T, Ikenoue T: Intrapartum fetal heart rate patterns in infants ( $\geq 34$  weeks) with poor neurological outcome. *Early Hum Dev*, 85: 235-238, 2009.
- 5) Ueda K, Ikeda T, Iwanaga N, Katsuragi S, Yamanaka K, Neki R, Yoshimatsu J, Shiraishi I: Intrapartum fetal heart rate monitoring in cases of congenital heart disease. *Am J Obstet Gynecol*, 201: 64.e1-64.e6, 2009.

【総説】

- 1) Parer JT, Ikeda T, King TL: The 2008 National Institute of Child Health and Human Development Report on Fetal Heart Rate Monitoring. *Obstet Gynecol*, 114: 136-138, 2009.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 池田智明, 根木玲子, 菅幸恵, 高橋淳, 飯原弘二, 宮本亨: もやもや病における硬膜外麻酔下無痛分娩. *脳神経外科ジャーナル*, 18: 376-382, 2009.
- 2) 池田智明, 産科医と麻酔科医のさらなる連携のために: 母体死亡研究班の成果と新しい胎児心拍数パターン評価法. *麻酔*, 58(増): S21-S31,

2009.

- 3) 加藤壮介, 神谷千津子, 池田智明, 大道正英 : 周産期心筋症. 救急・集中治療, 21: 1357-1361, 2009.
- 4) 高橋淳, 池田智明, 飯原弘二, 宮本亨: もやもや病罹患女性の妊娠・分娩に関する全国産科施設および患者女性へのアンケート調査. 脳神経外科ジャーナル, 18: 367-375, 2009.
- 5) 宮田敏行, 小久保喜弘, 阪田敏幸, 根木玲子, 池田智明, 塘義明: 日本人静脈血栓塞栓症の遺伝的背景:プロテイン SK196E 変異の意義. 循環器病研究の進歩, 30: 70-76, 2009.
- 6) 山中薫, 吉松淳, 菅幸恵, 玉田将, 岩宮正, 加藤壮介, 神谷千津子, 桂木真司, 上田恵子, 根木玲子, 池田智明: 本院で経験した RPLS3 例についての考察. 日本妊娠高血圧学会雑誌, 17: 244-245, 2009.

#### 【総説】

- 1) 池田智明: 胎児機能不全—実例と解説—. 日本産科婦人科学会雑誌, 第 61: 1306-1316, 2009.
- 2) 池田智明: 産科救命救急への対応. 産婦人科の実際, 58: 875-880, 2009.
- 3) 池田智明, 菅幸恵: 胎児心拍数モニターの意義—過去から現在までを振り返って. 臨床検査, 53 巻 4 号: 409-415, 2009.
- 4) 池田智明: 心臓病をもった女性の妊娠と分娩. 心臓, 41 巻 4 号: 377, 2009.
- 5) 池田智明, 菅幸恵: 胎児心拍数モニタリングで押さえておきたい基礎知識. 妊産婦と赤ちゃんケア, 1: 66-75, 2009.
- 6) 神谷千津子: 周産期心筋症について - 最近の知見から. 心臓, 41: 395-400, 2009.
- 7) 木村昭子, 池田智明: NST はどこまで信じられる? 確認の方法は? NST の不確定要因. ペリネイタルケア, 359 巻 新春増刊 : 117-121, 2009.
- 8) 玉田将, 神谷千津子, 池田智明: 産褥心筋症. 産婦人科の実際, 58:

1963-1967, 2009.

- 9) 根木玲子：「母体疾患の薬物療法— 心疾患 — 不整脈，弁置換術後，心不全—」. 周産期医学, 39: 1525-1532, 2009.
- 10) 宮田敏行, 根木玲子：「わが国における血栓性素因」. Heart View, 13: 900-904, 2009.

**【著書】**

- 1) 神谷千津子，産褥性心筋症．最新循環器診療マニュアル，友池仁暢編著，中山書店：228-231，2009.
- 2) 神谷千津子，池田智明：心疾患合併患者の妊娠と周産期管理．最新循環器診療マニュアル，友池仁暢編著，中山書店：769-773，2009.

## 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っている。また、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。2009年は部門の人員の減少に伴い研究活動はやや低下したが、かなりの数の論文を発表し、研究費についても主任あるいは分担研究者として多くの額を取得できた。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「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」を総括し、継続、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」を総括し、継続、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の新しいガイドラインにおける目標達成度について検討した。

#### 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家庭血圧や中心血圧の面から検討した。また、超音波検査、脈波速度や脈波解析などにより心血管系の評価を行った。

#### 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、長期的な臨床試験の結果を解析した。また、腎ドプラ検査による腎内血行動態と腎生検組織像について検討した。

#### 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を調査した。また、循環器疾患患者における腎機能や腎病理について検討した。

#### 9) 透析患者の循環器疾患に関する研究

透析患者における生命予後とその要因について調べた。また、透析患者の心血管

病変について、病理所見を含めて研究した。

### (2009 年の主な研究成果)

- 高血圧と遺伝子に関する研究では、L型カルシウムチャネル $\alpha 1C$  および $\alpha 1D$  サブユニット遺伝子多型がカルシウム拮抗薬の降圧効果に関係することを見いだした。また、PLA2G7 遺伝子多型は頸動脈硬化に関連することを報告した。
- 高血圧治療ガイドラインの遵守と達成度に関する研究では、高血圧専門施設においても目標血圧の達成度は十分ではなかった。また、より低い降圧目標が設定されている家庭血圧の目標達成度は、外来血圧より低率であった。
- 高血圧治療の臨床試験に関しては、HOSP 研究のサブスタディの5年間の治療の結果を学会発表した。朝の家庭血圧 130 mmHg 未満とアンジオテンシン受容体拮抗薬の使用が、腎保護に効果的であることを示した。
- 高血圧患者の臓器障害に関しては、動脈スティフネスの評価において上腕足首脈波速度は心臓大腿脈波に劣らないことを多施設共同研究で明らかにした。
- 高血圧と生活習慣に関する研究では、夜間尿と電子式の塩分測定器を用いた家庭での自己測定が食塩摂取量の評価に有用ことが認められた。
- 血管作動物質に関する研究では、GC-A ノックアウトマウスの下肢虚血モデルにおいて血流回復に ANP, BNP が重要な働きをすることを発見した。
- 腎と高血圧に関する研究では、慢性腎臓病とメタボリックシンドロームの合併が高血圧患者の心血管リスクを高めることを明らかにした。また、腎ドプラ検査における Resistive Index について検討し、これが加齢や腎障害の進行につれて上昇することを学会発表した。
- 循環器疾患と腎に関する研究では、慢性腎臓病と冠動脈疾患を有する剖検例についての検討で、冠動脈石灰化は内膜が主体であり腎機能や動脈硬化関連因子が関与することを見いだした。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Harada-Shiba M, Takamisawa I, Miyata K, Ishii T, Nishiyama N, Itaka K, Kangawa K, Yoshihara F, Asada Y, Hatakeyama K, Nagaya N, Kataoka K. Intratracheal gene transfer of adrenomedullin using polyplex nanomicelles attenuates Monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Mol Ther*, 17: 1180-1186, 2009.
- 2) Kamide K, Yang J, Matayoshi T, Takiuchi S, Horio T, Yoshii M, Miwa Y, Yasuda H, Yoshihara F, Nakamura S, Nakahama H, Miyata T, Kawano Y: Genetic polymorphisms of L-type calcium channel  $\alpha 1C$  and  $\alpha 1D$  subunit genes are associated with sensitivity to the antihypertensive effect of L-type dihydropyridine calcium-channel blockers. *Circ J* 73: 732-740, 2009.
- 3) Kokubo Y, Nakamura S, Okamura T, Yoshimasa Y, Makino H, Watanabe M, Higashiyama A, Kamide K, Kawanishi K, Okayama A, Kawano Y: Relationship Between blood pressure category and incidence of stroke and myocardial Infarction in an urban Japanese population with and without chronic kidney disease. *Stroke* 40: 2674-2679, 2009.
- 4) Miwa Y, Kamide K, Takiuchi S, Yoshii M, Horio T, Tanaka C, Banno M, Miyata T, Kawano Y: Association of PLA2G7 polymorphisms with carotid atherosclerosis in hypertensive Japanese. *Hypertens Res* 32: 1112-1118, 2009.
- 5) Nakamura S, Ishibashi-Ueda H, Suzuki C, Nakata H, Yoshihara F, Nakahama H, Kawano Y: Renal artery stenosis and renal parenchymal damage in patients with abdominal aortic aneurysm proven by autopsy. *Kidney Blood Press Res* 32: 11-16, 2009.
- 6) Nakamura S, Ishibashi-Ueda H, Niizuma S, Yoshihara F, Horio T, Kawano Y: Coronary calcification in patients with chronic kidney disease and coronary artery disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 1892-1990, 2009.
- 7) Nishikimi T, Karasawa T, Inaba C, Ishimura K, Tadokoro K, Koshikawa S, Yoshihara F, Nagaya N, Sakio H, Kangawa K, Matsuoka H. Effects of long-term intravenous administration of adrenomedullin (AM) plus hANP therapy in acute decompensated heart failure: a pilot study. *Circ J* 73: 892-898, 2009.
- 8) Oyamada S, Kobayashi J, Tagusari O, Nakajima H, Nakamura S, Yagihara T, Kitamura S: Is diabetic nephropathy a predicted risk factor? - Kaplan-Meier and multivariate analysis of confounding risk factors in off-pump coronary artery bypass grafting for chronic diaysis patients. *Circ J* 73: 2056-2060, 2009.
- 9) Tanaka H, Munakata M, Kawano Y, Ohishi M, Shoji T, Sugawara J, Tomiyama H, Yamashina A, Yasuda H, Sawayama T, Ozawa T: Comparison between carotid-femoral and brachial-ankle pulse wave velocity as measures of arterial stiffness. *J Hypertens* 27: 2022-2027, 2009.
- 10) Tokudome T, Kishimoto I, Yamahara K, Osaki T, Minamino N, Horio T, Sawai K, Kawano Y, Miyazato M, Sata M, Kohno M, Nakao K, Kangawa K: Impaired Recovery of blood flow after hind-limb ischemia in mice lacking guanylyl Cyclase-A, a receptor for

atrial and brain natriuretic peptides. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29: 1516-1521, 2009.

【総説】

- 1) Kishimoto I, Tokudome T, Horio T, Garbers DL, Nakao K, Kangawa K: Natriuretic peptide signaling *via* guanylyl cyclase (GC)-A: an endogenous protective mechanism of the heart. *Curr Cardiol Rev* 5: 45-51, 2009.
- 2) Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, Fujita T, Higaki J, Horiuchi M, Imai Y, Imaizumi T, Ito S, Iwao H, Kario K, Kawano Y, Kim-Mitsuyama S, Kimura G, Matsubara H, Naruse M, Saito I, Shimada K, Shimamoto K, Suzuki H, Takishita S, Tanahashi N, Tsuchihashi T, Uchiyama M, Ueda S, Ueshima H, Umemura S, Ishimitsu T, Rakugi H, on behalf of The Japanese Society of Hypertension Committee for Guidelines for the Management of Hypertension: The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). *Hypertens Res* 32: 3-107, 2009.

研究業績 (和文)

【総説】

- 1) 岩嶋義雄, 河野雄平: 二次性高血圧. *治療学* 43: 549-552, 2009.
- 2) 神出計, 河野雄平: 腎血管性高血圧と虚血性腎症はどう異なるか? *Modern Physician* 29: 487-490, 2009.
- 3) 神出計, 宮田敏行, 河野雄平, 友池仁暢: 高血圧テーラーメイド治療を目指した薬理遺伝学的アプローチ. *循環器専門医* 17: 62-67, 2009.
- 4) 神出計, 宮田敏行, 花田裕典, 河野雄平: 高血圧のテーラーメイド治療の展望. *血圧* 16: 691-694, 2009.
- 5) 河野雄平, 石井當男, 後藤由夫: 大規模臨床試験 Up-to-Date: JATOS. *血圧* 16: 23-26, 2009.
- 6) 河野雄平: 家庭血圧・24時間血圧を実地臨床に活かす. *医学のあゆみ* 230: 408-412, 2009.
- 7) 河野雄平: 各種降圧薬の中心動脈圧の低下効果. *血圧* 16: 777-781, 2009.
- 8) 河野雄平: 飲酒制限. *日本臨床* 67 (増刊号7: 高血圧 第4版〈下〉): 265-269, 2009.
- 9) 河野雄平: HOSP study. *日本臨床* 67 (増刊号7: 高血圧 第4版〈下〉): 651-654, 2009.
- 10) 中村敏子: 透析期腎不全. *日本臨床* 67 (増刊号7: 高血圧 第4版〈下〉): 臨床編, 408-411, 2009.
- 11) 堀尾武史: MMP/TIMP 比. *日本臨床* 67 (増刊号7: 高血圧 第4版〈下〉): 224-228, 2009.
- 12) 堀尾武史: 高血圧性心肥大, 心不全の診断と降圧治療: 2009 ガイドラインを踏

まえて. Rad Fan 7: 82-85, 2009.

- 13) 安田久代, 河野雄平: 潜在性臓器障害の臨床的意義. リスク層別化と Surrogate endpoint. 動脈硬化予防 7: 14-18, 2009.
- 14) 安田久代, 河野雄平: 高血圧病態における中心動脈血圧の意義. 日本臨床 67 (増刊号 6 高血圧 第 4 版 (上)): 108-112, 2009.
- 15) 吉原史樹, 河野雄平: 循環器疾患に関する大規模臨床試験: 高血圧. Heart View, 13: 406-414, 2009.
- 16) 吉原史樹, 中濱肇: 腎における細胞内シグナル伝達と病態生理 利尿薬. 腎と透析, 67: 375-380, 2009.
- 17) 関本裕美, 山下大輔, 中蔵伊知郎, 木村麻子, 岡田博, 森下秀樹, 吉政康直, 堀尾武史, 中村敏子, 河野雄平: 生活習慣病教室における薬剤師の未病への関わり. 日本未病システム学会雑誌 15: 110-116, 2009.

#### 【著書】

- 1) 岩嶋義雄, 河野雄平: 褐色細胞腫. 高血圧, (循環器病ケースアプローチシリーズ 1), 小室一成編集, 羊土社, p311-318, 2009.
- 2) 岩嶋義雄, 楽木宏実: 糖代謝に対する  $\beta$  遮断薬の影響.  $\beta$  遮断薬のすべて (第 3 版), 荻原俊男・築山久一郎・松崎益徳・島田和幸編著, 先端医学社, p116-120, 2009.
- 3) 神出計, 河野雄平: 腎血管性高血圧. 最新循環器診療マニュアル, 友池仁暢総編集, 中山書店, p692-696, 2009.
- 4) 神出計, 河野雄平: 腎血管性疾患. 初学者から専門医までの腎臓病学入門 (改訂第 2 版), 日本腎臓学会編集委員会編集, 東京医学社, 東京, p121-128, 2009.
- 5) 神出計, 河野雄平: 二次性高血圧. 高血圧診療ハンドブック, 浦信行編集, 羊土社, p242-249, 2009.
- 6) 河野雄平: JATOS (The Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients). DATA UPDATE Cardiovascular 循環系 第 4 版, 小川聡監修, 小川聡, 小室一成, 楽木宏実, 倉林正彦編集, 先端医学社, p272-273, 2009.
- 7) 河野雄平: (家庭血圧値が診察室血圧よりも心血管合併症や生命予後の予測に優れているという疫学研究, 臨床研究について教えてください. 高血圧診療 Q & A: 活用! 家庭血圧 & ABPM, 桑島巖, 苅尾七臣編集, 中外医学社, p1-4, 2009.
- 8) 河野雄平: アルコールと 24 時間血圧の関係について教えてください. 飲酒と家庭血圧, 24 時間血圧. 高血圧診療 Q & A: 活用! 家庭血圧 & ABPM, 桑島巖, 苅尾七臣編集, 中外医学社, p24-26, 2009.
- 9) 河野雄平: 高血圧の治療. Selected Articles, 主要病態・主要疾患の論文集 2010, (イヤートート第 19 版), メディック・メディア, p511-518, 2009.
- 10) 河野雄平: 早朝高血圧. 高血圧, 改訂第 2 版 (新しい診断と治療の ABC ; 20), 猿田亨男編集, 最新医学社, p148-155, 2009.

- 11) 河野雄平：低血圧症. 今日の治療指針 2009 年版, 山口徹, 北原光夫, 福井次矢 総編集, 医学書院, p316-317, 2009.
- 12) 河野雄平：本態性高血圧. 最新循環器診療マニュアル, 友池仁暢総編集, 中山書店, p680-684, 2009.
- 13) 中村敏子：CKD と循環器疾患. 最新循環器診療マニュアル, 友池仁暢総編集, 中山書店, p765-768, 2009.
- 14) 河野雄平：高血圧治療ガイドライン 2009. 日本高血圧学会, P97-102. 2009.
- 15) 河野雄平：高血圧治療ガイドライン 2009 ダイジェスト. 日本高血圧学会, P48-50. 2009.
- 16) 河野雄平：特殊検査. 動脈硬化指標 高血圧専門医ガイドブック 日本高血圧学会編 診断と治療社, P46-51. 2009.
- 17) 堀尾武史：白衣高血圧, 仮面高血圧. 最新循環器診療マニュアル, 友池仁暢 総編集, 中山書店, p685-687, 2009.
- 18) 南順一, 河野雄平：血圧の日内変動. 最新循環器診療マニュアル, 友池仁暢総編集, 中山書店, p706-708, 2009.

## 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。

## （2009年の主な研究成果）

2008年の研究をさらに進展させたことに加えて下記の研究成果を得た。

- 2型糖尿病患者の血管合併症と末梢血 CD34 陽性細胞の関連に関する研究（脳血管内科 田口先生との共同研究）し、糖尿病性腎症の進展に伴い血管内皮前駆細胞が減少することを臨床的に明らかにした。（*Diabet Med*, 26(2):171-3, 2009）
- 遺伝性高コレステロール血症に関わる遺伝子研究（研究所・バイオサイエンス部 斯波真理子室長との共同研究）により家族性高コレステロール血症に伴う心血管合併症とそのリスクマーカーを詳細に検討した。
- 糖尿病と耐糖能障害（IGT）に合併する冠動脈疾患の2次予防に対する多施設介入臨床研究（DIANA研究）。（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）を報告した。（*日本内科学会雑誌*, 第98巻第9号:153-156, 2009）

その他、以下の研究を進めた。

- 2型糖尿病患者を対象とした血管合併症抑制のための強化療法と従来治療との多施設共同ランダム化並行群間比較試験（Japan Diabetes Outcome Intervention Trial J-DOIT3）
- 心不全マーカーと肥満・メタボリック症候群の関連に関する研究（都市部一般住民を対象）（循環器病予防検診部との共同研究）
- 心不全マーカーと肥満・メタボリック症候群の関連に関する研究（糖尿病入院患者を対象）
- 肥満モデルマウスを用いたメタボリックシンドローム関連腎障害のメカニズムの解明に関する研究（文部科学省研究費）
- アンギオテンシン受容体拮抗薬の2型糖尿病患者の糖脂質代謝に与える効果に関する研究

## （2009年の知的財産・取得状況）

なし

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Harada-Shiba M, Sugisawa T, Makino H, Abe M, Tushima M, Yoshimasa Y, Yamashita T, Miyamoto Y, Yamamoto A, Tomoike H, Yokoyama S: Impact of statin treatment on the clinical fate of heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*, 17 : 667-674, 2010
- 2) Kawamura M, Itoh H, Yura S, Mogami H, Fujii T, Makino H, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Aoe S, Ogawa Y, Sagawa N, Kanayama N, Konishi I: Isocaloric high-protein diet ameliorates systolic blood pressure increase and cardiac remodeling caused by maternal caloric restriction in adult mouse offspring. *Endocr J*, 56: 679-689, 2009.
- 3) Kishimoto I, Tokudome T, Horio T, Garbers DL, Nakao K and Kangawa K: Natriuretic Peptide Signaling via Guanylyl Cyclase (GC)-A: An Endogenous Protective Mechanism of the Heart. *Curr Cardiol Rev*, 5: 45-51, 2009.
- 4) Kishimoto I, Tokudome T, Schwenke DO, Soeki T, Hosoda H, Nagaya N and Kangawa K: Therapeutic potentials of ghrelin in cardiac diseases. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 4: 283-289, 2009.
- 5) Kokubo Y, Nakamura S, Okamura T, Yoshimasa Y, Makino H, Watanabe M, Higashiyama A, Kamide K, Kawanishi K, Okayama A, Kawano Y: Relationship Between Blood Pressure Category and Incidence of Stroke and Myocardial Infarction in an Urban Japanese Population With and Without Chronic Kidney Disease. The Suita Study. *Stroke*, 408: 2674-2679, 2009.
- 6) Li Y, Saito Y, Kuwahara K, Rong X, Kishimoto I, Harada M, Adachi Y, Nakanishi M, Kinoshita H, Horiuchi M, Murray M, Nakao K: Guanylyl cyclase-A inhibits angiotensin II type 2 receptor-mediated pro-hypertrophic signaling in the heart. *Endocrinology*, 150: 3759-3765, 2009.
- 7) Makino H, Okada S, Nagumo A, Sugisawa T, Miyamoto Y, Kishimoto I, Kikuchi-Taura A, Soma T, Taguchi A, Yoshimasa Y: Decreased circulating CD34+ cells are associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabet Med*, 26(2): 171-173, 2009.
- 8) Miyamoto Y, Morisaki H, Kokubo Y, Yamanaka I, Tomoike H, Okayama A, Yoshimasa Y, Morisaki T: Resistin gene variations are associated with the metabolic syndrome in Japanese men. *Obes Res Clin Pract* , 3: 65-74, 2009.

- 9) Miyamoto Y, Morisaki H, Yamanaka I, Kokubo Y, Masuzaki H, Okayama A, Tomoike H, Nakao K, Okamura T, Yoshimasa Y, Morisaki T: Association study of 11b-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene polymorphisms and metabolic syndrome in urban Japanese cohort. *Diabetes Res Clin Pract*, 85: 132-138, 2009.
- 10) Ohno S, Toyoda F, Zankov DP, Yoshida H, Makiyama T, Tsuji K, Honda T, Obayashi K, Ueyama H, Shimizu W, Miyamoto Y, Kamakura S, Matsuura H, Kita T, Horie M: Novel KCNE3 mutation reduces repolarizing potassium current and associated with long QT syndrome. *Hum Mutat*, 30: 557-563, 2009.
- 11) Ohuchi H, Miyamoto Y, Yamamoto M, Ishihara H, Takata H, Miyazaki A, Yamada O, Yagihara T: High prevalence of abnormal glucose metabolism in young adult patients with complex congenital heart disease. *Am Heart J*, 158: 30-39, 2009.
- 12) Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Okayama A: Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: The Suita study. *Atherosclerosis*, 203: 587-592, 2009.
- 13) Shimizu W, Moss AJ, Wilde AA, Towbin JA, Ackerman MJ, January CT, Tester DJ, Zareba W, Robinson JL, Qi M, Vincent GM, Kaufman ES, Hofman N, Noda T, Kamakura S, Miyamoto Y, Shah S, Amin V, Goldenberg I, Andrews ML, McNitt S: Genotype-Phenotype Aspects of Type 2 Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 54(22): 2052-2062, 2009.
- 14) Tokudome T, Kishimoto I, Yamahara K, Osaki T, Minamino N, Horio T, Sawai K, Kawano Y, Miyazato M, Sata M, Kohno M, Nakao K, Kangawa K: Impaired Recovery of Blood Flow After Hind-Limb Ischemia in Mice Lacking Guanylyl Cyclase-A, a Receptor for Atrial and Brain Natriuretic Peptides. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 29(10): 1516-1521, 2009.
- 15) Tsukamoto O, Fujita M, Kato M, Yamazaki S, Asano Y, Ogai A, Okazaki H, Asai M, Nagamachi Y, Maeda N, Shintani Y, Minamino T, Asakura M, Kishimoto I, Funahashi T, Tomoike H, Kitakaze M: Natriuretic peptides enhance the production of adiponectin in human adipocytes and in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 53: 2070-2077, 2009.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 片岡有，宮本恵宏，吉政康直，安田聡，小菅雅美，木村一雄，宮崎俊一：軽症糖尿病に対する薬物介入による冠動脈病変進展予防効：DIANA（DIAbetes and diffuse coronary Narrowing Analysis）研究から.；日本内科学会雑誌，98. 2227-2230, 2009.
- 2) 宮里幹也，岸本一郎，寒川賢治：グレリン. *Heart View*, 13 : 99-104, 2009
- 3) 宮本恵宏：循環器疾患の炎症マーカー(高感度 CRP とアディポネクチン). *生物試料分析*, 32 : 121-126, 2009.
- 4) 宮本恵宏：出生時体重と成人期のメタボリックシンドローム, *Pharma Medica*, 27 : 37-40, 2009.
- 5) 宮本恵宏，吉政康直，後藤葉一：Ⅱ型糖尿病患者の運動療法の効果. *心臓リハビリテーション*, 14 : 328-330, 2009.

# 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。吹田研究の成果として、慢性腎障害と循環器病との関係、LDL コレステロール・非 HDL コレステロールと心血管病との関係、中性脂肪と non-HDL コレステロールと循環器病発症、血清クレアチンキナーゼ高値と心筋梗塞発症との関係、喫煙とメタボリックシンドロームの循環器病発症リスクについて雑誌に掲載された。

### (2009 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) 慢性腎疾患・血圧カテゴリー別の脳卒中・心筋梗塞発症との関係

脳卒中の調整ハザード比は  $GFR=50\sim 59\text{ mL/分}/1.73\text{m}^2$  で 1.9、 $GFR<50\text{ mL/分}/1.73\text{m}^2$  で 2.2 であった。至適血圧で慢性腎疾患を有していない群を基準にすると、慢性腎疾患を有していない群で、血圧のカテゴリーが正常血圧、正常高値血圧、高血圧と高くなるにつれて、心血管病と脳卒中のリスクが高くなった。慢性腎疾患を有した男性において、血圧のカテゴリーが上がるにつれて心血管病のリスクがさらに有意に高い結果であった。

##### (b) LDL コレステロール・非 HDL コレステロールと心血管病との関係

LDL 第 5 五分位の心筋梗塞のハザード比は 3.03、非 HDL コレステロール値第 5 五分位の心筋梗塞のハザード比は 2.97 であった。しかし、全脳卒中、脳卒中病型別で関連はみられなかった。

##### (c) 血清クレアチンキナーゼ高値と心筋梗塞発症との関係

クレアチンキナーゼ 200 IU/L 以上の確実な心筋梗塞発症の調整ハザード比は 4.18 であった。

##### (d) 喫煙とメタボリックシンドロームの循環器病発症リスク

男性における循環器病発症の人口寄与割合は、喫煙で 21.8%、メタボリックシンドロームで 7.5%、その両方で 11.9%であった。

##### (e) 中性脂肪と non-HDL コレステロールと循環器病発症

低中性脂肪/低 non-HDL コレステロール群を基準にして、高中性脂肪/高 non-HDL コレステロール群の心筋梗塞に対する調整ハザード比は、

2.55、高中性脂肪単独群における脳梗塞のハザード比は1.63であったが、脳梗塞のリスクは他の群で有意にならなかった。

#### (2) 多施設コホートの糖負荷検査におけるコホート研究

糖尿病は全死亡、心血管病、脳卒中、がんのリスクであった。女性の耐糖能異常は、全死亡、心血管病でリスクであった。食後高血糖、インスリン抵抗性は女性の全死亡、循環器死亡のリスクと考えられた。

#### (3) NIPPON DATA (循環器疾患基礎調査受検者の追跡調査)

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。さらに、循環器疾患死亡リスクとの関連が強かった食生活要因である食塩摂取量、野菜・果物摂取量、および性、年齢から、10年後の循環器疾患死亡リスクを予測するチャートを試作した。

#### (4) 厚生労働省研究班による多目的コホート研究

喫煙・飲酒・肥満度の組み合わせとがん発生・循環器系疾患発症について解析の結果、50-54歳の男性で、最も不健康なグループでは、最も健康的なグループに比べ、10年間にがんになる人の割合が5.4%、循環器病は6.4%高いという結果で、年齢が高くなるに従いその傾向が大きかった。

#### (5) 大規模コホート共同研究による生活習慣病発症予防データベース構築とその高度利用に関する研究

総死亡データベースからの解析により、喫煙状況別の平均余命の推定も行い、喫煙対策の重要な資料として情報提供できた。5つの重点テーマ(血圧、喫煙、脂質、血糖・糖尿病、慢性腎疾患)を設定し、分担研究者・研究協力者が解析計画作成・データ解析・評価の作業に参画し進められた。また、サブテーマ(肝機能、尿酸、BMI)を設定し、個別の解析も進められた。

#### (6) 保険者による特定健診・特定保健指導と医療費に関する研究

高血圧治療中のもののうち年齢階級により違いが見られるが40%-45%が基準を超えていた。現在の高血圧治療のゴールが130 mmHg未滿かつ80 mmHg未滿であり、収縮期血圧140 mmHg以上または拡張期血圧90 mmHg以上とは治療が適切に行われていないものの割合といえる。本健診受診時に降圧剤を服用していない可能性もあり、解釈は慎重に行う必要があるが、特定健診の結果の分析からは治療を行っても十分なリスク軽減に結びついていない可能性が示された。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Azuma K, Kadowaki T, Cetinel C, Kadota A, El-Saed A, Kadowaki S, Edmundowicz D, Nishino Y, Satton-Tyrrell K, Okamura T, Evans R W, Takamiya T, Ueshima H, Carb J D, Abbott R D, Kuller L H, Kelley D E, Sekikawa A, for the ERA Jump study group: Higher liver fat content among Japanese in Japan compared with non-Hispanic whites in the United States. *Metabolism*, 58(8): 1200-1207, 2009.
- 2) Higashiyama A, Hozawa A, Murakami Y, Okamura T, Watanabe M, Nakamura Y, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H, for the NIPPON DATA80 Research Group: Prognostic Value of Q wave for Cardiovascular Death in a 19-year Prospective Study of the Japanese General Population. *J Atheroscler Thromb*, 16(1): 40-50, 2009.
- 3) Higashiyama A, Okamura T, Ono Y, Watanabe M, Kokubo Y, Okayama A: Risk of Smoking and Metabolic Syndrome for Incidence of Cardiovascular Disease--Comparison of Relative Contribution in Urban Japanese Population: the Suita Study. *Circ J*, 73(12): 2258-2263, 2009.
- 4) Higashiyama A, Okamura T, Watanabe M, Murakami Y, Otsuki H, Adachi N, Kaneko C, Uehara E, Okayama A, Ueshima H: Effect of chronic kidney disease on individual and population medical expenditures in the Japanese population. *Hypertens Res*, 32(6): 450-454, 2009.
- 5) Hiura Y, Shen CS, Kokubo Y, Okamura T, Morisaki T, Tomoike H, Yoshida T, Sakamoto H, Goto Y, Nonogi H, Iwai N: Identification of Genetic Markers Associated with High-Density Lipoprotein-Cholesterol by Genome-Wide Screening in a Japanese Population: the Suita Study. *Circ J*, 73(6): 1119-1126, 2009.
- 6) Hozawa A, Okamura T, Murakami Y, Kadowaki T, Okuda N, Takashima N, Hayakawa T, Kita Y, Miura K, Nakamura Y, Okayama A, Ueshima H, for the NIPPON DATA80 Research Group: High blood pressure in middle age is associated with a future decline in activities of daily living. NIPPON DATA80. *J Hum Hypertens*, 23(8): 546-552, 2009.
- 7) Ishikawa J, Okada H, Kato H, Takeshita S, Honda S, Kawasaki T, Suehisa E, Tsuji H, Madoina S, Sakata Y, Kojima T, Murata M, Ikeda Y, Kokubo Y, Okamura T, Tomoike H, Miyata T. Association of Asn221Ser mutation in tissue factor pathway inhibitor-beta with plasma total tissue factor pathway inhibitor level. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 20(1): 22-26, 2009.
- 8) Kokubo Y, Nakamura S, Okamura T, Yoshimasa Y, Makino H, Watanabe M, Higashiyama A, Kamide K, Kawanishi ?, Okayama A, Kawano Y: Relationship Between Blood Pressure Category and Incidence of Stroke and Myocardial Infarction in an Urban Japanese Population With and

Without Chronic Kidney Disease: The Suita Study. *Stroke*, 40(8): 2674-2679, 2009.

