

目 次

病 院

心臓血管内科部門	
(不整脈)	1
(心不全科)	7
(CCU、冠疾患、血管科)	14
(肺循環科)	20
心臓血管外科部門	
(心臓外科)	23
(血管外科、ICU)	28
脳血管部門	
(脳血管内科・脳血管リハビリテーション)	31
(脳神経内科、SCU)	37
(脳神経外科、NCU)	42
小児循環器・周産期部門	
(小児循環器科)	46
(小児心臓外科)	50
(周産期・婦人科)	52
生活習慣病部門	
(高血圧・腎臓科)	55
(糖尿病・代謝内科)	60
(予防健診部)	64
中央診療部門	
(放射線部)	72
(手術部麻酔科)	75
(呼吸器・感染症制御部)	77
(臨床病理科)	79
(輸血管理室)	82
(臨床検査部)	85
(医療安全室)	87
(褥瘡対策室)	91
(栄養管理部)	92
移 植 部	93
薬 剤 部	95
看 護 部	97

研究所

分子生物学部	1
生化学部	3
分子生理部	10
分子薬理部	12
細胞生物学部	15
分子病態部	18
病態ゲノム医学部	23
血管生理学部	25
心臓生理機能部	27
人工臓器部	31
循環動態制御部	34
生体医工学部	38
画像診断医学部	40
再生医療部	43
研究企画調整室	48
実験動物管理室	48
研究情報基盤管理室	49
研究安全管理室	51

研究開発基盤センター

臨床研究部	1
先進医療・治験推進部	7
知的資産部	9
予防医学・疫学情報部	11

不整脈科

(研究活動の概要)

不整脈科では、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活動を行ってきた。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、当科では従来から遺伝子診断に力を入れており、臨床検査部、予防検診部の協力の下に、本年も全国から解析依頼のあった QT 延長症候群 237 例、Brugada 症候群 69 例、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍 17 例の計 323 例に遺伝子診断を行った。その結果、これまでの総解析数は 1650 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、種々の国際学会等でその成果を報告している。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約 2 倍に増加させた。このため心房細動症例は全アブレーション中の約 2/3 を占めるようになっている。今後はアブレーション数をさらに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。

(2010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 373 例に施行し、ペースメーカー、ICD、CRT-P、CT-D を 394 例に植込んだ。
- Brugada 症候群において、トレッドミル運動負荷後の ST 再上昇現象から本症候群の予後予測が可能なことを報告した (Makimoto H. J Am Coll Cardiol 56: 1576-84)
- Brugada 症候群では高頻度で神経調節性失神を合併することを報告した (Yokokawa M. J Cardiovasc Electrophysiol 21:186-92)
- 多施設共同研究により QT 短縮症候群を集積し、正常例と比較することにより本症候群では早期再分極の合併が多いことを報告した (Watanabe H. Heart Rhythm 7:647-52)
- 多施設共同研究で QT 延長症候群を約 600 例集積し、複数の変異を有する例(8.4%)では単一変異例に比べ、病態がより重症になることを報告した (Itoh H. Heart Rhythm 7:1411-8)

研究業績 (欧文)

- 1) Aizawa, Y; Kohsaka, S; Suzuki, S; Atarashi, H; Kamakura, S; Sakurai, M; Nakaya, H; Fukatani, M; Mitamura, H; Yamazaki, T; Yamashita, T; Ogawa, S: Comparison of Antiarrhythmics Used in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: Subanalysis of J-RHYTHM Study. *Circulation Journal*, 74: 71-76, 2010.
- 2) Endo, A; Kohsaka, S; Suzuki, S; Atarashi, H; Kamakura, S; Sakurai, M; Nakaya, H; Fukatani, M; Mitamura, H; Yamazaki, T; Yamashita, T; Ogawa, S: Impact of Drug Alteration to Maintain Rhythm Control in Paroxysmal Atrial Fibrillation - Subanalysis From J-RHYTHM Study. *Circulation Journal*, 74: 870-875, 2010.
- 3) Horigome, H; Nagashima, M; Sumitomo, N; Yoshinaga, M; Ushinohama, H; Iwamoto, M; Shiono, J; Ichihashi, K; Hasegawa, S; Yoshikawa, T; Matsunaga, T; Goto, H; Waki, K; Arima, M; Takasugi, H; Tanaka, Y; Tauchi, N; Ikoma, M; Inamura, N; Takahashi, H; Shimizu, W; Horie, M, Clinical Characteristics and Genetic: Background of Congenital Long-QT Syndrome Diagnosed in Fetal, Neonatal, and Infantile Life A Nationwide Questionnaire Survey in Japan. *Circulation-Arrhythmia and Electrophysiology*, 3: 10-17, 2010.
- 4) Itoh, H; Shimizu, W; Hayashi, K; Yamagata, K; Sakaguchi, T; Ohno, S; Makiyama, T; Akao, M; Ai, T; Noda, T; Miyazaki, A; Miyamoto, Y; Yamagishi, M; Kamakura, S; Horie, M: Long QT syndrome with compound mutations is associated with a more severe phenotype: A Japanese multicenter study. *Heart Rhythm*, 7: 1411-1418, 2010.
- 5) Kandori, A; Ogata, K; Miyashita, T; Takaki, H; Kanzaki, H; Hashimoto, S; Shimizu, W; Kamakura, S; Watanabe, S; Aonuma, K: Subtraction Magnetocardiogram for Detecting Coronary Heart Disease. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 15: 360-368, 2010.
- 6) Kapplinger, JD; Tester, DJ; Alders, M; Benito, B; Berthet, M; Brugada, J; Brugada, P; Fressart, V; Guerchicoff, A; Harris-Kerr, C; Kamakura, S; Kyndt, F; Koopmann, TT; Miyamoto, Y; Pfeiffer, R; Pollevick, GD; Probst, V; Zumhagen, S; Vatta, M; Towbin, JA; Shimizu, W; Schulze-Bahr, E; Antzelevitch, C; Salisbury, BA; Guicheney, P; Wilde, AAM; Brugada, R; Schott, JJ; Ackerman, MJ: An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*, 7: 33-46, 2010.
- 7) Kawata H, Noda T, Yamada Y, Okamura H, Nakajima H, Kobayashi J, Kamakura S: Abrupt Heart Rate Fallings in a Patient with Biventricular Pacing: Latent Risk for Exacerbation of Heart Failure. *Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology*: 2010 Aug 18. [Epub ahead of print](4pages)
- 8) Kawata, H; Noda, T; Kurita, T; Yamagata, K; Yamada, Y; Okamura, H; Satomi, K; Shimizu, W; Suyama, K; Aihara, N; Isobe, M; Kamakura, S: Clinical Effect of Implantable Cardioverter Defibrillator Replacements - When Should You Resume Driving After an Implantable Cardioverter Defibrillator Replacement?. *Circulation*

- Journal, 74: 2301-2307, 2010.
- 9) Makimoto, H; Nakagawa, E; Takaki, H; Yamada, Y; Okamura, H; Noda, T; Satomi, K; Suyama, K; Aihara, N; Kurita, T; Kamakura, S; Shimizu, W: Augmented ST-Segment Elevation During Recovery From Exercise Predicts Cardiac Events in Patients With Brugada Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 56:1576-1584, 2010.
 - 10) Matsuyama, T; Ishibashi-Ueda, H; Ikeda, Y; Yamada, Y; Okamura, H; Noda, T; Satomi, K; Suyama, K; Shimizu, W; Aihara, N; Kamakura, S; Inoue, S: The positional relationship between the coronary sinus musculature and the atrioventricular septal junction. *Europace*, 12: 719-725, 2010.
 - 11) Nagai, T; Satomi, K; Noda, T; Okamura, H; Yamada, Y; Shimizu, W; Suyama, K; Aihara, N; Kamakura, S; Kurita, T: Relationship Between Oral Amiodarone and Inappropriate Therapy From an Implantable Cardioverter Defibrillator. *Circulation Journal*, 74: 1302-1307, 2010.
 - 12) Nagaoka, I; Shimizu, W; Mizusawa, Y; Sakaguchi, T; Itoh, H; Ohno, S; Makiyama, T; Yamagata, K; Makimoto, H; Miyamoto, Y; Kamakura, S; Horie, M: Heart rate-dependent variability of cardiac events in type 2 congenital long-QT syndrome. *Europace*, 12: 1623-1629, 2010.
 - 13) Nakano, Y; Shimizu, W; Ogi, H; Suenari, K; Oda, N; Makita, Y; Kajihara, K; Hirai, Y; Sairaku, A; Tokuyama, T; Tonouchi, Y; Ueda, S; Sueda, T; Chayama, K; Kihara, Y: A spontaneous Type 1 electrocardiogram pattern in lead V(2) is an independent predictor of ventricular fibrillation in Brugada syndrome. *Europace*, 12: 410-416, 2010.
 - 14) Oka, Y; Itoh, H; Ding, WG; Shimizu, W; Makiyama, T; Ohno, S; Nishio, Y; Sakaguchi, T; Miyamoto, A; Kawamura, M; Matsuura, H; Horie, M: Atrioventricular Block-Induced Torsades de Pointes With Clinical and Molecular Backgrounds Similar to Congenital Long QT Syndrome. *Circulation Journal*, 74: 2562-2571, 2010.
 - 15) Sakaguchi, H; Miyazaki, A; Hirata, T; Satomi, K: Congenitally Closed Tricuspid Annulus Functions as Arrhythmogenic Substrate of Atrial Arrhythmia in Patient with Tricuspid Atresia. *Pace-pacing and Clinical Electrophysiology*, 33: e1-e3, 2010.
 - 16) Satomi, K; Chun, KRJ; Tilz, R; Bansch, D; Ernst, S; Antz, M; Schmidt, B; Kuck, KH; Ouyang, F: Catheter Ablation of Multiple Unstable Macroreentrant Tachycardia Within the Right Atrium Free Wall in Patients Without Previous Cardiac Surgery. *Circulation-Arrhythmia and Electrophysiology*, 3: 24-31, 2010.
 - 17) Takigawa, M; Noda, T; Kurita, T; Aihara, N; Yamada, Y; Okamura, H; Satomi, K; Suyama, K; Shimizu, W; Kamakura, S: Predictors of Electrical Storm in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy - How to Stratify the Risk of Electrical Storm. *Circulation Journal*, 74: 1822-1829, 2010.
 - 18) Watanabe, H; Makiyama, T; Koyama, T; Kannankeril, PJ; Seto, S; Okamura, K; Oda, H; Itoh, H; Okada, M; Tanabe, N; Yagihara, N; Kamakura, S; Horie, M;

- Aizawa, Y; Shimizu, W: High prevalence of early repolarization in short QT syndrome. *Heart Rhythm*, 7: 647-652, 2010.
- 19) Wu, J; Shimizu, W; Ding, WG; Ohno, S; Toyoda, F; Itoh, H; Zang, WJ; Miyamoto, Y; Kamakura, S; Matsuura, H; Nademanee, K; Brugada, J; Brugada, P; Brugada, R; Vatta, M; Towbin, JA; Antzelevitch, C; Horie, M: KCNE2 modulation of Kv4.3 current and its potential role in fatal rhythm disorders. *Heart Rhythm*, 7: 199-205, 2010.
- 20) Yokokawa, M; Okamura, H; Noda, T; Satomi, K; Suyama, K; Kurita, T; Aihara, N; Kamakura, S; Shimizu, W: Neurally Mediated Syncope as a Cause of Syncope in Patients with Brugada Electrocardiogram. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 21: 186-192, 2010.
- 21) Yokokawa, M; Suyama, K; Okamura, H; Noda, T; Satomi, K; Kurita, T; Shimizu, W; Aihara, N: Radiofrequency Catheter Ablation of Parasystole Originating from the Inferior Vena Cava. *Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology*, 33: E62-E64, 2010.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 牧元久樹, 里見和浩, 中島育太郎, 横山光樹, 土井淳史, 河田宏, 山形研一郎, 山田優子, 岡村英夫, 野田崇, 相庭武司, 清水渉, 須山和弘, 相原直彦, 鎌倉史郎: 左心機能が保たれた器質的心疾患患者における持続性単形性心室頻拍症に対する電気生理学的検査と予後についての検討. *心電図*, 30: 385-394, 2010.
- 2) 緒方邦臣, 高木洋, 神鳥明彦, 宮下豪, 山下江美, 橋本修治, 清水渉, 鎌倉史郎: 心磁図を用いた脚ブロックの心室内伝導遅延の時空間解析. *心電図*, 31: 34-44, 2010.

【総説】

- 1) 鎌倉史郎: 後発医薬品(ジェネリック)について. *心電図*, 30: 1-2, 2010.
- 2) 清水 渉, 相庭武司, 山田優子, 岡村英夫, 野田 崇, 里見和浩, 須山和弘, 相原直彦, 栗田隆志, 鎌倉史郎: 先天性 QT 延長症候群における electrical storm に対する Ca 拮抗薬の使い方. *心電図* 30: 55-62, 2010.
- 3) 清水 渉: 本邦におけるアミオダロン静注薬の現状. *心電図*, 30: 344-349, 2010.
- 4) 清水 渉, 野田 崇: 心室頻拍の基盤 -特発性心室頻拍を中心に-. *心電図*, 30:445-452, 2010.
- 5) 相庭武司: 心臓再同期療法 (CRT) と電氣的逆リモデリング. *心電図*, 30(3): 235-245, 2010.

【著書】

- 1) 鎌倉史郎: 心室頻拍. 循環器治療薬ハンドブック, 北風政史(編), 中外医

- 学社：495-499 東京, 2010.
- 2) 鎌倉史郎：Brugada 型心電図, Brugada 症候群. 循環器臨床サピア 10 心電図パーフェクトガイド, 山下武志(編), 中山書店：204-213, 2010.
 - 3) 鎌倉史郎：QT 延長症候群. 循環器臨床サピア 10 心電図パーフェクトガイド, 山下武志(編), 中山書店：214-223, 2010.
 - 4) 鎌倉史郎：Brugada 症候群における突然死. 不整脈ノンインベシブ検査, 田邊晃久(編), 医学書院：44-56, 2010.
 - 5) 河田宏, 鎌倉史郎：薬剤誘発性不整脈. 循環器研修ノート, 永井良三(編), 診断と治療社：468-471, 2010.
 - 6) 山形研一郎, 鎌倉史郎：心室性不整脈治療薬の知識. ICD, CRT, CRT-D ハンドブック, 藤井謙司(編), 中外医学社：2-8, 2010.
 - 7) 横山光樹, 鎌倉史郎：MIRACLE. 患者抄録で究める循環器病シリーズ 3. 心不全, 筒井裕之(編)：羊土社, 308, 2010.
 - 8) 横山光樹, 鎌倉史郎：COMPANION. 患者抄録で究める循環器病シリーズ 3. 心不全, 筒井裕之(編), 羊土社：309, 2010.
 - 9) 横山光樹, 鎌倉史郎：CARE-CHF. 患者抄録で究める循環器病シリーズ 3. 心不全, 筒井裕之(編), 羊土社：310, 2010.
 - 10) 清水 渉：10. Brugada症候群. X. 不整脈 (分担). 循環器疾患 最新の治療 2010-2011, 堀 正二, 永井良三編集, 南江堂：323-326, 2010.
 - 11) 清水 渉：第4章 各疾患のみかたと対応 9. QT延長症候群. B. 不整脈. (分担). 循環器研修ノート, 永井良三総編集：診断と治療社, 446-449, 2010.
 - 12) 清水 渉：第4章：心室性不整脈の薬物治療 QT延長症候群. D. 心室細動 (分担). 循環器臨床サピア5 患者アウトカムからみた不整脈の薬物治療 永井良三, 山下武志編集, 中山書店：148-154, 2010.
 - 13) 清水 渉, 相庭武司, 山田優子, 岡村英夫, 野田 崇, 里見和浩, 須山和弘, 相原直彦, 栗田隆志, 鎌倉史郎：第6章. 先天性QT延長症候群におけるelectrical stormに対するCa拮抗薬の使い方. 循環器薬物治療実践シリーズIX. 不整脈にCa拮抗薬とATPをどう使うか, 日本心電学会学術諮問委員会 有田 眞、蒔田直昌、小野克重、平岡昌和編集, ライフメディコム：95-106, 2010.
 - 14) 清水 渉：7. 不整脈薬物治療に関するガイドライン (2004). (分担). 『今日の治療指針』2010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, 2010.
 - 15) 清水 渉：第4章不整脈・突然死・失神 不整心室細動(分担). カラー版 循環器病学 基礎と臨床, 川名正敏, 北風政史, 小室一成, 室原豊明, 山崎力, 山下武志編集, 西村書店：564-581, 2010.
 - 16) 清水 渉：VI章 検査と治療の実際 N. QT延長症候群. (分担), EPS概論, 村川裕二, 山下武志編集, 南江堂：331-339, 2010.
 - 17) 清水 渉：VI章 検査と治療の実際 O. QT短縮症候群. (分担), EPS概論, 村

- 川裕二, 山下武志編集, 南江堂: 340-342, 2010.
- 18) 清水 渉: 第5章 QT dynamics, QT/RR関係 QT dynamics. (分担), 心臓突然死を予知するための不整脈ノンインベシブ検査, 田邊晃久編集, 南江堂: 166-176, 2010.
 - 19) 野田 崇, 清水 渉: F. 不整脈. 心室頻拍. 発作の予防 111. アミオダロン. (分担). 循環器治療薬ハンドブック, 北風政史編集, 中外医学社: 509-512, 2010.
 - 20) 野田 崇, 清水 渉: F. 不整脈. 心室頻拍. 発作の予防 112. ソタロール. (分担), 循環器治療薬ハンドブック, 北風政史編集, 中外医学社: 513-515, 2010.
 - 21) 野田 崇, 清水 渉: F. 不整脈. 心室頻拍. 発作の予防 113. ニフェカラント. (分担). 循環器治療薬ハンドブック, 北風政史編集, 中外医学社: 516-518, 2010.
 - 22) 野田 崇, 清水 渉: F. 不整脈. 心室頻拍. 発作の予防 114. ベラパミル. (分担). 循環器治療薬ハンドブック, 北風政史編集, 中外医学社: 519-521, 2010.
 - 23) 牧元久樹, 清水 渉: 第4章-4 QT延長症候群・QT短縮症候群. (分担). 患者抄録で究める循環器病シリーズ. 不整脈, 山下武志編集, 羊土社: 137-146, 2010.

心臓血管内科部門

(心不全科)

(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、心筋症や弁膜症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あり、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。ガイドラインに沿った薬物治療に加えて、心臓再同期療法などの心不全の非薬物療法も日常的に行われ、その適応やメカニズムについての研究を2004年より継続して行っており、学会や講演活動を通じてオピニオンリーダー的役割を果たしている。また、頻脈性不整脈を合併した心不全に対するカテーテルアブレーションの併用、睡眠時無呼吸合併例における夜間の補助換気療法など常に新しい心不全治療を提供している。また、慢性腎不全や貧血なども心不全増悪因子であることにも注目し、積極的に治療を行うことで良好な結果を得ている。急性心不全についても、Nohriaの分類やクリニカルシナリオに基づいた治療方法を日常臨床にとり入れ、その有益性を検証している。

また、心臓超音波法による弁膜症・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15,000例を越え、心エコー図講習会などを主催して、指導的立場にある。また、経食道心エコー、三次元エコーやストレインなどの特殊な心エコー検査を推進している。有田町疫学検診において最新の心臓超音波装置を導入して1,000例を超える心エコー検査を行い、心不全の予防を目指したフィールド医学も行っている。そこでは、心筋ストレインなどの最新の手法を用いた潜在的な心筋障害の発生頻度の調査や分子疫学研究を継続して毎年実施しており、その成果が期待される。

これに加えて、心筋症・心不全におけるDNAチップ・SNPを用いた分子生物学的・遺伝子学的研究も開始しており、その成を多くの国内外学会シンポジウムなどにおいて発表し、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。また、遺伝子検査室と連携して肥大型心筋症の遺伝子解析を進めており、将来的にはHCMセンターの設立を目指している。

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

また、共同研究として、研究所循環動態機能部(杉町部長)、バイオサイエンス部(森崎部長)、循環器形態部(望月部長)及び疫学部(岩井部長)とともに、現在心不全診断・治療へのトランスレーションに向けて実際に動き出している。

(2010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、研究成果を国内外の学会で発表し、うち幾つかは英文誌に既に掲載されている。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。組織ドプラ法を用いた左房の収縮性の指標と心房容積と組み合わせることによって、左房リモデリングの程度を表す新たな指標を提唱した。そしてこの指標により単なる左房径や左房容積より、高い感度で、心原性脳塞栓症のリスクである発作性心房細動をもつ患者を非発作時に診断可能であることを報告した(Hypertension. 2010;55:1150-6)。また、運動負荷心エコー検査の臨床応用が本格化し、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。僧帽弁狭窄症において弁口面積は同等であっても、症状出現には違いがある。手術適応の決定において症状の有無は重要であるが、これまで左房リザーバー機能との関係は十分に解明されていなかった。我々は僧帽弁狭窄症患者に運動負荷心エコー検査を行い、運動耐容能低下には左房リザーバー機能の低下が関与していることを明らかにした(2011年第60回ACC発表)。現在この成果は、英文誌へ投稿予定である。

さらに、心不全の新たな治療ターゲットに関して、ヒスタミンは陽性変力作用を有すこと、またサイクリックAMPを介した細胞内下流シグナルも β 受容体と同様であることに着目した。イヌペーシング心不全モデルを用いて心不全の新たな病態・治療ターゲットとしてヒスタミン受容体の重要な役割を提示した(Basic Res Cardiol 2010;105:787-94)、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、心不全に関する学会発表や症例報告などを行い(Circ J. 2010;74:2477-2478)、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、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、予定症例数の1,200例を超えるエントリーを得た。2006年11月の米国心臓病学会(AHA)のlate breaking clinical trials sessionで日本人としては3人目となる大規模研究の発表を行い、2007年度にLancetにアクセプトされている。さらに、陳旧性心筋梗塞の症例でIGT/糖尿病の症例に薬剤介入することにより、イベント発症予防が可能か否かの研究もすすんでおり、これらの一連の研究は我が国で初めての世界に発信できる循環器からの大規模臨床試験として注目されている。データマイニング法にて治療の最適化、新しい治療法の検討については2004年に論文化されたのに続き、かかる手法による成果を基礎研究・臨床研究で確認中である。

今後とも、日本のみならず世界に対して新しい循環器病の診断と治療に関する情報を発信できるよう、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。

研究業績(欧文)

【Article】

- 1) Asakura, M; Kitakaze, M: Cardioprotection in the Clinical Setting-Lessons from J-WIND Studies. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 24: 289-295, 2010.
- 2) Fu, HY; Okada, K; Liao, YL; Tsukamoto, O; Isomura, T; Asai, M; Sawada, T; Okuda, K; Asano, Y; Sanada, S; Asanuma, H; Asakura, M; Takashima, S; Komuro, I; Kitakaze, M; Minamino, T: Ablation of C/EBP Homologous Protein Attenuates Endoplasmic Reticulum-Mediated Apoptosis and Cardiac Dysfunction Induced by Pressure Overload. *Circulation*, 122: 361-369, 2010.
- 3) Funada ,A; Konno ,T; Fujino, N; Muramoto, A; Hayashi, K; Tsubokawa ,T; Sakata, K; Kawashiri, MA; Takeda, Y; Ino, H; Yamagishi, M: "Impact of renin-angiotensin system polymorphisms on development of systolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. Evidence from a study of genotyped patients. *Circulation Journal*, 74: 2674-2680, 2010.
- 4) Funada,A; Masuta, E; Fujino, N; Hayashi, K; Ino, H; Kita, Y; Ikeda, H; Fujii, T; Nakanuma, Y; Yamagishi, M: Heterogeneity of clinical manifestation of hypertrophic cardiomyopathy caused by deletion of lysine 183 in cardiac troponin I gene.*International Heart Journal*, 51: 214-217, 2010.
- 5) Hasegawa, T; Boden-Albala, B; Eguchi, K; Jin, ZZ; Sacco, RL; Homma, S; Di Tullio, MR : Impaired Flow-Mediated Vasodilatation Is Associated With Increased Left Ventricular Mass in a Multiethnic Population. The Northern Manhattan Study. *American Journal of Hypertension*, 23: 413-419, 2010.
- 6) Hausenloy, DJ; Baxter, G; Bell, R; Botker, HE; Davidson, SM; Downey, J; Heusch, G; Kitakaze, M; Lecour, S; Mentzer, R; Mocanu, MM; Ovize, M; Schulz, R; Shannon, R; Walker, M; Walkinshaw, G; Yellon, DM: Translating novel strategies for cardioprotection: the Hatter Workshop Recommendations. *Basic Research in Cardiology*, 105: 677-686, 2010.
- 7) Higo, S; Asano, Y; Kato, H; Yamazaki, S; Nakano, A; Tsukamoto, O; Seguchi, O; Asai, M; Asakura, M; Asanuma, H; Sanada, S; Minamino, T; Komuro, I; Kitakaze, M; Takashima, S: Isoform-specific Intermolecular Disulfide Bond Formation of Heterochromatin Protein 1 (HP1). *Journal of Biological Chemistry*, 285: 31337-31347, 2010.
- 8) Kamiya, C; Ohara, T; Nakatani, S; Oe, Y; Niwaya, K; Ogawa, A; Kanzaki, H; Hashimura, K; Kitakaze, M: Traumatic Tricuspid Regurgitation Caused by Myocardial Laceration: A Three-Dimensional Echocardiographic Study. *Journal of The American Society of Echocardiography*, 23:903.e1-903.e3, 2010.
- 9) Kato, TS; Komamura, K; Sata, Y; Ishibashi-Ueda, H; Ikeda, Y; Matsuyama, T; Izawa, H; Yokota, M; Shishido, T; Nakatani, T; Kitamura, S; Asakura, M; Hashimura, K; Kitakaze, M: Cumulative Episodes of Rejection Altered Myocardial Sarcoplasmic Reticulum Ca^{2+} -ATPase and Ryanodine Receptor-2 mRNA Expression in Heart Transplant Recipients. *International Heart Journal*, 51: 259-263, 2010.
- 10) Kitakaze, M: How to Mediate Cardioprotection in Ischemic Hearts-Accumulated

Evidence of Basic Research Should Translate to Clinical Medicine. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 24: 217-223, 2010.

- 11) Liao, Y; Xuan, W; Zhao, J; Bin, J; Zhao, H; Asakura, M; Funahashi, T; Takashima, S; Kitakaze, M: Antihypertrophic effects of adiponectin on cardiomyocytes are associated with the inhibition of heparin-binding epidermal growth factor signaling. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 393: 519-525, 2010.
- 12) Min, KD; Asakura, M; Liao, Y; Nakamaru, K; Okazaki, H; Takahashi, T; Fujimoto, K; Ito, S; Takahashi, A; Asanuma, H; Yamazaki, S; Minamino, T; Sanada, S; Seguchi, O; Nakano, A; Ando, Y; Otsuka, T; Furukawa, H; Isomura, T; Takashima, S; Mochizuki, N; Kitakaze, M: Identification of genes related to heart failure using global gene expression profiling of human failing myocardium. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 393: 55-60, 2010.
- 13) Miura, Y; Fukumoto, Y; Shiba, N; Miura, T; Shimada, K; Iwama, Y; Takagi, A; Matsusaka, H; Tsutsumi, T; Yamada, A; Kinugawa, S; Asakura, M; Okamoto, S; Tsutsui, H; Daida, H; Matsuzaki, M; Tomoike, H; Shimokawa, H: Prevalence and Clinical Implication of Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure - Report From MetS-CHF Study. *Circulation Journal*, 74: 2612-2621, 2010.
- 14) Nakano, A; Kato, H; Watanabe, T; Min, KD; Yamazaki, S; Asano, Y; Seguchi, O; Higo, S; Shintani, Y; Asanuma, H; Asakura, M; Minamino, T; Kaibuchi, K; Mochizuki, N; Kitakaze, M; Takashima, S: AMPK controls the speed of microtubule polymerization and directional cell migration through CLIP-170 phosphorylation. *Nature Cell Biology*, 12: 583-590, 2010.
- 15) Oda, N; Kato, TS; Hanatani, A; Niwaya, K; Nakatani, T; Ishibashi-Ueda, H; Kitamura, S; Hashimura, K; Kitakaze, M; Komamura, K: Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS) in a Heart Transplant Recipient Treated by Substitution of Cyclosporine A with Tacrolimus. *Internal Medicine*, 49: 1013-1016, 2010.
- 16) Oda, N; Kato, TS; Komamura, K; Hanatani, A; Mano, A; Hashimura, K; Asakura, M; Niwaya, K; Funatsu, T; Kobayashi, J; Wada, K; Hashimoto, S; Ishibashi-Ueda, H; Nakano, Y; Kihara, Y; Kitakaze, M: Clinical Course and Outcome of Heart Transplant Recipients Single Center Experience at the National Cardiovascular Center in Japan. *International Heart Journal*, 51: 264-271, 2010.
- 17) Sakakibara, S; Murakami, R; Takahashi, M; Fushimi, T; Murohara, T; Kishi, M; Kajimoto, Y; Kitakaze, M; Kaga, T: Vinegar Intake Enhances Flow-Mediated vasodilatation via Upregulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase Activity. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 74: 1055-1061, 2010.
- 18) Sasaoka, T; Kato, TS; Komamura, K; Takahashi, A; Nakajima, I; Oda, N; Hanatani, A; Mano, A; Asakura, M; Hashimura, K; Niwaya, K; Funatsu, T; Kobayashi, J; Kitamura, S; Shishido, T; Wada, K; Miyata, S; Nakatani, T; Isobe, M; Kitakaze, M: Improved long-term performance of pulsatile extracorporeal left ventricular assist device. *Journal of Cardiology*, 56: 220-228, 2010.
- 19) Sasaoka, T; Kato, TS; Oda, N; Wada, K; Komamura, K; Asakura, M; Hashimura, K;

Ishibashi-Ueda, H; Nakatani, T; Isobe, M; Kitakaze, M: Common Occurrence of Everolimus-Associated Aphthous Stomatitis in Japanese. Transplantation Proceedings, 42: 3700-3703, 2010.

- 20) Sawada, T; Minamino, T; Fu, HY; Asai, M; Okuda, K; Isomura, T; Yamazaki, S; Asano, Y; Okada, K; Tsukamoto, O; Sanada, S; Asanuma, H; Asakura, M; Takashima, S; Kitakaze, M; Komuro: X-box binding protein 1 regulates brain natriuretic peptide through a novel AP1/CRE-like element in cardiomyocytes. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 48: 1280-1289, 2010.
- 21) Takahama, H; Asanuma, H; Sanada, S; Fujita, M; Sasaki, H; Wakeno, M; Kim, J; Asakura, M; Takashima, S; Minamino, T; Komamura, K; Sugimachi, M; Kitakaze, M: A histamine H-2 receptor blocker ameliorates development of heart failure in dogs independently of beta-adrenergic receptor blockade. Basic Research in Cardiology, 105: 787-794, 2010.
- 22) Takahashi, A; Kato, TS; Oda, N; Komamura, K; Kanzaki, H; Asakura, M; Hashimura, K; Niwaya, K; Funatsu, T; Nakatani, T; Kobayashi, J; Kitamura, S; Shishido, T; Miyata, S; Takahashi, JC; Iihara, K; Kitakaze, M: Prothrombin complex concentrate for rapid reversal of warfarin-induced anticoagulation and intracerebral hemorrhage in patients supported by a left ventricular assist device. International Journal of Gerontology, 4: 143-147, 2010.
- 23) Toh, N; Kanzaki, H; Nakatani, S; Ohara, T; Kim, J; Kusano, KF; Hashimura, K; Ohe, T; Ito, H; Kitakaze, M: Left Atrial Volume Combined With Atrial Pump Function Identifies Hypertensive Patients With a History of Paroxysmal Atrial Fibrillation. Hypertension, 55: 1150-1156, 2010.

研究業績(和文)

【原著】

なし

【総説】

- 1) 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.
- 2) 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): 45-462, 2010.
- 3) 朝倉正紀、北風政史: 血管トーンズの制御因子. 日本臨床, 68(4): 625-630, 2010.
- 4) 北風政史: 高用量 ARB による心不全治療—HEAAL study—. 血圧 17(5): 2-3, 2010.
- 5) 朝倉正紀、金 智隆、浅沼博司、北風政史: 糖尿病患者の心筋梗塞再発予防に関する検討 (ABC Study, PPAR Study) 日本臨床, 68(5): 887-891, 2010.
- 6) 朝倉正紀、金 智隆、浅沼博司、北風政史: 心不全合併に対する治療戦略. 月刊糖尿病, 2(8): 101-107, 2010.
- 7) 朝倉正紀、北風政史: 高血圧性心不全の臨床医学治療学. 血圧, 7(7): 594-598, 2010.