- 9) Michikawa T, Nishiwaki Y, Okamura T, Asakura K, Nakano M, Takebayashi T: The taste of salt measured by a simple test and blood pressure in Japanese women and men. *Hypertens Res*, 32(5): 399-403, 2009.
- 10) Miyake Y, Yamamura T, Sakai N, Miyata T, Kokubo Y, Yamamoto A: Update of Japanese common LDLR gene mutations and their phenotypes: Mild type mutation L547V might predominate in the Japanese population. *Atherosclerosis*, 203(1): 153-160, 2009.
- 11) Miyamoto Y, Morisaki H, Yamanaka I, Kokubo Y, Masuzaki H, Okayama A, Tomoike H, Nakao K, Okamura T, Yoshimasa Y, Mprisaki T: Association study of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene polymorphisms and metabolic syndrome in urban Japanese cohort. *Diabetes Res Clin Pract*, 85(2): 132-138, 2009.
- 12) Mizuta E, Kokubo Y, Morisaki H, Yamanaka I, Miyamoto Y, Hamada T, et al: Genetic Variations and Sweet Taste Sensitivity Are Significantly Associated with Sweet Preference and Obesity. *Diabetes*, 58: A443-A443, 2009.
- 13) Momiyama Y, Kawaguchi A, Kajiwara I, Ohmori R, Okada K, Saito I, Konishi M, Nakamura M, Sato S, Kokubo Y, Mannami T, Adachi H, Kario K, Iso H, Ohsuzu F, Tsushima M. Prognostic value of plasma high-sensitivity C-reactive protein levels in Japanese patients with stable coronary artery disease: the Japan NCVS-Collaborative Inflammation Cohort (JNIC) Study. *Atherosclerosis*, 207: 272-276, 2009.
- 14) Motoyama KR, Curb JD, Kadowaki T, El-Saed A, Abbott RD, Okamura T, Ebans R W, Nakamura Y, Sutton-Tyrrell K, Rodriguez B L, Kadota A, Edmandowicz D, Willcox B J, Choo J, Katsumi N, Otake T, Kadowaki S, Kuller L H, Ueshima H: Association of serum n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids with lipids in 3 populations of middle-aged men. *Am J Clin Nutr*, 90(1): 49-55, 2009.
- 15) Nakamura Y, Hozawa A, Turin TC, Takashima N, Okamura T, Hayakawa T, Kita Y, Okayama A, Moura K, Ueshima H, NIPPON DATA80 Research Group: Dietary Habits in Middle Age and Future Changes in Activities of Daily Living - NIPPON DATA80. *Gerontology*, 55(6): 707-713, 2009.
- 16) Nakamura Y, Ueshima H, Kadota A, Hozawa A, Okamura T, Kadowaki S, Hayakawa T, Kita Y, Abbott R D, Okayama A, for NIPPON DATA80 Research Group: Alcohol intake and 19-year mortality in diabetic men: NIPPON DATA80. *Alcohol*, 43(8): 635-641, 2009.
- 17) Nakamura Y, Ueshima H, Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y,

- Abbott R D, Okayama A, A Japanese diet and 19-year mortality: National Integrated Project for Prospective Observation of Non-Communicable Diseases and its Trends in the Aged, 1980. *Br J Nutr*, 101(11): 1696-1705, 2009.
- 18) Nakamura Y, Ueshima H, Okuda N, Murakami Y, Miura K, Kita Y, Okamura T, Turin T C, Rodriguez B, Curb J D, Stamler J: Relation of Serum Leptin to Blood Pressure of Japanese in Japan and Japanese-Americans in Hawaii. *Hypertension*, 54(6): 1416-1422, 2009.
- 19) Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Okayama A: Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: The Suita study. *Atherosclerosis*, 203(2): 587-592, 2009.
- 20) Okamura T, Sekikawa A, Kadowaki T, El-Saed A, Abbott RD, Curb JD, : Cholesteryl ester transfer protein, coronary calcium, and intima-media thickness of the carotid artery in middle-age Japanese men. *Am J Cardiol*, 104(6): 818-822, 2009.
- 21) Saito I, Iso H, Kokubo Y, Inoue M, Tsugane S: Metabolic Syndrome and All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality- Japan Public Health Center-Based Prospective (JPHC) Study- *Circ J*, 73(5): 878-884, 2009.
- 22) Tamaki S, Nakamura Y, Tabara Y, Okamura T, Kanda H, Kita Y, Kadowaki T, Tsujita Y, Chondhury Turin T, Horie M, Miki T, Ueshima H: Association between polymorphism of the AGTR1 and cardiovascular events in a Japanese general sample (The Shigaraki Study). *Int J Cardiol*, 136(3): 354-355, 2009.
- 23) Watanabe M, Okamura T, Kokubo Y, Higashiyama A, Okayama A: Elevated serum creatine kinase predicts first-ever myocardial infarction: a 12-year population-based cohort study in Japan, the Suita study. *Int J Epidemiol*, 38(6): 1571-1579, 2009.

#### 【総説】

- 1) Kokubo Y, Kamide K: High-Normal Blood Pressure and the Risk of Cardiovascular Disease. *Circ J*, 73(8): 1381-1385, 2009.
- 2) Michikawa T, Nishiwaki Y, Kikuchi Y, Nakano M, Iwasawa S, Asakura K, Milojevic A, Mizutani K, Saito H, Ishida S, Okamura T, Takebayashi T: Gender-specific associations of vision and hearing impairments with adverse health outcomes in older Japanese: a population-based cohort study. *BMC Geriatr*, 9: 50, 2009.
- 3) Okamura T, Higashiyama A: Risk-prediction tools for cardiovascular disease based on Japanese cohort studies. *Hypertens Res*, 32(12): 1053-1054, 2009.

## 【著書】

なし

## 研究業績 (和文)

### 【原著】

- 1) 奥田奈賀子, 岡村智教, 門田文, 村上義孝, 宮松直美, 田中太一郎, 盛永美保, 柳田昌彦, 月野木ルミ, 田中信子, 高田桂子, 船越傳, 上島弘嗣: 内臓脂肪減少を目的とした軽負担の保健指導が男性工場従業員の食習慣に及ぼす変化. 日本循環器病予防学会誌, 44(1): 10-21, 2009.
- 2) 住田陽子, 岡村智教, 東山綾, 渡邊至, 小久保喜弘, 横山広行, 岡山明: 75歳未満女性の脳梗塞患者は発症入院時間が長い. 脳卒中, 31: 346-348, 2009.

### 【総説】

- 1) 岡村智教, 小野優: Brain Attack 危険因子としての意義. Diabetes Frontier, 20(5): 542-546, 2009.
- 2) 岡村智教: 吹田研究 循環器疾患の発症をエンドポイントとした都市コホート研究. 総合臨床, 58(2): 232-237, 2009.
- 3) 岡村智教: 油断大敵! やせた人の生活習慣病. きょうの健康 2009年3月号, 28-31, 2009.
- 4) 小久保喜弘: 都市部一般住民を対象とする正常高値血圧と心血管病発症との関係—吹田研究. 血圧, 16(8): 640-641, 2009.
- 5) 小久保喜弘: 都市部一般住民を対象としたメタボリックシンドロームの構成因子と心血管病との関係に関する研究—吹田研究. 血圧, 16(8): 652-653, 2009.
- 6) 小久保喜弘: 高血圧への遺伝素因の関与—疫学研究による家族歴から. 血圧, 16(8): 656-60, 2009.
- 7) 小久保喜弘: 吹田研究【1】—都市部一般住民を対象としたメタボリックシンドロームと心血管病との追跡研究. 血管と循環, 17(2): 119-121, 2009.
- 8) 小久保喜弘: 吹田研究【2】—都市部一般住民を対象とする正常高値血圧と心血管病発症との関係. Thrombosis and circulation, 17(2): 163-165, 2009.
- 9) 小久保喜弘: 大豆イソフラボンの摂取と循環器病との関係. 味噌の科学と技術, 57(1): 10-28, 2009.
- 10) 中山博文, 宮松直美, 岡村智教: 【Brain Attack時代の脳卒中のER t-PA時代の初期診療におけるER医の役割を確立する】 脳卒中患者のリハビリテーション、在宅医療 脳卒中に関する市民・患者啓発 誰に、何を、どういう方法で伝えるか. ERマガジン, 6(1):

202-207, 2009.

- 11) 宮田敏行, 小久保喜弘, 阪田敏幸, 根木玲子, 池田智明, 塘義明: 日本人静脈血栓塞栓症の遺伝的背景 プロテインSK196E変異の意義. 循環器病研究の進歩, 30号: 70-76, 2009.

【著書】(監修・編集含む)

- 1) 岡村智教: ライフスタイルへの介入. 心理・社会的要因および睡眠のリスク. 新・心臓病診療プラクティス14. 心血管イベントのリスクファクターとその管理. 小川久雄・土師一夫(編集), 分光堂: 259-263, 2009.
- 2) 岡村智教: 健診から介護に至る切れ目のない疾病管理. 最新循環器診療マニュアル. 友池仁暢編, 中山書店: 2-8, 2009
- 3) 小久保喜弘: 循環器疾患の予防と特定健診. 最新循環器診療マニュアル. 友池仁暢編著, 中山書店: 9-15, 2009.
- 4) 小久保喜弘: 我が国におけるガイドライン一覧. 最新循環器診療マニュアル. 友池仁暢編著, 中山書店: 801-805, 2009.
- 5) 渡邊至: 喫煙とメタボリックシンドローム. メタボリックシンドロームディクショナリー —健診・保健指導のための知っておきたいキーワード—. 大野誠, 津下一代, 蒲池桂子編, 診断と治療社: 96-99, 2009.
- 6) 渡邊至, 岡村智教: 循環器疾患の危険因子としての糖尿病. 糖尿病の療養指導2009 日本糖尿病学会編. 診断と治療社: 118-121, 2009.
- 7) 渡邊至: 循環器疾患の疫学データ. 最新循環器診療マニュアル. 友池仁暢編, 中山書店: 798-800, 2009.

## 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) Hishikawa T, Iihara K, Ishibashi-Ueda H, Nagatsuka K, Yamada N, Miyamoto S.: Virtual Histology-Intravascular Ultrasound in Assessment of Carotid Plaques: Ex Vivo Study. *Neurosurgery*, 65: 146-152, 2009.
- 2) Iwanishi K, Watabe H, Fujisaki H, Hayashi T, Miyake Y, Minato K, Naganuma M, Uehara T, Yokota C, Moriwaki H, Kajimoto K, Fukushima K, Minematsu K, Iida H: Evaluation of utility of asymmetric index for count-based oxygen extraction fraction on dual-tracer autoradiographic method for chronic unilateral brain infarction. *Ann Nucl Med*, 23: 533-539, 2009.
- 3) Kataoka Y, Tsutsumi T, Ishibashi K, Higashi M, Morii I, Kawamura A, Ishibashi-Ueda H, Minatoya K, Ogino H, Otsuka Y: Oppression of Left Main Trunk Due to Pseudaneurysm With Graft Detachment in Patients With Behcet Disease Previously Treated by Bentall Procedure. *Circulation*, 119: 2858-2859, 2009
- 4) Naito H, Hori Y, Watabe T, Nakazawa T, Kohno A, Kanzaki S, Fukuda T, Higashi M, Yamada N, Yoneyama S: Growth characteristics of the aortic aneurysms: Three-dimensional CT assessment. *Eur Radiol*, 19 Supl 1: C821, 2009.
- 5) Nakao K, Noguchi T, Kim J, Fukushima K, Kiso K, Ohara T, Kanzaki H, Hashimura K, Yamada N, Ishida Y, Kitakaze M. Transient constrictive pericarditis diagnosed by cardiac magnetic resonance, <sup>67</sup>Ga scintigraphy, and positron emission tomography. *Int J Cardiol*, 137(3):e70-e72, 2009.
- 6) Nishikawa T, Iwakiri N, Kaneko Y, Taguchi A, Fukushima K, Mori H, Morone N, Kadokawa J. Nitric oxide release in human aortic endothelial cells mediated by

- delivery of amphiphilic polysiloxane nanoparticles to caveolae. *Biomacromolecules*, 10:2074-2085, 2009.
- 7) Tamori Y, Akutsu K, Kasai S, Sakamoto S, Okajima T, Yoshimura T, Yokoyama N, Ogino H, Higashi M, Nonogi H, Takeshita S: Coexistent True Aortic Aneurysm as a Cause of Acute Aortic Dissection. *Circ J*, 73(5): 822-825, 2009.
  - 8) Umesaki A, Uno H, Niki H, Torii T, Higashi M, Miyashita K, Naritomi H: A Case of Cortical Infarction with Isolated Sensory Disturbance in the C8 Nerve Root Area. *Eur Neurol*, 62: 124, 2009.
  - 9) Uotani K, Watanabe Y, Higashi M, Nakazawa T, Kono AK, Hori Y, Fukuda T, Kanzaki S, Yamada N, Itoh T, Sugimura K, Naito H: Dual-energy CT head bone and hard plaque removal for quantification of calcified carotid stenosis: utility and comparison with digital subtraction angiography. *Eur Radiol*, 19: 2060-2065, 2009.
  - 10) Watanabe Y, Uotani K, Nakazawa T, Higashi M, Yamada N, Hori Y, Kanzaki S, Fukuda T, Itoh T, Naito H: Dual-energy direct bone removal CT angiography for evaluation of intracranial aneurysm or stenosis: comparison with conventional digital subtraction angiography. *Eur Radiol*, 19: 1019-1024, 2009.

#### 研究業績（和文）

##### 【原著】

- 1) 高田幸千子、内藤博昭、野々木 宏：大腿動脈穿刺シミュレーションモデルの開発と試作人体ファントムの心臓カテーテル検査トレーニングへの応用. *医療の質・安全学会誌*, 4: 67-74, 2009.

##### 【総説】

- 1) 飯田秀博, 中川原譲二, 松田博史, 中島孝, 石田良雄, 宮本享, 銭谷勉, 黒川徹, 赤松哲哉, 山田章吾, 丸野廣大, 畑澤順, 福島和人, 橋川一雄, 鈴木倫保, 中澤真弓, 石田健二: SPECT 画像再構成・画像処理の標準化とその評価に関する研究. *核医学* 46: 109-111, 2009.
- 2) 石田良雄: 画像診断上の注意点. *Heart View*, 13: 217-223, 2009.
- 3) 石田良雄, 木曾啓祐, 西村圭弘: 核医学、CT, MRIで拡張不全が診断できるか. 20: 295-301, 2009.
- 4) 木曾啓祐, 石田良雄: RI. *Vascular Lab*, 6(増刊): 193-202, 2009.
- 5) 木曾啓祐, 石田良雄: 心電図同期心筋血流SPECTの新しい展開-左室Dyssynchrony定量評価とCRTへの応用. *PET Journal*, 6: 14-16, 2009.
- 6) 木曾啓祐, 石田良雄, 内藤博昭: Fusion Imaging: 現在の到達点と今後の展望. *循環器病研究の進歩*, 30: 9-16, 2009.
- 7) 木曾啓祐: 心筋虚血評価におけるRI検査とその有用性. *Rad fan*, 7: 39-42, 2009.
- 8) 内藤博昭: 形態診断のススメ. *映像情報Medical*, 41(6): 585, 2009.

- 9) 内藤博昭：血管を画像で診る-ここまでの血管撮影法-。知っておきたい循環器病あれこれ，76：1-16，2009.
- 10) 中澤哲郎，東将浩，内藤博昭，渡邊嘉之，：Dual Energy Imaging -肺領域における血流イメージングと臨床応用-。INNERVISION，24(11付録)：12-13，2009.
- 11) 東 将浩、堀 祐郎、中澤哲郎、神崎 歩、福田哲也、山田直明、魚谷健祐、木曾啓祐、内藤博昭、坪 宏一：Dual source CT を用いた冠動脈 CTA. 臨床放射線，54(1)：163-169，2009.
- 12) 東 将浩：シーメンス社製 2 管球搭載型 CT を使用した冠動脈 CT. Rad Fan，7(3)：56-58，2009.
- 13) 山田直明：頸動脈プラーク：冠動脈プラークと心血管疾患. 進歩する心臓研究，24：19-25，2009
- 14) 渡邊嘉之：Dual Energy Imaging -頭頸部領域での臨床応用-。INNERVISION，24(11(付録))：14-15，2009.

#### 【著書】

- 1) 木曾啓祐，石田良雄：ICD/CRT-D と心臓核医学検査. ICD と CRT-D の臨床 心不全・致死性不整脈への対応，北風政史責任編集，金智隆編集協力，中山書店：220-229，2009.
- 2) 内藤博昭，石蔵文信：4. 心臓・脈管系. 新 医用放射線化学講座 放射線画像医学（中村仁信(編)），医歯薬出版株式会社：191-205，2009.
- 3) 東 将浩：CT. 見て診て学ぶ虚血性心疾患の画像診断(木村文子、西村重敬(編))，永井書店：28-34，2009.
- 4) 内藤博昭他(総編集：友池仁暢)：最新循環器診療マニュアル 中山書店：2009.

## 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。

2009 年は脊髄虚血に対する体性感覚誘発電位によるモニタリングの有用性について検討をおこないました。モニタリングによる迅速な診断が、早期治療開始に有用であることが判明しました。経食道心エコーでは心移植手術や左室補助装置装着術などを中心としたデバイスや補助機械の評価診断が有用となることを報告しました。

## 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管理・補助循環・人工心臓業務を中心として業務している。

- 人工心肺業務

2009年の人工心肺総数は550例（後天性191例・先天性166例・大血管193例）であった。後天性チームでは新人に対する教育システムの確立を目標に新人マニュアルや教育カリキュラムの作成を行った。大血管チームでは人工心肺の回路変更を行い、人工心肺充填量を大幅に減少させ輸血量の削減をした。先天性チームでも新生児用低充填回路の開発を行い、輸血量の削減を達成した。

- 人工透析業務

人工透析業務では人工透析1755例（出張透析72例・LDL吸着143例・二重膜血漿交換15例・エンドトキシン吸着療法4例）を施行した。

- ME管理室

2008年に人工呼吸器の中央管理が始まり、それに伴い人工呼吸器の種類、管理台数も増え、現在ではSarvoi28台・Hamilton15台・AVIA19台、その他の人工呼吸器を約30台管理している。年間の保守点検および貸し出し台数は500台を超えている。

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 林 輝行: 体外循環操作・新生児・乳幼児. *CIRCULATION Up-to-Date*, 4: 584-592, 2009.
- 2) 林 輝行, 巽英介, 片桐伸将, 水野敏秀, 吉田幸太郎, 八木原俊克: 超低充填小児 **ECMO** システムの開発と基礎研究. *循環器病研究の進歩*, 30: 62-69, 2009.
- 3) 林 輝行: 体外循環技術（人工心肺）. *人工臓器* 38: 173-176, 2009

## 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

#### (2009年の主な研究成果)

- epoprostenol 持続注入中の肺高血圧症患者における *Micrococcus luteus* 感染状況を明らかにした。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Hirata Y, Sata M, Makiuchi Y, Morikane K, Wada A, Okabe N, Tomoike H.  
Comparative analysis of *Micrococcus luteus* isolates from blood cultures of patients with pulmonary hypertension receiving epoprostenol continuous infusion. *J Infect Chemother.* 15: 424-425, 2009.
- 2) Inage M, Nakamura H, Saito H, Abe S, Hino T, Takabatake N, Terashita K, Ogura M, Kato S, Hosokawa T, Sata M, Tomoike H. Vesnarinone Represses the Fibrotic Changes in Murine Lung Injury Induced by Bleomycin. *Int J Biol Sci.* 5: 304-310, 2009.
- 3) Inoue S, Nakamura H, Shibata Y, Abe S, Takabatake N, Sata M, Takeda H, Kubota I: EFFECT OF ANTIBIOTIC THERAPY ON THE INFLAMMATORY RESPONSES DURING STREPTOCOCCAL PNEUMONIA IN EMPHYSEMATOUS MICE. *EXCLI Journal* 8: 50-57, 2009.

【総説】

なし

【著書】

なし

研究業績（和文）

【原著】

なし

【総説】

なし

【著書】

- 1) 佐田 誠：院内肺炎．救急集中治療領域と外科領域における事例に学ぶ重症感染症治療．小林敦子編著，克誠堂出版：20-38，2009．
- 2) 佐田 誠：夜間無呼吸症候群を治す．重症心不全の予防と治療．北風政史編著，中外医学社：348-352，2009．
- 3) 佐田 誠：循環器疾患とSAS．最新循環器診療マニュアル．友池仁暢総編集，中山書店：50-53，2009．

## 中央診療部門

### (臨床病理科)

#### (2009年研究活動の概要)

病理部門は手術検体の病理診断を要する心臓外科、血管外科、脳外科はもちろんのこと、NCVCの全ての部門と連携がある。心移植、心筋症、急性冠症候群、肺動脈性肺高血圧といった心筋生検に関連する病態を中心に、診断業務を一步進めた研究を行っている。研究は剖検、生検から心臓内科医、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)  
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。
- ・ 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)
- ・ 大動脈疾患の病態解明と薬物療法開発に関する研究  
(課題番号 21 指-9 分担研究者 池田善彦)

##### 2) 厚生労働科学研究

- ・ 妊産婦死亡及び乳幼児死亡の原因究明と予防策に関する研究  
(課題番号 H21-子ども-一般-001 主任研究者 池田智明, 分担研究者 植田初江)  
全国の妊産婦死亡剖検例を収集し、解析している。
- ・ 中性脂肪蓄積心筋血管症の発見-その疾患概念の 確立、診断法、治療法の開発  
(課題番号 H21-難治-一般-031 主任研究者 平野賢一, 分担研究者 植田初江, 研究協力者 池田善彦)

##### 3) その他

- ・ 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。
- ・ 移植後患者の尿細胞診から日和見感染について検討している。
- ・ 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。
- ・ 血管内留置ステント (DES) について病理組織学的に検討している。
- ・ 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
- ・ 不整脈の病理、特に ablation 後の変化について検討している。
- ・ 慢性肺血栓塞栓症の病理についての検討

## (2009年の主な研究成果)

- 2009年11月27-28日にNCVC病理で第31回心筋生検研究会を主催し、以下の発表を行った。
- ・ 池田善彦, 田中道雄, 平野賢一, 松山高明, 植田初江: Jordans' anomaly の一剖検例
- ・ 藤原玲子, 東晴彦, 村田欣洋, 瀬口理, 築瀬正伸, 松山高明, 池田善彦, 植田初江, 中谷武嗣: 拡張相肥大型心筋症に合併した好酸球性心筋炎の一例
- ・ 大石醒悟, 植田初江, 里見和浩, 松山高明, 池田善彦, 鎌倉史郎: 不整脈原性右室心筋症(ARVC)における心房性不整脈(ATs)の病態, 臨床的意義(当院における長期フォローアップ74例からの報告)
- ・ 吉牟田剛, 植田初江, 加藤倫子, 村田欣洋, 瀬口理, 築瀬正伸, 松山高明, 池田善彦, 中谷武嗣: 心移植後の拒絶反応とテネイシンCの関係
- ・ 藤野雅史, 東晴彦, 大石醒悟, 橋村一彦, 松山高明, 池田善彦, 植田初江: 臨床的に診断困難であった巨細胞性大動脈炎の一例

## 研究業績(欧文)

### 【原著】

- 1) Arakawa K, Yasuda S, Hao H, Kataoka Y, Morii I, Kasahara Y, Kawamura A, Ishibashi-Ueda H, Miyazaki S: Significant Association Between Neutrophil Aggregation in Aspirated Thrombus and Myocardial Damage in Patients with ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarction. *Circ J*, 73:139-144, 2009.
- 2) El-Chemaly S, Malide D, Zudaire E, Ikeda Y, Weinberg BA, Pacheco-Rodriguez G, Rosas IO, Aparicio M, Ren P, MacDonald SD, Wu HP, Nathan SD, Cuttitta F, McCoy JP, Gochuico BR, Moss J: Abnormal lymphangiogenesis in idiopathic pulmonary fibrosis with insights into cellular and molecular mechanisms. *Proc Natl Acad Sci*, 106: 3958-3963, 2009.
- 3) Fujino M, Kanzaki H, Tanaka J, Ohara T, Kim J, Hashimura K, Nakatani S, Ikeda Y, Ueda-Ishibashi H, Kitakaze M: Dobutamine Stress Echocardiography Unmasks Acute Worsening of Mitral Regurgitation with Latent Left Ventricular Outflow Tract Obstruction Behind Diastolic Heart Failure in Hypertensive Heart Disease. *Inter Med*, 48: 95-99, 2009.
- 4) Huang H, Zhou YM, Ishibashi-Ueda H, Takamizawa K, Ando J, Kanda K, Yaku H, Nakayama Y.: In Vitro Maturation of "Biotube" Vascular Grafts Induced by a 2-Day Pulsatile Flow Loading. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 91: 320-328, 2009.
- 5) Kataoka Y, Tsutsumi T, Ishibashi K, Higashi M, Morii I, Kawamura A, Ishibashi-Ueda

H, Minatoya K, Ogino H, Otsuka Y: Oppression of Left Main Trunk Due to Pseudoaneurysm With Graft Detachment in Patients With Behcet Disease Previously Treated by the Bentall Procedure. *Circulation*, 119: 2858-2859, 2009.