- 8) 朝倉正紀、北風政史：食後高血糖の心機能に与える影響を考察する． vascular Medicine, 6(3)：229-235, 2010.
- 9) 朝倉正紀、北風政史：血管機能を改善する薬剤・食品．呼吸と循環, 58(9)：917-924, 2010.
- 10) 朝倉正紀、北風政史：虚血性心疾患治療：冠拡張剤（硝酸薬、ニコランジル）． Heart View 14(12)：158-161, 2010.
- 11) 北風政史：医学・医療における科学的エビデンス-その考え方、作り方、使い方- .理学療法学, 37(8)：601-605, 2010.

心臓血管内科部門

(CCU・冠疾患・血管科)

(研究活動の概要)

冠疾患科は心筋梗塞(急性冠症候群)急性期、心筋梗塞回復期・狭心症・虚血性心不全など、虚血性心疾患全般を、血管科は大血管・末梢血管疾患を、各々対象としています。動脈硬化性疾患に対する遺伝子・血管生物学的アプローチからコンピューター断層撮影(CT)・核磁気共鳴画像装置(MRI)を用いた画像診断、カテーテルインターベンション、心臓リハビリテーションまで幅広い臨床研究を行っています。また、院外心停止を含めた循環器緊急に関するエビデンス発信(冠疾患科)、内因性血管作動性ペプチド・アドレノメジュリンを用いてあるいは細胞移植による治療的血管再生療法(血管科)にも取り組んでいます。

主な研究テーマ

1. 循環器救急：プレホスピタルでの診療実態調査と救命率向上のための介入
2. 急性冠症候群：病態と予後規定因子、性差
3. 急性心不全：病態と予後規定因子、非侵襲的陽圧換気療法の効果とその限界
4. 冠動脈インターベンション：薬物溶出性ステントの有用性とその限界
5. 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
6. 心筋リモデリング予防のための心臓保護療法・たこつぼ心筋症の病態解明
7. 大血管疾患：早期診断法の確立と予後規定因子、血管内治療の適応
8. 難治性末梢動脈疾患に対する治療的血管再生療法
9. 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
10. 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

(2010年の主な研究成果)

- ✓ 多施設共同研究 J-Cypher Registry において、シロリムス溶出性ステント後再狭窄に対するバルーン拡張術とステント再留置の追加効果について比較検討した。
- ✓ 負荷後高血糖が急性心筋梗塞症患者の予後規定因子となることを明らかにした。
- ✓ 急性心筋梗塞症に対する再灌流療法の adjunctive therapy として内因性血管作動性ペプチド・アドレノメジュリン経静脈的投与の安全性と心筋保護的効果の可能性について報告した。

- ✓ 電氣的除細動抵抗性の院外停止・心室細動例を対象に、III 群抗不整脈薬ニフェカラント静注の有効性と安全性について多施設共同研究を行い、高い生存入院率が見込めることを報告した。
- ✓ 虚血性心疾患における心筋組織性状および冠動脈の評価に MRI 検査が有用であることを明らかにした。
- ✓ 心不全の運動療法による運動耐容能の改善が基礎心疾患により異なることを明らかにした。
- ✓ 外来心臓リハビリテーションに関する全国実態調査結果を集計し、わが国における外来心臓リハビリテーション実施施設は増加傾向にあるが、冠動脈インターベンションに比べると依然として普及が著しく遅れていることを明らかにした。
- ✓ 急性心筋梗塞地域連携パスの実施状況に関する全国調査を実施し、脳卒中地域連携パスに比べて普及が遅れていることを明らかにした。
- ✓ 急性期再灌流療法が成功し予後に関して低リスクと考えられる若年急性心筋梗塞患者に対する積極的外来心臓リハビリテーションの有効性を明らかにした。
- ✓ 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。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Abe, M; Kimura, T; Morimoto, T; Taniguchi, T; Yamanaka, F; Nakao, K; Yagi, N; Kokubu, N; Kasahara, Y; Kataoka, Y; Otsuka, Y; Kawamura, A; Miyazaki, S; Nakao, K; Horiuchi, K; Ito, A; Hoshizaki, H; Kawaguchi, R; Setoguchi, M; Inada, T; Kishi, K; Sakamoto, H; Morioka, N; Imai, M; Shiomi, H; Nonogi, H; Mitsudo, K: Sirolimus-Eluting Stent Versus Balloon Angioplasty for Sirolimus-Eluting Stent Restenosis: Insights From the j-Cypher Registry. *Circulation*, 122: 42-51, 2010.
- 2) Adachi, T; Nakanishi, M; Otsuka, Y; Nishimura, K; Hirokawa, G; Goto, Y; Nonogi, H; Iwai, N: Plasma MicroRNA 499 as a Biomarker of Acute Myocardial Infarction. *Clinical Chemistry*, 56: 1183-1185, 2010.
- 3) Akutsu, K; Morisaki, H; Okajima, T; Yoshimuta, T; Tsutsumi, Y; Takeshita, S; Nonogi, H; Ogino, H; Higashi, M; Morisaki, T: Genetic Analysis of Young Adult Patients With Aortic Disease Not Fulfilling the Diagnostic Criteria for Marfan Syndrome. *Circulation Journal*, 74: 990-997, 2010.

- 4) Aoyama, M; Kotani, J; Usami, M: Butyrate and propionate induced activated or non-activated neutrophil apoptosis via HDAC inhibitor activity but without activating GPR-41/GPR-43 pathways. *Nutrition*, 26: 653-661, 2010.
- 5) Hiura, Y; Tabara, Y; Kokubo, Y; Okamura, T; Goto, Y; Nonogi, H; Miki, T; Tomoike, H; Iwai, N: Association of the Functional Variant in the 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase Gene With Low-Density Lipoprotein-Cholesterol in Japanese. *Circulation Journal*, 74: 518-522, 2010.
- 6) Kataoka, Y; Miyazaki, S; Yasuda, S; Nagaya, N; Noguchi, T; Yamada, N; Morii, I; Kawamura, A; Doi, K; Miyatake, K; Tomoike, H; Kangawa, K: The First Clinical Pilot Study of Intravenous Adrenomedullin Administration in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 56: 413-419, 2010.
- 7) Kitada, S; Otsuka, Y; Kokubu, N; Kasahara, Y; Kataoka, Y; Noguchi, T; Goto, Y; Kimura, G; Nonogi, H: Post-load hyperglycemia as an important predictor of long-term adverse cardiac events after acute myocardial infarction: a scientific study. *Cardiovascular Diabetology*, 9: 75, 2010
- 8) Kitamura, T; Iwami, T; Nichol, G; Nishiuchi, T; Hayashi, Y; Nishiyama, C; Sakai, T; Kajino, K; Hiraide, A; Ikeuchi, H; Nonogi, H; Kawamura, T, Utstein Osaka Project: Reduction in incidence and fatality of out-of-hospital cardiac arrest in females of the reproductive age. *European Heart Journal*, 31: 1365-1372, 2010.
- 9) Kotani, J; van Veldhoven, PJ; Notzel, R: What Is the Longest Lasing Wavelength of InAs/InP (100) Quantum Dots Grown by Metal Organic Vapor Phase Epitaxy?. *Applied Physics Express*, 3: 072101-072101-3, 2010.
- 10) Nishiyama, C; Iwami, T; Kawamura, T; Ando, M; Yonemoto, N; Hiraide, A; Nonogi, H: Quality of chest compressions during continuous CPR; comparison between chest compression-only CPR and conventional CPR. *Resuscitation*, 81: 1152-1155, 2010.
- 11) Nishizaki, M; Sugi, K; Izumida, N; Kamakura, S; Aihara, N; Aonuma, K; Atarashi, H; Takagi, M; Nakazawa, K; Yokoyama, Y; Kaneko, M; Suto, J; Saikawa, T; Okamoto, N; Ogawa, S; Hiraoka, M, Investigators of the Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study ; Subgroup of the Japanese Society of Electrocardiology.: Classification and assessment of

- computerized diagnostic criteria for Brugada-type electrocardiograms. *Heart Rhythm*, 7: 1660-1666, 2010.
- 12) Shidahara, M; Ito, H; Otsuka, T; Ikoma, Y; Arakawa, R; Kodaka, F; Seki, C; Takano, H; Takahashi, H; Turkheimer, FE; Kimura, Y; Kanno, I; Suhara, T: Measurement error analysis for the determination of dopamine D2 receptor occupancy using the agonist radioligand [11C] MNPA. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 30:187-195, 2010.
 - 13) Wada, T; Abe, M; Yagi, N; Kokubu, N; Kasahara, Y; Kataoka, Y; Otsuka, Y; Goto, Y; Nonogi, H: Coronary vasospasm secondary to allergic reaction following food ingestion: a case of type I variant Kounis syndrome. *Heart and Vessels*, 25: 263-266, 2010.
 - 14) Yasuda, S; Sawano, H; Hazui, H; Ukai, I; Yokoyama, H; Ohashi, J; Sase, K; Kada, A; Nonogi, H ; J-PULSE Investigators.: Report From J-PULSE Multicenter Registry of Patients With Shock-Resistant Out-of-Hospital Cardiac Arrest Treated With Nifekalant Hydrochloride. *Circulation Journal*, 74: 2308-2313, 2010.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 山下大輔、和田恭一、吉牟田剛、森英人、中蔵伊知郎、堀部明美、岡田博、佐田誠、岡島年也、塘義明、野々木宏、小原延章：ポリコナゾール薬物動態が投与中止後のリファンピシンに影響を受けた一症例. *医療薬学*, 36: 323-327, 2010.
- 2) 船迫宴福、岡島年也、福田哲也、吉牟田剛、塘義明、野々木宏：陰性造影剤でカテーテル治療を施行し得た慢性腎不全合併下肢閉塞性動脈硬化症の1例. *脈管学*, 50: 357-361, 2010.
- 3) 野々木宏：院内心停止の現状と対応. *不整脈*, 29: 13-14, 2010.
- 4) 野々木宏：心肺蘇生法の歴史と最近の進歩その6-CPRと国際ガイドライン—. *BIO Clinica*, 25(3): 89-91, 2010.

【総説】

- 1) 後藤葉一：心不全の心臓リハビリテーション；最近の進歩. *心臓リハビリテーション*, 15: 59-65, 2010.
- 2) 小谷順一：不安定狭心症における緊急冠動脈インターベンションの適応と待てる症例. *内科*, 106: 408-413, 2010.
- 3) 小谷順一、南都伸介：冠疾患研究の進歩—心血管カテーテルインターベンションの進歩. *循環器専門医*, 18: 305-308, 2010.

- 4) 小谷順一：侵襲的血管内画像診断. 心臓, 42: 573-57, 2010.
- 5) 小谷順一：PCIにIVUSは本当に必要か?IVUS guided PCI総論. Coronary Intervention 6: 109-112, 2010.
- 6) 小谷順一:不安定狭心症における緊急冠動脈インターベンションの適応と待てる症例. 内科, 106: 408-413, 2010.
- 7) 野々木宏: 日本における心臓突然死の現状. カレントセラピー, 28(1): 8-9, 2010.
- 8) 横山広行、野々木宏: J-PULSE-Hypoから. 循環器内科, 68(3): 240-247, 2010.
- 9) 横山広行: 院内心停止と病院内救急蘇生チーム. CARDIAC PRACTICE, 21:279-284, 2010.
- 10) 横山広行:日本のレジストリーデータから考える. Intensivist, 2(4): 749-755, 2010.
- 11) 横山広行：心肺蘇生の実際とACLS. クリニシアン, 57: 611-616, 2010.
- 12) 横山広行: 2010 ACLSの改変点とPCAS. 救急医療ジャーナル, 18: 17-21, 2010.
- 13) 横山広行: 急性心不全. 呼吸器ケア, 8: 1074-1079, 2010.
- 14) 横山広行: 肺血栓塞栓症. 救急医学, 34: 1705-1710, 2010.

【著書】

- 1) 小谷順一：IVUS.びまん性冠動脈病変.による評価, 46-53,2010.
- 2) 小谷順一：色調の意義と評価 半定量的評価.血管内視鏡最新診療ガイド: 65-68, 2010.
- 3) 小谷順一: 不安定狭心症と判断したら- 新しい診断と治療のABC. 狭心症、最新医学社: 170-177, 2010.
- 4) 後藤葉一：高度心機能低下を伴う慢性心不全に対する運動療法. 循環器臨床サピア4・心臓リハビリテーション実践マニュアル, 長山雅俊責任編集, 中山書店: 237-240, 2010.
- 5) 後藤葉一：心筋梗塞の予後リスク管理と患者教育. 循環器研修ノート, 川名正敏 他編集, 診断と治療社: 559-566, 2010.
- 6) 後藤葉一：心筋梗塞急性期・慢性期のリハビリテーション. 循環器研修ノート, 川名正敏 他編集, 診断と治療社: 567-570, 2010.
- 7) 後藤葉一：心臓リハビリテーションの歴史. 心臓リハビリテーション必携, 日本心臓リハビリテーション学会(編), 日本心臓リハビリテーション学会: 200-204, 2010.
- 8) 後藤葉一：左室機能低下を伴う高齢心不全症例. 心臓リハビリテーション必携, 日本心臓リハビリテーション学会(編), 日本心臓リハビリテーション学会: 309-310, 2010.

- 9) 後藤葉一：右心不全と拡張不全の考え方. 循環器臨床サピア 8 心不全の急性期対応, 北風政史責任編集・金智隆編集協力, 中山書店: 31-35, 2010.
- 10) 後藤葉一：慢性心不全に対する運動療法の適応、禁忌、安全性. 現場の疑問に答える心臓リハビリ徹底攻略 Q&A, 上月正博編著者, 中外医学社: 254-256, 2010.
- 11) 谷口卓也、竹原有史、塘義明、松原弘明：心筋虚血に対する細胞移植療法の現況. Annual Review, 循環器, 中外医学社, 145-153, 2010.
- 12) 竹原有史、塘義明、高橋知三郎、松原弘明：心筋幹細胞を用いた心臓再生医療. Cardiovascular frontier, 1(2): 147-153, 2010.
- 13) 後藤葉一：拡張期心不全の治療. 拡張期学 Diastology のすべて, 大木崇・竹中克編集, 文光堂: 244-252, 2010.
- 14) 篠原太郎, 後藤葉一：心臓リハビリテーションのエビデンス. 循環器臨床サピア 4・心臓リハビリテーション実践マニュアル, 長山雅俊責任編集, 中山書店: 6-14, 2010.
- 15) 横山広行：水分出納の観察（基本的な管理処置）. 循環器研修ノート、2010.
- 16) 横山広行：酸素投与（基本的な管理処置）. 循環器研修ノート, 2010.
- 17) 横山広行：胸部X線写真を活用する. 心不全の急性期対応（循環器臨床サピア）: 56-59, 2010.
- 18) 横山広行：挿管・呼吸管理. 心不全の急性期対応. 循環器臨床サピア : 140-144, 2010.

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致死的循環器救急疾患である急性肺血栓塞栓症対しても、その病態評価と治療法の確立を目標として臨床および研究活動を行ってきた。ただ 2009 年にはスタッフが相次いで退職し、しばらくはスタッフが 1 名のみの状況で、最低限の病棟業務維持しか可能でなかった。その後 2009 年秋と 2010 年 4 月には各々医長 1 名、医員が 1 名採用されグループとして再スタートが可能となった。2010 年の新たな試みとしては、従来治療法の無かった末梢型 CTEPH に対する血管内治療 (バルーン肺動脈形成術) の開始である。本治療法が軌道にのれば、本院は難病である CTEPH に対して中枢型に対しては血管外科との共同で肺動脈血栓内膜摘除術を、比較的末梢型に対してはバルーン肺動脈形成術を、さらに末梢型 CTEPH に対しては肺動脈性肺高血圧症に準じた内科治療を適切に判断し施行することが可能な本邦では唯一の施設になることが可能である。さらに来年度は英国にて肺動脈性肺高血圧症に関する遺伝子の研究を行っていたスタッフがグループに参加予定であるので、一時は中断を余儀なくされていた肺動脈性肺高血圧症に対するフローラン治療も再開し、これらの治療経験と従来症例の蓄積から新たな臨床研究を開始予定としたい。

2010 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
難治性疾患克服研究事業、「混合性結合組織病の病態解明、早期診断と治療法の確立に関する研究」
- 厚生労働科学研究費補助金
「成人に達した先天性心疾患の診療体制の確立に向けた総合的研究」
- 【循環器病研究開発費】
22-4-7 「遺伝学的手法を用いた循環器疾患の病態解明に関する研究」
- 【循環器病研究開発費】
22-5-6 「医学教育・研究目的の循環器疾患臓器のライブラリー化および組織バンク設立に向けての研究」
- 【循環器病研究開発費】
22-1-4 「循環器疾患の診断、予後予測マーカーの多面的探索と応用に関する研究」

○ 臨床試験

- 1) 研究課題：トラクリア錠62.5mg 特定使用成績調査（長期）
- 2) 研究課題：タダラフィル（アドシルカ錠）特定使用成績調査（長期使用に関する調査）
- 3) 研究課題：レバチオ錠 20mg 特定使用成績調査－長期使用に関する調査－（プロトコール No. A1481263）
- 4) 研究課題：重症肺動脈性高血圧症の治療における追加療法としての QTI571 の経口投与の有効性及び安全性を評価する 24 週間のランダム化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同臨床研究
- 5) 研究課題：MD-0701 肺動脈性肺高血圧症 第Ⅱ／Ⅲ相試験
- 6) 研究課題：WHO 機能分類クラスⅡの肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたボセンタンのオープンラベル試験
- 7) 研究課題：慢性血栓塞栓性高血圧（CTEPH）に対する NS-304 の有効性、安全性の探索的評価試験
- 8) 研究課題：慢性血栓塞栓症肺高血圧症（CTEPH）に対する NS-304 の探索的評価試験（AC-065B201）のオープンラベル長期投与試験
- 9) 研究課題：肺動脈性肺高血圧症（PAH）に対する NS-304 の有効性、安全性及び薬物動態の検討試験
- 10) 研究課題：肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした ACT-385781A のオープンラベル試験
- 11) 研究課題：Ambrisentan; GSK1325760A の肺動脈性高血圧症（PAH）に対する臨床評価、および安全性、有効性を評価する非盲検試験（長期継続投与試験）

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 船迫宴福、佐久間聖仁、宮地克維、山田修、京谷晋吾、中西宣文：肺動脈性肺高血圧症と甲状腺機能異常. Therapeutic Research, 31: 1413-1414, 2010.
- 2) 小倉可奈子、宮地克維、佃早央莉、大西由佳里、重歳正尚、森あい子、溝口博喜、木村英夫、宮地晃平、宗政充、藤本良久、松原広己：Epoprostenol にて加療中の重症肺高血圧症患者における甲状腺疾患の検討. Therapeutic Research; 31: 1415-1417, 2010.

【総説】

- 1) 宮地克維、伊藤浩：大動脈弁逆流の見方. 総合臨牀, 59: 478-484, 2010.
- 2) 重歳正尚、宮地克維、松原広己：新しい治療薬の展望－タダラフィル、アンブリセタン、トレプロスチニル、イマチニブなど－, 最新医学, 65: 1772-1778, 2010.
- 3) 宮地克維、佐久間聖仁：血栓以外の原因による肺塞栓症. 心エコー, 11: 1086-1093. 2010.

- 4) 宮地克維：内服薬 ベラプロスト、ボセンタン、シルデナフィルの使い方と効果. 心臓, 42: 1410-1415, 2010.
- 5) 佐久間聖仁、宮地克維：特集・肺動脈性肺高血圧症（PAH） 薬物療法の始め方と選び方—単独か Add on 療法／併用療法か. 医薬ジャーナル, 46(12) :2966-2972, 2010.
- 6) 中西宣文：肺動脈性肺高血圧症治療の新規アルゴリズム. 日本のあゆみ, 233: 511-516, 2010.
- 7) 中西宣文：肺動脈性肺高血圧症の遺伝子異常. 循環器内科, 67: 512-517, 2010
- 8) 巽浩一郎, 中西宣文, 田邊信宏, 笠原靖紀, 久保惠嗣, 平井豊博, 三嶋理晃 肺動脈性肺高血圧症（PAH）および慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH） 日本呼吸器学会雑誌 48(8) :551-564, 2010

【著書】

- 1) 中西宣文：肺高血圧症 In:金澤一郎 永井良三 編 今日の診断指針 第6版 東京： 医学書院； 904-906, 2010.
- 2) 中西宣文：慢性肺塞栓症の治療戦略 In:小室一成 編 新・心臓病診療プラクティス 15 東京：文光堂； 318-323, 2010.

心臓外科

(研究活動の概要)

心臓外科は、主として虚血性心疾患、弁膜疾患、不整脈外科などの成人後天性心疾患を担当している。末期的心不全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を行いトランスレーショナル・リサーチに積極的に取り組んでいる。具体的なテーマとしては以下のテーマの研究を行っている。

- 1) 冠動脈バイパス術関連
 - 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冠動脈バイパス術と冠動脈インターベンションの遠隔成績比較
 - 橈骨動脈グラフトの遠隔成績
- 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僧帽弁閉鎖不全に対する 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
 - 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
- 13) 80 歳以上超高齢者の手術成績の検討

(2010 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、従来の cut and sew 法と差のないことを明らかにした。
- 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して、バイパス吻合血管の狭窄が軽いことを明らかにし、遠隔期心事故と関係していることを明らかにした。
 - 80 歳以上の超高齢者では、腎不全、COPD が手術成績不良の原因であることを明らかにした。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Fujita, T; Kobayashi, J; Toda, K; Nakajima, H; Iba, Y; Shimahara, Y; Yagihara, T: Long-term outcome of combined valve repair and maze procedure for nonrheumatic mitral regurgitation. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 140: 1332-1337, 2010.
- 2) Funamoto, S; Nam, K; Kimura, T; Murakoshi, A; Hashimoto, Y; Niwaya, K; Kitamura, S; Fujisato, T; Kishida, A: The use of high-hydrostatic pressure treatment to decellularize blood vessels. *Biomaterials*, 31: 3590-3595, 2010.
- 3) Matsuda, H; Ogino, H; Fukuda, T; Iritani, O; Sato, S; Iba, Y; Tanaka, H; Sasaki, H; Minatoya, K; Kobayashi, J; Yagihara, T: Multidisciplinary Approach to Prevent Spinal Cord Ischemia After Thoracic Endovascular Aneurysm Repair for Distal Descending Aorta. *Annals of Thoracic Surgery*, 90:561-565, 2010.
- 4) Minatoya, K; Ogino, H; Matsuda, H; Sasaki, H; Tanaka, H; Kobayashi, J; Yagihara, T; Kitamura, S: Is conventional aortic arch surgery justifiable in octogenarians?. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 139: 641-645, 2010
- 5) Nakajima, H; Kobayashi, J; Toda, K; Fujita, T; Iba, Y; Shimahara, Y; Sato, S; Kitamura, S: Safety and efficacy of sequential and composite arterial grafting to more than five coronary branches in off-pump coronary revascularisation: assessment of intra-operative and angiographic bypass flow. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 37: 94-99, 2010
- 6) Oda, N; Kato, TS; Komamura, K; Hanatani, A; Mano, A; Hashimura, K; Asakura, M; Niwaya, K; Funatsu, T; Kobayashi, J; Wada, K; Hashimoto, S; Ishibashi-Ueda, H; Nakano, Y; Kihara, Y; Kitakaze, M: Clinical Course and Outcome of Heart Transplant Recipients Single Center Experience at the National Cardiovascular Center in Japan. *International Heart Journal*, 51: 264-271, 2010
- 7) Sasaoka, T; Kato, TS; Komamura, K; Takahashi, A; Nakajima, I; Oda, N; Hanatani, A; Mano, A; Asakura, M; Hashimura, K; Niwaya, K; Funatsu, T; Kobayashi, J; Kitamura, S; Shishido, T; Wada, K; Miyata, S; Nakatani, T; Isobe, M; Kitakaze, M: Improved long-term performance of pulsatile extracorporeal left ventricular assist device. *Journal of Cardiology*, 56: 220-228, 2010
- 8) Takahashi, A; Kato, TS; Oda, N; Komamura, K; Kanzaki, H; Asakura, M; Hashimura, K; Niwaya, K; Funatsu, T; Nakatani, T; Kobayashi, J; Kitamura, S; Shishido, T; Miyata, S; Takahashi, JC; Iihara, K; Kitakaze, M: Prothrombin complex concentrate for rapid reversal of warfarin-induced anticoagulation and

intracerebral hemorrhage in patients supported by a left ventricular assist device. International Journal of gerontology, 4: 143-147, 2010

- 9) Yamagata, K; Kataoka, Y; Kokubu, N; Kasahara, Y; Abe, M; Nakajima, H; Kobayashi, J; Otsuka, Y: A 3-Year Clinical Outcome After Percutaneous Coronary Intervention Using Sirolimus-Eluting Stent and Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting for the Treatment of Diabetic Patients With Multivessel Disease. Circulation Journal, 74: 671-678, 2010
- 10) Takai, H; Kobayashi, J; Nakajima, H; Tagusari, O; Niwaya, K; Nakatani, T; Yagihara, T; Kitamura, S: Efficacy of a Heparin-Coated Closed Circuit for Intractable Bleeding in Adult Cardiac Surgery. Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 16: 131-133, 2010.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 福田哲也,松田均,中澤哲郎,森田佳明,入谷敦,田中裕史,伊庭裕,東将浩,佐々木啓明,荻野均,内藤博昭: IFU(instruction for use)外の腹部大動脈瘤症例に対する企業製ステントグラフト内挿術の初期成績. 日本血管内治療学会誌, 11: 26-30, 2010.
- 2) 西垣孝行, 林輝行, 小川浩司, 四井田英樹, 高橋裕三, 吉田幸太郎, 西岡宏, 鍵崎康治, 市川肇, 八木原俊克, 人見泰正, 水野由子[松本]: 小児用補助循環システムの温度特性に影響を与える管理条件の検討. 体外循環技術, 37巻3号: 338-346, 2010.
- 3) 帆足孝也, 上野高義, 澤芳樹: 先天性心疾患 不整脈手術を併施したtotal cavo-pulmonary connection (TCPC) 転換の外科治療成績. 胸部外科, 63(4): 309-313, 2010.

【総説】

- 1) 戸田宏一、小林順二郎、中嶋博之、藤田知之、島原佑介: MDCTによる冠動脈バイパス術後のグラフト評価（総説）. 日本冠疾患学会雑誌, 16(1): 89-92, 2010.
- 2) 荻野 均: 大動脈基部再建・置換術のテクニック David手術: 自己弁温存大動脈基部置換術. Circulation Up-to-Date, 5(4): 13-16. 2010.
- 3) 荻野 均: Leriche症候群にはどのように対処するか 新・心臓病診察プラクティス15 血管疾患を診る・治す, 文光堂: 174-176, 2010.
- 4) 荻野 均: 生活習慣改善による疾病予防 エビデンスを求めて 大動脈瘤. 成人病と生活習慣病, 40: 1080-1082,2010.
- 5) .荻野 均: 危険な大動脈瘤と放置してよい大動脈瘤. 臨床と研究, 87巻11号: 5-12, 2010.

【著書】

- 1) 藤田知之、小林順二郎: 心不全急性期の非薬物療法に親しむ、弁修復・置換

- 術. 循環器臨床サピア 8, 心不全の急性期対応, 中山書店: 176-184, 2010.
- 2) 伊庭 裕、中嶋博之、小林順二郎: IABPの適応と禁忌. 補助循環マニュアル. (Circulation up-to-date 2010年2月増刊号), 関口敦編メディカ出版: 39-40 2010.
 - 3) 中谷武嗣: 心臓移植. 循環器疾患最新の治療2010-2011,堀 正二、永井良三編集, 南江堂: 279-282, 2010.
 - 4) 中谷武嗣: 心臓移植. 循環器臨床サピア8 心不全の急性期対応, 北風政史編集, 中山書店: 194-201, 2010.
 - 5) 戸田宏一、小林順二郎: 弁膜症外科手術後の外来管理. 循環器疾患最新の治療2010-2011, 南江堂, 2010

血管外科

(研究活動の概要)

血管外科は、臨床においては大動脈疾患、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、ステントグラフト治療やハイブリッド治療を含めた外科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。

(2010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)
- 8) ロイツ・ディーツ症候群の診断基準作成に向けた臨床所見の収集

研究業績 (欧文)

【Article】

- 1) Akutsu, K; Morisaki, H; Okajima, T; Yoshimuta, T; Tsutsumi, Y; Takeshita, S; Nonogi, H; Ogino, H; Higashi, M; Morisaki, T: Genetic Analysis of Young Adult Patients with Aortic Disease not Fulfilling the Diagnostic Criteria for Marfan Syndrome. *Circulation Journal*, 74: 990-997, 2010.
- 2) Iida, A; Sakaguchi, K; Sato, K; Sakurai, H; Nishimura, D; Iwaki, A; Takeuchi, M; Kobayashi, M; Misaki, K; Yonemura, S; Kawahara, A; Sehara-Fujisawa, A: Metalloprotease-Dependent Onset of Blood Circulation in Zebrafish. *Current Biology*, 20: 1110-1116, 2010.

- 3) Matsuda, H; Ogino, H; Fukuda, T; Iritani, O; Sato, S; Iba, Y; Tanaka, H; Sasaki, H; Minatoya, K; Kobayashi, J; Yagihara, T: Multidisciplinary Approach to Prevent Spinal Cord Ischemia after Thoracic Endovascular Aneurysm Repair for Distal Descending Aorta. *Annals of Thoracic Surgery*, 90: 561-565, 2010.
- 4) Matsumura Y, Ogino H, Sasaki H, Nakanishi N: Pulmonary artery dissection associated with multiple coronary-pulmonary artery fistulae. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 11: 207-208, 2010.
- 5) Minatoya, K; Ogino, H; Matsuda, H; Sasaki, H; Tanaka, H; Kobayashi, J; Yagihara, T; Kitamura, S: Is Conventional Aortic Arch Surgery justifiable in octogenarians?. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 139: 641-645, 2010.
- 6) Ogino, H: Is hypothermia a reliable adjunct for spinal cord protection in descending and thoracoabdominal aortic repair with regional or systemic cooling. *Gen Thoac Cardiovasc Surg*, 58:220-222, 2010.
- 7) Tanaka, H; Okita, Y; Kasegawa, H; Takamoto, S; Tabayashi, K; Yagihara, T; Ueda, Y; Aoyagi, S; Komeda, M; Eishi, K; Kurosawa, H: The Fate of Bioprostheses in Middle-Aged Patients: The Japanese Experience. *Journal of Heart Valve Disease*, 19: 561-567, 2010.

研究業績（和文）

- 1) 福田哲也, 松田均, 中澤哲郎, 森田佳明, 入谷敦, 田中裕史, 伊庭裕, 東将浩, 佐々木啓明, 荻野均, 内藤博昭: IFU(instruction for use)外の腹部大動脈瘤症例に対する企業製ステントグラフト内挿術の初期成績. *日本血管内治療学会誌*, 11:26-30. 2010.
- 2) 荻野均: 自己大動脈弁温存・形成±基部置換. 第12回経食道心エコー講習会テキスト: 25-32, 2010.
- 3) 荻野均: 大動脈解離の治療方針 いつ外科に送るか. *HeartView*, 14(9):1006-1011, 2010.
- 4) 荻野均: 大動脈基部再建・置換術のテクニック David手術;自己弁温存大動脈基部置換術. *Circulation Up-to-Date*, 5(4): 339-342, 2010.
- 5) 荻野均: Leriche 症候群にはそのように対処するか. *血管疾患を診る・治す* (新・心臓病診察プラクティス 15), 小室一成編 文光堂 2010. P.174-176
- 6) 荻野均: 大動脈瘤 どのようにして大動脈瘤になるのか?生活習慣病は大動脈瘤につながるのか?. *成人病と生活習慣病*, 40(9): 1080-1082, 2010.
- 7) 荻野均: 危険な大動脈瘤と放置してよい大動脈瘤. *臨床と研究*, 87 卷 11 号: 1523-1530, 2010.