- 6) Konaka K, Miyashita K, Ishibashi-Ueda H, Naritomi H: Severe Hyperthermia Caused by Four-Vessel Occlusion of Main Cerebral Arteries. *Intern Med*, 48: 2137-2140, 2009.
- 7) Kuwashiro T, Toyoda K, Otsubo R, Ishibashi-Ueda H, Tagusari O, Minematsu K: Cardiac Papillary Fibroelastoma as a Cause of Embolic Stroke: Ultrasound and Histopathological Characteristics. *Intern Med*, 48: 77-80, 2009.
- 8) Mano A, Nakatani T, Yahata Y, Kato T, Hashimoto S, Wada K, Ishibashi-Ueda H: Reversible Myocardial Hypertrophy Induced by Tacrolimus in a Pediatric Heart Transplant Recipient: Case Report. *Transplant Proc*, 41: 3831-3834, 2009.
- 9) Matsuyama TA, Kurita T, Suyama K, Okamura H, Noda T, Satomi K, Shimizu W, Aihara N, Ikeda Y, Inoue S, Kamakura S, Ishibashi-Ueda H: Mitral isthmus pathology of re-entrant ventricular tachycardia in a patient with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Europace*, 11: 827-830, 2009.
- 10) Morisaki H, Akutsu K, Ogino H, Kondo N, Yamanaka I, Tsutsumi Y, Yoshimuta T, Okajima T, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Tanaka H, Ishibashi-Ueda H, Morisaki T: Mutation of ACTA2 gene as an Important Cause of Familial and Nonfamilial Nonsyndromic Thoracic Aortic Aneurysm and/or Dissection (TAAD). *Hum Mutat*, 30: 1406-1411, 2009.
- 11) Nakamura S, Ishibashi-Ueda H, Suzuki C, Nakata H, Yoshihara F, Nakahama H, Kawano Y: Renal Artery Stenosis and Renal Parenchymal Damage in Patients with Abdominal Aortic Aneurysm Proven by Autopsy. *Kidney Blood Press Res*, 32: 11-16, 2009.
- 12) Nishi S, Nakayama Y, Ishibashi-Ueda H, Okamoto Y, Kinoshita Y: High-performance self-expanding stent graft: development and application to experimental aneurysms. *J Artif Organs*, 12: 35-39, 2009.
- 13) Pacheco-Rodriguez G, Kumaki F, Steagall WK, Zhang Y, Ikeda Y, Lin JP, Billings EM, Moss J: Chemokine-Enhanced Chemotaxis of Lymphangiomyomatosis Cells with Mutations in the Tumor Suppressor TSC2 Gene. *J Immunol*, 182: 1270-1277, 2009.

- 14) Sato S, Nakayama Y, Matsuhashi T, Seiji K, Matsunaga K, Takasawa C, Ishibashi T, Zhou YM, Ishibashi-Ueda H, Okamoto Y, Asano H, Takahashi S: Evaluation of Self-Expandable, FK506-Coated, Covered Stents in Canine Animal Model. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 90: 647-652, 2009.
- 15) SHIMAKAGE M, KODAMA K, KAWAHARA K, KIM CJ, IKEDA Y, YUTSUDO M, INOUE H: Downregulation of drs tumor suppressor gene in highly malignant human pulmonary neuroendocrine tumors. *Oncol Rep*, 21: 1367-1372, 2009.
- 16) Shiroto T, Yasuda S, Tsuburaya R, Ito Y, Takahashi J, Ito K, Ishibashi-Ueda H, Shimokawa H: Role of Rho-kinase in the Pathogenesis of Coronary Hyperconstricting Responses Induced by Drug-Eluting Stents in Pigs In Vivo. *J Am Coll Cardiol*, 54: 2321-2329, 2009.
- 17) Yin X, Fu Y, Yutani C, Ikeda Y, Enjoji K, Kato H: HVJ-AVE liposome-mediated Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) gene transfer with recombinant TFPI (rTFPI) irrigation attenuates restenosis in atherosclerotic arteries. *Int J Cardiol*, 135: 245-248, 2009.

#### 研究業績(和文)

##### 【原著】

- 1) 佐竹主道, 松山高明, 池田善彦, 荻野均, 植田初江: 下肢静脈瘤における静脈弁の病理学的検討. *静脈学*, 20: 235-240, 2009.
- 2) 山田直明, 飯原弘二, 植田初江: 頸動脈の MRI(A). *脈管学*, 49: 459-464, 2009.

##### 【総説】

- 1) 池田善彦: 上腸間膜動脈の解剖. *Vascular Lab*, 6: 238-239, 2009.
- 2) 池田善彦, 植田初江: 急性大動脈解離の病理, 最近のトピックス. *循環器科*, 66: 498-503, 2009.
- 3) 植田初江: 冠動脈の解剖. *Vascular Lab*, 6: 10-12, 2009.
- 4) 植田初江: 頸動脈の解剖. *Vascular Lab*, 6: 466-467, 2009.
- 5) 緒方絢, 堀内啓子, 山西博道, 由谷親夫, 植田初江: メンケベルグ中膜硬化

症. 脳と循環, 14: 5-8, 2009.

6) 緒方絢, 松田香苗, 山西博道, 由谷親夫, 植田初江: 基底核石灰化症. 脳と循環, 14: 197-200, 2009.

7) 佐竹主道: 弓部大動脈の解剖. Vascular Lab, 6: 122-123, 2009.

8) 松山高明: 内胸動脈の解剖. Vascular Lab, 6: 350-351, 2009.

9) 松山高明: 鎖骨下動脈の解剖. Vascular Lab, 6: 578-580, 2009.

10) 松山高明, 植田初江: 病理でみる左房. 心エコー, 10: 808-818, 2009.

11) 松山高明, 植田初江: 病理でみる右房. 心エコー, 10: 902-912, 2009.

#### 【著書】

1) 植田初江: III各論 1. 循環器系. わかりやすい病理学, 岩田隆子監修, 恒吉正澄, 豊島里志, 高橋睦夫編, 南江堂: 119-131, 2009.

2) 植田初江: 心内膜心筋生検病理からの評価, 重症心不全の予防と治療, 北風政史編著, 中外医学社: 125-138, 2009.

3) 松山高明, 池田善彦, 植田初江: Brugada 症候群の病理 - 不整脈原性右室心筋症の鑑別と類似性, - Brugada 症候群 - 病態解明から診断・治療指針の決定 -, 鎌倉史郎編, メディカルビュー社: 148-157, 2009.

## 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。抗血小板療法の最適化について、抗血小板療法抵抗性に焦点をあてた研究や、ヘパリン起因性血小板減少症に関する臨床疫学研究を実施しています。また、血管内科が中心となり実施された「末梢動脈閉塞症に対するアドレノメデュリン・末梢血単核球細胞移植による複合的血管再生治療の臨床評価」や、脳内科が中心となり実施された「急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する臨床研究」などの再生治療にも参画しています。

2009年には、主に以下のテーマで研究を行いました。

- 1) 術中大量出血時の凝固障害機序の解明と止血のための輸血療法の確立  
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）
- 2) 抗凝固療法の個人の特性に応じたテーラーメイ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）
- 3) 循環器領域等における前向き臨床試験に基づく、薬剤奏効性・安全性に関わる臨床及び分子情報の解析  
独立行政法人 医薬基盤研究所 平成 21 年度 保健医療分野における基礎研究推進研究事業
- 4) 複雑化する脳・心血管疾患病態における適切な抗血栓治療の開拓  
循環器病研究委託費 21 指-10

#### (2009年の主な研究成果)

- 心臓血管外科手術周術期や大量出血時における止血能の評価  
大量出血時に問題となる急性低フィブリノゲン血症に対して、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研究を実施した。クリオプレシピテートを院内調整し、大血管外科で急性低フィブリノゲン血症をきたした症例に投与すると、クリオプレシピテート投与患者では、従来新鮮凍結血漿を投与した患者と比較して、速やかなフィブリノゲン値や凝固検査値(APTT)の改善が認められた。今後、これらの研究結果を元に、本邦

における濃縮フィブリノゲン製剤やクリオプレシピテートの薬事承認をめざした活動を継続して行く予定である。

○ ヘパリン起因性血小板減少症に対する臨床研究

2008年7月に、国立循環器病研究センターが中心となり実施した医師主導治験の結果をもとに、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。しかし、本邦におけるヘパリン起因性血小板減少症の実態は未だ不明な部分が多いため、その頻度、病態を解明するべく、いくつかの多施設共同プロスペクティブコホート研究を実施した。その結果、本邦においてもヘパリン起因性血小板減少症は血栓症の高リスク因子であること、発症患者の予後が悪いことを明らかにした。また、本邦における発症頻度は、海外よりやや低く、対象患者によるものの、0.1%–1%程度であることも明らかにした。

日本循環器学会が策定している「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン（2009年改訂版）」の改訂作業にも参画し、今回の改訂版でヘパリン起因性血小板減少症は、ヘパリン治療における重篤な副作用として独立した項目として取り上げられた。今後さらにヘパリン起因性血小板減少症の教育、啓蒙の努力を継続していく予定である。また、その一環として、ヘパリン起因性血小板減少症に対する全国的なコンサルテーション業務、疑い症例の全国登録調査もあわせて実施している。全国100施設、200症例を越える相談、登録をいただいており、ヘパリン起因性血小板減少症の診断、治療の更なる向上を目指して活動を継続している。

○ 抗血小板療法抵抗性やそれに対する遺伝子異常の関わり

近年、抗血小板薬投与にも関わらず血小板機能が効果的に抑制されない（抗血小板薬抵抗性）患者群が抗血小板薬投与を受けている患者の数%から20%以上の割合で存在すると報告されている。抗血小板薬抵抗性群は、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との報告が急増している。また、これらの薬剤抵抗性については、遺伝的背景の存在、例えばクロピドグレル抵抗性におけるCYP2C19の遺伝子異常などが、深く関与していることも指摘されている。我々は、本邦において、欧米人と比較してCYP2C19の遺伝子異常を持つ患者割合が多いこと、したがって、クロピドグレル服薬にも関わらず、血小板機能が効果的に抑制されない患者が多いことを明らかにしつつある。今後、アスピリンレジスタンス、クロピドグレルレジスタンスに焦点を当て、発症頻度、予後、危険因子を明確にしていく予定である。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Banno F, Chauhan AK, Kokame K, Yang J, Miyata S, Wagner DD, Miyata T. The distal carboxyl-terminal domains of ADAMTS13 are required for regulation of in vivo thrombus formation. *Blood*, 113:5323-5329, 2009
  
- 2) Fujii Y, Shibata Y, Miyata S, Inaba S, Asai T, Hoshi Y, Takamatsu J, Takahashi K, Ohto H, Juji T, Sagawa K. Consecutive national surveys of ABO-incompatible blood transfusion in Japan. *Vox Sang*, 97:240-246, 2009

【総説】

- 1) Miyata S. Heparin-induced thrombocytopenia, *ISBT Science Series 4*: 167-173, 2009

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 市川眞紀子, 宮田茂樹: 輸血にまつわるテクニック ～輸血開始の確認, ルート, 速度など～. *臨床研修プラクティス*, 6(1): 48-57, 2009.
  
- 2) 宮田茂樹: ヘパリン起因性血小板減少症. *日本医師会雑誌*, 138: 500-501, 2009
  
- 3) 宮田茂樹, 小亀浩市: DICとHITおよびTTPとの鑑別のポイント. *血栓と循環*, 17(4): 399-406, 2009
  
- 4) 宮田茂樹: 冠動脈疾患に対する低用量アスピリン療法の現状と今後の展開. *G. I. Research* 17: 11-19, 2009
  
- 5) 宮田茂樹: 血栓症ハイリスク因子としてのヘパリン起因性血小板減少症-診断と治療、最近の進歩-. *THERAPEUTIC RESEARCH*, 30(7): 1087-1096, 2009
  
- 6) 山本晴子, 宮田茂樹: アルガトロバン-HIT の適応追加について. *CARDIAC PRACTICE*, 20(2): 221-222, 2009

【著書】

- 1) 宮田茂樹、山本晴子：Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) . Annual Review 循環器 2009 循環器 山口徹、高本眞一、中澤誠、小室一成編 中外医学社:100-112, 2009
  
- 2) 宮田茂樹：ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT). 最新医学別冊、新しい診断と治療のABC63 最新医学社, 198-205, 2009

## 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。

臨床検査部ではこれまでも心虚血疾患のマーカーとなる項目の再評価や血栓症の原因解明に日本人一般住民や患者におけるプロテインS、プロテインC、アンチトロンビンの分布を調べてきたが、これらのテーマについては研究を継続し、遺伝子変異についても検索を行った。

また検査データの正確性・精度の担保となる日々の精度管理についても様々な角度から検証と改善を行い、迅速かつ精度の高い検査結果を報告することを最重要目標とし、併せて各種の検査情報の発信についても目指している。

#### (2009年の主な研究成果)

- 日本人深部静脈血栓症患者におけるプロテインS、プロテインC、アンチトロンビンの遺伝子変異を解析することにより、これらの変異が疾患に大きく関わっていることを明らかにした。
- 心筋梗塞患者におけるBNP、NT-ProBNP、CKMB、ミオグロビン、トロポニンIなどの各種心筋マーカーを新しい方法で同時に測定し、病態と各種マーカーの有用性について感度と特異性から再考を加えた。
- エポプロステノールの継続点滴を受けた肺高血圧患者群の血液培養から分離された *Micrococcus luteus* の比較検討を行い、感染が水平感染ではなく患者自身の持ち込みによる感染であることを明らかにした。
- これまでの致死性不整脈における遺伝子検査の結果から、その有用性を明らかにした。
- 下腿動脈血流通過時間による下腿血管病変の新しいスクリーニング方法について研究を行った。
- 院外部への情報発信としてエコー検査を行う際の基礎知識の向上、ルーチン

検査や特殊検査のコツやどのようにすれば精度よく行うことができるのかを技師の立場もふまえて解説した。

#### 研究業績 (欧文)

##### 【原著】

- 1) Hirata Y, Sata M, Makiuchi Y, Morikane K, Wada A, Okabe N, Tomoike H : Comparative analysis of *Micrococcus luteus* isolates from blood cultures of patients with pulmonary hypertension receiving epoprostenol continuous infusion. : J Infect Chemother 15: 424-425, 2009.
- 2) Miyata T, Sato Y, Ishikawa J, Okada H, Takeshita S, Sakata T, Kokame K, Kimura R, Honda S, Kawasaki T, Suehisa E, Tsuji H, Madoiwa S, Sakata Y, Kojima T, Murata M, Ikeda Y: Prevalence of genetic mutations in protein S, protein C and antithrombin genes in Japanese patients with deep vein thrombosis. Thromb Res, 124: 14-18, 2009.

#### 研究業績 (和文)

##### 【原著】

- 1) 太田直孝, 清水 渉, 鎌倉史郎, 宮本恵宏, 吉政康直, 浦 敏郎, 山本 賢, 新井浩司, 佐野道孝: 臨床診断に基づく致死性不整脈の遺伝子診断, 医療の広場: 5, 20-22, 2009.
- 2) 水田理香, 久保田義則, 竹下聡, 坏宏一, 中本富士子, 田中教雄, 佐野道孝, 岡島年也, 糖義明: 下腿動脈血流通過時間による下腿血管病変のスクリーニング. 超音波検査技術, 34: 543-547, 2009.
- 3) 宮田敏行, 小久保喜宏, 阪田敏幸, 根木玲子, 池田智明, 堤 義明: 日本人静脈血栓塞栓症の遺伝的背景: プロテイン S K196E 変異の意義. 循環器病研究の進歩, 30: 70-76, 2009.

##### 【総説】

- 1) 久保田義則: 超入門血管エコー第2回. Vascular Lab, 6: 180-184, 2009

- 2) 久保田義則：超入門血管エコー第3回. Vascular Lab, 6 : 293-299, 2009
- 3) 久保田義則：超入門血管エコー第4回. Vascular Lab, 6 : 410-415, 2009
- 4) 久保田義則：超入門血管エコー第5回. Vascular Lab, 6 : 517-521, 2009
- 5) 久保田義則：超入門血管エコー第6回. Vascular Lab, 6 : 628-634, 2009
- 6) 久保田義則：Vascular Lab を核にした診療体制づくり. Vascular Lab, 6 (増) : 216-219, 2009
- 7) 久保田義則：腎動脈エコーのコツ. 検査と技術, 37 : 737-742, 2009
- 8) 住田善之：循環生理検査. Medical Technology 37, 1576-1584, 2009
- 9) 住田善之：圧半減時間 PHT : 僧帽弁狭窄と大動脈弁逆流, 心エコー, 10 : 520-528, 2009
- 10) 田中教雄：国立循環器病センター. 心エコー, 10 : 668-674, 2009
- 11) 田中教雄：Eustachian 弁、Thebesian 弁、Chiari 網とは, 心エコー, 10 : 942-946, 2009
- 12) 中本富士子, 久保田義則：アーチファクトとその軽減法. Vascular Lab, 6 : 252-255, 2009
- 13) 水田理香, 田中教雄：ストレスエコーでソノグラファーはどのような役割を果たすべきか, 心エコー, 10 : 444-450, 2009

#### 【著書】

- 1) 田中教雄：心機能評価：心臓超音波テキスト(第2版)：増田喜一・遠田栄一編, 日本超音波検査学会(監修), 医歯薬出版：56-80, 2009
- 2) 佐野道孝：わが国における循環器関連のクリニカルデータ, 基準値一覧, 最新循環器診療マニュアル, 友池仁暢 総編集, 中山書店：806-811, 2009.

# 中央診療部門

## (医療安全推進室)

### (院内医療安全体制)

院内の医療安全管理体制の確保と推進を行うために、病院長を委員長とした「医療安全推進委員会(医療法設置義務)」を設置している。医療安全推進委員会の目的達成のため、医療安全管理の実務を担当する部署として、「医療安全推進室」が設置(平成14年10月～)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。

加えて、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、院内各部署の医療安全活動を展開している。

### (医療法に基づく活動)

#### 1. 医療安全に係る委員会の活動

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事項全般
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
医療安全室コアメンバー会議(8月～開催、1回／週)	27	インシデント事例分析、医療安全相談窓口等患者家族への対応の協議
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等医療安全の具体的方策の検討
医療安全推進担当者部会(医三部会)	12	インシデント再発防止策等医療安全の具体的方策の検討、インシデント事例分析、院内ラウンド

#### 2. 医療安全管理指針の整備

○平成21年3月 医療安全推進指針・医療安全推進マニュアル第13次改訂・配布

○平成21年8月 医療安全推進指針・医療安全推進マニュアル第14次改訂・配布

#### 3. 院内医療事故等情報収集・分析

○平成21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	2639	123(4.7)	167(6.3)	2324(88.1)	25(0.9)
アクシデント	15	12(80)	0	3(20)	0

○インシデント再発防止対策等院内安全の確保(抜粋)

- ・体外式ペースメーカーの電池交換時期の統一
- ・薬剤負荷RI検査オーダー時のチェックリストの作成と検査依頼用紙の改変
- ・乳幼児病棟限定 1回採血での血液型確定依頼用紙の作成(輸血管理室)
- ・除細動器で経皮ペーシング実施する場合の操作パンフレットの作成
- ・PCPS 回路誤接続防止のため、回路セットの見直し
- ・透析機器の洗浄チェックリストの改訂(臨床工学部)
- ・γナイフ施行時チェックリストの改訂(脳神経外科、放射線診療部)
- ・食物アレルギー喫食防止対策「おやつプロジェクトチーム」(小児科、病棟、栄養管理室、調査課、医療安全推進室)

4. 職員研修の実施

○全職員対象講習会(受講率 100%)

- ・心肺蘇生講習会 講師 国立循環器病センター緊急部医長 横山広行先生
- ・患者と向き合う対話モデル～メディエーションの技法～ 講師 早稲田大学法科大学院 教授 和田仁孝先生

○テーマ・対象別研修(延べ 1950 名参加)

講演・講義	新採用者対象医療安全講義 医療訴訟ガイダンス「説明義務違反、カルテ記載」 健康被害救済制度について 麻薬・KCL など危険薬の取扱い
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 血液浄化装置導入前研修 在宅用人工呼吸器操作研修

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「継続編」・「応用編」受講→医療メディエーターA 認定
- 医事課専門官 宇良宗良: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「基礎編」受講
- 医療安全推進室長 内藤博昭: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「基礎編」受講

(その他 2009 年の主な活動)

1. 医療安全推進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
- カルテ指示確認:各診療科のカルテ記載の実態調査
- ME 機器安全管理:人工呼吸器使用チェックリスト統一に向けて各部署に対する使用方法のヒアリング、ME 機器操作手順書・点検表作成(除細動器、セントラルモニター、輸液ポンプ、シリンジポンプ、体外式ペースメーカー)、各 ME 機器管理の不具合報告対応等
- 医薬品安全管理:救急カート内医薬品の統一、病棟保管のハイリスク薬の明示、同一銘柄複数規格薬剤の注意喚起シールの配布
- 肺静脈血栓症予防:肺塞栓症予防ガイドラインの内容確認、肺塞栓症予防方法の調査、成人用リスクアセスメント表の作成
- 経鼻栄養チューブ:CO2 チェッカーのデモテスト、胃チューブ挿入時の安全確認フローチャート作成
- 心肺蘇生:院内心肺蘇生事例分析、病院地下の救急コールシステムの創設、ドクターバックの配置、成人用救急カート搭載医薬品の統一、院内 PHS 及び固定電話へのドクターハート番号シールの配布
- 患者確認:フルネーム呼称実態調査、バーコード付きリストバンドへの変更、ICUでの輸血時バーコード確認の導入検討、同姓同名患者の誤認識防止対策案

2. 全国医療安全共同行動(平成 20 年 5 月～22 年 5 月まで)

- 参加テーマ(活動は、医療安全推進室ワーキンググループ活動)
  - ・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
- 医療安全共同行動フォーラム参加

3. 院内事例検討会・医療事故調査委員会

- 院内事例検討会:19 例
- 医療事故調査委員会:開催無し

4. 植込み型補助人工心臓治験症例に関する事例調査委員会

- センター内部委員会として設置(外部委員主導型 委員長 名古屋大学大学院医学系研究科心臓外科教授 上田裕一、委員他 7名)
- 平成 21 年 1 月～5 月 事例調査委員会 計 12 回実施
- 平成 21 年 6 月 報告書公表
- 平成 21 年 7 月 ご遺族に対する説明会
- 平成 21 年 7 月～全部署に対するティーチイン
- 平成 21 年 10 月「植込み型補助人工心臓治験症例に関する事例調査委員会報告書」をうけて公表

## 5. 重症回診

- 140 例実施

## 6. 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)
- ・患者用トイレの外からの解錠整備(トイレ内急変時の安全確保)
- ・施設設備トラブル発生時の報告ルートのルール化、報告用紙の作成(運営局会計課)
- ・近畿特定機能病院連絡会議出席
- ・「医療情報と安全」視察:国立成育医療センター、長崎大学附属病院

## (研究論文)

- 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人体ファントムの心臓カテーテル検査トレーニングへの応用」医療の質・安全学会第 4 巻第 1 号

## (研究発表)

- 高田幸千子、横山広行、井上知美、笠原洋一郎、尾上純子、野々木宏、内藤博昭:病院で働く医師・看護師以外の職員の心肺蘇生講習会前後での意識の変化の比較 第 4 医療の質・安全学会
- 高田幸千子、横山広行、内藤博昭、友池仁暢:心拍監視モニターアラームの低減への取り組み 第 4 医療の質・安全学会

## (講演・講義)

- 高田幸千子:看護管理者のためのリスクマネジメント 大阪府看護協会 講師
- 高田幸千子:ヒューマンエラーと再発防止策 日本医療マネジメント学会大阪支部 第 3 回学術集会シンポジウム(22/1/16)
- 高田幸千子:現状打破・マンネリ防止! 医療安全対策の具体的方法! 原理・原則理解と「医療安全共同行動」参加病院の取り組み 日総研出版講演講師
- 高田幸千子:国立循環器病センターにおける医療事故調査委員会の現状 近畿ブロック主催講習会 講師

- 高田幸千子:平成 21 年度保健師助産師看護師実習指導者講習会「医療安全」  
近畿ブロック主催 講師
- 高田幸千子:平成 21 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 21 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:医療安全の確保Ⅰ 講師
- 高田幸千子: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)

本年も引き続き、専従看護師（WOCN）（中屋貴子副看護師長）を中心とした多職種による褥瘡対策チームによる週1回の病棟回診、症例検討と月1回の褥瘡対策委員会を実施しました。

当院の特徴として、外科系ではクモ膜下出血後の破裂動脈瘤クリッピング術や大動脈解離後の大血管置換術など特殊体位での6時間を大幅にこえる手術が緊急時でも定期的手術でも頻繁に行われるため、その点からの褥瘡ハイリスク加算の対象となる患者が日常的に発生します。また、重症心筋梗塞後の補助循環を要する患者や重症心不全で体外式補助人工心臓装着中の患者などでは末梢循環不良であり、皮膚血流も良くありません。そのような患者に生じた褥瘡や創傷は治癒しずらく、抗凝固療法などが行われている場合も少なくないため、さらに難治性で長期化しやすくなります。そのような患者における対策として除圧のための寝具（高機能エアマットや特殊ウレタンマットなど）や補助具（各種クッションや除圧シートなど）の配備を会計係にも働きかけて積極的に実施しました。また、病棟看護師への啓蒙活動も定期的に行いました。

また、褥瘡発生には種々の要因が関与することは周知のことですが、対策チームが多職種からなる利点を発揮し、薬剤の対策、栄養管理面からの要因分析などを実施し、成果の一部を学会報告しました。今後も臨床研究をさらに発展させるべくチーム一丸となって取り組んでいく所存です。

#### (2009年の主な研究成果)

○過去3年間のピオクタニン治療患者20名余りを検討し、MRSAをはじめとし真菌を含めた感染創に対して有効かつ安全であり、臨床現場で用いる上で有用性が高いことを明らかとした（寺川伸江、宮下光太郎、木村麻子、中屋貴子、上ノ町かおり：創傷管理におけるピオクタニンの効果～MRSA感染を中心に～．第11回日本褥瘡学会学術集会，2009，大阪）。

○過去1年間に褥瘡回診を行った患者について、1か月以上の長期対応を要した患者とそれ以下の対応で治癒した患者を比較検討し、重症化する要因として術後重症化、体位交換困難や下痢持続など栄養摂取不良が関与することが示唆された（上ノ町かおり、中屋貴子、木村麻子、寺川伸江、宮下光太郎：長期対応褥瘡患者における発生状況の実態．第11回日本褥瘡学会学術集会，2009，大阪）。

○当院のような循環器疾患急性期病院における褥瘡ハイリスク加算の実

態を検討した結果、心疾患では人工心肺を用いた長時間手術、循環動態不安定に起因する褥瘡・創傷発生が多く、脳卒中では高齢化に伴う皮膚脆弱性の関与が大きいことが明らかとなった（中屋貴子、宮下光太郎、小林順二郎：褥瘡ハイリスク患者ケア加算実施の成果と今後の課題．第 63 回国立病院総合医学会，2009，仙台）。

研究業績(和文)

【著書】

- 1) 宮下光太郎：脳血管障害—合併症対策．褥瘡．最新循環器診療マニュアル．友池仁暢編，中山書店，609-614，2009

## 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。

### 【2009年：学会発表】

- 1) 上ノ町かおり：経腸栄養が起因した下痢に対する濃厚流動食 K2S の治療効果．第 12 回日本病態栄養学会，年次学術集会：2009 年 1 月 10 日
- 2) 上ノ町かおり：経腸栄養が起因した下痢に対するマニュアルの検討．第 5 回 栄養研究学会：2009 年 1 月 25 日
- 3) 上ノ町かおり：左心補助人工心臓装着患者の BMI に関連した栄養管理と予後の実態．第 24 回日本静脈経腸栄養学会：2009 年 1 月 29 日
- 4) 上ノ町かおり：長期対応褥瘡患者の発生状況の実態．第 11 回日本褥瘡学会：2009 年 9 月 4 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。

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

### （2009年の主な研究成果）

新規の補助人工心臓装着を17例施行し、植込み型1例でポンプシステムの交換を行った。

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ている。

新たな植込み型補助人工心臓の新規の治験の準備を進めた。

病棟において最大24例のLVAS装着例の管理を行っており、重症心不全移植病棟以外での管理も行う体制構築を進めている。また、外来での在宅患者の管理を続けて行っている。

人工心臓管理技術認定士制度確立に参加し、当センターからも7名が資格を得た。また、補助人工心臓に関する市販後調査充実のためにJ-MACSの設立準備に参加している。

日本臓器移植ネットワークに新規18例の心臓移植希望登録を行い、計49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10年以上となった。

組織移植では、ドナー情報への対応を円滑に進めるために、5人のスタッフ医師で対応する体制とし、今年は4回摘出を行った。

## 研究業績（欧文）

### 【原著】

- 1) Higashi H, Komamura K, Oda No, Kato T.S., Yanase M, Mano A, Hashimoto S, Wada K, Shishido T, Hashimura K, Kitakaze M, Kitamura S, Nakatani T : Experience of appendicular thermal therapy applied to a patient with a left ventricular assist device awaiting heart transplantation. J. Cardiol , 53: 301-305, 2009
- 2) Kitamura S, Nakatani T, Kato T, Yanase M, Kobayashi J, Nakajima H, Funatsu T, Toda K, Kada A, Ogino H, Yagihara T: Hemodynamic and Echocardiographic Evaluation of Orthotopic Heart Transplantation With the Modified Bicaval Anastomosis Technique. Circ J, 73: 1235-1239, 2009
- 3) Mano A, Fujita K, Uenomachi K, Kazama K, Katabuchi M, Wada K, Terakawa N, Arai K, Hori Y, Hashimoto S, Nakatani T Kitamura S: Body Mass Index is a Useful Predictor of Prognosis After Left Ventricular Assist System Implantation. J Heart Lung Transplant, 28: 428-433, 2009
- 4) Nakatani T:Heart Transplantation. Circ J: 73(Suppl A):A-55-A-60, 2009
- 5) Wada K, Takada M, Sasaki M, Ochi H,Kotake T, Okada H, Morishita H, Oda N, Mano A, Kato TS, Komamura K Nakatani T: Drug Interaction Between Tacrolimu and Carbamazepine in a Japanese Heart Transplant Recipient: A Case Report. J Heart Lung Transplant, 28: 409-411, 2009

## 研究業績（和文）

### 【原著】

- 1) 中谷武嗣, 築瀬正伸, 村田欣洋, 瀬口 理, 加藤倫子, 戸田宏一, 藤田知之, 和田恭一, 中野一也 : わが国における心臓移植でのエベロリムスの現状. 今日の移植, 22:674-678, 2009.