8)伊庭裕: IABP の適応と禁忌. Circulation up-to-date 5 巻増刊 : 39-40, 2010.
(2010 年 2 月増刊号 補助循環マニュアル)

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・内科治療法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。

2010年4月の独立行政法人化と同時に、15年間にわたって部長を務めた峰松が副院長に昇任し、8月より豊田が後任部長に就いた。また10月に山本が研究開発基盤センター先進医療・治験推進部長に昇任した。横田・上原両医長をそれぞれ外来医長、病棟医長として職域を明確化し、9月より古賀が脳卒中集中治療科医長に昇任した。スタッフ医師として宮下に加えて4月に有廣が着任、11月に鈴木が昇任した。スタッフ医師の中島が4月に国立病院機構鹿児島医療センターへ転任した。4月に5名の新人レジデントを迎えた。

当科の主要な研究主題である超急性期脳梗塞治療法に関して、rt-PA静注療法の治療効果改善や新規治療であるMERC1の導入を脳神経内科・脳神経外科と協力して行い、新たな血栓溶解薬の開発にも治験の中核施設として加わった。rt-PAに関する全国規模の共同研究（J-MARS, J-ACT2）の研究成果を公表した。

多施設共同研究として、2010年には前年度から引き続いて二つの厚生労働科学研究を主宰した。（「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、第二年度；「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、第三年度）。また新たに循環器病研究開発費「新しい脳卒中医療の開拓と均てん化のためのシステム構築に関する研究」（主任研究者峰松）を始めた。産官学連携の国家研究プロジェクト先端医療開発特区（スーパー特区）の「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」をはじめとする多くの研究に主要分担研究者として参加し、基礎医学、医工学との橋渡し研究にも積極的に関わった。

海外との研究協力、海外への情報発信にも努めた。脳卒中関連の日米研究者会合 US-Japan Brain Research Cooperative Program（6月、桑港）を山本が米国研究者と企画し、当施設からも多く出席した。脳出血超急性期の適切な降圧療法を探究する多施設共同第Ⅲ相試験 ATACH-II を NIH の助成を受けて米国と共同で、また脳梗塞超急

性期の血栓溶解療法の治療可能時間の延長を目指す多施設共同第Ⅲ相試験 EXTEND を豪州・アジアと共同で行うべく、日本側窓口として交渉を重ねた。国際学会の招請講演も多く行い、また豊田が American Heart Association 機関誌 Stroke の編集長補佐に就いた。

脳血管リハビリテーションの依頼件数は年間で 1400 件を超え、過去最多であった。脳血管部門の他職種と連携しながら脳卒中超早期から介入し、リハビリテーション治療成績向上に努めた。脳卒中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の解析を行った。経済産業省「平成 23 年度医療・介護等関連分野における規制改革・産業創出調査研究事業（維持期リハビリサービス）」の企画立案に協力した。

11 月に山口武典名誉総長が瑞宝中綬賞を受勲され、また脳卒中研究への国際的功績に対して Karolinska Stroke Award をアジアの研究者で初めて受賞された。脳血管内科の誇りであり、皆で喜び合った。

（2010 年の主な研究成果）

- 超急性期脳梗塞への rt-PA 静注療法に関する市販後全国全例調査（J-MARS: Stroke 2010）や多施設共同試験（J-ACT2: Stroke 2010）の成果を、峰松が主要著者として発表した。
- 厚生労働科学研究 TIA 研究班で多施設共同後ろ向き研究や一般開業医への啓発活動に積極的に取り組んだ。国際共同研究 TIA Registry に参加した。
- 厚生労働科学研究 SAMURAI 研究班で、rt-PA 静注療法多施設共同登録研究のサブ解析を国内外の学会で多く発表し論文化した（Nezu: Neurology 2010）。
- 循環器病研究開発費脳卒中均てん化班で中学生を対象とした脳卒中啓発活動を推進し、啓発のための資料を多く開発した。
- 循環器病研究委託 BAT 研究での抗血栓服用者の血圧経過と出血イベント発症の関連を発表し（Toyoda: Stroke 2010）、抗血栓者への降圧の必要性を喚起した。
- 多くの修練医が、当施設臨床データに基づく英語原著論文を発表した。また日常診療での臨床的発見を症例報告として論文発表することに努めた。
- 峰松・豊田が複数の国際学会に招請され、特別講演やシンポジウム発表を行った。

研究業績(欧文)

【Article】

- 1) Hirano, T; Sasaki, M; Mori, E; Minematsu, K; Nakagawara, J; Yamaguchi, T: Residual Vessel Length on Magnetic Resonance Angiography Identifies Poor Responders to Alteplase in Acute Middle Cerebral Artery Occlusion Patients Exploratory Analysis of the Japan Alteplase Clinical Trial II. Stroke, 41: 2828-2833, 2010.
- 2) Kuwashiro, T; Toyoda, K; Yoshimura, S; Koga, M; Naganuma, M; Otsubo, R; Konaka, K;

- Uehara, T; Naritomi, H; Minematsu, K: Atheromatous Plaques at the Origin of the Left Subclavian Artery in Patients with Ischemic Stroke. *Cerebrovascular Diseases*, 29: 290-296, 2010.
- 3) Kuwashiro, T; Yasaka, M; Itabashi, R; Nakagaki, H; Miyashita, F; Naritomi, H; Minematsu, K: Enlargement of Acute Intracerebral Hematomas in Patients on Long-Term Warfarin Treatment. *Cerebrovascular Diseases*, 29: 446-453, 2010.
 - 4) Matsumoto, S; Takada, T; Yasaka, M; Kasuya, J; Yamada, K; Naritomi, H; Minematsu, K: Intracranial arterial dissections in ischemic stroke assessed by 3D rotational angiography. *Journal of the Neurological Sciences*, 296: 55-58, 2010.
 - 5) Mori, E; Minematsu, K; Nakagawara, J; Yamaguchi, T; Sasaki, M; Hirano, T: Effects of 0.6 mg/kg Intravenous Alteplase on Vascular and Clinical Outcomes in Middle Cerebral Artery Occlusion Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II). *Stroke*, 41: 461-465, 2010.
 - 6) Nakagawara, J; Minematsu, K; Okada, Y; Tanahashi, N; Nagahiro, S; Mori, E; Shinohara, Y; Yamaguchi, T: Thrombolysis With 0.6 mg/kg Intravenous Alteplase for Acute Ischemic Stroke in Routine Clinical Practice The Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS). *Stroke*, 41: 1984-1989, 2010.
 - 7) Nakajima, M; Hirano, T; Naritomi, H; Minematsu, K: Symptom Progression or Fluctuation in Transient Ischemic Attack Patients Predicts Subsequent Stroke. *Cerebrovascular Diseases*, 29: 221-227, 2010.
 - 8) Nakajima, M; Takada, T; Terasaki, Y; Nagano, K; Naritomi, H; Minematsu, K: Clinical Significance of Oral Intake in Patients with Acute Stroke. *Dysphagia*, 25: 192-197, 2010.
 - 9) Nezu, T; Koga, M; Kimura, K; Shiokawa, Y; Nakagawara, J; Furui, E; Yamagami, H; Okada, Y; Hasegawa, Y; Kario, K; Okuda, S; Nishiyama, K; Naganuma, M; Minematsu, K; Toyoda, K: Pretreatment ASPECTS on DWI predicts 3-month outcome following rt-PA SAMURAI rt-PA Registry. *Neurology*, 75: 555-561, 2010.
 - 10) Nezu, T; Naganuma, M; Shono, Y; Toyoda, K; Minematsu, K: Central apnoea associated with subcortical haemorrhage in the left temporal lobe. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 81: 299-301, 2010.
 - 11) Sato, S; Toyoda, K; Matsuoka, H; Okatsu, H; Kasuya, J; Takada, T; Shimode, A; Uehara, T; Naritomi, H; Minematsu, K: Isolated Anterior Cerebral Artery Territory Infarction: Dissection as an Etiological Mechanism. *Cerebrovascular Diseases*, 29: 170-177, 2010.
 - 12) Shinohara, Y; Katayama, Y; Uchiyama, S; Yamaguchi, T; Handa, S; Matsuoka, K; Ohashi, Y; Tanahashi, N; Yamamoto, H; Genka, C; Kitagawa, Y; Kusuoka, H; Nishimaru, K; Tsushima, M; Koretsune, Y; Sawada, T; Hamada, C: Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurology*, 9: 959-968, 2010.
 - 13) Shono, Y; Koga, M; Toyoda, K; Matsuoka, H; Yokota, C; Uehara, T; Yamamoto, H;

Minematsu, K: Medial Medullary Infarction Identified by Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Cerebrovascular Diseases*, 30: 519-524, 2010.

- 14) Toyoda, K; Yasaka, M; Uchiyama, S; Nagao, T; Gotoh, J; Nagata, K; Koretsune, Y; Sakamoto, T; Iwade, K; Yamamoto, M; Takahashi, JC; Minematsu, K: Blood Pressure Levels and Bleeding Events During Antithrombotic Therapy The Bleeding With Antithrombotic Therapy (BAT) Study. *Stroke*, 41: 1440-1444, 2010.
- 15) Yoshimura, S; Toyoda, K; Kuwashiro, T; Koga, M; Otsubo, R; Konaka, K; Naganuma, M; Matsuoka, H; Naritomi, H; Minematsu, K: Ulcerated plaques in the aortic arch contribute to symptomatic multiple brain infarction. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 81: 1306-1311, 2010.

研究業績(欧文)

【原著】

- 1) 内山真一郎, 中川原譲二, 長田 乾, 峰松一夫, 山上 宏, 岡田 靖: 国際多施設共同登録調査. *脳卒中*, 32:731-734, 2010.
- 2) 上原敏志, 峰松一夫: 日本脳卒中学会認定研修教育病院を対象とした一過性脳虚血発作(TIA)の診療に関するアンケート調査. *脳卒中*, 32: 710-718, 2010.
- 3) 古賀政利: 超急性期脳梗塞の経頭蓋超音波検査. *Jpn J Med Ultrasonics*, 37:265-271, 2010.
- 4) 中川原譲二, 峰松一夫, 岡田 靖, 棚橋紀夫, 永廣信治, 森 悦朗, 山口武典, J-MARSグループ: 一般臨床における0.6 mg/kg アルテプラーゼ静注血栓溶解療法の市販後調査研究 (J-MARS) の概要. *脳卒中*, 32:697-703, 2010.
- 5) 福井教之, 尾谷寛隆, 富井康宏, 苅山有香, 山田由紀子, 古賀政利, 長束一行, 峰松一夫: Functional Independence Measureを用いた急性期脳卒中患者の退院先予測と職種間評価差の検討. *循環器病研究の進歩*, XXXI: 55-60, 2010.
- 6) 牧原典子, 岡田靖, 古賀政利, 塩川芳昭, 中川原譲二, 古井英介, 木村和美, 山上宏, 長谷川泰弘, 苅尾七臣, 奥田聡, 永沼雅基, 豊田一則: rt-PA静注療法施行症例におけるスタチンの頭蓋内出血および転帰におよぼす影響 -Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry-. *臨床神経学*, 50: 225-231, 2010.

【総説】

- 1) 天野達雄, 峰松一夫: 脳梗塞の新しい治療法: t-PA静注療法. *Emergency Care*, 23: 790-795, 2010.
- 2) 有廣昇司, 峰松一夫: 特集/循環器内科医のための脳卒中治療ガイドライン2009: 脳梗塞の急性期の治療. *循環器内科*, 68: 324-332, 2010.
- 3) 石上晃子, 横田千晶, 峰松一夫: 脳梗塞診療に必要な臨床検査. *臨床検査*, 12: 1501-1507, 2010.
- 4) 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, 2010.

- 5) 尾谷寛隆: 大阪府理学療法士会の進むべき道～for Next Generation～. 大阪府理学療法士会誌 38: 2-6, 2010.
- 6) 古賀政利: 脳出血急性期の血圧管理. 血圧, 17: 931-934, 2010.
- 7) 古賀政利: 超急性期脳梗塞の経頭蓋超音波検査. Jpn J Med Ultrasonics, 37: 265-271, 2010.
- 8) 古賀政利, 豊田一則, 塩川芳昭: 厚生労働科学研究費補助金による「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」(SAMURAI研究) 班: 急性期脳出血患者の降圧療法に関する全国アンケート調査—SAMURAI研究より—. The Mt. Fuji Workshop on CVD, 28: 41-44, 2010.
- 9) 古賀政利, 豊田一則, 峰松一夫: 急性期脳出血の降圧療法: 全国アンケート—SAMURAI. 血圧, 17: 6-7, 2010.
- 10) 端和夫, 児玉南海雄, 福内靖男, 田中隆一, 齋藤勇, 吉峰俊樹, 小林祥泰, 永廣信治, 佐渡島省三, 峰松一夫, 山口武典, 篠原幸人: 我が国における脳梗塞rt-PA(アルテプラゼ)静注療法の普及～日本脳卒中学会脳卒中医療向上・社会保険委員会適正使用部会の取り組みと成果～. 脳卒中, 32: 1-11, 2010.
- 11) 豊田一則: ハイリスク仮面高血圧の特徴と血圧管理の要点: 脳血管障害. 血圧, 17: 136-139, 2010.
- 12) 豊田一則: 脳内出血急性期の至適血圧. The Mt. Fuji Workshop on CVD, 28: 28-30, 2010.
- 13) 豊田一則: 脳梗塞治療における抗血小板療法の有用性と上部消化管障害への対策. Progress in Medicine, 30: 877-882, 2010.
- 14) 豊田一則: 脳出血急性期の降圧治療. 脳と循環, 15: 145-149, 2010.
- 15) 豊田一則: わが国からのエビデンス発信とその実践: 脳卒中. Cardiac Practice, 21: 285-289, 2010.
- 16) 豊田一則: 脳卒中の初期対応—tPAの使用を含めた内科医のための脳卒中講座—. 大阪府内科医会会誌, 19: 133-138, 2010.
- 17) 豊田一則: 抗血栓療法中の出血合併症. 総合臨床, 59: 2131-2132, 2010.
- 18) 豊田一則: 関連情報: 抗血栓薬内服患者の血圧値と出血イベント—BAT研究より—. 血圧, 17: 950-953, 2010.
- 19) 豊田一則: 糖尿病患者における抗血栓療法の出血リスク. 月刊糖尿病, 11:72-76, 2010.
- 20) 豊田一則: 脳血管障害と心血管イベント. Renin Academy Japan Journal, 4: 12-13, 2010.
- 21) 豊田一則, 古賀政利, 塩川芳昭, 中川原譲二, 古井英介, 木村和美, 山上宏, 岡田靖, 長谷川泰弘, 荻尾七臣, 奥田聡, 永沼雅基, 西山和利, 峰松一夫: 国内多施設共同登録 研究Stroke acute management with urgent risk-factor assessment and improvement (SAMURAI) rt-PA registry: 全体成績とサブ研究の紹介. 脳卒中, 32: 756-761, 2010.
- 22) 柘津智久, 豊田一則: 血管疾患の診断と治療: 脳血管障害. Vascular Lab 増刊, 7:

202-207, 2010.

- 27) 萩原隆朗, 豊田一則, 峰松一夫: 脳卒中を予防するにはどんな薬を使用すればよいですか? 肥満と糖尿病, 9 : 916-917, 2010.
- 28) 萩原隆朗, 宮下史生, 豊田一則: 早わかり脳の解剖生理【疾患編】脳出血ブレインナーシング, 26: 260-262, 2010.
- 29) 藤並潤, 豊田一則: 脳梗塞 - 一過性脳虚血発作を含めて.ブレインナーシング, 26: 360-362, 2010.
- 30) 前田亘一郎, 豊田一則: 脳卒中関連遺伝子とゲノムワイド研究—現状と臨床への応用. 内科, 105: 341-343, 2010.
- 31) 峰松一夫: ナショナルセンターにおけるt-PA治療の現状. Mebio, 27: 25-31, 2010.
- 32) 峰松一夫: 世界の現状と本邦の展望. 脳卒中, 32: 694-696, 2010.
- 33) 峰松一夫: TIAに関するパラダイムシフト. 循環器病研究の進歩, XXXI: 4-11, 2010.
- 34) 横田千晶: 肥満に起因・関連する病態・疾患—成立機序, 病態生理, 管理・治療—脳血管障害. 日本臨床, 68増刊2: 393-397, 2010.
- 35) 横田千晶: 脳卒中治療ガイドライン2009 (改訂版) 脳梗塞・TIAの抗凝固, 抗血小板療法について. 日本血栓止血学会誌, 21: 371-377, 2010.
- 36) 横田千晶, 峰松一夫: 脳卒中治療ガイドライン2009. Vascular Lab, 7: 144-151, 2010.
- 37) 横田千晶, 峰松一夫: 脳卒中治療ガイドライン2009の解釈と活用法 脳梗塞・TIA. Clinical Neuroscience, 28: 619-621, 2010.