### 【総説】

- 1) 中谷武嗣 : 心臓移植と待機患者への治療. 内科, 103: 521-525, 2009.
- 2) 中谷武嗣 : 心臓. 移植 2009, 44(特別号): S119-S121, 2009.

**【著書】**

- 1) 中谷武嗣：心筋疾患 心臓移植. 「最新循環器診療マニュアル」[総編集 友池仁暢] (中山書店, 東京) : 239-243, 2009.
- 2) 中谷武嗣, 築瀬正伸, 戸田宏一：人工心臓. 「重症心不全の予防と治療」[編 著 北風政史] (中外医学社、東京) 2009: 293-298, 2009.

# 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。

## （2009年の主な研究成果）

- 心臓移植患者1名において、タクロリムスとカルバマゼピンを併用したときのタクロリムスの薬物動態変化について検討した。カルバマゼピン併用により、タクロリムスの血中濃度は1週間以内に急激に低下し、投与量は1.3～1.4倍必要であった。以上のことから、両薬剤併用時には、十分な血中濃度モニタリングを行い、投与量補正を行う必要があると考えられた。
- 国立循環器病センターにおける特定集中治療管理料算定患者における薬剤管理指導の実際と薬剤管理の標準化のために作成した集中治療管理シートの有用性について、医師への聞き取り調査を行い、その有用性を評価した。薬剤管理指導に関しては、病棟間の使用薬剤の格差が認められ、それに伴う薬剤管理指導の差が認められた。管理シートに関しては、医師からもその有用性が評価された。

## 究業績（欧文）

### 【原著】

- 1) Mano A, Fujita K, Uenomachi K, Kazama K, Katabuchi M, Wada K, Terakawa N, Arai K, Hori Y, Hashimoto S, Nakatani T, Kitamura S: Body Mass Index is a Useful Predictor of Prognosis After Left Ventricular assist System Implantation. *J Heart Lung Transplant*, 28, 428-433, 2009.
- 2) Mano A, Nakatani T, Yahata Y, Kato T, Hashimoto S, Wada K, Ishibashi-Ueda H: Reversible Myocardial Hypertrophy Induced by Tacrolimus in a Pediatric Heart Transplant Recipient: Case Report. *Transplant Proc*, 41, 3831-3834. 2009
- 3) Wada K, Takada M, Sakai M, Ochi H, Kotake T, Okada H, Morishita H, Oda N, Mano A, Kato T S, Komamura K, Nakatani T: Drug Interaction Between Tacrolimus and Carbamazepine in a Japanese Heart Transplant Recipient: A Case Report. *J Heart Lung Transplant*, 28, 409-411, 2009.

## 研究業績（和文）

### 【原著】

- 1) 関本裕美, 山下大輔, 中蔵伊知郎, 木村麻子, 岡田博, 森下秀樹, 吉政康直, 堀尾武史, 中村敏子, 河野雄平: 生活習慣病教室における薬剤師の未病への関わり. *日本未病システム学会雑誌*, 15, 110-116, 2009
- 4) 槇原克也, 岡田博, 岸裕人: 血清クレアチニン値の補正によるカルボプラチン投与量設定の評価. *日本病院薬剤師会雑誌*, 45, 1335-1338, 2009
- 2) 関本裕美, 山下大輔, 中蔵伊知郎, 和田恭一, 河合実, 本田芳久, 森下秀樹: 特定集中治療室管理料算定患者における薬学的管理の実際. *医療薬学*, 35, 884-891, 2009
- 3) 中谷武嗣, 築瀬正伸, 村田欣洋, 瀬口理, 加藤倫子, 戸田宏一, 藤田知之, 和田恭一, 中野一也: わが国における心臓移植でのエベロリムスの現状. *今日の移植*, 22, 674-678, 2009

### 【総説】

- 1) 和田恭一: 診療, 治療ガイドライン活用指南 脳卒中. *月間薬事*, 51, 567-578, 2009
- 2) 和田恭一: 抗不整脈薬. *薬局*, 60, 2166-2169, 2009
- 3) 和田恭一: 心不全治療薬, *薬局*, 60, 2170-2172, 2009

## 看護部

### （研究活動の概要）

2009年は独立行政法人化への準備、病院機能評価再受審と大きな行事が重なったが、センターの理念を初め、パートナーシップや多職種間協働の重要性等医療の質を再確認する機会であった。

看護部の研究活動はより循環器看護の専門性を追求したもの、医療安全に関するもの、看護技術の開発工夫、看護業務の実態調査等多岐に渡る内容となった。また、日々の看護実践の中での疑問や閃きなど身近な題材をテーマに活発な取り組みに繋がることを期待し、「臨床に活かせる看護研究」をテーマに、東京医科歯科大学大学院教授井上智子先生による特別講演を開催した。

さらに、センターの役割のひとつである情報発信において、新たな【循環器看護ケアマニュアル】を発刊した。

2009年の主要看護研究課題は以下の通りである。

#### 1) 看護の専門性を発揮した研究

日本看護学会、日本循環器看護学会、日本小児循環器学会、日本循環器学会、日本クリティカル看護学会、日本心臓リハビリテーション学会、日本摂食嚥下リハビリテーション学会、近畿地区国立病院看護学会、国立病院総合医学会、クリニカルパス学会、国立病院看護研究学会、大阪府看護研究学会等への発表

#### 2) 医療安全対策に関する研究

#### 3) 褥瘡予防に関する研究

#### 4) 看護管理に関する研究

### （2009年の主な研究成果）

- 看護の専門性の発揮においては、脳卒中患者に対する機能的自立度評価表を用いた職種間の共有ツールの効果的な活用方法の検討、開頭術後の早期洗髪と創トラブルの関連性、新生児・乳児のルート確保時の痛みに対する医療者の理解・評価・対処、心不全患者の個別指導への取り組み、心理QOL不良を示す若年急性心筋梗塞患者の臨床的特徴、嚥下障害のある脳卒中患者の退院後の摂食状況など、高度な治療による身体的苦痛や不安をもつ患者に対し、看護師たちはどのようにすれば効果的な援助ができるか、今後の患者支援に活かされる内容が多かった。
- 医療安全に関する研究では、心疾患患者と脳疾患患者の転倒転落の発生要因の特徴を明らかにした。この結果は転倒転落予防策の立案に役立っている。
- 褥瘡予防における研究では、大血管の側臥位手術におけるベッドローテーション下での体圧を測定し、褥瘡発生後発部位および除圧のための効果的な固定方法を明らかにした。このことは手術室看護の技術開発につながったといえる。
- 一般病棟における移送業務と薬剤業務の実態調査、および特定集中治療室における看護の実態調査の結果は、看護業務の効率化およびシステム化を図るために有効に活用されている。

## 研究業績（和文）

### 【総説】

- 1) 尾上純子：50 のケースから習得する循環器ケア「胸腹部大動脈瘤を持つ患者の看護」「突然の胸痛からの心肺停止」，ハートナーシング 2009 年秋季増刊号：242-243，2009.
- 2) 蒲池志穂：50 のケースから習得する循環器ケア「ファロー四徴症のシャント術後の水分管理」「エプスタイン奇形の術前看護」「完全大血管転位症の大血管転換術後の看護」，ハートナーシング 2009 年秋季増刊号：244-246，2009.
- 3) 小西治美：事例で見る心リハ効果 慢性心不全，ナーシングトゥデイ，24(7) 32-35：2009.
- 4) 伊吹宗晃，小西治美，後藤葉一：慢性心不全リハビリテーションチームづくり，ハートナーシング 2009 年春季増刊号：202-212，2009.
- 5) 酒井喜久子，岡田美子：ステップ方式による目標と教育計画，月刊実践手術看護，2(9)：17-27，2009.
- 6) 島野佐知子：ICU における人工呼吸管理中患者の家族への対応，呼吸器ケア 夏季増刊号，187-194 2009.
- 7) 高田弥寿子：50 のケースから習得する循環器ケア「急性心筋梗塞患者の看護」「たこつぼ型心筋症患者の看護」，ハートナーシング 2009 年秋季増刊号：240-241，2009.
- 8) 永田加代子，後藤葉一：慢性心不全リハビリテーションのプログラム，ハートナーシング 2009 年春季増刊号：102-114，2009.
- 9) 西田和美，桧泰子：「超急性期 3 日間を乗り切る」モニタリング技術と看護 後頭蓋窩開頭術後の看護，ブレインナーシング，25：59-63 2009.
- 10) 増井 耐子：誕生日を体験した家族へのアプローチ，家族看護，7(2)：24-28 2009.

### 【著書】

- 1) 幸野浩美，森本朱実，石元洋子，高田弥寿子，中村なぎさ，山田沙織，時廣 亜希子，福迫直美，山口紀子，大村栄，田村直美，溝神裕美，矢竹敏子，古川八重子，木下律子，渡邊きりの，西田和美，横山幸美，遠水佐知子，青木

貴子，北川純子，細川美由紀，浅井真由美，藤田佳代，山口真美子，永吉直美，小西邦明，福元隆史，堀由美子，土井香，松本浩美，大河典子，本杉ふじえ，小西治美：循環器看護ケアマニュアル，友池仁暢監修，国立循環器病センター看護部編著，中山書店：2009.

## 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2009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。

#### （2009年の主な研究成果）

○2009年の治験の実績は医薬品12課題、医療機器10課題、製造販売後7課題、総実施症例数は183例であった。また、国際共同治験は5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。

○当施設初の国際共同治験と医療機器「埋め込み型補助人工心臓」に関して規制当局からのGCP実地調査および書面調査を2回受け入れた。

○「第9回CRCと臨床試験のあり方を考える会議」（1題）および「第63回国立病院総合医学会」（2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。

#### (2009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、研究者へのヒアリングののち部内で検討・選択された自主臨床試験について、同意説明文書作成補助や実施の支援を行っている。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、試験の運営補助、被験者への説明、有害事象への対応等を実施している。所属するコーディネーター1名が第30回臨床薬理学会でポスター発表、さらに1名が第63回国立病院医学会総会で口演発表を行った。

⑤臨床研究センター研究室の運営：国立循環器病センターで実施されている臨床研究(主として厚生労働科学研究)の研究補助員のための活動スペースを確保し、研究データ等の解析、保管に充てることで、個人情報等の漏洩、盗難を防止している。

⑥臨床研究に関わる教育と啓発活動：2006年度からおこなっているNCVC臨床研究セミナーを月に1回、病院医師・研究所職員・看護師・薬剤師・検査技師・研究補助員を対象に臨床研究の基礎やトピックス、統計の基礎について解説するセミナーをと題し開催している。

2009 年度 NVCV 臨床研究セミナー

日 程	内 容	講 師
6 月 17 日 (水)	回帰分析、変数の選択	国立循環器病センター 上坂 浩之
7 月 1 日 (水)	生存時間解析	国立循環器病センター 嘉田 晃子
9 月 30 日 (水)	新しい臨床研究指針と利益相反 Conflict Of Interest (COI)	中京大学法科大学院 稲葉 一人
10 月 28 日 (水)	研究者の責務	東京大学大学院 松井 健志
11 月 10 日 (火)	研究におけるインフォームドコンセント	慶応義塾大学大学院 前田 正一
12 月 9 日 (水)	臨床試験におけるプラセボの役割	昭和大学 内田 英二
1 月 20 日 (水)	薬物作用がかかわる臨床研究	北里大学東病院 熊谷 雄治

2009 年度「研究計画書を作ってみよう」セミナー

	日 程	内 容
第 1 回	7 月 17 日 (金)	臨床的疑問の提案 (各自から)
第 2 回	7 月 31 日 (金)	研究計画の提案 (2 チームに分かれて)
第 3 回	8 月 7 日 (金)	研究計画の作成 (双方向性講義)
第 4 回	9 月 11 日 (金)	研究計画の仕上げ (2 チームに分かれて)
第 5 回	9 月 25 日 (金)	研究計画に必要な統計・DM知識

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Amaki M, Nakatani S, Kanzaki H, Kyotani S, Nakanishi N, Shigemasa C, Hisatome I, Kitakaze M: Usefulness of three-dimensional echocardiography in assessing right ventricular function in patients with primary pulmonary hypertension. *Hypertens Res*, 32(5): 419-422, 2009.
- 2) Asai M, Tsukamoto O, Minamino T, Asanuma H, Fujita M, Asano Y, Takahama H, Sasaki H, Higo S, Asakura M, Takashima S, Hori M, Kitakaze M: PKA rapidly enhances proteasome assembly and activity in in vivo canine hearts. *J Mol Cell Cardiol* 46(4): 452-462, 2009.
- 3) Fujino M, Kanzaki H, Tanaka J, Ohara T, Kim J, Hashimura K, Nakatani S, Ikeda Y, Ueda-Ishibashi H, Kitakaze M: Dobutamine Stress Echocardiography Unmasks Acute Worsening of Mitral Regurgitation with Latent Left Ventricular Outflow Tract Obstruction Behind Diastolic Heart Failure in Hypertensive Heart Disease. *Intern Med*, 48 : 95-99, 2009.
- 4) Hasegawa T, Nakatani S, Kanzaki H, Abe H, Kitakaze M: Heterogeneous Onset of Myocardial Relaxation in Subendocardial and Subepicardial Layers Assessed With Tissue Strain Imaging: *J Am Coll Cardiol (Cardiovasc Imaging)*, 2(6): 701-708, 2009.
- 5) Higashi H, Komamura K, Oda N, Kato T S, Yanase M, Mano A, Hashimoto S, Wada K, Shishido T, Hashimura K, Kitakaze M, Kitamura S, Nakatani T: Experience of appendicular thermal therapy applied to a patient with a left ventricular assist device awaiting heart transplantation. *J Cardiol*, 53(2): 301-305, 2009.
- 6) KAWAMURA M, ITOH H, YURA S, MOGAMI H, FUJII T, MAKINO H, MIYAMOTO Y, YOSHIMASA Y, AOE S, OGAWA Y, SAGAWA N, KANAYAMA N, KONISHI I. Isocaloric High-protein Diet Ameliorates Systolic Blood Pressure Increase and Cardiac Remodeling Caused by Maternal Caloric Restriction in Adult Mouse Offspring. *Endocr J*, 56(5): 679-689, 2009.
- 7) Kohzu H, Nakatani S, Kyotani S, Kanzaki H, Nakanishi Y, Kitakaze M: Noninvasive Estimation of Pulmonary Vascular Resistance by Doppler Echocardiography in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiol*, 103(6): 872-876, 2009.
- 8) Makino H, Okada S, Nagumo A, Sugisawa T, Miyamoto Y, Kishimoto I,

- Kikuchi-Taura A, Soma T, Taguchi A, Yoshimasa Y. Decreased circulating CD34+ cells are associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabet Med*, 26(2): 171-173, 2009.
- 9) Miyamoto Y, Morisaki H, Kokubo Y, Yamanaka I, Tomoike H, Okayama A, Yoshimasa Y, Morisaki T. Resistin gene variations are associated with the metabolic syndrome in Japanese men. *Obesity Research & Clinical Practice*, 3, 65-74, 2009.
  - 10) Miyamoto Y, Morisaki H, Yamanaka I, Kokubo Y, Masuzaki H, Okayama A, Tomoike H, Nakao K, Okamura T, Yoshimasa Y, Morisaki T. Association study of 11b-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene polymorphisms and metabolic syndrome in urban Japanese cohort. *Diabet Res Clin Pract*, 85: 132-138, 2009.
  - 11) Nakao K, Noguchi T, Kim J, Fukushima K, Kiso K, Ohara T, Kanzaki H, Hashimura K, Yamada N, Ishida Y, Kitakaze M: Transient constrictive pericarditis diagnosed by cardiac magnetic resonance, <sup>67</sup>Ga scintigraphy, and positron emission tomography. *Int J Cardiol*, 137(3): e70-e72, 2009.
  - 12) Ohno S, Toyoda F, Zankov DP, Yoshida H, Makiyama T, Tsuji K, Honda T, Obayashi K, Ueyama H, Shimizu W, Miyamoto Y, Kamakura S, Matsuura H, Kita T, Horie M. Novel KCNE3 Mutation Reduces Repolarizing Potassium Current and Associated With Long QT Syndrome. *Hum Mutat*, 30(4): 557-563, 2009.
  - 13) Ohuchi H, Miyamoto Y, Yamamoto M, Ishihara H, Takata H, Miyazaki A, Yamada O, Yagihara T. High prevalence of abnormal glucose metabolism in young adult patients with complex congenital heart disease. *Am Heart J*, 158(1): 30-39, 2009.
  - 14) Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Okayama A. Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: The Suita study. *Atherosclerosis*, 203(2): 587-592, 2009.
  - 15) Sasaki H, Asanuma H, Fujita M, Takahama H, Wakeno M, Ito S, Ogai A, Asakura M, Kim J, Minamino T, Takashima S, Sanada S, Sugimachi M, Komamura K, Mochizuki N, Kitakaze M: Metformin Prevents Progression of Heart Failure in Dogs Role of AMP-Activated Protein Kinase. *Circulation*,

119(19): 2568-2577, 2009.

- 16) Shimizu W, Moss AJ, Wilde AA, Towbin JA, Ackerman MJ, January CT, Tester DJ, Zareba W, Robinson JL, Qi M, Vincent GM, Kaufman ES, Hofman N, Noda T, Kamakura S, Miyamoto Y, Shah S, Amin V, Goldenberg I, Andrews ML, McNitt S. Genotype-Phenotype Aspects of Type 2 Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 54(22): 2052-2062, 2009.
- 17) Shintani Y, Takashima S, Kato H, Komamura K, Kitakaze M: Extracellular protein kinase CK2 is a novel associating protein of neuropilin-1. *Biochem Biophys Res Commun*, 385(4): 618-623, 2009.
- 18) Takahama H, Minamino T, Asanuma H, Fujita M, Asai T, Wakeno M, Sasaki H, Kikuchi H, Hashimoto K, Oku N, Asakura M, Kim J, Takashima S, Komamura K, Sugimachi M, Mochizuki N, Kitakaze M: Prolonged targeting of ischemic/reperfused myocardium by liposomal adenosine augments cardioprotection in rats. *J Am Coll Cardiol* 53(8): 709-717, 2009.
- 19) Takamatsu N, Abe H, Tominaga T, Nakahara K, Ito Y, Okumoto Y, Kim J, Kitakaze M, Doi T: Risk factors for chronic kidney disease in Japan: a community-based study. *BMC Nephrol*, 10:34, 2009.
- 20) Tsukamoto O, Fujita M, Kato M, Yamazaki S, Asano Y, Ogai A, Okazaki H, Asai M, Nagamachi Y, Maeda N, Shintani Y, Minamino T, Asakura M, Kishimoto I, Funahashi T, Tomoike H, Kitakaze M: Natriuretic Peptides Enhance the Production of Adiponectin in Human Adipocytes and in Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*, 53(22): 2070-2077, 2009.
- 21) Utsunomiya H, Nakatani S, Nishihira M, Kanzaki H, Kyotani S, Nakanishi N, Kihara Y, Kitakaze M: Value of Estimated Right Ventricular Filling Pressure in Predicting Cardiac Events in Chronic Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*, 22(12): 1368-1374, 2009.
- 22) Utsunomiya H, Nakatani S, Okada T, Kanzaki H, Kyotani S, Nakanishi N, Kihara Y, Kitakaze M: A simple method to predict impaired right ventricular performance and disease severity in chronic pulmonary hypertension using strain rate imaging. *Int J Cardiol*, 2009 Sep 9 (epub ahead of print).
- 23) Wada T, Ohara T, Nakatani S, Sumita Y, Kobayashi J, Kitakaze M: A case of Coronary Artery Fistula Between a Coronary artery and the left atrium following maze procedure. *J Am Soc Echocardiogr*, 22(3): 323.e3-e6, 2009.

【総説】

- 1) Asakura M, Kitakaze M: Global Gene Expression Profiling in the Failing Myocardium. *Circ J*, 73(9): 1568-1576, 2009.

【著書】なし

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 久岡白陽花、大原貴裕、中谷 敏、住田義之、神崎秀明、金 智隆、中内祥文、林 孝浩、宮崎俊一、橋村一彦、北風政史：3D エコーで観察し得た三心房心の一例心臓, 41(7): 772-775, 2009.

【総説】

- 1) 朝倉正紀、北風政史：RAA 阻害薬. *総合臨床*, 58(4): 652-658, 2009.
- 2) 朝倉正紀、北風政史：ATP 感受性 Kチャンネル開口薬. *循環器科*, 66(1): 18-23, 2009.
- 3) 朝倉正紀、北風政史：薬物療法：ニコランジルを中心に. *Medicina*, 46(8): 1269-1272, 2009.
- 4) 朝倉正紀、北風政史：心不全に関する概念・治療はどう変わったか. *Medical Practice*, 26(11): 1766-1773, 2009.
- 5) 朝倉正紀、北風政史：hANP による梗塞後心不全の予防. *医学のあゆみ*, 232(5): 503-507, 2010.
- 6) 朝倉正紀、北風政史：ヒト ANP の急性心筋梗塞に対する新たなエビデンス. *最新医学*, 65(3): 138(458)-142(462), 2010.
- 7) 片岡有、宮本恵宏、吉政康直、安田聡、小菅雅美、木村一雄、宮崎俊一：軽症糖尿病に対する薬物介入による冠動脈病変進展予防効果 DIANA(DIAbetes and diffuse coronary Narrowing Analysis)研究から. *日本内科学会雑誌*. 98(9), 153-156, 2009.

- 8) 宮本恵：循環器疾患の炎症マーカー 高感度 CRP とアディポネクチン 生物試料分析. 32, 121-126, 2009.
- 9) 宮本恵宏、吉政康直、後藤葉一：II型糖尿病患者の運動療法の効果. 心臓リハビリテーション. 14, 328-330, 2009.
- 10) 宮本恵宏：出生時体重と成人期のメタボリックシンドローム. Pharma Medica. 27(10), 37-40, 2009.
- 11) 山本晴子、宮田茂樹：アルガトロバン－HITの適応追加について. Cardiac Practice. 20: 221-222, 2009.

#### 【著書】

- 1) 朝倉正紀、北風政史：心不全. 薬学生のための新臨床医学. 市田公美、細山田真編, 廣川書店: 126-130, 2009.
- 2) 朝倉正紀、北風政史：J-WIND. DATA UPDATE CARDIOVASCULAR 第4版. 小川聡監修、倉林正彦、小室一成、楽木宏美編, 先端医学社: 118-119, 2009.
- 3) 朝倉正紀、北風政史：虚血性心疾患. ファーマナビゲーター  $\beta$ 遮断薬編. 小室一成、北風政史、室原豊明、山下武志編, メディカルレビュー社: 50-59, 2009.
- 4) 朝倉正紀、北風政史：拡張型心筋症. 最新循環器診療マニュアル. 友池仁暢総編、荻野均、鎌倉史郎、河野雄平、北風政史、後藤葉一、小林順二郎、内藤博昭、中西宣文、成富博章、宮本亨、八木原俊克、吉政康直編, 中山書店: 189-192, 2009.
- 5) 朝倉正紀：心不全とは. 重症心不全の予防と治療. 北風政史編, 中外医学社: 158-164, 2009.
- 6) 朝倉正紀、北風政史：STEMIに対する primary PCI. 心筋保護のために必要な急性期薬物療法は?. EBM循環器疾患の治療. 小室一成、横井宏佳、山下武志、楽木宏実編, 中外医学社: 35-38, 2009.
- 7) 朝倉正紀：神経性調節機序. 診療に活かす心機能評価 症例で身につける評価法のポイント, 北風政史編, 羊土社: 75-77, 2010.
- 8) 朝倉正紀：ARVC. 最新循環器診療マニュアル, 友池仁暢総編, 荻野均、

鎌倉史郎、河野雄平、北風政史、後藤葉一、小林順二郎、内藤博昭、中西宣文、成富博章、宮本亨、八木原俊克、吉政康直編，中山書店：207-210，2009.

9) 浅沼博司、北風政史：虚血性心疾患治療薬としての $\beta$ 遮断薬の作用機序． $\beta$ 遮断薬のすべて第3版．荻原俊男、築山久一郎、松崎益徳、島田和幸編，先端医学社：244-250，2009.

10) 浅沼博司、北風政史：循環器系の身体所見．重症心不全の予防と治療．北風政史編，中外医学社：62-71，2009.

11) 北風政史：心不全．経静脈治療オーダーマニュアル．小川龍、島崎修次、飯野靖彦、五十嵐隆、福島亮治編，株式会社大塚製薬工場：176-182，2009.

12) 北風政史：心臓力学とはなにか？．重症心不全の予防と治療．北風政史編，中外医学社：1-12，2009.

13) 北風政史：慢性心不全の内科的治療—ACEI，ARB．重症心不全の予防と治療．北風政史編，中外医学社：228-233，2009.

14) 金 智隆、北風政史：糖尿病（糖代謝障害）を治す．重症心不全の予防と治療，北風政史編，中外医学社：369-376，2009.

# 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 ○発生工学研究室内の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

## (2009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することをめざし、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進めている。2009年には、心筋細胞へと分化する細胞系譜につき、幹細胞から心筋細胞への分化や心臓の形態形成に重要な役割を果たす候補遺伝子の抽出とその発現制御機構の解明が進捗した。また、これらの遺伝子の個体レベルでの機能解明を進めている。

○循環器疾患における病態解析を遺伝子ゲノムの側面から行い、新しい診断法、治療法につながる遺伝子情報の探索を推進している。一塩基多型 (SNP) などゲノム多様性の収集とその解析により、高血圧、糖脂質代謝異常などに関連する遺伝子が同定され、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、これら動脈疾患の新規遺伝子変異を同定した。

○循環器疾患に関係する遺伝子機能の解明をめざし、ヌクレオチド代謝関連遺伝子を中心にこれまでに樹立した遺伝子改変モデル動物の解析を進め、心血管系の病態と遺伝子の関係について検討を進めている。

○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) Akutsu K, Morisaki H, Takeshita S, Ogino H, Higashi M, Okajima T, Yoshimuta T, Tsutsumi Y, Nonogi H, Morisaki T: Characteristics in phenotypic manifestations of genetically proven Marfan syndrome in a Japanese population. *Am J Cardiol*, 103:1146-1148, 2009.
- 2) Hashida N, Ohguro N, Morimoto Y, Oiki E, Morisaki H, Morisaki T, Tano Y: Ultrastructural appearance of iris flocculi associated with a thoracic aortic aneurysm and dissections. *Br J Ophthalmol*, 93:1409-1410, 2009
- 3) Hiura Y, Shen CS, Kokubo Y, Okamura T, Morisaki T, Tomoike H, Yoshida T, Sakamoto H, Goto Y, Nonogi H, Iwai N: Identification of genetic markers associated with high-density lipoprotein-cholesterol by genome-wide screening in a Japanese population: the Suita Study. *Circ J*, 73:1119-1126, 2009.
- 4) Iwata Y, Katanosaka Y, Arai Y, Shigekawa M, Wakabayashi S: Dominant-negative inhibition of Ca<sup>2+</sup> influx via TRPV2 ameliorates muscular dystrophy in animal models. *Hum Mol Genet*, 18: 824-834, 2009.
- 5) Kinoshita H, Kuwahara K, Takano M, Arai Y, Kuwahara Y, Yasuno S, Nakagawa Y, Nakanishi M, Harada M, Fujiwara M, Murakami M, Ueshima K, Nakao K: T-type Ca<sup>2+</sup> channel blockage prevents sudden death in mice with heart failure. *Circulation*, 120: 743-752, 2009.
- 6) Miyamoto Y, Morisaki H, Kokubo Y, Yamanaka I, Tomoike H, Okayama A, Yoshimasa Y, Morisaki T: Resistin gene variations are associated with the metabolic syndrome in Japanese men *Obes Res Clin Pract*, 3:65-74, 2009.
- 7) Miyamoto Y, Morisaki H, Yamanaka I, Kokubo Y, Masuzaki H, Okayama A, Tomoike H, Nakao K, Okamura T, Yoshimasa Y, Morisaki T: Association study of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene polymorphisms and metabolic syndrome in urban Japanese cohort. *Diabetes Res Clin Pract*, 85:132-138, 2009.
- 8) Miyamoto S, Hidaka K, Jin D, Morisaki T: RNA-binding proteins Rbm38 and Rbm24 regulate myogenic differentiation via p21-dependent and -independent regulatory pathways. *Genes Cells*, 14:1241-1252, 2009.
- 9) Morisaki H, Akutsu K, Ogino H, Kondo N, Yamanaka I, Tsutsumi Y, Yoshimuta T, Okajima T, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Tanaka H, Ishibashi-Ueda H, Morisaki T: Mutation of *ACTA2* gene as an important cause of familial and non-familial non-syndromic thoracic aortic aneurysm and/or dissection(TAAD). *Hum Mutat*, 30:1406-1411, 2009.
- 10) Nakagawa Y, Kuwahara K, Takemura G, Akao M, Kato M, Arai Y, Takano M, Harada M, Murakami M, Nakanishi M, Usami S, Yasuno S, Kinoshita H, Fujiwara M, Ueshima K, Nakao K. p300 Plays a Critical Role in Maintaining Cardiac Mitochondrial Function and Cell Survival in Postnatal Hearts. *Circ Res*, 105: 746-754, 2009.
- 11) Shirai M, Imanaka-Yoshida K, Schneider MD, Schwartz RJ, Morisaki T: T-box 2, a

mediator of Bmp-Smad signaling, induced hyaluronan synthase 2 and Tgfbeta2 expression and endocardial cushion formation. Proc Natl Acad Sci USA, 106:18604-18609, 2009.

- 12) Yamawaki T, Nagaoka K, Morishige K, Sadamatsu K, Tashiro H, Yasunaga H, Morisaki H, Morisaki T: Familial thoracic aortic aneurysm and dissection associated with marfan-related gene mutations: case report of a family with two gene mutations. Intern Med, 48:555-558, 2009.
- 13) Yasuno S, Usami S, Kuwahara K, Nakanishi M, Arai Y, Kinoshita H, Nakagawa Y, Fujiwara M, Murakami M, Ueshima K, Harada M, Nakao K: Endogenous cardiac natriuretic peptides protect the heart in a mouse model of dilated cardiomyopathy and sudden death. Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol, 296: H1804-1810, 2009.

【総説】

なし

【著書】

なし

研究業績（和文）

【原著】

なし

【総説】

- 1) 森崎隆幸、日高京子 E S細胞の現状と問題点 基礎と応用 分子心血管病 10:12-17, 2009
- 2) 森崎隆幸、日高京子 E S細胞 循環器科 66:461-465, 2009
- 3) 森崎隆幸 個人ゲノムと倫理的問題(医学的視点より) 日本臨床 67:1204-1208, 2009
- 4) 森崎隆幸、森崎裕子 高血圧感受性遺伝子同定とゲノムワイド関連解析(GWAS) 日本臨床 67(supple 6):696-699, 2009
- 5) 森崎隆幸、森崎裕子 マルファン症候群・類縁疾患に対する遺伝子診断と TGF- $\beta$ の意義 呼吸と循環 57:1141-1146, 2009
- 6) 森崎裕子、森崎隆幸 Marfan 症候群とその類縁疾患の遺伝子診断 循環器科 66:555-560, 2009
- 7) 森崎裕子、森崎隆幸 肺動脈性肺高血圧症の病因・病態修飾遺伝子 血栓と循環 17:284-290, 2009

- 8) 森崎裕子、森崎隆幸 Marfan 症候群－遺伝子変異・治療法についての最近の知見 日本小児循環器学会雑誌 25:594-599, 2009
- 9) 森崎裕子、森崎隆幸 肺高血圧症の遺伝子異常 総合臨床 58:2230-2233, 2009

【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) アドレノメデュリン (Adrenomedullin: AM) と PAMP による新しい循環調節機構の解明と治療応用に関する研究
- 3) ナトリウム利尿ペプチド・ファミリー (ANP, BNP, CNP) による循環調節機構の解明
- 4) 脳神経ペプチド; ニューロメジン U およびニューロメジン S の新たな生理的意義の解明に関する研究
- 5) 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

## (2009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、抗炎症や酸化ストレス抑制、細胞増殖促進作用を有するグレリンの糖尿病性神経障害に対する治療的効果を明らかにする目的で、ストレプトゾトシン誘発性糖尿病マウスの多発性神経障害への効果を評価した結果、運動神経および感覚神経伝導速度の低下は改善され、温度感覚も正常化した。また、酸化ストレスのマーカーである 8-

イソプロスタグランジン  $\alpha$  の血中濃度も正常化した。

- 神経性食欲不振症患者に対して、摂食促進作用を有するグレリンの経静脈的投与を2週間行い、食欲、食事摂取量、栄養状態に関するパラメーターを検討したところ、上腹部不快感や便秘の改善、質問紙法による食欲スコアの上昇、食事摂取カロリーの増加、血中の総タンパク質および中性脂肪濃度の有意な増加を認め、グレリンの治療応用の可能性が示された。
- グレリンの抗炎症作用を検討する目的で、実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) をマウスに作製し、グレリン皮下投与の効果を評価した結果、EAE のマウスに対するグレリンの投与は、脳脊髄炎症状を改善させ、炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 の脊髄での発現を低下させた。in vitro においても、microglia での LPS 刺激によるサイトカイン産生をグレリンは抑制した。
- 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。構造面では軟骨魚類のエイ、真骨魚のキンギョ、哺乳類のスンクス、ニワトリ卵内のグレリン分子、ティラピア、ナマズ、ウズラのグレリン受容体遺伝子を同定した。機能面ではニジマス、ティラピアにおける摂食調節、ニワトリにおける脂質代謝作用を明らかにした。
- 7例の急性非代償性心不全患者へのアドレノメデュリン (AM) とヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド (hANP) の長時間投与の臨床効果について検討を行った結果、血行動態やホルモンデータにおいて有用であり、より大規模な臨床試験による評価が望まれる。
- 心臓から産生・分泌される ANP・BNP の共通受容体である GC-A の遺伝子欠損マウスおよび野生型マウスを用いた実験で、下肢虚血モデル作製後の血管新生を評価したところ、GC-A 遺伝子欠損マウスにおいては野生型マウスに比較し、著しく血管新生が障害されていることを発見した。これは、内因性 ANP・BNP が虚血組織における血管新生を促進的に調節していることを示唆するものである。
- BMP-3b の脂肪組織の機能解析研究において、脂肪細胞分化における生理作用の検討を行った。その結果、BMP-3b は脂肪細胞から分泌され、脂肪細胞分化抑制作用を有する新たなアディポサイトカインであることが判明した。
- 多くの神経ペプチドは前駆体タンパク質として合成された後、塩基性アミノ酸対部位での限定切断を受け成熟体となる。従って、このような切断部位は新たな神経ペプチドを探索するための重要な情報になる。現在、この点に着目したタンパク質のアミノ酸配列解析により新たなペプチド候補を見出し、精製によりその存在を証明している。
- メタボリックシンドロームの発症基盤となる脂肪細胞機能を制御する生理活性ペプチドを同定するために、3T3-L1 培養脂肪細胞を用いた高感度生物活性検出法を確立した。生体組織抽出物より NPY,  $\alpha$ -MSH, PYY, GIP および PACAP38 の単離・同定に成功し、さらにスクリーニングを進めている。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Buyse J, Janssen S, Geelissen S, Swennen Q, Kaiya H, Darras VM, Dridi S: Ghrelin modulates fatty acid synthase and related transcription factor mRNA levels in a tissue-specific manner in neonatal broiler chicks. *Peptides*, 30: 1342-1347, 2009.
- 2) Harada-Shiba M, Takamisawa I, Miyata K, Ishii T, Nishiyama N, Itaka K, Kangawa K, Yoshihara F, Asada Y, Hatakeyama K, Nagaya N, Kataoka K: Intratracheal Gene Transfer of Adrenomedullin Using Polyplex Nanomicelles Attenuates Monocrotaline-induced Pulmonary Hypertension in Rats. *Mol Ther*, 17: 1180-1186, 2009.
- 3) Hiejima H, Nishi Y, Hosoda H, Yoh J, Mifune H, Satou M, Sugimoto H, Chiba S, Kawahara Y, Tanaka E, Yoshimatsu H, Uchimura N, Kangawa K, Kojima M: Regional distribution and the dynamics of n-decanoyl ghrelin, another acyl-form of ghrelin, upon fasting in rodents. *Regul Pept*, 156: 47-56, 2009.
- 4) HOTTA M, OHWADA R, AKAMIZU T, SHIBASAKI K, KANGAWA K: Ghrelin Increases Hunger and Food Intake in Patients with Restricting-type Anorexia Nervosa: A Pilot Study. *Endocr J*, 56: 1119-1128, 2009.
- 5) Ishida Y, Sakahara S, Tsutsui C, Kaiya H, Sakata I, Oda S, Sakai T: Identification of ghrelin in the house musk shrew (*Suncus murinus*): cDNA cloning, peptide purification and tissue distribution. *Peptides*, 30: 982-990, 2009.
- 6) Iwakura H, Ariyasu H, Li Y, Kanamoto N, Bando M, Yamada G, Hosoda H, Hosoda K, Shimatsu A, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T: A mouse model of ghrelinoma exhibited activated growth hormone-insulin-like growth factor I axis and glucose intolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 297: E802-E811, 2009.
- 7) Kaiya H, Kodama S, Ishiguro K, Matsuda K, Uchiyama M, Miyazato M, Kangawa K: Ghrelin-like peptide with fatty acid modification and O-glycosylation in the red stingray, *Dasyatis akajei*. *BMC Biochem*, 10: 30, 2009.
- 8) Kaiya H, Riley LG, Janzen W, Hirano T, Grau EG, Miyazato M, Kangawa K: Identification and Genomic Sequence of a Ghrelin Receptor (GHS-R)-like Receptor in the Mozambique Tilapia, *Oreochromis mossambicus*. *Zoolog Sci*,

26: 330-337, 2009.

- 9) Kaiya H, Mori T, Miyazato M, Kangawa K: Ghrelin receptor (GHS-R)-like receptor and its genomic organisation in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 153: 438-450, 2009.
- 10) Kangawa K: Challenge for Novel Peptide Hormones: From Discovery to Therapeutic Application. *Endocr J*, 56: 1031-1032, 2009.
- 11) Kitazawa T, Maeda Y, Kaiya H: Molecular cloning of growth hormone secretagogue-receptor and effect of quail ghrelin on gastrointestinal motility in Japanese quail. *Regul Pept*, 158: 132-142, 2009.
- 12) Konno N, Hyodo S, Yamaguchi Y, Kaiya H, Miyazato M, Matsuda K, Uchiyama M: African lungfish, *Protopterus annectens*, possess an arginine vasotocin receptor homologous to the tetrapod V2-type receptor. *J Exp Biol*, 212: 2183-2193, 2009.
- 13) Kyoraku I, Shiomi K, Kangawa K, Nakazato M: Ghrelin reverses experimental diabetic neuropathy in mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 389: 405-408, 2009
- 14) Masumiya H, Asaumi Y, Nishi M, Minamisawa S, Adachi-Akahane S, Yoshida M, Kangawa K, Ito K, Kagaya Y, Yanagisawa T, Yamazaki T, Ma J, Takeshima H: Mitsugumin 53-mediated maintenance of K<sup>+</sup> currents in cardiac myocytes. *Channels (Austin)*, 3: 6-11, 2009.
- 15) Miura T, Maruyama K, Kaiya H, Miyazato M, Kangawa K, Uchiyama M, Shioda S, Matsuda K: Purification and properties of ghrelin from the intestine of the goldfish, *Carassius auratus*. *Peptides*, 30: 758-765, 2009.
- 16) Nishikimi T, Karasawa T, Inaba C, Ishimura K, Tadokoro K, Koshikawa S, Yoshihara F, Nagaya N, Sakio H, Kangawa K, Matsuoka H: Effects of Long-Term Intravenous Administration of Adrenomedullin (AM) Plus hANP Therapy in Acute Decompensated Heart Failure A Pilot Study. *Circ J*, 73: 892-898, 2009.
- 17) Schwenke DO, Pearson JT, Shimochi A, Kangawa K, Tsuchimochi H, Umetani K, Shirai M, Cragg PA: Changes in pulmonary blood flow distribution in monocrotaline compared with hypoxia-induced models of pulmonary hypertension: assessed using synchrotron radiation. *J Hypertens*, 27: 1410-1419, 2009.

- 18) Peddu SC, Breves JP, Kaiya H, Grau E G, Riley LG Jr: Pre- and postprandial effects on ghrelin signaling in the brain and on the GH/IGF-I axis in the Mozambique tilapia (*Oreochromis mossambicus*). *Gen Comp Endocrinol*, 161: 412-418, 2009.
- 19) Small BC, Quiniou SM, Kaiya H: Sequence, genomic organization and expression of two channel catfish, *Ictalurus punctatus*, ghrelin receptors. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 154: 451-464, 2009.
- 20) Takahashi H, Kurose Y, Suzuki Y, Kojima M, Yamaguchi T, Yoshida Y, Ogino M, Hodate K, Azuma Y, Sugino T, Kojima M, Kangawa K, Hasegawa Y, Kobayashi S: Ghrelin differentially modulates the GH secretory response to GHRH between the fed and fasted states in sheep. *Domest Anim Endocrinol*, 37: 55-60, 2009.
- 21) Theil MM, Miyake S, Mizuno M, Tomi C, Croxford JL, Hosoda H, Theil J, von Hörsten S, Yokote H, Chiba A, Lin Y, Oki S, Akamizu T, Kangawa K, Yamamura T: Suppression of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Ghrelin. *J Immunol*, 183: 2859-2866, 2009.
- 22) Tokudome T, Kishimoto I, Yamahara K, Osaki T, Minamino N, Horio T, Sawai K, Kawano Y, Miyazato M, Sata M, Kohno M, Nakao K, Kangawa K: Impaired Recovery of Blood Flow After Hind-Limb Ischemia in Mice Lacking Guanylyl Cyclase-A, a Receptor for Atrial and Brain Natriuretic Peptides. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 29: 1516-1521, 2009.
- 23) Yamahara K, Min KD, Tomoike H, Kangawa K, Kitamura S, Nagaya N: Pathological role of angiostatin in heart failure: an endogenous inhibitor of mesenchymal stem-cell activation. *Heart*, 95: 283-289, 2009.
- 24) Yano Y, Toshinai K, Inokuchi T, Kangawa K, Shimada K, Kario K, Nakazato M: Plasma des-acyl ghrelin, but not plasma HMW adiponectin, is a useful cardiometabolic marker for predicting atherosclerosis in elderly hypertensive patients. *Atherosclerosis*, 204: 590-594, 2009.

【総説】

- 1) Kaiya H, Furuse M, Miyazato M, Kangawa K: Current knowledge of the roles of ghrelin in regulating food intake and energy balance in birds. *Gen Comp Endocrinol*, 163: 33-38, 2009.

- 2) Kishimoto I, Tokudome T, Horio T, Garbers DL, Nakao K, Kangawa K: Natriuretic Peptide Signaling via Guanylyl Cyclase (GC)-A: An Endogenous Protective Mechanism of the Heart. *Curr Cardiol Rev*, 5: 45-51, 2009.
- 3) Kishimoto I, Tokudome T, Schwenke DO, Soeki T, Hosoda H, Nagaya N, Kangawa K: Therapeutic potential of ghrelin in cardiac diseases. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 4: 283-289, 2009.

#### 研究業績（和文）

##### 【総説】

- 1) 赤水尚史, 寒川賢治: 中枢性摂食異常症 薬物治療の現状 グレリンを中心に. *Pharma Medica*, 27: 69-71, 2009
- 2) 海谷啓之: ティラピアのグレリン受容体様受容体判定した受容体はグレリン受容体なのか? . *比較内分泌学*, 35: 299-302, 2009.
- 3) 寒川賢治: 新しい循環調節ペプチドの探索. *日本臨床*, 67(増刊号6): 36-42, 2009.
- 4) 岸本一郎, 徳留健, 寒川賢治: ナトリウム利尿ペプチドとその受容体系を介する心臓・血管保護作用. *心臓*, 41: 1302-1307, 2009.
- 5) 細田洋司, 寒川賢治: グレリン-心血管系への作用-. *日本臨床*, 67(増刊号6): 247-252, 2009.
- 6) 宮里幹也, 岸本一郎, 寒川賢治: グレリン. *Heart View*, 13: 99-104, 2009
- 7) 森健二, 宮里幹也, 寒川賢治: 摂食抑制ペプチドとしてのニューロメジンUとニューロメジンS. *循環器病研究の進歩*, (30): 47-52, 2009.

# 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 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{H}^+$  および  $\text{Na}^+$ 濃度は、心臓拍動および血管の収縮機能の基本調節因子であり、これらイオンの調節異常が、心臓収縮異常、心肥大・心不全、心筋梗塞、不整脈、高血圧症などの病態を引き起こすことはよく知られている。循環分子生理部では、これらのイオンの主な調節系である細胞膜イオン交換輸送体、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

## (2009年の主な研究成果)

- テーマ1 :  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交換輸送体 (NHE1) の活性化が心肥大・心不全を発症するに十分な $\text{Ca}^{2+}$ シグナルを惹起することはすでに報告した。今回さらに、心筋におけるNHE1 による細胞内pHおよび細胞内 $\text{Na}^+$ 濃度変化のシミュレーションを行ない、数学的モデルを構築した (立命館・野間博士との共同)。また、イオン輸送体の制御因子と考えられる $\text{Ca}^{2+}$ センサー蛋白質NCS-1 の心臓での機能を解析した。幼弱期のNCS-1 のノックアウト (KO) マウスでは特に収縮期における心機能および心拍数の低下が認められたが、成体ではこのような差は認められず、NCS-1 が特に幼弱期の心機能に重要な役割を果たすことが示唆された。
- テーマ2 :  $\text{Ca}^{2+}$ 透過チャネルTRPV2 は拡張型心筋症や筋ジストロフィーなどの筋変性疾患の際に形質膜に移行して活性化され、筋細胞死を引き起こす過剰な $\text{Ca}^{2+}$ 流入を惹起すると考えられている。2009 年は内在性TRPV2 活性を抑制するドミナントネガティブ変異体を高発現したTgマウスを作成することにより、TRPV2 の活性化が筋ジスの病態を増悪化させる主要な要因の一つであることが

判明した。筋ジスを起こす遺伝子の欠損で、多くのケースで同時に拡張型心筋症も併発するので、今回の結果は、TRPV2 が筋変性共通の増悪因子となることを示唆する。また、TRPV2 の形質膜への移行をブロックし、筋変性に伴うTRPV2 活性化を抑制するようなTRPV2 のN末アミノ酸配列を含むペプチドを見出した（知的財産権）。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Cha C Y, Oka C, Earm Y E, Wakabayashi S, Noma A: A Model of  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  Exchanger and Its Central Role in regulation of pH and  $\text{Na}^+$  in Cardiac Myocytes. *Biophys J*, 97: 2674-2683, 2009.
- 2) Iwata Y, Katanosaka Y, Arai Y, Shigekawa M, Wakabayashi S: Dominant-negative inhibition of  $\text{Ca}^{2+}$  influx via TRPV2 ameliorates muscular dystrophy in animal models. *Hum Mol Genet*, 18: 824-834, 2009.
- 3) Zanou N, Iwata Y, Schakman O, Lebacqz J, Wakabayashi S, Gailly P: Essential role of TRPV2 ion channel in the sensitivity of dystrophic muscle to eccentric contractions. *FEBS Lett*, 583: 3600-3604, 2009.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 西谷友重：Oh No! NO が筋ジストロフィーの原因となる！蛋白質核酸酵素, 54: 852, 2009.

【著書】

- 1) 中村(西谷)友重, 古林創史, 久光 隆, 岩田裕子, 若林繁夫： $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換輸送体：機能調節と薬物標的としての意義. 遺伝子医学MOOK, 12: 255-261, 2009.

# 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ペプチド総体を一斉解析する「ペプチドーム解析」を世界に先駆けて提唱、実施し、方法論の開発、改良に努めている。開発した方法を用いて、内分泌系細胞より分泌刺激により放出されるペプチドのカタログ化を進め、NERP-1、NERP-2に続く生理活性ペプチドの探索を続けている。当部で発見したカルシトニン受容体刺激ペプチドについては、集積したペプチドや遺伝子の構造と機能に基づき、進化と生理的意義の究明を進めている。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生理・病態生理的意義の解明や、病態時の変動解析などの研究を展開している。

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、ヒト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新規治療標的の探索、およびこれらの新しい制御手法の研究を行なっている。

メタボリックシンドロームの判定基準の一つである高トリグリセリド(TG)血症の、個々人にみあった予防、治療法(テーラーメイド医療)を確立し、将来の心疾患を予防することを目的とする。網羅的高TG血症の成因解明ため、血清TG分解に主としてかわるリポ蛋白リパーゼ(LPL)の遺伝子変異集積のみならず、今年度はLPLに対する自己抗体による高TG血症についても調べた。

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、疾患モデル動物の治療に成功した。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受容体経路に関わる遺伝子の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) 循環器病の発症進展に関与する新規ヒト酵素－基質系の研究
- 6) 高 TG 血症病因診断のための LPL 遺伝子新規変異集積と自己免疫疾患解析
- 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

## (2009年の主な研究成果)

- 内分泌系細胞の分泌顆粒内に存在するペプチドを効率よく解析する手法（セクレトペプチドーム解析）を開発した。解析により同定されたペプチド群と前駆体タンパク質構造の比較により、前駆体タンパク質のプロセッシング部位が明示され、生成するペプチド構造が予測可能となった。その中より生理活性ペプチド候補を選択、合成し、活性スクリーニングに着手した。
- NERP-1, NERP-2 を含めた VGF タンパク質由来の内因性ペプチドやラット組織、細胞での局在などを検討し、生理・薬理機能を拡大して探索した。
- 多種類の哺乳類で同定したカルシトニン受容体刺激ペプチドとカルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチドの構造多様性の獲得、生理機能の分化について、進化的側面より包括的な検討を行い、報告した。
- 受容体遺伝子欠損マウスなどを用いて心房性及び脳性ナトリウム利尿ペプチドの病態生理機能の解析を行い、腎線維化の抑制作用、虚血時の血管新生促進作用を明らかにした。
- ヒト血管平滑筋細胞において、活性化させたヒトリンパ球由来 Jurkat 細胞との混合培養で検出される NF $\kappa$ B 活性上昇は、核内受容体 PPAR $\delta$  選択的合成アゴニスト GW501516 で有意に抑制されることを明らかにした。
- 循環器病の発症進展に関与する新規ヒト酵素－基質系の解明を目指し、ヒト血管のモデル細胞として先ず HEK-293 細胞を用い、長寿関連酵素と推定されている脱アセチル化酵素 SIRT1 遺伝子の導入と本酵素の発現解析を開始した。
- 自己免疫性疾患による高 TG 血症を解析し、LPL に対する自己抗体が産生されていることを明らかにした（高知大学医学部荒木博士他との共同）。
- 西洋人一般集団で 3.2-4.6% 存在し心疾患と関連する LPL 遺伝子の N291S 変異を日本人大規模一般集団で調べたが全く検出されず、LPL 遺伝子変異に民族特性があることを確認した（疫学部岩井部長、予防検診部小久保医長他との共同）。
- 家族性高コレステロール血症 (FH) の病態解析を行い、冠動脈疾患危険因子についての解析を行った。FH ヘテロ接合体 200 例に対し、LDL 受容体遺伝子について遺伝子解析を行い、FH 診療ガイドライン作成の基礎データとした。
- 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、臨床応用に向けて炎症反応軽減についての取り組みを行った。静脈内投与により有効な siRNA の設計を行い、高脂血症モデル動物を用いて治療実験に成功した。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Harada-Shiba M, Takamisawa I, Miyata K, Ishii T, Nishiyama N, Itaka K, Kangawa K, Yoshihara F, Asada Y, Hatakeyama K, Nagaya N, Kataoka K. Intratracheal Gene Transfer of Adrenomedullin Using Polyplex Nanomicelles Attenuates Monocrotaline-induced Pulmonary Hypertension in Rats. *Mol Ther* 17: 1180-1186, 2009.
- 2) Nagata H, Iwasaki M, Maeda K, Kuboniwa M, Hashino E, Toe M, Minamino N, Kuwahara H, Shizukuishi S: Identification of the Binding Domain of *Streptococcus oralis* Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase for *Porphyromonas gingivalis* Major Fimbriae. *Infect Immun*, 77: 5130-5138, 2009.
- 3) Nishikimi T, Inaba-Iemura C, Ishimura K, Tadokoro K, Koshikawa S, Ishikawa K, Akimoto K, Hattori Y, Kasai K, Minamino N, Maeda N, Matsuoka H: Natriuretic peptide/natriuretic peptide receptor-A (NPR-A) system has inhibitory effects in renal fibrosis in mice. *Regul Pept*, 154: 44-53, 2009.
- 4) Sasaki K, Satomi Y, Takao T, Minamino N: Snapshot Peptidomics of the Regulated Secretory Pathway. *Mol Cell Proteomics*, 8: 1638-1647, 2009.
- 5) Tanaka M, Sasaki K, Kamata R, Hoshino Y, Yanagihara K, Sakai R: A Novel RNA-Binding Protein, Ossa/C9orf10, Regulates Activity of Src Kinases to Protect Cells from Oxidative Stress-Induced Apoptosis. *Mol Cell Biol*, 29: 402-413, 2009.
- 6) Tokudome T, Kishimoto I, Yamahara K, Osaki T, Minamino N, Horio T, Sawai K, Kawano Y, Miyazato M, Sata M, Kohno M, Nakao K, Kangawa K: Impaired Recovery of Blood Flow After Hind-Limb Ischemia in Mice Lacking Guanylyl Cyclase-A, a Receptor for Atrial and Brain Natriuretic Peptides. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 29: 1516-1521, 2009.
- 7) Watanabe K, Harada-Shiba M, Suzuki A, Gokuden R, Kurihara R, Sugao Y, Mori T, Katayama Y, Niidome T. In vivo siRNA delivery with dendritic poly(L-lysine) for the treatment of hypercholesterolemia. *Mol Biosyst* 5: 1306-1310, 2009.

【総説】

- 1) Katafuchi T, Yasue H, Osaki T, Minamino N: Calcitonin receptor-stimulating peptide: Its evolutionary and functional relationship with calcitonin gene-related peptide based on gene structure. *Peptides*, 30: 1753-1762, 2009.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 大畑洋子, 斯波真理子: 家族性高コレステロール血症 (FH, LDL受容体遺伝子異変). *The Lipid*, 20: 366-371, 2009.
- 2) 斯波真理子: 遺伝子異変によるLDL代謝異常 - 変異遺伝子の発見と創薬への応用 - 特集にあたって. *The Lipid*, 20: 364-365, 2009.
- 3) 斯波真理子: 家族性高コレステロール血症と類縁疾患. *血管医学*, 10: 41-47, 2009.
- 4) 斯波真理子: 家族性高コレステロール血症はどう治療するのか?. *レジデント*, 1: 62-68, 2009.
- 5) 杉沢貴子, 斯波真理子: トリグリセリド低下作用. *薬局*, 60: 55-58, 2009.
- 6) 杉沢貴子, 斯波真理子: 高コレステロール血症. *内科*, 103: 52-58, 2009.
- 7) 鈴木朗, 斯波真理子: 高分子ミセル型ナノキャリアによる遺伝子デリバリー. *The Lung perspectives*, 17: 289-293, 2009.
- 8) 高木敦子, 池田康行: リポ蛋白質リパーゼ (LPL)・肝性トリグリセリドリパーゼ (HTGL). *日本臨床*, 67(増8): 443-450, 2009.
- 9) 槇野久士, 斯波真理子: 循環器疾患に関する大規模臨床試験 脂質異常症. *Heart View*, 13: 415-419, 2009.
- 10) 山下貴裕, 斯波真理子: 常染色体劣性遺伝性高コレステロール血症 (ARH). *The Lipid*, 20: 372-377, 2009.