脳神経内科

(研究活動の概要)

脳神経内科では厚労省科研費、循環器病開発費による研究班の代表や分担研究者として、脳卒中の診療に関する臨床研究を数多く手がけています。また興味深い症例の症例報告も各種学会で行ってきています。

具体的に 2010 年には以下のようなタイトルの研究を行っています。

- 1) 動脈硬化の多角的評価による脳卒中個別化治療開発に関する研究 (多施設共同研究)
- 2) アスピリンレジスタンスの実態ならびにその遺伝子背景に関する研究 (多施設共同研究)
- 3) クロピドグレル抵抗性における遺伝子多型の臨床的意義に関する研究 (多施設共同研究)
- 4) ワルファリン至適用量に対する遺伝子多型と食事の影響の検討 (多施設共同研究)
- 5) 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

(2010年の主な研究成果)

1) 脳卒中病型から基盤となっている動脈硬化を粥状硬化と細動脈硬化に分類し、頸動脈エコー・脈派伝搬速度・脳血流反応性などの検査結果からどのパラメーターが粥状硬化と細動脈硬化の影響を反映するのかについて検討している。最初の後ろ向き研究により、粥状硬化は頸動脈の内中膜厚やプラークスコアが有用であり、細動脈硬化の指標としては内頸動脈血流速度から求められる **pulsatility index**、総計動脈径が有用であることが示唆された。引き続き前向き研究を開始し、症例登録を行っている。

2) 再発予防のためアスピリンを単独で服用中の脳梗塞症例および心筋梗塞症例 593 例を登録し、血小板凝集能、シクロオキシゲナーゼ 1 活性、アラキドン酸代謝産物、候補遺伝子および 50 万 snip の遺伝子多型を計測し、2 年間イベントの発生を追跡した。また服薬コンプライアンスに関しても、抜き打ちの採決で血中サリチル酸濃度の測定を行うことにより評価した。2010 年 3 月に追跡調査が完了し、データ回収とデータ固定を行い、全イベントに関して臨床評価委員会を 2 回開催し、外部委員によるイベント評価を行った。主要複合エンドポイントは 11.8% に認められた。これらのデータは匿名化されているため、臨床データとイベントおよび遺伝子情報の突合を行って、2011 年から解析を開始している。

3) クロピドグレルの代謝に遺伝子多型が影響し、その作用に個人差があることが報告されている。日本人は欧米人に比べてクロピドグレルの代謝に関与する遺伝子多型の頻度が高いことが報告されているため、クロピドグレル抵抗性の頻度も高いと推測されるが、実態はまだ不明である。また我が国では脳梗塞の頻度が非常に高いが、脳梗塞の再発とクロピドグレル抵抗性の関連についてのデータは全くないため、2009 年 11 月から目標症例数を 550 例に設定し登録を開始している。

4) ワルファリンの投与量には遺伝子多型が大きく関与しているが、小さな変動が多く
の症例で見られ、定期的なモニターが必要である。遺伝子多型以外のワルファリン投与
量に与える要素を特にビタミン K 摂取量の季節変動に焦点を当てて検討した。多施設で
328 例が登録され、1 年間の追跡調査を行った。現時点でまだ解析中であるが、先行研
究で腎機能が大きく関与していることが分かり学会報告をし、論文作成中である。

5) 重症心原性脳塞栓症を対象に、自己骨髄単核を発症後 7-10 日目に静脈内投与する
というプロトコールで臨床研究を継続している。急性期脳梗塞に対する骨髄単核球静脈
投与は世界でも初の試みである。2010 年には低容量群 6 例の登録、骨髄単核球の投与が
完了し、独立症例検討委員会にて安全性に対する評価が行われ、安全性に問題がないこ
とが確認された。残り高容量群 6 名の登録を継続中である。

研究業績 (欧文)

【Article】

- 1) Fadini, GP; Maruyama, S; Ozaki, T; Taguchi, A; Meigs, J; Dimmeler, S; Zeiher, AM; de
Kreutzenberg, S; Avogaro, A; Nickenig, G; Schmidt-Lucke, C; Werner, N: Circulating Progenitor
Cell Count for Cardiovascular Risk Stratification: A Pooled Analysis. *Plos one*, 5, e11488, 2010.
- 2) Hirota, N; Konaka, K; Ono, T; Tamine, K; Kondo, J; Hori, K; Yoshimuta, Y; Maeda, Y; Sakoda, S;
Naritomi, H: Reduced Tongue Pressure Against the Hard Palate on the Paralyzed Side During
Swallowing Predicts Dysphagia in Patients With Acute Stroke. *Stroke*, 41: 2982-2984, 2010.
- 3) Kasahara, Y; Taguchi, A; Uno, H; Nakano, A; Nakagomi, T; Hirose, H; Stern, DM; Matsuyama, T:
Telmisartan suppresses cerebral injury in a murine model of transient focal ischemia. *Brain
Research*, 1340: 70-80, 2010.
- 4) Katayama M, Naritomi H, Oomura M, Nukata M, Yamamoto S, Araki K, Kato H, Kinoshita M, Ito
T, Shimode A, Takenobu Y, Watanabe M, Fukunaga R, Taguchi A, Hazama A, Inglin M, Krieger D
W.: Case Reports of Unexpected Suicides in Patients within Six Months after Stroke. *Kobe. J. Sci*,
56: E184-E194, 2010.
- 5) Konaka, K; Kondo, J; Hirota, N; Tamine, K; Hori, K; Ono, T; Maeda, Y; Sakoda, S; Naritomi, H:
Relationship between Tongue Pressure and Dysphagia in Stroke Patients. *European Neurology*, 64:
101-107, 2010.
- 6) Kuwashiro, T; Toyoda, K; Yoshimura, S; Koga, M; Naganuma, M; Otsubo, R; Konaka, K; Uehara,
T; Naritomi, H; Minematsu, K: Atheromatous Plaques at the Origin of the Left Subclavian Artery in
Patients with Ischemic Stroke. *Cerebrovascular Diseases*, 29: 290-296, 2010.
- 7) Kuwashiro, T; Yasaka, M; Itabashi, R; Nakagaki, H; Miyashita, F; Naritomi, H; Minematsu, K:
Enlargement of Acute Intracerebral Hematomas in Patients on Long-Term Warfarin Treatment.
Cerebrovascular Diseases, 29: 446-453, 2010.
- 8) Matsumoto, N; Taguchi, A; Kitayama, H; Watanabe, Y; Ohta, M; Yoshihara, T; Itokazu, Y; Dezawa,
M; Suzuki, Y; Sugimoto, H; Noda, M; Idel, C. Transplantation of cultured choroid plexus epithelial
cells via cerebrospinal fluid shows prominent neuroprotective effects against acute ischemic brain
injury in the rat. *Neuroscience Letters*, 469: 283-288, 2010.
- 9) Nakajima, M; Hirano, T; Naritomi, H; Minematsu, K: Symptom Progression or Fluctuation in
Transient Ischemic Attack Patients Predicts Subsequent Stroke. *Cerebrovascular Diseases*, 29:

- 221-227, 2010.
- 10) Nakajima, M; Takada, T; Terasaki, Y; Nagano, K; Naritomi, H; Minematsu, K: Clinical Significance of Oral Intake in Patients with Acute Stroke. *Dysphagia*, 25: 192-197, 2010.
 - 11) Nakano-Doi, A; Nakagomi, T; Fujikawa, M; Nakagomi, N; Kubo, S; Lu, S; Yoshikawa, H; Soma, T; Taguchi, A; Matsuyama, T: Bone Marrow Mononuclear Cells Promote Proliferation of Endogenous Neural Stem Cells Through Vascular Niches After Cerebral Infarction. *Stem Cells*, 28: 1292-1302, 2010.
 - 12) Nakayama, D; Matsuyama, T; Ishibashi-Ueda, H; Nakagomi, T; Kasahara, Y; Hirose, H; Kikuchi-Taura, A; Stern, DM; Mori, H; Taguchi, A: Injury-induced neural stem/progenitor cells in post-stroke human cerebral cortex. *European Journal of Neuroscience*, 31: 90-98, 2010.
 - 13) Saino, O; Taguchi, A; Nakagomi, T; Nakano-Doi, A; Kashiwamura, S; Doe, N; Nakagomi, N; Soma, T; Yoshikawa, H; Stern, DM; Okamura, H; Matsuyama, T: Immunodeficiency Reduces Neural Stem/Progenitor Cell Apoptosis and Enhances Neurogenesis in the Cerebral Cortex After Stroke. *Journal of Neuroscience Research*, 88, 2385-2397, 2010.
 - 14) Sato, S; Toyoda, K; Matsuoka, H; Okatsu, H; Kasuya, J; Takada, T; Shimode, A; Uehara, T; Naritomi, H; Minematsu, K: Isolated Anterior Cerebral Artery Territory Infarction: Dissection as an Etiological Mechanism. *Cerebrovascular Diseases*, 29: 170-177, 2010.
 - 15) Seki, Y; Kandori, A; Ogata, K; Miyashita, T; Kumagai, Y; Ohnuma, M; Konaka, K; Naritomi, H: Note: Unshielded bilateral magnetoencephalography system using two-dimensional gradiometers. *Review of Scientific Instruments*, 81, 096103, 2010.
 - 16) Taguchi A, Kasahara Y, Nakagomi T, Stern DM, Fukunaga M, Ishikawa M, Matsuyama T: A Reproducible and Simple Model of Permanent Cerebral Ischemia in CB-17 and SCID Mice. *J Exp Stroke Transl Med*, 3: 28-33, 2010.
 - 17) Tsuda, H; Yamahara, K; Ishikane, S; Otani, K; Nakamura, A; Sawai, K; Ichimaru, N; Sada, M; Taguchi, A; Hosoda, H; Tsuji, M; Kawachi, H; Horio, M; Isaka, Y; Kangawa, K; Takahara, S; Ikeda, T: Allogenic fetal membrane-derived mesenchymal stem cells contribute to renal repair in experimental glomerulonephritis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 299: F1004-F1013, 2010.
 - 18) Yamasaki, Y; Katakami, N; Furukado, S; Kitagawa, K; Nagatsuka, K; Kashiwagi, A; Daida, H; Kawamori, R; Kaku, K: Long-Term Effects of Pioglitazone on Carotid Atherosclerosis in Japanese Patients with Type 2 Diabetes without a Recent History of Macrovascular Morbidity. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 17: 1132-1140, 2010.

【Review】

- 1) Thompson, BB; Bejot, Y; Caso, V; Castillo, J; Christensen, H; Flaherty, ML; Foerch, C; Ghandehari, K; Giroud, M; Greenberg, SM; Hallevi, H; Hemphill, JC; Heuschmann, P; Juvela, S; Kimura, K; Myint, PK; Nagakane, Y; Naritomi, H; Passero, S; Rodriguez-Yanez, MR; Roquer, J; Rosand, J; Rost, NS; Saloheimo, P; Salomaa, V; Sivenius, J; Sorimachi, T; Togha, M; Toyoda, K; Turaj, W; Vemmos, KN; Wolfe, CDA; Woo, D; Smith, EE: Prior antiplatelet therapy and outcome following intracerebral hemorrhage A systematic review. *Neurology*, 75: 1333-1342, 2010.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 神吉秀明, 長束一行: MES と HITS. 動脈硬化予防, 9: 115-116, 2010.
- 2) 田口明彦, 笠原由紀子, 長束一行: 脳血管障害患者に対する細胞治療とその未来. ICU と CCU, 34: 355-359, 2010.
- 3) 田口明彦: Brain Attack に対する先進医療の展望－脳血管障害患者に対する再生医療－. プラクティス, 27: 501-506, 2010.
- 4) 田口明彦, 長束一行, 成富博章: 急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球を用いた細胞治療. 再生医療, 9: 433-436, 2010.
- 5) 富井康宏, 上原敏志, 上ノ町かおり, 谷岡真衣, 大畠明子, 長束一行, 峰松一夫: 都市部二次医療圏における脳卒中患者の嚥下評価と栄養管理の実態. －急性期病院と回復期リハビリテーション病棟の比較－. 日摂食嚥下リハ会誌, 14 : 258-264, 2010.
- 6) 長束一行: 高血圧患者の頸動脈エコー検査. Vascular Lab, 7: 32-35, 2010.
- 7) 長束一行: 頸部血管超音波検査ガイドライン. Vascular Lab, 7: 132-137, 2010.
- 8) 長束一行: 頸動脈エコーによる内膜中膜複合体肥厚度の測定. 日本医事新報, 4490: 65-68, 2010.
- 9) 長束一行: 頸動脈エコーの実際と臨床意義. 大阪府内科医学会誌, 19: 126-132, 2010.
- 10) 長束一行: 抗血栓薬の不応症（レジスタンス）. 脳と循環, 15: 150-152, 2010.
- 11) 成富博章, 森脇博: STOP BAD (Study for Treatment, Overt Signs and Pathophysiology of Branch Atheromatous Disease) について. ブレインレスキュー, 22: 6-8, 2010.
- 12) 宮下光太郎, 成富博章: そのほかの脳血管障害. 臨床検査, 54: 1537-1545, 2010.
- 13) 宮田敏行, 嘉田晃子, 宮田茂樹, 岡田浩美, 長束一行: ProGEAR 研究. 血栓と循環, 18: 15-18, 2010.
- 14) 渡邊彰弘, 長束一行: 頸動脈病変のイメージング. 神経治療学, 27: 643-650, 2010.

【著書】

- 1) 坂野麻里子, 宮田敏行, 長束一行: 4.6.3 循環器疾患 ビタミン総合辞典. 日本ビタミン学会編集, 朝倉書店: 139-141, 2010.
- 2) 長束一行: 頸動脈病変の評価－プラークの分類・プラークスコア. 頸動脈エコー法の臨床 撮り方と読み方, 山崎義光編集, 新興医学出版社: 42-44, 2010.
- 3) 長束一行: 2.社会的調整. 脳卒中レジデントマニュアル, 峰松一夫監修, 横田千晶編集, 中外医学社: 267-275, 2010.

脳神経外科

（研究活動の概要）

脳神経外科では、飯原部長が研究代表者となっている厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患 糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）「包括的脳卒中センターの整備に向けた脳卒中の救急医療に関する研究」と循環器病研究開発費「糖尿病を合併した循環器疾患の血行再建術に関する研究」を中心に脳卒中医療・脳神経外科学に関する臨床研究を行っています。

「包括的脳卒中センターの整備に向けた脳卒中の救急医療に関する研究」では、わが国の脳卒中診療施設1341施設を対象に、「包括的脳卒中センター」の要件とされる、脳卒中治療に関係する専門医の人的資源、医療資源の整備、高度な外科治療の実施件数と専門医招聘の有無などを調査し、750施設を越える施設からアンケートの回収を行い、現在結果を解析中です。さらに脳卒中救急を担う日本脳神経外科学会専門医、日本神経学会専門医を対象として、「脳卒中診療医の勤務状況と疲労度調査」のアンケートを行い、脳卒中診療医の勤務実態の現状と問題点を明らかにし、それが地域の脳卒中救急とどのように関連するかを検討しています。今年度は、全国の主だった脳卒中診療病院から、救急搬送された脳卒中患者のDPCデータもしくはレセプトデータを提供していただき、救急搬送のデータと突合することにより、我が国の脳卒中救急医療の現状を見直し、あるべき包括的脳卒中センターの要件について明らかにしていく予定です。

「糖尿病を合併した循環器疾患の血行再建術に関する研究」では、当センターで頸動脈狭窄症に対して、頸動脈内膜剥離術を施行された患者について、糖尿病合併群と糖尿病非合併群に分けて、病変の性状や手術成績を比較し、糖尿病が頸動脈内膜剥離術後の予後に及ぼす影響を検討しました。今年度は、全身血管病としての糖尿病という側面に注目し、当センターでこれから脳血管血行再建術・心臓血管血行再建術を受ける患者及び急性期脳卒中中で入院した患者を前向きに登録し、全身動脈硬化の指標として全身CTによるカルシウムスコアを測定し、周術期・急性期予後とともにその後の心血管イベントの発生などの長期予後を検討する前向き研究をスタートさせました。この研究により、糖尿病を合併した循環器病患者の周術期・急性期管理や全身カルシウムスコアが短期・長期予後にどのような影響を及ぼすかを明らかにし、糖尿病合併患者の治療や予後予測のための新たなガイドラインの策定を目標に研究を行っていきます。

それ以外の研究としては、「Verify Now を用いたコイル塞栓術及び頸動脈ステント留置術術後の血小板凝集能の研究」「もやもや病に対するSTA-MCA吻合術後の過灌流現象についての研究」「頸部内頸動脈狭窄症治療後の再狭窄を防ぐ、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」などを行っています。

臨床面では、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。

今後はバイパス術後の血流動態の変化を予測し、より効果的な治療を行うための臨床研究へと発展させていく予定です。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。具体的には、「MRI を利用した無症候性内頸動脈狭窄症に対する新しい治療適応決定のために研究」「MRI による頸動脈プラークの性状評価に基づく頸動脈剥離術後再発の研究」といったテーマを中心に研究を行っています。

今後とも、センターに紹介される治療困難な症例を一定の方針のもとで治療結果を分析して、そこから得られた結果を基に新しい治療基準を確立していくのが当科に課せられた使命であると考えています。

(2010年の主な研究成果)