## 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・発生生物学的・構造生物学的に明らかにする研究を行っています。生きた細胞・生物のイメージング手法を取り入れて従来の分子生物・細胞生物学的手法をさらに発展させることにより、研究を容易かつ正確にできるように工夫をしています。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。細胞で得られた知見を個体で検証することにより生物学の普遍性を確かめ、病態の理解、病気の治療、診断に役立つ研究を進めていくことを推進しています。

具体的には以下のテーマの研究を行っています。

- 1) 血管内皮細胞の接着分子の Vascular endothelial cadherin (VE-cadherin) による血管内皮細胞の透過性の調節機構の解明。
- 2) 血管内皮細胞に特異的に発現する Tie2 チロシンキナーゼ受容体による血管安定化機構の研究。
- 3) Eph 受容体による細胞内情報伝達機構の検討、特に細胞増殖におけるチロシン脱リン酸化酵素 SHP2 を介した機能についての研究。
- 4) 心臓発生を制御する遺伝子の検討。

生物個体での分子メカニズムを捉えるためのモデルとしてゼブラフィッシュを用いることによって上記のテーマにそくする研究を行っています。

### (2009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 が細胞間接着があるときには転写因子 Kruppel-like factor 2 (KLF2) の転写を介した血管内皮細胞安定化作用を発揮する (eNOS の発現、VCAM1 の抑制) ことを明らかにした。
- ゼブラフィッシュの心臓が二股心臓になる変異体の責任遺伝子が Spns2 であることをつきとめた。Spns2 がスフィンゴシン1-リン酸 (S1P) のトランスポーターとして機能し、心臓原基の移動に S1P が重要であることを示した。
- Ser-tRNA 合成酵素のミスセンス変異によって、血管系の構築に異常がおきることがわかった。全身への影響 (セリンの合成がすべて停止するわけではなく) ではなく血管に異常が生じたことから Ser-tRNA の直接の血管形成への影響が考えられた。

## 研究業績（欧文）

### 【原著】

- 1) Tabata M, Kadomatsu T, Fukuhara S, Miyata K, Ito Y, Endo M, Urano T, Zhu HJ, Tsukano H, Tazume H, Kaikita K, Miyashita K, Iwawaki T, Shimabukuro M, Sakaguchi K, Ito T, Nakagata N, Yamada T, Katagiri H, Kasuga M, Ando Y, Ogawa H, Mochizuki N, Itoh H, Suda T, Oike Y. Angiopoietin-like protein 2 promotes chronic adipose tissue inflammation and obesity-related systemic insulin resistance. *Cell Metab.*, 10: 178-188, 2009.
- 2) Fukui H, Hanaoka R, Kawahara A. Noncanonical activity of seryl-tRNA synthetase is involved in vascular development. *Circ. Res.*, 104: 1253-1259, 2009.
- 3) Miura K, Nam JM, Kojima C, Mochizuki N, Sabe H. EphA2 Engages Git1 to Suppress Arf6 Activity Modulating Epithelial Cell-Cell Contacts. *Mol. Biol. Cell* 20: 1949-1959, 2009.
- 4) Mori M, Nakagami H, Koibuchi N, Miura K, Takami Y, Koriyama H, Hayashi H, Sabe H, Mochizuki N, Morishita R, Kaneda Y. Zyxin mediates actin fiber reorganization in epithelial-mesenchymal transition and contributes to endocardial morphogenesis. *Mol. Biol. Cell*, 20: 3115-3124, 2009
- 5) Tsuboi S, Takada H, Hara T, Mochizuki N, Funyu T, Saitoh H, Terayama Y, Yamaya K, Ohyama C, Nonoyama S, Ochs HD. FBP17 mediates a common molecular step in the formation of podosomes and phagocytic cups in macrophages. *J. Biol. Chem.*, 284: 8548-8556, 2009.
- 6) Takahama H, Minamino T, Asanuma H, Fujita M, Asai T, Wakeno M, Sasaki H, Kikuchi H, Hashimoto K, Oku N, Asakura M, Kim J, Takashima S, Komamura K, Sugimachi M, Mochizuki N, Kitakaze M. Prolonged targeting of ischemic/reperfused myocardium by liposomal adenosine augments cardioprotection in rats. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 53: 709-717, 2009.
- 7) Kawahara A, Nishi T, Hisano Y, Fukui H, Yamaguchi A, and Mochizuki N. The sphingolipid transporter spns2 functions in migration of zebrafish myocardial precursors. *Science*, 323: 524-527, 2009.
- 8) Sasaki H, Asanuma H, Fujita M, Takahama H, Wakeno M, Ito S, Ogai A, Asakura M, Kim J, Minamino T, Takashima S, Sanada S, Sugimachi M, Komamura K, Mochizuki N, Kitakaze M. Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase. *Circulation*, 119: 2568-2577, 2009
- 9) Sako K, Fukuhara S, Minami T, Hamakubo T, Song H, Kodama T, Fukamizu A, Gutkind JS, Koh GY, Mochizuki N. Angiopoietin-1 Induces Kruppel-like Factor 2 Expression through a Phosphoinositide 3-Kinase/AKT-dependent Activation of Myocyte Enhancer Factor 2. *J. Biol. Chem.*, 284: 5592-5601, 2009.

### 【総説】

- 1) Fukuhara S, Sako K, Noda K, Nagao K, Miura K, Mochizuki N. Tie2 is tied at the cell-cell contacts and to extracellular matrix by angiopoietin-1. *Exp Mol Med.*, 41: 133-9, 2009
- 2) Mochizuki N. Vascular integrity mediated by vascular endothelial cadherin and regulated by sphingosine 1-phosphate and angiopoietin-1. *Circ. J.*, 73: 2183-2191, 2009.

## 研究業績（和文）

### 【原著】

- 1) 福原茂朋、望月直樹：血管新生因子の新しい作用機序。細胞, 41: 528-531, 2009.

- 2) 望月直樹:トランスポーター発見によるスフィンゴシン1-リン酸シグナル研究の新展開. 蛋白質 核酸 酵素., 54: 1375-1381, 2009.

**【総説】**

- 1) 望月直樹:心血管調節因子(循環調節因子)の基礎と臨床の特集を企画するにあたり. 心臓, 41: 1297, 2009

## 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) BDNF の増加が生体機能へ及ぼす効果の解明

### (2009年の主な研究成果)

○ 動脈血栓では血小板が極めて重要な役割を果たすことは広く知られているものの、血小板活性化とそれに続く凝集反応のメカニズムには不明の点が多い。血小板インテグリン $\alpha$ IIb $\beta$ 3 は血小板血栓形成に重要な役割を果たしている。そこで、 $\alpha$ IIb $\beta$ 3 の活性化に関わるシグナル分子の同定を目的とした発現クローニングをCHO細胞のシステムを用いて実施した。化学変異原によりゲノムワイドな変異導入を行い、非活性となるキメラインテグリン $\alpha$ IIb $\alpha$ 6 $\beta$ 3 を発現するミュータント細胞を得た。ミュータント細胞にcDNAライブラリーをトランスフェクションして、活性化を誘導する遺伝子として integrin-linked kinase (ILK) を同定した。ILK が $\alpha$ IIb $\beta$ 3 の活性化に関わる分子の1つであると考えられた。

○ 私達は2006年に血栓性血小板減少性紫斑病の原因遺伝子ADAMTS13の遺伝子欠損マウスを作製した。その過程で、B6マウスはヒトや129マウスのもものと比べ、C末端の4つのドメインが欠損していることを見いだした。そこで、短鎖ADAMTS13発現B6マウスを長鎖ADAMTS13発現129マウスと交配し、129マウスの遺伝背景をもつ短鎖ADAMTS13発現マウスを作製した。このマウスは、 $5000\text{s}^{-1}$ という高ずり応力下での血栓形成能が亢進していた。塩化鉄血管障害モデルでの血管閉塞時間は短縮しており、コラーゲンによる血小板数の著しい減少を示した。私たちは、短鎖ADAMTS13発現B6マウスの解析から、ADAMTS13C末端部の4つのドメインは血管内血栓形成に重要な役割を果たすことを見いだした。

○ ADAMTS13 は 1427 アミノ酸からなるメタロプロテアーゼである。私たちは ADAMTS13 のディスインテグリン様ドメイン、TSR リピート、Cys リッチドメイン、スパーサドメインからなる 398 残基の立体構造を X 線結晶構造解析の手法を用いて決定した。次いで、構造に基づき変異を導入し、活性に必要な残基を同定した。その結果、ディスインテグリン様ドメイン、Cys リッチドメイン、スパーサドメインの各ドメイン上に基質であるフォンビルブランド因子結合領域を同定した。この ADAMTS13 の基質結合部位の立体構造は ADAMTS プロテアーゼファミリーで初めての業績であり、ADAMTS プロテアーゼはこの領域で基質等の異分子に結合するものと思われた。

○ Upshow-Schulman 症候群は ADAMTS13 遺伝子変異による血栓性血小板減少性紫斑病である。これまでに、32 家系の 37 名の Upshow-Schulman 症候群を同定している。この中で、9 名の Upshow-Schulman 症候群女性患者のうち、6 名は小児期に特発性血小板減少症と誤診された血小板減少症を示した。女性患者 9 名は 15 回の妊娠でいずれも血栓性血小板減少性紫斑病を示し、死産例も見られた。産児の多くは未熟児であった。小児期や妊娠時の血小板減少症の評価には、ADAMTS13 活性の測定が重要であることを示した。

○ 静脈血栓塞栓症はプロテイン C、プロテイン S、アンチトロンビンの先天性欠損症が遺伝的な要因として確立している。私たちは日本人の静脈血栓塞栓症患者 173 名を対象に 3 つの遺伝子のシーケンスを行い、タンパク質の機能に障害を与えると考えられる変異の同定を行った。その結果、28 名にプロテイン S 遺伝子の変異、17 名にプロテイン C 遺伝子の変異、14 名にアンチトロンビン遺伝子の変異を同定した。なかでもプロテイン SK196E 変異は 15 名に見られた。日本人の静脈血栓塞栓症患者にはプロテイン S 遺伝子変異が最も多く見られ、プロテイン SK196E 変異の重要性が明らかとなった。

○ 静脈血栓塞栓症は凝固抑制因子の先天性欠損症が一因となる。組織因子経路インヒビター (tissue factor pathway inhibitor, TFPI) は外因系凝固の開始反応を阻害する。私たちは日本人静脈血栓塞栓症患者 175 名の TFPI 遺伝子をシーケンスし遺伝子変異を調べた。その結果、アレル頻度 8% で Asn221Ser 変異を生じる遺伝子変異を同定した。Asn221 は TFPI $\beta$ 型が glycosylphosphatidylinositol で修飾される残基であり、Ser に変異すると修飾されないで細胞膜上にとどまることができなると考えられた。TFPI の血中濃度を測定したところ、Ser 変異保有 TFPI は血中 TFPI 濃度が高値を示した。しかし、静脈血栓塞栓症との関連を示さなかった。

○ BDNF の分泌を増加させる刺激の一つである拡延性抑制 (spreading depression : SD) をラットの脳に連続的に 48 時間生じさせ、その後の脳皮質での細胞動態を調べた。SD 刺激直後より脳表の軟膜下層にあるアストロサイトが細胞分裂を開始し、神経幹細胞のマーカーであるビメンチン陽性、ネスチン陽性に変化した。それらの細胞は、軟膜から離脱し、脳皮質深部へ移動、脳皮質全体へ拡がった。皮質第 VI 層では、ビメンチン陰性、ネスチン陽性の神経前駆細胞様細胞が出現、さらに、幼若な新生神経細胞が多数観察された。以上のことより、軟膜下層にあるアストロサイトは、側脳室壁下細胞群と同様、神経幹細胞の機能を有し、成長発達終了後の脳皮質内神経細胞 (中間神経等) の母細胞である可能性が示された。また、脳卒中後に脳

内で連続的に生じる拡張性抑制現象は、傷害を受けた脳の再生（修復）シグナルとなっている可能性がある。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Akiyama M, Okano K, Fukada Y, Okano T: Macrophage inhibitory cytokine MIC-1 is upregulated by short-wavelength light in cultured normal human dermal fibroblasts. *FEBS Lett*, 583: 933-937, 2009.
- 2) Akiyama M, Takeda S, Kokame K, Takagi J, Miyata T: Crystal structures of the noncatalytic domains of ADAMTS13 reveal multiple discontinuous exosites for von Willebrand factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106: 19274-19279, 2009.
- 3) Akiyama M, Takeda S, Kokame K, Takagi J, Miyata T: Production, crystallization and preliminary crystallographic analysis of an exosite-containing fragment of human von Willebrand factor-cleaving proteinase ADAMTS13. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun*, 65: 739-742, 2009.
- 4) Banno F, Chauhan AK, Kokame K, Yang J, Miyata S, Wagner DD and Miyata T: The distal carboxyl-terminal domains of ADAMTS13 are required for regulation of in vivo thrombus formation. *Blood*, 113: 5323-5329, 2009.
- 5) Fujimura Y, Matsumoto M, Kokame K, Isonishi A, Soejima K, Akiyama N, Tomiyama J, Natori K, Kuranishi Y, Imamura Y, Inoue N, Higasa S, Seike M, Kozuka T, Hara M, Wada H, Murata M, Ikeda Y, Miyata T, George JN: Pregnancy-induced thrombocytopenia and TTP, and the risk of fetal death, in Upshaw-Schulman syndrome: a series of 15 pregnancies in 9 genotyped patients. *Br J Haematol*, 144: 742-754, 2009.
- 6) Hatanaka M, Shimba S, Sakaue M, Kondo Y, Kagechika H, Kokame K, Miyata T, Hara S: Hypoxia-Inducible Factor-3 $\alpha$  Functions as an Accelerator of 3T3-L1 Adipose Differentiation. *Biol Pharm Bull*, 32: 1166-1172, 2009.
- 7) Honda S, Shirotani-Ikejima H, Tadokoro S, Maeda Y, Kinoshita T, Tomiyama Y, Miyata T: Integrin-linked kinase associated with integrin activation. *Blood*, 113: 5304-5313, 2009.
- 8) Ishikawa J, Okada H, Kato H, Takeshita S, Honda S, Kawasaki T, Suehisa E, Tsuji H, Madoiwa S, Sakata Y, Kojima T, Murata M, Ikeda Y, Kokubo Y, Okamura T, Tomoike H, Miyata T: Association of Asn221Ser mutation in tissue factor pathway inhibitor beta with plasma total tissue factor pathway inhibitor level. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 20: 22-26, 2009.
- 9) Kamide K, Yang J, Matayoshi T, Takiuchi S, Horio T, Yoshii M, Miwa Y, Yasuda H, Yoshihara F, Nakamura S, Nakahama H, Miyata T, Kawano Y: Genetic Polymorphisms of L-type Calcium Channel  $\alpha 1c$  and  $\alpha 1D$  Subunit Genes are Associated With Sensitivity to the Antihypertensive Effects of L-type Dihydropyridine Calcium-Channel Blockers. *Circ J*, 73: 732-740, 2009.
- 10) Maekawa K, Harakawa N, Sugiyama E, Tohkin M, Kim SR, Kaniwa N, Katori N, Hasegawa R, Yasuda K, Kamide K, Miyata T, Saito Y, Sawada J: Substrate-Dependent

Functional Alterations of Seven CYP2C9 Variants Found in Japanese Subjects. *Drug Metab Dispos*, 37: 1895-1903, 2009.

- 11) Miyake Y, Yamamura T, Sakai N, Miyata T, Kokubo Y, Yamamoto A: Update of Japanese common LDLR gene mutations and their phenotypes: Mild type mutation L547V might predominate in the Japanese population. *Atherosclerosis*, 203: 153-160, 2009.
- 12) Miyata T, Sato Y, Ishikawa J, Okada H, Takeshita S, Sakata T, Kokame K, Kimura R, Honda S, Kawasaki T, Suehisa E, Tsuji H, Madoiwa S, Sakata Y, Kojima T, Murata M, Ikeda Y: Prevalence of genetic mutations in protein S, protein C and antithrombin genes in Japanese patients with deep vein thrombosis. *Thromb Res*, 124: 14-18, 2009.
- 13) Miwa Y, Kamide K, Takiuchi S, Yoshii M, Horio T, Tanaka C, Banno M, Miyata T, Kawano Y: Association of PLA2G7 polymorphisms with carotid atherosclerosis in hypertensive Japanese. *Hypertens Res*, 32: 1112-1118, 2009.
- 14) Yokota T, Oritani K, Butz S, Kokame K, Kincade PW, Miyata T, Vestweber D, Kanakura Y: The endothelial antigen ESAM marks primitive hematopoietic progenitors throughout life in mice. *Blood*, 113: 2914-2923, 2009.
- 15) Xue JH, Yanamoto H, Nakajo Y, Tohnai T, Nakano Y, Hori T, Iihara K, Miyamoto S: Induced Spreading Depression Evokes Cell Division of Astrocytes in the Subpial Zone, Generating Neural Precursor-Like Cells and New Immature Neurons in the Adult Cerebral Cortex. *Stroke*, 40: e606-e613, 2009.

#### 【総説】

- 1) Yin T, Miyata T: Venous thromboembolic risk and protein S deficiency: ethnic difference and remaining issues. *J Geriatr Cardiol*, 6: 12-20, 2009.

#### 研究業績（和文）

##### 【総説】

- 1) 神出 計, 宮田敏行, 河野雄平, 友池仁暢: 高血圧テーラーメイド治療を目指した薬理遺伝学的アプローチ. *循環器専門医*, 17: 62-67, 2009.
- 2) 神出 計, 宮田敏行, 花田裕典, 河野雄平: 高血圧のテーラーメイド医療の展望. *血圧*, 16: 691-694, 2009.
- 3) 小亀浩市: 第4章 血栓性血小板減少性紫斑病・診断. *新しい診断と治療の ABC*, 63: 133-140, 2009.
- 4) 副島見事, 小亀浩市, 松本雅則: ADAMTS13 物語. *日本血栓止血学会誌*, 20: 377-397, 2009.
- 5) 藤村吉博, 松本雅則, 植村正人, 杉本充彦, 小亀浩市, 宮田敏行: 動脈血栓症の制圧-VWF-GPIb 軸依存性血小板血栓形成を調節する ADAMTS13 の基礎・臨床病態解析- 最新医学, 64: 290-321, 2009.
- 6) 本田繁則, 池島-城谷裕子, 松田泰幸, 田所誠司, 前田祐輔, 木下タロウ, 富山佳昭, 宮田敏行: 変異導入法を用いた血小板インテグリン  $\alpha$  IIb  $\beta$  3 の機能調節に関わる分子の探索. *日本血栓止血学会誌*, 20: 615-621, 2009.

- 7) 宮田茂樹, 小亀浩市: DIC と HIT および TTP との鑑別のポイント. 血栓と循環, 17: 399-406, 2009.
- 8) 宮田敏行: 血栓症とその予防薬に対する遺伝子のかかわり. 心臓, 41: 195-203, 2009.
- 9) 宮田敏行: 先天性血栓性素因の遺伝子解析. 臨床検査, 53: 1123-1128, 2009.
- 10) 宮田敏行: 血栓症の遺伝的素因と抗血栓薬の効き目にかかわる遺伝子. 最新医療情報誌アニムス, 58: 30-33, 2009.
- 11) 宮田敏行, 岡田浩美, 川崎富夫, 辻 肇, 窓岩清治, 坂田洋一, 小嶋哲人, 村田満, 池田康夫: 日本人の血栓性素因. 臨床血液, 50: 381-388, 2009.
- 12) 宮田敏行, 小久保喜弘, 阪田敏幸, 根木玲子, 池田智明, 塘 義明: 日本人静脈血栓塞栓症の遺伝的背景: プロテイン S K196E 変異の意義. 循環器病研究の進歩, 30: 70-76, 2009.
- 13) 宮田敏行, 塘 義明: 深部静脈血栓症の遺伝的背景. 血栓と循環, 17: 190-192, 2009.
- 14) 宮田敏行, 根木玲子: わが国における血栓性素因. Heart View, 13: 900-904, 2009.
- 15) 柳本広二, 中城有香子: 記憶力増強タンパク, 脳由来神経栄養因子 (BDNF) と高電位 (HELP) 療法を用いた認知予防への新たな可能性. 洛和会病院医学雑誌, 20, 43-52, 2009

# 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に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

## (2009年度の主な研究成果)

- HDLコレステロールに影響を与える遺伝的素因を、ゲノムワイド・スクリーニング手法（イルミナ550K）を用いて調査した。CETP遺伝子が最も影響力の大きな素因遺伝子であることが再確認された。
- 脂肪細胞の分化に伴い発現レベルが変化する miR-182 のノックアウト・マウスを作成した。その後の解析で、miR-182 は網膜での発現レベルが極めて高いことが判明したため、ノックアウト・マウスの網膜の形態を詳しく観察した。少なくとも負荷をかけない状態では、大きな形態的な変化がないことが明らかとなった。
- 流血中にマイクロRNAが比較的安定に存在することを明らかにした。更に、組織の障害に伴い、その組織（細胞）に特徴的なマイクロRNAが放出されるため、流血中のマイクロRNAを測定する事により、組織障害を診断できることを明らかにした。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Hiura Y, Shen CS, Kokubo Y, Okamura T, Morisaki T, Tomoike H, Yoshida T, Sakamoto H, Goto Y, Nonogi H, Iwai N. Identification of Genetic Markers Associated with High-Density Lipoprotein-Cholesterol by Genome-Wide Screening in a Japanese population-The Saita Study-. *Circ J*, 73: 1119-1126, 2009.
- 2) Jin ZB, Hirokawa G, Gui L, Takahashi R, Osakada F, Hiura Y, Takahashi M, Yasuhara O, Iwai N. Targeted deletion of miR-182, an abundant retinal microRNA. *Mol Vis*, 15: 523-533, 2009.
- 3) Ji X, Takahashi R, Hiura Y, Hirokawa G, Fukushima Y, Iwai N. Plasma miR-208 as a Biomarker of Myocardial Injury. *Clin Chem*, 55: 1944-1949, 2009.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 岩井直温：CYP11B2 遺伝子。日本臨床，67(増6)：355-357，2009.
- 2) 岩井直温：SLC12A3 遺伝子。日本臨床，67(増6)：368-369，2009.
- 3) 日浦由美子，岩井直温：ALDH2 遺伝子。日本臨床，67(増6)：363-367，2009.

【著書】

- 1) 岩井直温：循環器疾患の遺伝子診断とテーラーメイド医療。最新循環器診療マニュアル，友池仁暢総編集，中山書店：762-764，2009.

## 脈管生理部

### (研究活動の概要)

社会の高齢化が進行する現在、動脈硬化を中心とした心血管病を克服することは、国民的な重要課題の一つである。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関係していることが明らかされた。しかし、これらの危険因子が心血管病を引き起こす分子機構の詳細については、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 の登場により再狭窄率は劇的に減少したが、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、心血管病に対する治療や診断には新たな展開が求められており、そのためには、動脈硬化性心血管病の発症にいたる分子機構を解明することが極めて重要である。我々は、その目的のため、分子生物学的、細胞生物学的なアプローチや、実験動物を用いた生理学的検討など、幅広く研究を展開している。また、心血管病の発症予防という観点からは、発症リスクを的確に評価することが重要であり、病院部門と連携して、心血管病の発症リスクを的確に予想しうるバイオマーカーの開発にも取り組んでいる。

LDL は動脈硬化危険因子であるが、その酸化的修飾により生じる酸化 LDL こそが、心血管病の発症に深く関わっている。レクチン様酸化 LDL 受容体(lectin-like oxidized LDL receptor-1; LOX-1)は、酸化 LDL を認識し取り込むだけでなく、アポトーシスに陥った細胞、老化赤血球、炎症細胞などを認識し、生体防御機構や炎症性機転など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 に関する研究が展開されており、こうした研究の流れの中で、LOX-1 が様々な疾患の病態形成において深く関わっていることが明らかにされてきている。現在、LOX-1 を研究の中心に据えて、心血管病の治療への応用を含め、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)マウスを用いて、*in vivo* における LOX-1 の役割について病態生理学的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。また、我々は血液中の酸化 LDL レベルを測定する方法を独自に開発し、さらに LOX-1 に対するアンタゴニストについても系統的な研究を進めている。LOX-1 をターゲットとした臨床応用の実現には、いくつものハードルがあると考えられるが、抗 LOX-1 抗体や探索中の LOX-1 アンタゴニストが医薬の有効な候補であると考えられる。

現在進行中の主な研究テーマを下記にあげる。

- 1) 遺伝子改変マウスを用いた、心血管病における LOX-1 の意義の解明
- 2) LOX-1 を標的とした心血管病に対する新たな治療戦略の開発

- 3) 種々の生理活性因子と LOX-1 とのクロストークの検討
- 4) 心血管病発症リスクを的確に予想しうる新たなバイオマーカーの開発

### (2009年の主な研究成果)

#### ○ 心血管病のマーカーである CRP と LOX-1 の関係の解明

急性期血漿タンパクの一種であるCRPは、炎症反応のマーカーであるだけでなく、新血管病に対するマーカーでもある。CRPは血管内皮細胞において活性を及ぼしているが、その決定的な証拠は十分ではなかった。我々は、細胞レベルから生体(ラット)まで、CRPとLOX-1の相互作用を詳しく検討した。CRPは、LOX-1を発現する細胞に結合し、その細胞におけるLOX-1の発現を強める。CRPは容量依存的にLOX-1発現細胞と組み替えLOX-1タンパク質に結合した。その結合定数Kdは、 $1.6 \times 10^{-7}$  mol/Lであった。siRNAによってLOX-1をノックダウンすると、蛍光標識CRPの内皮細胞に対する結合は阻害された。さらに、in vivoにおいては、SHR-SPの皮内に注入したCRPは、皮膚組織におけるLOX-1の発現を増強しつつ、Evans Blueの血管外漏出を引き起こした。このCRPによる透過性の亢進は、抗LOX-1抗体によって有意に抑制された。この研究は、LOX-1が生体防御や炎症においても重要な役割をはたしていることを明確に示した。

#### ○ LOX-1の信号伝達機構の解明

受容体であるLOX-1がリガンドの結合に対してどのようにして信号を細胞内に伝達しているのかを解明することは、LOX-1がどのようにして動脈硬化性心血管病の発症に関っているかを解明するうえで重要である。我々は、動脈硬化に関係しているマトリックスメタルプロテアーゼ一種であるMT1-MMPとLOX-1との関係を調べた。酸化LDLによる内皮細胞でのRhoAとRac1の活性化におけるMT1-MMPとLOX-1との連携の役割を明らかにした。ヒト大動脈内皮細胞において、酸化LDLは、MT1-MMPの活性化とともにRhoAとRac1の活性化を引き起こした。LOX-1をブロックすると酸化LDLに依存したRhoAとRac1の活性化が妨げられた。さらに、siRNAによってMT1-MMPをノックダウンすると、酸化LDLによるRhoAとRac1の活性化が妨げられた。このことは、MT1-MMPがRhoAとRac1の上流にあることを示している。この研究によって、LOX-1を介した信号伝達においてMT1-MMPが重要な役割をはたしていることが明らかになった。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Akagi M, Ueda A, Teramura T, Kanata S, Sawamura T, Hamanishi C: Oxidized LDL binding to LOX-1 enhances MCP-1 expression in cultured human articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, 17:271-275, 2009.
- 2) Eichhorn B, Muller G, Leuner A, Sawamura T, Ravens U, Morawietz H: Impaired vascular function in small resistance arteries of LOX-1 overexpressing mice on high-fat diet. *Cardiovasc Res*, 82:493-502, 2009.
- 3) Fujita Y, Kakino A, Nishimichi N, Yamaguchi S, Sato Y, Machida S, Cominacini L, Delneste Y, Matsuda H, Sawamura T: Oxidized LDL receptor LOX-1 Binds to C-reactive Protein and Mediates Its Vascular Effects. *Clin Chem*, 55:285-294, 2009.
- 4) Inomata Y, Fukushima M, Hara R, Takahashi E, Honjo M, Koga T, Kawaji T, Satoh H, Takeya M, Sawamura T, Tanihara H: Suppression of Choroidal Neovascularization in Lectin-like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor Type 1-Deficient Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50:3970-3976, 2009.
- 5) Iwamoto S, Nishimichi N, Tateishi Y, Sato Y, Horiuchi H, Furusawa S, Sawamura T, Matsuda H: Generation and characterization of chicken monoclonal antibodies against human LOX-1. *MAbs*, 1:357-363, 2009.
- 6) Kang B.Y, Hu C, Prayaga S, Khaidakov M, Sawamura T, Seung K.B, Mehta J.L: LOX-1 dependent overexpression of immunoglobulins in cardiomyocytes in response to angiotensin II. *Biochem Biophys Res Commun*, 379:395-399, 2009.
- 7) Lu J, Yang J.H, Burns A.R, Chen H.H, Tang D, Walterscheid J.P, Suzuki S, Yang C.Y, Sawamura T, Chen C.H: Mediation of Electronegative Low-Density Lipoprotein Signaling by LOX-1: A Possible Mechanism of Endothelial Apoptosis. *Circ Res*, 104:619-627, 2009.
- 8) SAKAMOTO N, ISHIBASHI T, SUGIMOTO K, SAWAMURA T, SAKAMOTO T, INOUE N, SAITOH S, KAMIOKA M, UEKITA H, OHKAWARA H, SUZUKI K, TERAMOTO T, MARUYAMA Y, TAKEISHI Y: Role of LOX-1 in Monocyte Adhesion-Triggered Redox, Akt/eNOS and Ca<sup>2+</sup> signaling Pathways in Endothelial Cells. *J Cell Physiol*, 220:706-715, 2009.
- 9) Sankaralingam S, Xu H, Jiang Y, Sawamura T, Davidge S.T: Evidence for Increased Methylglyoxal in the Vasculature of Women With Preeclampsia. Role in Upregulation of LOX-1 and Arginase. *Hypertension*, 54:897-904, 2009.
- 10) Sankaralingam S, Xu Y, Sawamura T, Davidge S.T: Increased Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Expression in the Maternal Vasculature of Women With Preeclampsia: Role for Peroxynitrite. *Hypertension*, 53:270-277, 2009.
- 11) Schaeffer D.F, Riazzy M, Parhar K.S, Chen J.H, Duronio V, Sawamura T,

Steinbrecher U.P: LOX-1 augments oxLDL uptake by lysoPC-stimulated murine macrophages but is not required for oxLDL clearance from plasma. *J Lipid Res*, 50:1676-1684, 2009.