- 脳卒中救急に携わる医療機関への施設調査により、包括的脳卒中センターに必要なとされる要件が、我が国においてどの程度満たされているのかを明らかにしました。
- 脳卒中救急に携わる全国の脳神経外科医、脳内科医への勤務状況と疲労度調査を行って、脳卒中救急の担い手である医師の肉体的精神的疲労度の現状について明らかにしました。
- 当センターで過去5年間に頸動脈内膜剥離術をうけた患者についての後ろ向き研究により、糖尿病の合併が手術成績や長期予後に影響を及ぼさないことを明らかにしました。
- 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、ほぼ例年と同様の治療件数でありました。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。

研究業績 (欧文)

【Article】

- 1) Akiyama, Y; Houkin, K; Nozaki, K; Hashimoto, N: Practical Decision-Making in the Treatment of Unruptured Cerebral Aneurysm in Japan: The U-CARE Study. *Cerebrovascular Diseases*, 30: 491-499, 2010.
- 2) Anei, R; Sakai, H; Iihara, K; Nagata, I: Effectiveness of Brain Hypothermia Treatment in Patients with Severe Subarachnoid Hemorrhage - Comparisons at a Single Facility. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 50: 879-883, 2010.
- 3) Aoki T , Nishimura M , Ishibashi R, Kataoka H, Takagi Y, Hashimoto N: Toll-like receptor 4 expression during cerebral aneurysm formation. *Journal of Neurosurgery*, 113: 851-858, 2010.
- 4) Aziz, MM; Takagi, Y; Hashimoto, N; Miyamoto, S: Activation of Nuclear Factor kappa

- B in Cerebral Arteriovenous Malformations. *Neurosurgery*, 67: 1669-1680, 2010.
- 5) Hashikata, H; Liu, WY; Inoue, K; Mineharu, Y; Yamada, S; Nanayakkara, S; Matsuura, N; Hitomi, T; Takagi, Y; Hashimoto, N; Miyamoto, S; Koizumi, A: Confirmation of an Association of Single-Nucleotide Polymorphism rs1333040 on 9p21 With Familial and Sporadic Intracranial Aneurysms in Japanese Patients. *Stroke*, 41:1138-1144, 2010.
 - 6) Hishikawa, T; Iihara, K; Yamada, N; Ishibashi-Ueda, H; Miyamoto, S: Assessment of necrotic core with intraplaque hemorrhage in atherosclerotic carotid artery plaque by MR imaging with 3D gradient-echo sequence in patients with high-grade stenosis. *Journal of Neurosurgery*, 113: 890-896, 2010.
 - 7) Iihara, K; Okawa, M; Hishikawa, T; Yamada, N; Fukushima, K; Iida, H; Miyamoto, S: Slowly progressive neuronal death associated with postischemic hyperperfusion in cortical laminar necrosis after high-flow bypass for a carotid intracavernous aneurysm. *Journal of Neurosurgery*, 112: 1254-1259, 2010.
 - 8) Ishibashi, R; Aoki, T; Nishimura, M; Hashimoto, N; Miyamoto, S: Contribution of Mast Cells to Cerebral Aneurysm Formation. *Current Neurovascular Research*, 7: 113-124, 2010.
 - 9) Kawarazaki, S; Taniguchi, K; Shirahata, M; Kukita, Y; Kanemoto, M; Mikuni, N; Hashimoto, N; Miyamoto, S; Takahashi, JA; Kato, K: Conversion of a molecular classifier obtained by gene expression profiling into a classifier based on real-time PCR: a prognosis predictor for gliomas. *BMC Medical Genomics*, 3:52, 2010.
 - 10) Masuoka, J; Murao, K; Nagata, I; Iihara, K: Multiple cerebral aneurysms in a patient with CREST syndrome. *Journal of Clinical Neuroscience*, 17: 1049-1051, 2010.
 - 11) Mikuni, N; Yokoyama, Y; Matsumoto, A; Kikuchi, T; Yamada, S; Hashimoto, N; Miyamoto, S: Intravenous Methylprednisolone Reduces the Risk of Propofol-Induced Adverse Effects During Wada Testing. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 50:622-626, 2010.
 - 12) Sadato, A; Maeda, S; Hayakawa, M; Kato, Y; Sano, H; Hirose, Y; Miyamoto, S; Hashimoto, N: Endovascular Treatment of Vertebral Artery Dissection Using Stents and Coils: Its Pitfall and Technical Considerations. *Minimally Invasive Neurosurgery*, 53: 243-249, 2010.
 - 13) Takagi Y, Kikuta K, Nozaki K, Hashimoto N: Early regrowth of juvenile cerebral arteriovenous malformations. *World Neurosurgery*, 73: 100-107, 2010.
 - 14) Tanji M, Ishizaki T, Ebrahimi S, Tsuboguchi Y, Sukezane T, Akagi T, Frame MC, Hashimoto N, Miyamoto S, Narumiya S: mDia1 Targets v-Src to the Cell Periphery and Facilitates Cell Transformation, Tumorigenesis, and Invasion. *Molecular and Cellular Biology*, 30: 4604-4615, 2010.
 - 15) Uemura M, Refaat MM, Shinoyama M, Hayashi H, Hashimoto N, Takahashi J: Matrigel Supports Survival and Neuronal Differentiation of Grafted Embryonic Stem Cell-Derived Neural Precursor Cells. *Journal of Neuroscience Research*, 88: 542-551, 2010.
 - 16) Zhang, ZW; Yanamoto, H; Nagata, I; Miyamoto, S; Nakajo, Y; Xue, JH; Iihara, K;

Kikuchi, H: Platelet-Derived Growth Factor-Induced Severe and Chronic Vasoconstriction of Cerebral Arteries: Proposed Growth Factor Explanation of Cerebral Vasospasm. *Neurosurgery*, 66: 728-735, 2010.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 大野 貴之，西川 祐介，青山 公紀，山田 和雄，飯原 弘二: POSTOPERATIVE CHRONIC SUBDURAL HEMATOMA FOLLOWING CLIPPING SURGERY. *Nagoya medical journal*, 51(1): 13-19, 2010.

【総説】

- 1) 菱川 朋人，飯原 弘二，山田 直明，植田 初江，長束 一行，宮本 享，伊達 勲: 頸動脈プラークイメージングの現状と展望. *脳神経外科ジャーナル*, 19(11): 836-843, 2010.
- 2) 飯原 弘二，菱川 朋人，佐藤 公俊，山田 直明，植田 初江: プラーク診断最前線 今後の治療を変えるか. *脳神経外科ジャーナル* 19(8), 594-601, 2010.
- 3) 羽尾 裕之，飯原 弘二，植田 初江: 頸動脈内膜剥離術に対する危険因子と頸動脈狭窄病変の病理組織学的 特徴. *臨床放射線*, 55(10): 1210-1216, 2010.
- 4) 山尾 幸広，飯原 弘二: 脳動静脈奇形 -- (実践! 画像の見かた). *ブレインナーシング*, 26 (夏季増刊): 103-105, 2010.

小児循環器科

（研究活動の概要）

小児循環器部では、先天性心疾患の胎児診断から、新生児重症心疾患の集中治療、心房中隔欠損孔閉鎖をはじめとするカテーテル治療、心臓移植を必要とする小児心不全患者の管理、成人に達した先天性心疾患患者の管理、重度な冠動脈病変を有する川崎病患者の管理、肺動脈性肺高血圧症患者の治療、など胎児から成人に至るまでの循環器診療を行っています。同時に厚生労働科学研究に代表される臨床研究を主任研究および分担研究で幅広く行っております。

具体的には以下の研究テーマを行っています。

- 1) 成人に達した先天性心疾患患者の診療体制の確立に向けた総合的研究（厚生労働科学研究、循環器・糖尿病等生活習慣対策事業）
- 2) 乳児特発性僧帽弁腱索断裂の診断および治療法の確立に向けた総合的研究（厚生労働科研、難治性疾患克服研究事業）
- 3) 先天性心疾患を対象とした新しいカテーテル治療法の開発に関する研究（カバードステント、小児用生体吸収性ステントおよびコイルの開発）
- 4) 先天性心疾患の心エコー遠隔画像診断システムの確立に関する研究
- 5) 心血管シミュレーターを用いた診断および医学教育システムの開発に関する研究
- 6) 重症成人先天性心疾患の病態解明および実態調査と治療指針の確立を目指した研究
- 7) 先天性心疾患患者の末梢血リンパ球を用いた遺伝子異常に関する研究
- 8) 川崎病冠動脈障害の遠隔期合併症の診断と治療に関する研究
- 9) 小児重症心不全に対する遺伝子再生医療の実現に向けた基礎的臨床的研究

（2010年の主な業績）

- 1) 成人に達した先天性心疾患患者の診療体制の確立に向けた総合的研究：成人先天性心疾患患者の全国調査、集約施設基準の確立に向けた全国調査、専門医制度の確立に向けた調査研究等を行った。2011年中に集約施設の決定、専門医制度を確立させる。

- 2) 乳児特発性僧帽弁腱索断裂の診断および治療法の確立に向けた総合的研究：乳児特発性僧帽弁腱索断裂の全国調査を行った。全国から集まった詳細な臨床データを集積統計し、新しい疾患概念として報告する。
- 3) 先天性心疾患の心エコー遠隔画像診断システムの確立に関する研究：光ファイバーを介したパソコンレベルによる新生児心エコー画像のリアルタイム転送システムを確立した。今後は救急搬送を前提とした無線携帯電話レベルでの画像転送システムの構築を試みる予定である。
- 4) MSCT 画像データを用いて光造形と真空注型を応用した精密心臓レプリカの作成：手術シミュレーションおよび教育ツールとして実用化するために患者個人の精密心臓レプリカの作成に成功し、よりリアルなレプリカを作成するために画像処理および造形技術を改良中である。
- 5) 先天性心疾患を対象とした新しいカテーテル治療法の開発に関する研究：大動脈および肺動脈狭窄を治療するための新しいカバードステントの開発に向けた動物実験を展開中である。
- 6) 重症成人先天性心疾患の病態解明および実態調査と治療指針の確立を目指した研究：成人先天性心疾患で最も問題となるフォンタン手術後患者が当センターには500症例以上存在するが、それらの患者に合併する糖代謝異常、腎機能異常、肝機能障害の実態を明らかにした。
- 7) 先天性心疾患患者の末梢血リンパ球を用いた遺伝子異常に関する研究：平成18年度の循環器病研究委託費より継続している先天性心疾患患者にみられる遺伝子異常を解析集積中である。
- 8) 小児重症心不全への再生医療実現に向けた基礎研究を計画中である。

研究業績（欧文）

- 1) Adachi S, Sakaguchi H, Kuwahara T, Uchida Y, Fukao T, Kondo N.: "High regression rate of coronary aneurysms developed in patients with immune globulin-resistant Kawasaki disease treated with steroid pulse therapy. The Tohoku journal of experimental medicine, 220: 285-290, 2010.
- 2) Miyazaki, A; Sakaguchi, H; Uchiyama, T; Kurita, T; Ohuchi, H; Yamada, O: Accessory Pathway Reciprocating Tachycardia Involving Twin AV Nodes in a Patient with Atrioventricular Discordance and Mitral Atresia. Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE, 33: 637-640, 2010.
- 3) Sakaguchi, H; Miyazaki, A; Hirata, T; Satomi, K: Congenitally Closed Tricus

pid Annulus Functions as Arrhythmogenic Substrate of Atrial Arrhythmia in Patient with Tricuspid Atresia. *Pacing And Clinical Electrophysiology: PACE*, 33: e1-e3, 2010.

- 4) Shiraishi, I; Yamagishi, M; Hamaoka, K; Fukuzawa, M; Yagihara, T: Simulative operation on congenital heart disease using rubber-like urethane stereolithographic biomodels based on 3D datasets of multislice computed tomography. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 37: 302-306, 2010.
- 5) Tsuda, E; Matsuo, M; Sakaguchi, H; Hayashi, T; Hosoda, K; Miyazaki, A: Combined amiodarone and low-dose carvedilol treatment for severe heart failure in childhood. *Pediatrics International*, 52: e39-e42, 2010.
- 6) Wakisaka, Y; Tsuda, E; Asakura, T: A young adult who had undergone coronary artery bypass grafting and abdominal aortic replacement with prosthetic vessel later after incomplete Kawasaki disease. *Journal of Cardiology*, 55: 120-124, 2010.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 白石 公. 成人期を迎えた先天性心疾患患者の諸問題. *京都府立医科大学雑誌*. 119: 247-259, 2010.
- 2) 白石 公: 内科医がみる成人先天性心疾患のポイント. *呼吸と循環*. 58: 623-632, 2010.
- 3) 山田 修: Eisenmenger 症候群. *治療学*, 44: 861-865, 2010.
- 4) 山田 修: 中西宣文,土井 拓,福島裕之: 先天性疾患に対するエポプロステノール長期使用の経験, *Progress in Medicine*, 30; 573-578,2010.
- 5) 大内秀雄: 先天性心疾患の妊娠と出産. *小児科臨床* 73 (増刊) :326-328, 2010.
- 6) 黒寄健一.: 先天性完全房室ブロック. 先天異常の長期フォローアップ. 周

産期医学 40: 1227-1231, 2010.

- 7) 黒崎健一: Jatene 手術術後管理. 心エコー, 11: 768-775, 2010.
- 8) 矢崎 諭: 動脈管開存のカテーテル治療. 小児科, 51: 383-392, 2010.
- 9) 矢崎 諭: 動脈管開存症. Heart View, 14: 1388-1396, 2010.
- 10) 北野正尚: 心房中隔欠損と AMPLATER Septal Occluder. 心エコー 11: 826-833, 2010.

【総説】

- 1) 白石 公毛: 先天性心疾患における発生異常、病態生理、診断及び治療.
カラー版 循環器病学 基礎と臨床, 川名正敏、北風政史、小室一成、室原豊明、山崎 力、山下武志 (編集), 西村書店: 892-934, 2010.
- 2) 山田修, 杉山央: 小児の肺動静脈奇形. 遺伝性出血性末梢血管拡張症(HHT)の診療マニュアル. 編集: 塩谷隆信 112-117, 中外医学社, 2011.

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) 房室錯位症に対するダブルスイッチ手術の適応および遠隔成績について
- 2) 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
- 3) 肺動脈閉鎖症・巨大体肺側副血行路に対する一期的肺動脈統合術の研究。
- 4) 小児急性循環不全に対する低侵襲補助循環装置臨床応用と有用性について
- 5) 総動脈幹症に対する段階的根治術の妥当性に関する検討
- 6) 右室流出路再建術式と遠隔期再手術に関する研究

（2010年の主な研究成果）

- 肺動脈閉鎖症・巨大体肺側副血行路に対する段階的または一期的肺動脈統合術の選択についての指針。
- 乳幼児急性循環不全に対する補助循環装置を用いた心肺蘇生及び離脱に関する研究。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Adachi, I; Ichikawa, H; Ueno, T; Hori, Y; Kuratani, T; Matsumiya, G; Sawa, Y: Histologic Findings in a Dilated Atrium Serving as a Fontan Pathway for 23 Years. *Annals of Thoracic Surgery*, 89: 2022-2024, 2010.
- 2) Hoashi, T; Bove, EL; Devaney, EJ; Hirsch, JC; Ohye, RG: Mitral Valve Repair for Congenital Mitral Valve Stenosis in the Pediatric Population. *Annals of Thoracic Surgery*, 90: 36- 41, 2010.

- 3) Hoashi, T; Bove, EL; Ohye, RG: Successful Staged Fontan Completion for Truncus Arteriosus With Hypoplastic Left Ventricle . *Annals of Thoracic Surgery*, 89: 635-637, 2010
- 4) Hoashi, T; Hirsch, JC; Bove, EL; Ohye, RG: Late Reoperation After Reimplantation of an Anomalous Single Coronary Artery From the Pulmonary Artery. *Annals of Thoracic Surgery* , 89: 285-287, 2010.
- 5) Inoue, M; Minami, M; Fukushima, N; Ichikawa, H; Sawa, Y; Okumura, M; Date, H: Bilateral lung transplantation with closure of ventricular septal defect in a patient with Eisenmenger syndrome. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 58: 25-28, 2010.
- 6) Koh, M; Uemura, H; Kada, A; Kagisaki, K; Hagino, I; Yagihara, T: Chronologic changes in P-wave characteristics after the Fontan procedure: The effect of surgical modification. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 140: 137-143, 2010.
- 7) Kondoh, H; Ichikawa, H; Shintani, H: Herniated Aortic Valve Contributes to Obstruction in Double-Chambered Right Ventricle. *Texas Heart Institute Journal*, 37: 608-609, 2010.
- 8) Mori, Y; Nakazawa, M; Yagihara, T: Complications of pediatric cardiac catheterization and system of catheterization laboratories minimizing complications-A Japanese multicenter survey. *Journal of Cardiology*, 56: 183-188, 2010.