- 12) Sugimoto K, Ishibashi T, Sawamura T, Inoue N, Kamioka M, Uekita H, Ohkawara H, Sakamoto T, Sakamoto N, Okamoto Y, Takuwa Y, Kakino A, Fujita Y, Tanaka T, Teramoto T, Maruyama Y, Takeishi Y: LOX-1-MT1-MMP axis is crucial for RhoA and Rac1 activation induced by oxidized low-density lipoprotein in endothelial cells. *Cardiovasc Res*,84:127-136, 2009.
- 13) Ueno T, Fukuda N, Tsunemi A, Yao E.H, Matsuda H, Tahira K, Matsumoto T, Matsumoto K, Matsumoto Y, Nagase H, Sugiyama H, Sawamura T: A novel gene silencer, pyrrole-imidazole polyamide targeting human lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 gene improves endothelial cell function. *J Hypertens*, 27:508-516, 2009.
- 14) Zushi S, Akagi M, Kishimoto H, Teramura T, Sawamura T, Hamanishi C: Induction of Bovine Articular Chondrocyte Senescence With Oxidized Low-Density Lipoprotein Through Lectin-like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor 1. *Arthritis Rheum*,60:3007-3016,2009

#### 【総説】

- 1) Ogura S, Kakino A, Sato Y, Fujita Y, Iwamoto S, Otsui K, Yoshimoto R, Sawamura T: LOX-1-The Malti Fancional Receptor Underlying Cardiovascalor Dysfancion-. *Circ J* 73:1993-1999, 2009.
- 2) Sawamura T: New Idol for Cholesterol Reduction? *Clin Chem*, 55:2082-2084, 2009.

#### 研究業績（和文）

##### 【総説】

- 1) 乙井一典, 沢村達也: 動脈硬化と酸化LDL受容体LOX-1. *細胞*, 41: 16-19, 2009.
- 2) 佐藤優子, 沢村達也: 酸化LDLとその受容体LOX-1. *生物試料分析*, 32: 127-134, 2009.
- 3) 藤田佳子, 沢村達也: 酸化LDL受容体LOX-1. *日本薬理学雑誌*, 133: 295-296, 2009.

# 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る。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る。

具体的には以下のテーマの研究を行っている。

### 1) 心・肺機能障害の分子機構と治療法に関する生体レベル研究

心臓と肺の間には体液・神経性の情報交換があり、そのクロストークを介した心・肺機能の協調は生命活動の基本といえる。本研究では、心・肺個々の機能だけでなく、両者の機能協調という視点から、ペプチドを中心とした液性因子並びに神経因子が、虚血性心疾患、高血圧、糖尿病などの生活習慣病において、どのように循環・呼吸障害の病態に関わるかを、主に小動物疾患モデルで調べている。研究法として、従来の生理学的手法、医用画像検査法などに加え、放射光の麻酔下動物への応用による心筋収縮蛋白質分子動態及び心肺微小血管運動の画像的評価や覚醒・無拘束遺伝子改変マウスでの循環・呼吸・代謝機能の統合的解析などを結集することで、疾患分子機構、さらにはその機構の制御による生体機能の改善法を多角的に究明し、臨床応用への創薬基盤研究に発展させることを目指している。

### 2) マイクロダイアリシス法を用いた自律神経機能・心筋障害の解析

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。

### 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。

### 4) 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。

## (2009年の主な研究成果)

### 1) 心・肺機能障害の分子機構と治療法に関する生体レベル研究

○グレリン皮下投与は、ラット急性心筋梗塞の不整脈による死亡率を有意に低下させた。その機序として、心筋梗塞時の心臓交感神経活動増大をほぼ完全に消失させるためと考えられた。

○グレリン皮下投与は、ラットの低酸素性肺高血圧症を有意に抑制した。その機序の一つとしてとして、肺血管でのエンドセリン-1 の発現抑制が示唆された。

○麻酔下マウスの冠循環と肺循環の放射光微小血管造影に成功した。本管から細動脈 (~50  $\mu\text{m}$  内径) までの血管ネットワークの形態と機能がほぼ臓器全体にわたって計測可能となった。遺伝子改変マウスへの応用が期待される。

○麻酔下ラットの腎循環の放射光微小血管造影により、腎動脈本管から 30  $\mu\text{m}$  細動脈までの血管ネットワークの可視化に成功した。アンギオテンシン II は全領域の動脈を同程度に収縮させるが、腎交感神経の電気刺激は 100~200  $\mu\text{m}$  径の血管を最も強く収縮させ、100  $\mu\text{m}$  以下の細動脈に対しては効果が薄いことが分かった。

## 2) マイクロダイアリシス法を用いた自律神経機能・心筋傷害の解析

○麻酔下ウサギにおいて、冠動脈閉塞により虚血部心筋間質アセチルコリン濃度は両側頸部迷走神経を高頻度電気刺激した際の心筋間質アセチルコリン濃度より高くなることを報告した。また、短時間の虚血（5分）でも有意に心筋間質アセチルコリン濃度は上昇し、ischemic preconditioning でも同様の心筋間質アセチルコリン濃度の上昇が起きていることを示唆した。

○心拍数は洞房結節の興奮頻度に依存しており、その興奮頻度は洞結節を支配している心臓交感・迷走神経により制御されている。マイクロダイアリシス法による心臓自律神経機能解析は、その方法的難しさから心室に限られていたが、HPLC およびダイアリシスプローブの改良により、麻酔下ウサギにおいて、右房の洞房結節周囲の間質アセチルコリン濃度のモニタリングに成功した。これによって得られたアセチルコリン濃度は、洞房結節を支配する節後迷走神経終末からのアセチルコリン分泌を反映しており、心拍数の変化と非常によい相関が得られた。

## 3) 生体ガスによる非侵襲的診断法の開発

○高濃度水素ガスを溶存した水（水素水）を摂取すると、呼気ガスとして急速に排気される一方、牛乳摂取に伴い嫌気性腸内醗酵を誘発し遷延性高濃度の水素ガスが発生することを明らかにした。

○クルクミン含有するターメリック食品を摂取すると腸内醗酵に伴う呼気水素を促進させることを証明し、活性酸素消去に関与する食事性内因性水素による抗酸化ストレス作用が示唆された。

## 4) 循環器疾患関連タンパク質の構造生理学的研究

○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）の結晶構造解析に成功し、2.6 Å分解能のモデル構造を構築した。得られた構造を元に変異体を調製し、その von Willebrand 因子（VWF）切断活性を調べることにより、ADAMTS13 分子上に VWF 認識部位を同定することが出来た。

○ラッセルクサリベビ毒に含まれる血液凝固第 V 因子活性化酵素（RVV-V）の結晶構造解析に成功し、RVV-X による V 因子配列の特異的認識機構の一端を明らかにした。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Akiyama M, Takeda S, Kokame K, Takagi J, Miyata T: Crystal structures of the non-catalytic domains of ADAMTS13 reveal multiple discontinuous exosites for von Willebrand factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106: 19274-19279, 2009.
- 2) Akiyama M, Takeda S, Kokame K, Takagi J, Miyata T: Production, crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of an exosite-containing fragment of human von Willebrand factor-cleaving proteinase ADAMTS13. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun*, 65: 739-742, 2009.
- 3) Eppel GA, Jacono DL, Shirai M, Umetani K, Evans RG, Pearson JT: Contrast angiography of the rat renal microcirculation in vivo using synchrotron radiation. *Am J Physiol Renal Physiol*, 296: F1023-F1031, 2009.
- 4) Kawada T, Akiyama T, Shimizu S, Kamiya A, Uemura K, Li M, Shirai M, Sugimachi M: Detection of endogenous acetylcholine release during brief ischemia in the rabbit ventricle: A possible trigger for ischemic preconditioning. *Life Sci*, 85: 597-601, 2009.
- 5) Kakinuma Y, Akiyama T, Sato T: Cholinoceptive and cholinergic properties of cardiomyocytes involving an amplification mechanism for vagal efferent effects in sparsely innervated ventricular myocardium. *FEBS J*, 276: 5111-5125, 2009.
- 6) Nakayama D, Ben Ammar, Takeda S: Crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of the blood coagulation factor V-activating proteinase (RVV-V) from Russell's viper venom. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun*, 65: 1306-1308, 2009.
- 7) Schwenke DO, Pearson JT, Shimochi A, Kangawa K, Tsuchimochi H, Umetani K, Shirai M, Cragg PA: Changes in pulmonary blood flow distribution in monocrotaline compared with hypoxia-induced models of pulmonary hypertension: assessed using synchrotron radiation. *J Hypertens*, 27: 1410-1419, 2009.
- 8) Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Shishido T, Yamazaki T, Kamiya A, Mizuno M, Sano S, Sugimachi M: In vivo direct monitoring of vagal acetylcholine release to the sinoatrial node. *Auton Neurosci*, 148: 44-49, 2009.
- 9) Shirai M, Schwenke DO, Eppel GA, Evans RG, Edgley AJ, Tsuchimochi H, Umetani K, Pearson JT: SYNCHROTRON-BASED ANGIOGRAPHY FOR INVESTIGATION OF THE REGULATION OF VASOMOTOR FUNCTION IN THE MICROCIRCULATION *IN VIVO*. *Clin Exp Pharmacol-Physiol*, 36: 107-116, 2009.
- 10) Shimouchi A, Nose K, Yamaguchi M, Ishiguro H, Kondo T: Breath Hydrogen

Produced by Ingestion of Commercial Hydrogen Water and Milk. Biomark insights, 4: 27-32, 2009.

- 11) Shimouchi A, Nose K, Takaoka M, Hayashi H, Kondo T: Effect of Dietary Turmeric on Breath Hydrogen. Dig Dis Sci, 54: 1725-1729, 2009.

**【総説】**

- 1) Takeda S: Three-dimensional domain architecture of the ADAM family proteinases. Semin Cell Dev Biol, 20: 146-152, 2009.
- 2) Yamaguchi M, Ishiguro H, Steward M, Sohma Y, Yamamoto A, Shimouchi A, Kondo T: Apical Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchanger stoichiometry in the modeling of HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> transport by pancreatic duct epithelium. J Med Invest, 56: 325-328, 2009.

**【著書】**

なし

研究業績（和文）

**【原著】**

なし

**【総説】**

- 1) 武田 壮一: ADAM ファミリー蛋白質の立体構造と作用機構. 蛋白質核酸酵素, 54: 1754-1759, 2009.
- 2) 武田 壮一: 蛇毒メタロプロテアーゼの立体構造とラッセルクサリヘビ毒素によるX因子活性化機構. 日本血栓止血学会誌, 20: 307-314, 2009.

**【著書】**

- 1) 下内章人, 白井幹康: 低酸素性血管攣縮. 酸素ダイナミクス研究会「からだと酸素の事典」, 朝倉書店: 242-244, 2009.
- 2) 野瀬和利, 下内章人: 質量分析法. 酸素ダイナミクス研究会「からだと酸素の事典」, 朝倉書店: 94-97, 2009.

# 人工臓器部

## （研究活動の概要）

人工臓器部では、循環器系人工臓器および周辺技術に関する研究開発を推進している。また、それらの人工臓器を生体に適用した人工循環下の病態生理に関する研究も行っている。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、臨床応用を進める。また、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ている。

具体的には以下の研究テーマを中心に研究を進めている。

- 1) 次世代型空気駆動方式拍動流補助人工心臓（VAD）システムの開発
- 2) 連続流小型体内埋込式軸流式補助人工心臓に関する研究開発
- 3) 呼吸循環不全に対する長期心肺補助（PCPS）に関する研究開発
- 4) 小児補助循環治療体系の確立に関する研究
- 5) コンピュータ技術を用いた人工臓器の研究開発の効率化に関する研究
- 6) 経皮アクセスが必要な医療機器に応用可能なスキンボタンシステムの開発
- 7) ナノカプセル技術を用いた人工赤血球・酸素運搬体に関する研究

また、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」について、構成する4つの内の2つのサブテーマ「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」を担当し、研究開発を加速・推進した。

## （2009年の主な研究成果）

- 空気駆動方式 VAD システムの開発に関しては、現行のシステムに代わる次世代型空気駆動方式 VAD として、種々の最新技術を導入することで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。
- 連続流小型体内埋込式人工心臓に関する研究開発については、産業技術総合研究所および企業との共同研究で、長期耐久性を有する動圧軸受けを用いた

軸流ポンプシステムの研究開発を進めている。恒久使用 (Destination Therapy: DT) を目的とした単 2 乾電池大の超小型軽量の体内埋込式軸流ポンプ型 VAD で、慢性動物実験で 3 ヶ月間の生存が得られ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 (=PlatinumCube-NCVC) は広く臨床応用され、無へパリン長期 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。また、この人工肺は新型インフルエンザによる劇症型肺炎の小児患者 (11 歳女兒) に ECMO として適用され、3 日間の安定した呼吸補助の後に回復・離脱に成功し、退院・学校復帰を果たした。新型インフルエンザによる劇症型肺炎の ECMO による救命の本邦初の報告例であり、NHK ニュース (ニュース 9) で大きく採り上げられた。平成 21 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。臨床部門との連携で 2 分間以内の急速充填が可能な回路を開発し、これらの技術を統合した PCPS システムは、「Endumo」という製品名で製品化を達成した。

○ 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 の改良を進め、また PCPS システムについては、回路設計・試作を完了し、安全な使用条件明確化のための動物実験評価を進めた。

○ 埋込み型医用機器使用時の経皮アクセス部の感染防御に有用なスキンボタンシステムの開発については、試作皮膚貫通デバイスを用いた慢性動物実験で、24 ヶ月間消毒なしで感染フリーの状態を維持することに成功した。

○ 本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。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) Aoyama M, Mizuno T, Tatsumi E, Taenaka Y, Nemoto Y, Okamoto Y, Takemoto Y, Naganuma T, Nakatani T: An animal study of a newly developed skin-penetrating pad and covering material for catheters to prevent exit-site infection in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Artif Organs*, 33: 1127-1135, 2009
- 2) Huang H, Zhou YM, Ishibashi-Ueda H, Takamizawa K, Ando J, Kanda k, Yaku H, Nakayama Y: In Vitro Maturation of “Biotube” Vascular Grafts Induced by a 2-Day Pulsatile Flow Loading. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 91: 320-328, 2009
- 3) Sato S, Nakayama Y, Matsuhashi T, Seiji K, Matsunaga K, Takasawa C, Ishibashi T, Zhou YM, Ishibashi-Ueda H, Okamoto Y, Asano H, Takahashi S: Evaluation of self-expandable, FK506-coated, covered stents in canine animal model. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 90: 647-652, 2009
- 4) Takewa Y, Chemaly ER, Takaki M, Liang LF, Jin H, Karakikes I, Morel C, Taenaka Y, Tatsumi E, Hajjar RJ: Mechanical work and energetic analysis of eccentric cardiac remodeling in a volume overload heart failure in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 296: H1117-H1124, 2009
- 5) Tamura N, Yamamoto T, Aoki H, Koshiji K, Homma A, Tatsumi E, Taenaka Y: Investigation of unifying transcatheter transformer for transmission of energy and information. *J Artif Organs*, 12: 138-140, 2009
- 6) Lee H, Homma A, Tatsumi E, Taenaka Y: Observation of cavitation pits on a mechanical heart valve surface in an artificial heart used in in vivo testing. *J Artif Organs*, 12: 105-110, 2009
- 7) Lee H, Ikeuchi Y, Akagawa E, Tatsumi E, Taenaka Y, Yamamoto T: Effects of leaflet geometry on the flow field in three bileaflet valves when installed in a pneumatic ventricular assist device. *J Artif Organs*, 12: 98-104, 2009
- 8) Lee H, Tatsumi E, Taenaka Y: Experimental study on the Reynolds and viscous shear stress of bileaflet mechanical heart valves in a pneumatic ventricular assist device. *ASAIO J*, 55: 348-354, 2009
- 9) Lee H, Tatsumi E, Taenaka Y: Effects of the driving condition of a pneumatic ventricular assist device on the cavitation intensity of the inlet and outlet mechanical heart valves. *ASAIO J*, 55: 328-334, 2009
- 10) Tatsumi E: Development of an ultra-durable heparin-free ECMO system. *The 17th Annual Meeting of Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 123-126, 2009
- 11) Ly HQ, Hoshino K, Pomerantseva I, Kawase Y, Yoneyama R, Takewa Y, Fortier A, Gibbs-Strauss SL, Vooght C, Frangioni JV, Hajjar RJ: In vivo myocardial distribution of multipotent progenitor cells following intracoronary

delivery in a swine model of myocardial infarction. Eur Heart J. 30: 2861-2868, 2009

【総説】

なし

【著書】

なし

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 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: 体内埋込型人工心臓用経皮エネルギー情報伝送システム—一体型トランスを用いた情報伝送特性の評価・検討—. 電気学会論文誌 C(電子・情報・システム部門誌), 129: 1176-1177, 2009
- 2) 本間章彦, 妙中義之, 巽 英介, 赤川英毅, 李 桓成, 西中知博, 武輪能明, 水野敏秀, 築谷朋典, 角田幸秀, 片桐伸将, 下崎勇生, 浜田 茂, 向林 宏, 岩岡 互: Development of a compact wearable pneumatic drive unit for a ventricular assist device. 人工臓器, 38: 39-40, 2009
- 3) 片桐伸将, 舟久保昭夫, 築谷朋典, 巽 英介, 妙中義之, 福井康裕: 人工肺用中空糸膜間の微小流路における血流速と血液ガス移動の数値解析手法に関する検討. ライフサポート, 21: 124-129, 2009
- 4) 水野敏秀, 石塚隆伸, 金田伸一, 巽 英介, 妙中義之: 体外循環時におけるリポソーム型人工酸素運搬体 (TRM645) の有用性と安全性に関する研究. 人工血液, 16: 205-211, 2009.

【総説】

- 1) 片桐伸将, 巽 英介, 妙中義之: 人工肺の進歩. Clinical Engineering, 20: 870-877, 2009
- 2) 武輪能明: 人工肺. 人工臓器, 38, 140-141, 2009
- 3) 巽 英介: 研究開発と臨床応用の現況. 呼吸, 28: 708-714, 2009
- 4) 築谷朋典: 補助人工心臓用ターボポンプ. ターボ機械, 37: 43-48, 2009
- 5) 林 輝行, 巽 英介, 片桐伸将, 水野敏秀, 吉田幸太郎, 八木原俊克: 超低充填小児 ECMO システムの開発と基礎研究. 循環器病研究の進歩, 30: 62-69, 2009

【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

## (2009年の主な研究成果)

- 慢性心不全ラットにおける動脈圧受容器反射の中樞特性と末梢特性の変化を動特性と静特性の面から個別に定量化した。
- 心臓マイクロダイアリス法を用いて、心臓交感神経終末から洞房結節に対して分泌されるノルアドレナリンの濃度と心拍数の関係を明らかにした。
- 心臓マイクロダイアリス法を用いて、メドトミジンの心臓自律神経活動への影響を明らかにした。
- 短時間(5分)の冠動脈虚血で心筋内にアセチルコリンが放出され、これが虚血プレコンディショニングのトリガーになる可能性を示した。
- 迷走神経刺激を心筋虚血再灌流の早期短期間行うだけでも、心室リモデリング

を抑制し、心機能を改善することを見出した。

○ 急性期からの迷走神経の慢性電気刺激は、心筋梗塞ラットの致死性不整脈と心臓リモデリングを抑制することを明らかにした。

○ 心不全ラットモデルにおける飲水制御による治療効果の検討を行った。

○ 心筋細胞の電気シミュレーションに用いられる Luo-Rudy モデルについて、倍精度と単精度との実用上の差はほとんどないこと、立ち上がり時相のダイナミクスを精度よく再現するタイムステップ値は 0.1 ms 以下であることを明らかにした。

○ GPGPU (汎用グラフィクス処理装置) を用いて心臓電気活動シミュレーションを高速化するシステムを開発した。

○ 機械的刺激により誘発される心室細動 (心臓震盪) の発生に、心室壁の構造が関与していることを明らかにした。

○ 心磁図解析により、従来の心電図法では検出できない完全左脚ブロック心不全患者の左室興奮伝播異常を詳細に評価できることを明らかにした。

○ 重症心不全症例において、下肢足熱療法が血管内皮機能や運動耐容能を改善させることを明らかにした。

○ 重症心不全症例において、右心機能が比較的保たれた症例がフォスフォジエステラーゼ 3 (PDE3) 阻害薬の良い適応であることを明らかにした。

○ 心磁図解析を用いた左室内興奮伝播異常のパターン分類が、心臓再同期療法の効果予測に有用であることを明らかにした。

○ 頸動脈洞に電氣的あるいはプロスタグランジンにより介入して自律神経バランスを交感神経抑制と迷走神経緊張に導く研究、および、これによる心不全治療の開発研究を進めた。

○ 除細動時の最大負荷電圧を低減して除細動時の痛みを小さくするために、コンピュータ・シミュレーションを用いて通電波形の検討を行い、動物実験により効果の評価を行った。

○ 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のマイクロプロセッサへの実装化を検討した。

○ 国内企業とともに、ICD 試作機の省電力化と小型化 (270 cc) を行い、慢性植え込みによる機能評価を行った。

○ コンピュータ・シミュレーションを利用して電極リードの設計および改良を行い、胸腔鏡により植え込み可能で、安定して刺激可能な神経刺激リードを作成した。

○ 迷走神経刺激電極を胸腔鏡システムを用いて低侵襲に植え込む手技および治療器具の開発を行った。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Higashi H, Komamura K, Oda N, Kato TS, Yanase M, Mano A, Hashimoto S, Wada K, Shishido T, Hashimura K, Kitakaze M, Kitamura S, Nakatani T: Experience of appendicular thermal therapy applied to a patient with a left ventricular assist device awaiting heart transplantation. *J Cardiol*, 53: 301-305, 2009.
- 2) Kamiya A, Kawada T, Shimizu S, Iwase S, Sugimachi M, Mano T: Slow head-up tilt causes lower activation of muscle sympathetic nerve activity: loading speed dependence of orthostatic sympathetic activation in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 297: H53-H58, 2009.
- 3) Kashihara K, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K: Wavelet-Based System Identification of Short-Term Dynamic Characteristics of Arterial Baroreflex. *Ann Biomed Eng*, 37: 112-128, 2009.
- 4) Kawada T, Akiyama T, Shimizu S, Kamiya A, Uemura K, Li M, Shirai M, Sugimachi M: Detection of endogenous acetylcholine release during brief ischemia in the rabbit ventricle: A possible trigger for ischemic preconditioning. *Life Sci*, 85: 597-601, 2009.
- 5) Kawada T, Kamiya A, Li M, Shimizu S, Uemura K, Yamamoto H, Sugimachi M: High levels of circulating angiotensin II shift the open-loop baroreflex control of splanchnic sympathetic nerve activity, heart rate and arterial pressure in anesthetized rats. *J Physiol Sci*, 59: 447-455, 2009.
- 6) Kawada T, Mizuno M, Shimizu S, Uemura K, Kamiya A, Sugimachi M: Angiotensin II disproportionately attenuates dynamic vagal and sympathetic heart rate controls. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 296: H1666-H1674, 2009.
- 7) Kawada T, Shimizu S, Yamamoto H, Shishido T, Kamiya A, Miyamoto T, Sunagawa K, Sugimachi M: Servo-Controlled Hind-Limb Electrical Stimulation for Short-Term Arterial Pressure Control. *Circ J*, 73: 851-859, 2009.
- 8) Ogata K, Kandori A, Watanabe Y, Suzuki A, Tanaka K, Oka Y, Takaki H, Kanzaki H, Nakatani S, Miyatake K, Watanabe S, Yamaguchi I, Miyashita T, Kamakura S: Repolarization Spatial-Time Current Abnormalities in Patients with Coronary Heart Disease. *Pacing Clin Electrophysiol*, 32: 516-524, 2009.
- 9) Seo K, Inagaki M, Nishimura S, Hidaka I, Sugimachi M, Hisada T, Sugiura S: Structural Heterogeneity of the Ventricular Wall Modulates the Globally Applied Stretch to Impose Different Strain Condition to Local Myocardium and Evoke Focal Excitation. *Circulation*, 118: S530-S531, 2009.
- 10) Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Shishido T, Yamazaki T, Kamiya A, Mizuno M, Sano S, Sugimachi M: In vivo direct monitoring of vagal acetylcholine release to the sinoatrial node. *Auton Neurosci*, 148: 44-49, 2009.
- 11) Sugimachi M, Kawada T: Coronary Artery Volume Noninvasively Measured With Multislice Computed Tomography- Definition, accuracy and implication-*Circ J*, 73: 1395-1396, 2009.
- 12) Uemura K, Sunagawa K, Sugimachi M: Computationally Managed Bradycardia

Improved Cardiac Energetics While Restoring Normal Hemodynamics in Heart Failure. Ann Biomed Eng, 37: 82-93, 2009. .

【総説】

- 1) Kawada T, Sugimachi M: Artificial neural interfaces for bionic cardiovascular treatments. J Artif Organs, 12: 17-22, 2009.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 瀬尾欣也, 稲垣正司, 平林智子, 日高一郎, 杉町勝, 杉浦清了, 久田俊明: 機械的進展に対する心筋組織の膜電位応答とその数理モデルによる不整脈シミュレーション. 生体医工学, 47: 77-87, 2009.

【総説】

- 1) 上村和紀, 杉町勝, 砂川賢二: 心臓機能と循環の統合的理解の進歩—コンピュータ制御が可能になった血行動態と心臓エネルギー代謝. 循環制御, 30: 149-156, 2009.
- 2) 駒村和雄, 高木洋: 心磁図 —基礎と臨床における最近の進歩—. 呼吸と循環, 57: 747-753, 2009.
- 3) 杉町勝, 砂川賢二: 中心動脈圧の臨床評価と検討課題. 血圧, 16: 789-792, 2009.
- 4) 高木洋: 運動負荷試験. 日本臨床, 67 (増刊号 2): 356-361, 2009.

# 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。近年、医療機器開発に加えて、創薬領域での研究を開始し、主に核酸医薬送達システム、および、当部で開発された病因物質除去システム（DNCS）の開発を進めている。

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) ペプチドゲルを用いた心筋再生マトリックスの構築
- 6) 動脈のマイクロバイオメカニクスの研究
- 7) 赤外線カメラを用いた温度イメージング法による神経活動に伴う局所脳温度変化と脳循環の研究
- 8) 有機・無機ハイブリッド医用器機の開発
- 9) 生体由来物質を利用した移植可能組織の研究

## （2009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を用いて、移植細胞の生死の低侵襲モニターを可能にした。
- 新規な幹細胞分離カラム界面としてベタイン構造界面を構築し優れた分離特性を実現した。
- 心筋梗塞治療に利用可能なインジェクタブル人工蛋白ゲルを開発した。
- ドップラ OCT 法を用いた大脳皮質深部微小血管の検出法を考案した。
- ラットヒゲ刺激に伴う1次体性感覚野バレル領域での血流変化をレーザスペックル血流計を用いて血流増大の確認に成功した。
- 単核細胞を効果的に担持するハイドロキシアパタイト単結晶を単層でコーティングした生体吸収性微粒子を開発した。
- 体内組織形成術を用いて作製した心臓弁のビーグル肺動脈弁置換術に成功した。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) Asai D, Kang JH, Toita R, Tsuchiya A, Niidome T, Nakashima H, Katayama Y: Regulation of Transgene Expression in Tumor Cells by Exploiting Endogenous Intracellular Signals. *Nanoscale Res Lett*, 4:229-233, 2009.
- 2) Asai D, Tsuchiya A, Kang JH, Kawamura K, Oishi J, Mori T, Niidome T, Shoji Y, Nakashima H, Katayama Y: Inflammatory cell-specific transgene expression system responding to Ikappa-B kinase beta activation. *J Gene Med*, 11:624-632, 2009.
- 3) Fujii S, Okada M, Sawa H, Furuzono T, Nakamura Y: Hydroxyapatite Nanoparticles as Particulate Emulsifier: Fabrication of Hydroxyapatite-Coated Biodegradable Microspheres. *Langmuir*, 25: 9759-9766, 2009.
- 4) Fukaya C, Ishikawa A, Nakayama Y, Murakaya Y, Omata S, Hosaka Y, Nakagawa T: Improvement of Hydrogelation Abilities and Handling of Photocurable Gelatin-based Cross-linking Materials. *J Biomed Mater Res B*, 91B: 329-336, 2009.
- 5) Furuzono T, Ueki M, Kitamura H, Oka K, Imai E: Histological Reaction of Sintered Nano-hydroxyapatite-coated Cuff and Its Fibroblast-Like Cell Hybrid for an Indwelling Catheter. *J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater*, 89B: 77-85, 2009.
- 6) Han X, Yamanouchi G, Mori T, Kang JH, Niidome T, Katayama Y: Monitoring Protein Kinase Activity in Cell Lysates Using a High Density Peptide Microarray. *J Biomol Screen*, 14:256-262, 2009.
- 7) Hashimoto T, Tachibana Y, Nozaki H, Mazda O, Niidome T, Murakami A, Yamaoka T: Intracellular Enzyme-responsive Fragmentation of Nonviral Gene Carriers Leads to Polyplex Destabilization and Enhanced Transgene Expression. *Chem Letter*, 38: 718-719, 2009.
- 8) Hashimoto T, Iwase R, Murakami A, Yamaoka T: Self-assemblies of enzymatically degradable amphiphilic oligopeptides as nonviral gene carrier. *Polym*, 94(9): 1349-1353, 2009.
- 9) Huang H, Zhou Y M, Ishibashi-Ueda H, Takamizawa K, Ando J, Kanda K, Yaku H, Nakayama Y: In Vitro Maturation of "Biotube" Vascular Grafts Induced by 2-Day Pulsatile Flow Loading. *J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater*, 91B: 320-328, 2009.

- 10) Ishii D, Ying T H, Mahara A, Murakami S, Yamaoka T, Lee W, Iwata T: In Vivo Tissue Response and Degradation Behavior of PLLA and Stereocomplexed PLA Nanofibers. *Biomacromolecules*, 10: 237-242, 2009.
- 11) Ishii D, Ying T H, Yamaoka T, Iwata T: Characterization and Biocompatibility of Biopolyester Nanofibers. *Materials*, 2: 1520-1546, 2009.
- 12) S. Kakinoki, S. Uchida, T. Ehashi, A. Murakami, and T. Yamaoka: Modification of PLA Scaffolds Using Bioactive Peptide-Oligo(Lactic Acid) Conjugates. *Pept Sci* 2008: 449-450, 2009.
- 13) Kang JH, Mori T, Niidome T, Katayama Y: A syngeneic hepatocellular carcinoma model rapidly and simply prepared using a hydrodynamics-based procedure. *Vet J*, 181:336-339, 2009.
- 14) Kang JH, Niidome T, Katayama Y: Role of Estrogenic Compounds (Diethylstilbestrol, 17 $\beta$ -Estradiol, and Bisphenol A) in the phosphorylation of substrate by Protein Kinase C $\alpha$ . *J Biochem Mol Toxicol*, 23:318-323, 2009.
- 15) Kang JH, Asai D, Toita R, Kitazaki H, Katayama Y: Plasma protein kinase C (PKC) $\alpha$  as a biomarker for the diagnosis of cancers. *Carcinogenesis*, 30:1927-1931, 2009.
- 16) Kang JH, Toita R, Tomiyama T, Oishi J, Asai D, Mori T, Niidome T, Katayama Y: Cellular signal-specific peptide substrate is essential for the gene delivery system responding to cellular signals. *Bioorg Med Chem Lett*, 19:6082-6086, 2009.
- 17) Kawamura K, Kuramoto M, Mori T, Toita R, Oishi J, Sato Y, Kang JH, Asai D, Niidome T, Katayama Y: Molecular Mechanism of Caspase-3-Induced Gene Expression of Polyplexes Formed from Polycations Grafted with Cationic Substrate Peptides. *J Biomater Sci*, 20:967-980, 2009.
- 18) A. Miskon, T. Yamaoka, S-H. Hyon, M. Kodama, and H. Uyama: Preservation of Porcine Hepatocytes in 3D Bioreactor at Room Temperature using Epigallocatechin-3-gallate. *Tissue Eng*, 15: 345-353, 2009.
- 19) Miskon A, Ehashi T, Mahara A, Uyama H, Yamaoka T: Beating behavior of primary neonatal cardiomyocytes and cardiac-differentiated P19CL6 cells on different extracellular matrix components. *J Artif Organs*, 12: 111-117, 2009.
- 20) Mori T, Ishikawa A, Nemoto Y, Kambe N, Sakamoto M, Nakayama Y: Development of a novel Nonviral Gene Silencing System That is Effective Both in Vitro and in

Vivo by Using a Star-Shaped Block Copolymer (Star Vector). *Bioconjug Chem* 20: 1262-1269, 2009.

- 21) Nagai N, Nakayama Y, Nishi S, Munekata M: Development of novel covered stents using salmon collagen. *J Artif Organs*, 12: 61-66, 2009.
- 22) Nakayama Y, Yamanami M, Yahata Y, Tajikawa T, Ohba K, Watanabe T, Kanda K, Yaku H: Preparation of a Completely Autologous Trileaflet Valve-Shaped Construct by In-Body Tissue Architecture Technology. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater*, 91B: 813-818, 2009.
- 23) Nemoto Y, Borovkov A, Zhou Y M, Takewa Y, Tatsumi E, Nakayama Y: Impact of Molecular Weight in Four-Branched Star Vectors with Narrow Molecular Weight Distribution on Gene Delivery Efficiency. *Bioconjugate Chem* 20: 2293-2299, 2009.
- 24) Nishi S, Nakayama Y, Ishibashi-Ueda H, Kinoshita Y: High-performance self-expanding stent graft: development and application to experimental aneurysms. *J Artif Organs* 12: 35-39, 2009.
- 25) Oie T, Murayama Y, Fukuda T, Nagai C, Omata S, Kanda K, Yaku H, Nakayama Y: Local elasticity imaging of vascular tissues using a tactile mapping system. *J Artif Organs* 12: 40-46, 2009.
- 26) Oie T, Suzuki H, Fukuda T, Murayama Y, Omata S, Kanda K, Nakayama Y: Tactile Mapping System. A Novel Imaging Technology for Surface topography and Elasticity of Tissues or Organs. *Innovations* 4: 345-350, 2009.
- 27) Okada M, Furukawa K, Serizawa T, Yanagisawa Y, Tanaka H, Kawai T, Furuzono T: Interfacial Interactions Between Calcined Hydroxyapatite Nanocrystals and Substrates. *Langmuir*, 25: 6300-6306, 2009.
- 28) Sakai O, Kanda K, Takamizawa K, Sato T, Yaku H, Nakayama Y: Faster and Stronger Vascular "Biotube" Graft Fabrication in Vivo Using a Novel Nicotine-Containing Mold. *J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater*, 90B: 412-420, 2009.
- 29) Sato S, Nakayama Y, Matsushashi T, Seiji K, Matsunaga K, Takasawa C, Ishibashi T, Zhou Y M, Ishibashi-Ueda H, Okamoto Y, Asano H, Takahashi S: Evaluation of Self-Expandable, FK-506-Coated, Covered Stents in Canine Animal Model. *J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater*, 90B: 647-652, 2009.
- 30) Takamizawa K: Three-dimensional stress and strain distribution in a two-layer model of a coronary artery. *J Biorheol*, 23: 49-55, 2009.
- 31) Tamura Y, Naemura A, Inoue A, Ijiri Y, Seki J, Yada T, Goto M, Shinohara M,

Kawashima S, Giddings JC, Yamamoto J: Impaired endothelial function may be due to decreased aortic tetrahydrobiopterin, assessed by a new flow-mediated vasodilation in vivo in hypercholesterolemic/atherogenic mice. *Blood Coagul Fibrinolysis*, **20** : 699-705, 2009.

32) Toita R, Kang JH, Kim JH, Tomiyama T, Mori T, Niidome T, Jun B, Katayama Y: Protein Kinase C $\alpha$ -specific peptide substrate graft-type copolymer for cancer cell-specific gene regulation systems. *J Control Release*, 139: 133-139, 2009.

33) Tomiyama T, Kang JH, Toita R, Niidome T, Katayama Y: Protein kinase C $\alpha$ -responsive polymeric carrier: its application for gene delivery into human cancers. *Cancer Sci*, 100:1532-1536, 2009.

34) Yanagida H, Okada M, Masuda M, Ueki M, Narama I, Kitao S, Koyama Y, Furuzono T, Takakuda K: Cell adhesion and tissue response to hydroxyapatite-nanocrystal-coated poly(L-lactic acid) fabric. *J Biosci Bioeng*, 108: 235-243, 2009.

【総説】

なし

【著書】

1) Furuzono T, Yasuda S, Okada M: Nanofabrication of Inorganic-Organic Composites by Chemical Bonding for Medical Devices. *BOTTOM-UP NANOFABRICATION: Supramolecules, Self-Assemblies, and Organized Films Vol6*, (Ed by Ariga K, Nalwa HS), American Scientific Publishers: 55-72, 2009.

研究業績（和文）

【原著】

なし

【総説】

1) 橘 洋一, 山岡哲二: 心臓疾患における幹細胞移植とイメージング. *JSMI Report*, 3 : 28-29, 2009.

2) 山岡哲二: 吸収性材料と組織再生. *人工臓器*, 38 : 21-25, 2009.

- 3) 山岡哲二：再生医療用スキャホールドゲル，情報機構，63-70，2009.
- 4) 山岡哲二：医用工学と DDS. PHARM TECH JAPAN, 25: 2603-2606, 2009.
- 5) 山南将志、中山泰秀：もう一つの再生医療－生体内組織形成術による自家移植用循環系組織体の開発－. 循環器病研究の進歩. 30: 53-61, 2009.

**【著書】**

なし

## 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ブ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

### (2009年の主な研究成果)

○ 従来から、PET や SPECT を用いた核医学的画像診断では疾患特異的な生理的・生化学的情報が得られるが一回の撮像で一種の機能しか定量評価できず、大がかりな設備が必要であるにもかかわらず重要なデメリットとされた。当該研究グループでは、一回の検査中に同一の放射性薬剤を複数回投与し、この時に生理的あるいは薬理的な賦活を行い、変化量を検出する新しい診断プロトコルと、これを可能にする数理理論を整備した。SPECT 撮像では安静時と血管拡張薬投与後の局所脳血流量画像を診断することが可能になり、国内の協力研究者の施設に画像解析プログラムを配布し、検査実施と装置クオリティコントロールのプロトコルの共通化を行った。9つの協力機関において同一患者殿に当該検査を実施した際、得られた安静時脳血流量および血管反応性にかかる診断情報が高い精度で再現することを確認した。また別の3施設においては健常者群においても検査を実施し、正常値の施設間差がないことを確認した。一方、0-15 標識ガス PET 診断法においては、診療部においてPET と画像解析環境を整備し、急性期脳梗塞患者を対象として検査の実施に成功した。脳梗塞発症直後に局所酸素代謝量が低下している領域はほぼ確実に脳梗塞に移行することから、血栓溶解治療の適用除外指標として利用できる可能性が示唆された。

研究業績 (欧文)

【原著】

- 1) de Jong HW, Lubberink M, Watabe H, Iida H, Lammertsma AA: A method to measure PET scatter fractions for daily quality control. *Med Phys*, 36: 4609-4615, 2009.
- 2) Hiraoka K, Okamura N, Funaki Y, Watanuki S, Tashiro M, Kato M, Hayashi A, Hosokai Y, Yamasaki H, Fujii T, Mori E, Yanai K, Watabe H: Quantitative analysis of donepezil binding to acetylcholinesterase using positron emission tomography and [5-<sup>11</sup>C-methoxy]donepezil. *Neuroimage*, 46: 616-623, 2009.
- 3) Ikoma Y, Watabe H, Hayashi T, Miyake Y, Teramoto N, Minato K, Iida H: Quantitative evaluation of changes in binding potential with a simplified reference tissue model and multiple injections of [<sup>11</sup>C]raclopride. *Neuroimage*, 47: 1639-1648, 2009.
- 4) Iwanishi K, Watabe H, Hayashi T, Miyake Y, Minato K, Iida H: Influence of residual oxygen-15-labeled carbon monoxide radioactivity on cerebral blood flow and oxygen extraction fraction in a dual-tracer autoradiographic method. *Ann Nucl Med*, 23: 363-371, 2009.
- 5) Iwanishi K, Watabe H, Fujisaki H, Hayashi T, Miyake Y, Minato K, Naganuma M, Uehara T, Yokota C, Moriwaki H, Kajimoto K, Fukushima K, Minematsu K, Iida H: Evaluation of utility of asymmetric index for count-based oxygen extraction fraction on dual-tracer autoradiographic method for chronic unilateral brain infarction. *Ann Nucl Med*, 23: 533-539, 2009.
- 6) Kudomi N, Koivuvuitta N, Liukko KE, Oikonen VJ, Tolvanen T, Iida H, Terti R, Metsarinne K, Iozzo P, Nuutila P: Parametric renal blood flow imaging using [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O and PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 36: 683-691, 2009.
- 7) Kudomi N, Jarvisalo MJ, Kiss J, Borra R, Viljanen A, Viljanen T, Savunen T, Knuuti J, Iida H, Nuutila P, Iozzo P: Non-invasive estimation of hepatic glucose uptake from [<sup>18</sup>F]FDG PET images using tissue-derived input functions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 36: 2014-2026, 2009.
- 8) Kudomi N, Hayashi T, Watabe H, Teramoto N, Piao R, Ose T, Koshino K, Ohta Y, Iida H: A physiologic model for recirculation water correction in CMRO<sub>2</sub> assessment with <sup>15</sup>O<sub>2</sub> inhalation PET. *J Cereb Blood Flow Metab*, 29: 355-364, 2009.
- 9) Yamamoto A, Sato H, Enmi J, Ishida K, Ose T, Kimura A, Fujiwara H, Watabe H, Hayashi T, Iida H: Use of a clinical MRI scanner for preclinical research on rats. *Radiol Phys Technol*, 2: 13-21, 2009.

## 【著書】

- 1) Huang Q, Zeniya T, Kudo H, Iida H, Gullberg G T: Interior SPECT reconstruction problem with tiny a priori knowledge -An application for high resolution pinhole brain imaging. *Proceedings of 10th International Meeting on Fully Three-Dimensional Image Reconstruction in Radiology and Nuclear Medicine*: 358-361, 2009.
- 2) Zeniya T, Hirano Y, Sakimoto T, Ishida K, Watabe H, Teramoto N, Kudo H, Minato K, Hatazawa J, Iida H: Conceptual design of high resolution and quantitative SPECT system for imaging a selected small ROI of human brain. *2009 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*: 3484-3486, 2009.

## 研究業績（和文）

### 【原著】

- 1) 飯田秀博，中川原讓二，松田博史，中島孝，石田良雄，宮本享，錢谷勉，黒川徹，赤松哲哉，山田章吾，丸野廣大，畑澤順，福島和人，橋川一雄，鈴木倫保，中澤真弓，石田健二：SPECT 画像再構成・画像処理の標準化とその評価に関する研究. *核医学*, 46: 109-111, 2009.
- 2) 岩田倫明，渡部浩司，越野一博，山本明秀，湊小太郎，飯田秀博：USB カメラを用いた医用画像の Hardware-based Registration システムの開発. *生体医学*, 47: 574-581, 2009.

### 【総説】

- 1) 越野一博，平野祥之，寺本昇，渡部浩司，飯田秀博：PET 装置ならびに関連技術の進歩. *PET journal*, 5号: 21-23, 2009.
- 2) 錢谷勉，飯田秀博：小動物の高解像度 SPECT イメージング. *Isotope News*, 3月号: 7-9, 2009.

## 再生医療部

### (研究活動の概要)

再生医療部には、○細胞組織工学研究室、○移植外科研究室、○移植免疫研究室、○機能再生研究室の4つの研究室があります。これらの研究室は、前臨床から臨床応用までのトランスレーショナルリサーチ（展開医療）に主眼をおいて、組織再生、臓器移植、移植免疫に関する研究を行っています。間葉系幹細胞を用いた心血管再生療法に関しては、従来の骨髄のみならず、脂肪組織あるいは卵膜における間葉系幹細胞の存在とその治療有効性を明らかにしております。アドレノメデュリン、グレリンなどの内因性ペプチドを用いた組織再生保護療法に関しては、新たな生理作用の発見や新規治療法の開発から、難治性循環器・呼吸器疾患に関する臨床試験を行っています。

具体的には、以下のテーマに関する研究を行っています。

- 1) 骨髄・脂肪組織・卵膜由来間葉系幹細胞移植による心血管再生療法に関する研究
- 2) アドレノメデュリン・ナトリウム利尿ペプチドなど生理活性物質による心筋保護、血管・リンパ管再生に関する研究
- 3) 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
- 4) 脳梗塞後神経再生と血管再生の関連に関する研究
- 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

### (2009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16本を発表した。
- ヒト、ブタ、ラットから卵膜由来間葉系幹細胞の樹立に成功した。小動物を用いた心血管再生効果検討に加え、ブタ心筋梗塞モデルにおいてもその治療効果検討を開始した。
- 心原性脳塞栓症患者に対する細胞治療を開始した。
- 脳梗塞後の大脳皮質に神経幹細胞が誘導され、それらの細胞が *in vitro* で培養・増幅が可能であり、またその神経幹細胞移植には血管再生が必要不可欠であ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。

- 難治性心不全患者における間葉系幹細胞移植の有効性を阻害する因子として、アンジオスタチンを同定し、その阻害メカニズムを動物実験により証明した。
- ナトリウム利尿ペプチドによる血管再生効果に関し、GC-A ノックアウトマウスを用いた解析によりそのメカニズム解析を行った。
- グレリンの慢性閉塞性肺疾患（COPD）による低栄養状態（カヘキシア）に対する治療効果の検討を目的とし、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。
- 間葉系幹細胞への遺伝子導入に、超音波を用いた新たな効率的導入技術を開発した。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Bir SC, Esaki J, Marui A, Yamahara K, Tsubota H, Ikeda T, Sakata R. Angiogenic properties of sustained release platelet-rich plasma: Characterization in-vitro and in the ischemic hind limb of the mouse. *J Vasc Surg*, 50: 870-879, 2009
- 2) Hiejima H, Nishi Y, Hosoda H, Yoh J, Mifune H, Satou M, Sugimoto H, Chiba S, Kawahara Y, Tanaka E, Yoshimatsu H, Uchimura N, Kangawa K, Kojima M: Regional distribution and the dynamics of n-decanoyl ghrelin, another acyl-form of ghrelin, upon fasting in rodents. *Regul Pept*. 156: 47-56, 2009.
- 3) Iwakura H, Ariyasu H, Li Y, Kanamoto N, Bando M, Yamada G, Hosoda H, Hosoda K, Shimatsu A, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T: A mouse model of ghrelinoma exhibited activated growth hormone-insulin-like growth factor I axis and glucose intolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 297: E802-E811, 2009.
- 4) Makino H, Okada S, Nagumo A, Sugisawa T, Miyamoto Y, Kishimoto I, Kikuchi-Taura A, Soma T, Taguchi A, Yoshimasa Y. Decreased circulating CD34 cells are associated with the progression of diabetic nephropathy. *Diabet Med*. 26: 171-173, 2009.
- 5) Masahiro Tsuji, Makoto Kinoshita, Yukihiro Imai, Michi Kawamoto, Nobuo Kohara: Facioscapulohumeral muscular dystrophy presenting with hypertrophic cardiomyopathy: a case study. *Neuromuscul Disord*, 19: 140-142, 2009
- 6) Masahiro Tsuji, Takeshi Yoshida, Chisato Miyakoshi, Tsunekazu Haruta: Is a reversible splenic lesion a sign of encephalopathy? *Pediatr Neurol*, 41: 143-145, 2009
- 7) Miyashita K, Itoh H, Tsujimoto H, Tamura N, Fukunaga Y, Sone M, Yamahara K, Taura D, Inuzuka M, Sonoyama T, Nakao K: Natriuretic Peptides/cGMP/cGMP-Dependent Protein Kinase Cascades Promote Muscle Mitochondrial Biogenesis and Prevent Obesity. *Diabetes*. 2009 Dec;58: 2880-2892.
- 8) Nakagomi N, Nakagomi T, Kubo S, Nakano-Doi A, Saino O, Takata M, Yoshikawa H, Stern D M, Matsuyama T, Taguchi A: Endothelial Cells Support Survival, Proliferation, and Neuronal Differentiation of Transplanted Adult Ischemia-Induced Neural Stem/Progenitor Cells After Cerebral Infarction. *Stem Cells*. 27: 2185-2195, 2009.
- 9) Nakagomi T, Taguchi A, Fujimori Y, Saino O, Nakano-Doi A, Kudo S, Gotoh A, Soma T, Yoshikawa H, Nishizaki T, Nakagomi N, Stern D M, Matsuyama T. Isolation and characterization of neural stem/progenitor cells from post-stroke

- cerebral cortex in mice. *Eur. J. Neurosci.* 29; 1842-1852, 2009.
- 10) Nishikawa T, Iwakiri N, Kaneko Y, Taguchi A, Fukushima K, Mori H, Morone N, Kadokawa J: Nitric Oxide Release in Human Aortic Endothelial Cells Mediated by Delivery Amphiphilic Polysiloxane Nanoparticles to Caveolae. *Biomacromolecules.* 10: 2074-2085, 2009.
  - 11) Ohnishi S, Okabe K, Obata H, Otani K, Ishikane S, Ogino H, Kitamura S, Nagaya N. Involvement of tazarotene-induced gene 1 in proliferation and differentiation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Cell Prolif*, 42: 309-316. 2009
  - 12) Otani K, Yamahara K, Ohnishi S, Obata H, Kitamura S, Nagaya N. Nonviral delivery of siRNA into mesenchymal stem cells by a combination of ultrasound and microbubbles. *J Control Release*,133: 146-153. 2009.
  - 13) Sawada N, Itoh H, Miyashita K, Tsujimoto H, Sone M, Yamahara K, Arany ZP, Hofmann F, Nakao K. Cyclic GMP Kinase and RhoA Ser188 Phosphorylation Integrate Pro- and Antifibrotic Signals in Blood Vessels. *Mol Cell Biol*,29: 6018-6032. 2009
  - 14) Taguchi A, Nakagomi N, Matsuyama T, Kikuchi-Taura A, Yoshikawa H, Kasahara Y, Hirose H, Moriwaki H, Nakagomi T, Soma T, Stern DM, Naritomi H. Circulating CD34-positive cells have prognostic value for neurologic function in patients with past cerebral infarction. *J. Cereb.Blood Flow Metab.* 29: 34-38, 2009.
  - 15) Theil MM, Miyake S, Mizuno M, Tomi C, Croxford JL, Hosoda H, Theil J, von Hörsten S, Yokote H, Chiba A, Lin Y, Oki S, Akamizu T, Kangawa K, Yamamura T: Suppression of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Ghrelin. *J Immunol.* 183: 2859-2866, 2009.
  - 16) Tokudome T, Kishimoto I, Yamahara K, Osaki T, Minamino N, Horio T, Sawai K, Kawano Y, Miyazato M, Sata M, Kohno M, Nakao K, Kangawa K. Impaired Recovery of Blood Flow After Hind-Limb Ischemia in Mice Lacking Guanylyl Cyclase-A, a Receptor for Atrial and Brain Natriuretic Peptides. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 29: 1516-1521. 2009.
  - 17) Yamahara K, Min KD, Tomoike H, Kangawa K, Kitamura S, Nagaya N. Pathological role of angiostatin in heart failure: an endogenous inhibitor of mesenchymal stem-cell activation. *Heart*, 95:283-289.2009

#### 【総説】

- 1) Michael V. Johnston, Akira Ishida, Wako Nakajima Ishida, Hiroko Baber Matsushita, Akira Nishimura, Masahiro Tsuji: Plasticity and injury in the developing brain. *Brain Dev*, 31: 1-10, 2009
- 2) Taguchi A. Vascular factors in diabetes and Alzheimer's disease.*J.Alzheimers Dis.* 16:859-864, 2009.

## 研究業績（和文）

### 【原著】

- 1) 石兼真, 池田智明, 原田和彦. 羊膜を利用した血管再生. 産科と婦人科, 76: 1228-1232, 2009.
- 2) 田口明彦: 脳血管障害に対する再生医療. 日本内科学会雑誌, 98:105-110, 2009.

### 【総説】

- 1) 田口明彦: 脳卒中の再生医療. Medicina11, 46: 1860-1862, 2009.
- 2) 田口明彦, 成富博章: 脳梗塞患者に対する細胞治療. BRAIN RESCUE, 20: 12-15, 2009.
- 3) 田口明彦: 骨髄細胞を用いた脳血管障害に対する治療法の開発. 日本医科大学医学会雑誌, 5: 38-40, 2009.
- 4) 田口明彦, 森脇博, 成富博章: 脳血管障害に対する幹細胞治療法の開発. Clinical Neuroscience, 27: 112-113, 2009.
- 5) 田口明彦: 脳血管障害に対する再生医療とその未来. 麻酔, 58 増刊: S12-S20, 2009.
- 6) 細田洋司, 寒川賢治: グレリン-心血管系への作用- 日本臨床 67(増6), 247-252, 2009.

### 【著書】

- 1) 田口明彦, 成富博章: 神経疾患の再生医療. 神経疾患の最新の治療 2009-2011 小林祥泰, 水澤英洋 編集, 中山書店: 13-15, 2009.
- 2) 永谷憲歳: 循環器疾患における再生医療. 「最新循環器診療マニュアル」友池仁暢 総編集. 中山書店: 756-761, 2009.

# 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。

Animal Welfare のなかでも、特に苦痛の軽減に対する教育・情報提供に重点をおいて行いました。

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。

飼養施設の整備も積極的に行い、飼養条件が向上するように努めました。

## (2009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。独法化に向けての対応を準備し、実施しました。
- ・ 飼育作業を効率化させることを目標に施設の整備を行い、成果を収めました。また、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。

## (2009年の知的財産申請・取得状況)

なし

## 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

### (2009年の主な研究成果)

- 従来の電気生理学的コンピュータシミュレーションでは、正確に再現するのが困難であった活動電位の貫壁性心室較差について、クレフト電位仮説を導入することにより、その改善を目指した。
- 心臓の局所あるいは全体を冷却し、効果的に除細動を図る低温除細動のメカニズム解明のために、ウサギ灌流心標本を作成し、興奮伝播の光学計測手法を用いて仮想電極現象の基礎的データを取得した。
- 電子カルテのコンピュータインタフェースの研究において、手書き入力や先天性心疾患のシェーマ作成など、視覚情報を有効に使うための改善を行った。

## 研究業績（和文）

### 【原著】

- 1) 堀尾秀之, 黒田嘉宏, 黒田知宏, 大城理, 和田成生, 原口亮, 中沢雄: MR Phase-contrast 画像からの心臓の捻転解析. 電子情報通信学会技術研究報告, MI2008-134 : 337-342, 2009.
- 2) 鈴木慎悟, 芦原貴司, 原口亮, 津本国親, 村上慎吾, 倉智嘉久, 中沢一雄: クレフト電位仮説に基づいた貫壁性心室較差の再現. 電子情報通信学会技術研究報告, MBE2008-110 : 83-88, 2009.
- 3) 荒船龍彦, 佐久間一郎, 柴田仁太郎, 芦原貴司, 中沢一雄, 本荘晴朗, 神谷香一郎, 児玉逸雄: 光学計測を用いた低温除細動における仮想電極誘発興奮伝播現象の解析. 生体医工学, 47, 6: 514-521, 2009.

### 【総説】

- 1) 中沢一雄, 原口亮, 鍵崎康治, 黒寄健一, 後藤陽一, 吉富紘平, 井尻敬, 高山健志, 梅谷信行, 五十嵐健夫: [特別講演]電子カルテのヒューマンインタフェースを考える もっと視覚情報を有効に使いませんか?. 電子情報通信学会技術研究報告. MI2009-69 : 25-28, 2009.

# 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。

## （2009年の主な研究成果）

○ イモリは1つの器官が大きく損傷を受けると、傷ついた箇所だけを直すのではなく、器官を丸ごと一度消し去り、その後で新品を作りあげるという方法をとりました。水晶体再生では、その残骸を貪食した樹状細胞を集め、別のイモリの前房に移植すると、健全の目からも水晶体再生が始まることを見出しました。

そこで次に、この現象がほ乳動物でも見られるかを確認するため、マウスの末梢血から単球を取り出し、培養下で分化誘導した後、あらかじめ準備しておいた壊死細胞と共培養しました。次にこの教育した樹状細胞を、虚血モデルマウスのリンパ節に移植したとき、虚血の改善や血管新生が起こるものかの基礎実験を始めました。

## 研究業績（欧文）

09年度はありませんでした。

## 研究業績（和文）

09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
- 5) 重症心不全における血管内機能に関する研究

## (2009年の主な研究成果)

- 心臓マイクロダイアリシス法を用いて、心臓交感神経終末から洞房結節に対して分泌されるノルアドレナリンの濃度と心拍数の関係を明らかにした。
- 心臓マイクロダイアリシス法を用いて、メドトミジンの心臓自律神経活動への影響を明らかにした。
- 迷走神経刺激を心筋虚血再灌流の早期短期間行うだけでも、心室リモデリングを抑制し、心機能を改善することを見出した。
- 急性期からの迷走神経の慢性電気刺激は、心筋梗塞ラットの致死性不整脈と心臓リモデリングを抑制することを明らかにした。
- 重症心不全症例において、下肢足熱療法が血管内皮機能や運動耐容能を改善させることを明らかにした。
- 重症心不全症例において、右心機能が比較的保たれた症例がフォスフォジエステラーゼ3 (PDE3) 阻害薬の良い適応であることを明らかにした。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Higashi H, Komamura K, Oda N, Kato TS, Yanase M, Mano A, Hashimoto S, Wada K, Shishido T, Hashimura K, Kitakaze M, Kitamura S, Nakatani T: Experience of appendicular thermal therapy applied to a patient with a left ventricular assist device awaiting heart transplantation. *J Cardiol*, 53: 301-305, 2009.
- 2) Kawada T, Shimizu S, Yamamoto H, Shishido T, Kamiya A, Miyamoto T, Sunagawa K, Sugimachi M: Servo-controlled hind-limb electrical stimulation for short-term arterial pressure control. *Circ J*, 73: 851-859, 2009.
- 3) Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Shishido T, Yamazaki T, Kamiya A, Mizuno M, Sano S, Sugimachi M: In vivo direct monitoring of vagal acetylcholine release to the sinoatrial node. *Auton Neurosci*, 148: 44-49, 2009.
- 4) Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Shishido T, Mizuno M, Kamiya A, Yamazaki T, Sano S, Sugimachi M: In vivo direct monitoring of interstitial norepinephrine levels at the sinoatrial node. *Auton Neurosci*, 152: 115-118, 2009.