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、平成 22 年に周産期・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。

(2010 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 年から 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の解析を行った。
- 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、論文投稿し採択された。

5 母体心疾患合併妊娠の研究成果

拡張型心筋症、マルファン症候群合併妊娠の危険因子を解析し論文投稿しそれぞれ採択された。

研究業績（欧文）

- 1) Kamiya, C; Ohara, T; Nakatani, S; Oe, Y; Niwaya, K; Ogawa, A; Kanzaki, H; Hashimura, K; Kitakaze, M: Traumatic Tricuspid Regurgitation Caused by Myocardial Laceration: A Three-Dimensional Echocardiographic Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 23(8):903.e1-3, 2010.
- 2) Okai, T; Ikeda, T; Kawarabayashi, T; Kozuma, S; Sugawara, J; Chisaka, H; Yoneda, S; Matsuoka, R; Nakano, H; Okamura, K; Saito, S: Intrapartum management guidelines based on fetal heart rate pattern classification. *Journal of Obstetrics and Gynecology Research*, 36: 925-928, 2010.
- 3) Osato, K; Sato, Y; Ochiishi, T; Osato, A; Zhu, C; Sato, M; Swanpalmer, J; Modjtahedi, N; Kroemer, G; Kuhn, HG; Blomgren, K: Apoptosis-inducing factor deficiency decreases the proliferation rate and protects the subventricular zone against ionizing radiation. *Cell Death & Disease*, 1: e84-e84, 2010.
- 4) Tsuji, M; Aoo, N; Harada, K; Sakamoto, Y; Akitake, Y; Irie, K; Mishima, K; Ikeda, T; Fujiwara, M: Sex differences in the benefits of rehabilitative training during adolescence following neonatal hypoxia-ischemia in rats. *Experimental Neurology*, 226: 285-292, 2010.
- 5) Ueda, K; Ikeda, T; Katsuragi, S; Parer, JT: Spontaneous in utero recovery of a fetus in a brain death-like state. *Journal of Obstetrics —and Gynaecology Research*, 36: 393-396, 2010.
- 6) Tsuda, H; Yamahara, K; Ishikane, S; Otani, K; Nakamura, A; Sawai, K; Ichimaru, N; Sada, M; Taguchi, A; Hosoda, H; Tsuji, M; Kawachi, H; Horio, M; Isaka, Y; Kangawa, K; Takahara, S; Ikeda, T: Allogenic fetal membrane-derived mesenchymal stem cells contribute to renal repair in experimental glomerulonephritis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 299: F1004-F1013, 2010.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 桂木真司、池田智明：とことんわかる胎児心拍数モニタリング問題集（応用編）問7～問9 この波形はなんですか？．*ペリネイタルケア* 29:1051-1066, 2010.
- 2) 桂木真司：分娩時胎児心拍数陣痛図パターンと周産期脳障害に関する臨床的および基礎的研究．*日本産科婦人科学会雑誌*, 62(12): 2467-2474, 2010.

- 3) 桂木真司、池田智明、石兼真、原田和彦：循環器系疾患における卵膜由来間葉系幹細胞の応用．日本周産期・新生児医学会雑誌，46(4)：1001-1007，2010.
- 4) 神谷千津子、池田智明：先天性心疾患の妊娠出産の注意点．医学のあゆみ，232(7)：779-782，2010.
- 5) 神谷千津子、池田智明：成人先天性心疾患と妊娠・出産管理．心エコー，11(8)：818-824，2010.
- 6) 池田智明：周産期脳障害を防ぐ．学術の動向，15(4)：8-14，2010.
- 7) 吉松淳：池田智明：治療の進歩 母体死亡の更なる減少を目指して (3) 脳出血への対応．母子保健情報，61：69-73，2010.
- 8) 根木玲子：これを読めばすべてわかる 最新の産婦人科超音波診断胎児の血流計測と循環機能評価 不整脈の診断．臨床婦人科産科，64(4)：691-695，2010.
- 9) 佐々木禎仁、池田智明：妊婦、授乳中の女性における循環器薬の使用法と注意点．診断と治療，98：1015-1022，2010.
- 10) 佐々木禎仁、池田智明：産科救急からみた妊産婦死亡と産科出血．産婦人科治療，100(増刊)：470-476，2010.
- 11) 菅幸恵、神谷千津子、池田智明：心疾患合併妊婦の周産期管理．産婦人科治療，100(2)：125-135，2010.
- 12) 神谷千津子、池田智明：周産期における重要な循環器疾患－周産期心筋症(産褥心筋症)－．週刊日本医事新報，4497：50-54，2010.
- 13) 神谷千津子、瀧原圭子：周産期心筋症(産褥期心筋症)．総合臨床59(8)：1809-1814，2010.
- 14) 神谷千津子、池田智明、野々木宏：母体救命搬送～急性心不全～．臨床婦人科産科，64(1)：38-42，2010.

【著書】

- 1) 宮田敏行、根木玲子、池田智明：日本人の血栓性素因．静脈血栓塞栓症ガイドブック 改訂2版，小林隆夫編著，中外医学社：13-17，2010.

高血圧・腎臓科

(研究活動の概要)

高血圧・腎臓科は、高血圧および腎疾患に関する多くの臨床研究を行っており、基礎的研究や他部門、他施設との共同研究も進めている。2010年は約50編の論文（英語論文12編）を公表し、約30の学会発表を行った。また、主任あるいは分担研究者として、かなりの研究費を取得した。以下に主な研究活動を示す。

1) 高血圧と遺伝子、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、厚生労働科学研究費による「ゲノム解析による原発性アルドステロン症の原因診断学の再構築」、循環器病研究開発費による「遺伝学的手法を用いた循環器疾患の病態解明に関する研究」を分担し、研究を開始した。

2) 高血圧の薬物治療に関する研究

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。また、治療中の高血圧患者における外来、家庭血圧値とガイドラインの降圧目標達成度について調べた。

3) 高血圧と生活習慣に関する研究

循環器病研究開発費による「コホート研究と非薬物介入研究による循環器疾患の新しい予防戦略に関する研究」を分担し、高血圧患者において夜間尿を用いた自己測定による食塩摂取量の評価と減塩指導の効果を検討した。

4) 高血圧と血管・臓器障害に関する研究

循環器病研究振興財団学術支援事業や循環器病研究開発費、日本動脈硬化予防研究基金などの助成を受け、高血圧患者における心血管系の病態や臓器障害と家庭血圧や中心血圧、脈波速度との関連を調べた。

5) 血管作動性物質やバイオマーカーに関する研究

循環器病研究開発費による「循環器疾患の診断、予後予測マーカーの多面的探索と応用に関する研究」を分担し、血管作動性物質や炎症に関連する種々のバイオマーカーの腎障害や高血圧、心肥大への役割について、基礎的、臨床的検討を行った。

6) 腎と高血圧に関する研究

微量アルブミン尿を伴う高血圧患者における心肥大と心血管疾患を調べ、慢性腎臓病とメタボリックシンドロームの心肥大や心血管疾患に及ぼす影響を調べた。また、地域住民における慢性腎臓病の有病率と腎機能に関連する因子を調べた。

7) 腎と循環器疾患に関する研究

腎障害を有する循環器疾患患者の予後を調査し、循環器疾患患者における腎機能や腎病理について調べた。また、透析患者における予後とその要因について、立位での血圧、心拍変動や、ナトリウム利尿ペプチドなどを含めて調べた。さらに、透析患者の心血管病変について、病理所見を含めて調べた。

(2010年の主な研究成果)

- 高血圧と遺伝子に関する研究では、insulin-like growth factor-1受容体の遺伝子多型が高血圧患者の左室肥大に、Klotho遺伝子の多型が頸動脈の動脈硬化に関係することを見いだした。また、RGS2欠損がアンジオテンシンによる動脈瘤形成やアンジオテンシン受容体拮抗薬の効果に関与することを、実験的に明らかにした。
- 高血圧の薬物治療に関する研究では、治療中の高血圧患者全体の目標血圧達成度は十分ではなく、より低い目標の糖尿病や慢性腎臓病、家庭血圧では低率であることを示した。しかし、目標血圧を設定した高血圧治療試験（HOSP研究）においては、家庭血圧の降圧目標は達成され、長期間維持されることを明らかにした。
- 高血圧と生活習慣に関する研究では、夜間尿と電子式塩分測定器を用いた自己測定 of 食塩摂取量評価における有用性を明らかにした。また、アルコールと高血圧、循環器疾患について、英文の invited review を発表した。
- 高血圧患者の臓器障害や脈波解析に関する研究では、種々の降圧薬の効果が上腕血圧と中心血圧では異なることを、多施設共同研究で明らかにした。また、レニン・アンジオテンシン系阻害薬で治療中の高血圧患者において、カルシウム拮抗薬シルニジピンが尿蛋白減少に効果的であることを、多施設共同研究で示した。
- 血管作動物質やバイオマーカーに関する研究では、ナトリウム利尿ペプチドの受容体である guanylyl cyclase-A の欠損が腎障害をもたらすことを、実験的に明らかにした。また、肥満、高血圧、メタボリックシンドロームにおけるアディポネクチンの役割について、英文の invited review を発表した。
- 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、高血圧患者において慢性腎臓病が心房細動発症の要因であることを示した。さらに、心肥大は微量アルブミン尿を有する患者において心血管リスクを高めることを報告した。
- 循環器疾患と腎に関する研究では、慢性腎臓病患者における心筋シンチグラフィ検査の心血管および腎予後の予測への有用性を検討する多施設共同研究 J-ACCESS 3 を推進し、研究デザインの論文を発表した。また、慢性腎臓病患者の冠動脈石灰化病変の特徴について報告した。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Horio, T; Iwashima, Y; Kamide, K; Tokudome, T; Yoshihara, F; Nakamura, S; Kawano, Y: Chronic kidney disease as an independent risk factor for new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients. *Journal of Hypertension*, 28: 1738-1744, 2010.
- 2) Horio, T; Kamide, K; Takiuchi, S; Yoshii, M; Miwa, Y; Matayoshi, T; Yoshihara, F; Nakamura, S; Tokudome, T; Miyata, T; Kawano, Y: Association of insulin-like growth factor-1 receptor gene polymorphisms with left ventricular mass and geometry in essential hypertension. *Journal of Human Hypertension*, 24: 320-326, 2010.
- 3) Iwashima, Y; Horio, T; Kamide, K; Tokudome, T; Yoshihara, F; Nakamura, S; Ogihara,

- T; Rakugi, H; Kawano, Y: Additive Interaction of Metabolic Syndrome and Chronic Kidney Disease on Cardiac Hypertrophy, and Risk of Cardiovascular Disease in Hypertension. *American Journal of Hypertension*, 23: 290-298, 2010.
- 4) Jesmin S, Mowa CN, Sultana S, Shimojo N, Togashi H, Iwashima Y, Kato N, Sato A, Sakuma I, Hiroe M, Hattori Y, Yamaguchi N, Kobayashi H: VEGF signaling is disrupted in the hearts of mice lacking estrogen receptor alpha. *European Journal of Pharmacol*, 641:168-178, 2010.
 - 5) Kawano, Y; Horio, T; Kamide, K; Iwashima, Y; Yoshihara, F; Nakamura, S: Blood Pressure and Medication During Long-Term Antihypertensive Therapy Based on Morning Home SBP in Hypertensive Patients: Hypertension Control Based On Home Systolic Pressure (HOSP) Substudy. *Clinical and Experimental Hypertension*, 32: 239-243, 2010.
 - 6) Matsumoto, S; Kamide, K; Banno, F; Inoue, N; Mochizuki, N; Kawano, Y; Miyata, T: Impact of RGS2 deficiency on the therapeutic effect of telmisartan in angiotensin II-induced aortic aneurysm. *Hypertension Research*, 33: 1244-1249, 2010.
 - 7) Miwa, Y; Tsuchihashi, T; Ohta, Y; Tominaga, M; Kawano, Y; Sasaguri, T; Ueno, M; Matsuoka, H: Antiproteinuric Effect of Cilnidipine in Hypertensive Japanese Treated with Renin-Angiotensin-System Inhibitors - A Multicenter, Open, Randomized Trial Using 24-Hour Urine Collection. *Clinical and Experimental Hypertension*, 32: 400-405, 2010.
 - 8) Miyashita, H; Aizawa, A; Hashimoto, J; Hirooka, Y; Imai, Y; Kawano, Y; Kohara, K; Sunagawa, K; Suzuki, H; Tabara, Y; Takazawa, K; Takenaka, T; Yasuda, H; Shimada, K: Cross-Sectional Characterization of all Classes of Antihypertensives in Terms of Central Blood Pressure in Japanese Hypertensive Patients. *American Journal of Hypertension*, 23: 260-268, 2010.
 - 9) Nakamura, S; Kawano, Y; Hase, H; Hatta, T; Nishimura, S; Moroi, M; Nakagawa, S; Kasai, T; Kusuoka, H; Takeishi, Y; Nakajima, K; Momose, M; Takehana, K; Nanasato, M; Yoda, S; Nishina, H; Matsumoto, N; Nishimura, T: Prognostic Study of Cardiac and Renal Events in Japanese Patients With Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Risk Using Myocardial Perfusion SPECT: J-ACCESS 3 Study Design. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 14: 379-385, 2010.
 - 10) Oguro, R; Kamide, K; Kokubo, Y; Shimaoka, I; Congrains, A; Horio, T; Hanada, H; Ohishi, M; Katsuya, T; Okamura, T; Miyata, T; Kawano, Y; Rakugi, H: Association of carotid atherosclerosis with genetic polymorphisms of the klotho gene in patients with hypertension. *Geriatrics & Gerontology International*, 10: 311-318, 2010.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 岩嶋義雄, 河野雄平: Ca拮抗薬との併用療法: ベストコンビネーションは? 血圧 17: 59-64, 2010.
- 2) 河野雄平: 飲酒・喫煙と高血圧の関係は? 高血圧のすべて. からだの科学 Vol.1.

- 264: 54-57, 2010.
- 3) 堀尾武史, 河野雄平: 高血圧性急性左心不全. 診断と治療 98: 77-80, 2010.
 - 4) 河野雄平: 治療抵抗性高血圧: 家庭血圧測定と ABPM による評価と課題. 血圧 17: 202-206, 2010.
 - 5) 中村敏子, 中田裕人, 吉原史樹, 河野雄平: 循環器疾患を有する腎不全患者への透析療法導入と予後. -第 54 回シンポジウムより- 日本透析医学会誌 43: 158-159, 2010.
 - 6) 吉原史樹, 河野雄平: 高血圧治療薬. 新薬展望 2010, 医薬ジャーナル増刊号 46 (S-1): 285-291, 2010.
 - 7) 吉原史樹, 河野雄平: 血管診療テキスト 血圧測定. 脈管専門医. Vascular Lab 7 (増刊): 94-99, 2010.
 - 8) 河野雄平: 高血圧の予防と治療における減塩の重要性. 血圧 17: 295-298, 2010.
 - 9) 河野雄平: 仮面高血圧 (逆白衣高血圧) の実態とその対策. 循環 Plus 10 (No. 8): 7-9, 2010.
 - 10) 富田誠, 藤田利治, 神出計, 花田裕典, 宮田敏行, 河野雄平: 大規模なゲノムデータにおける関連解析の手法とソフトウェア. 計算機統計学, 22: 131-142, 2010.
 - 11) 岩嶋義雄, 河野雄平: 最近市販された合剤. カレントセラピー 28: 677-682, 2010.
 - 12) 河野雄平: アルコールと高血圧. 血圧 17: 664-668, 2010.
 - 13) 河野雄平: 利尿薬+Ca 拮抗薬併用療法は心筋梗塞のリスク上昇に関連. MMJ 6: 358-359, 2010 (監訳, 解説).
 - 14) 河野雄平: メタボリックシンドロームと高血圧. 日本循環器看護学会誌 6: 45-46, 2010.
 - 15) 河野雄平: Pulse of Asia 2010 総論. Arterial Stiffness No. 16: 20-21, 2010.
 - 16) 河野雄平: 診察室における血圧の正しい測定法. 肥満と糖尿病 9: 844-845, 2010.
 - 17) 河野雄平: 飲酒と高血圧. 診断と治療 98: 1981-1986, 2010.
 - 18) 河野雄平: 高血圧治療ガイドライン JSH2009. 兵庫県医師会医学雑誌 53: 1-4, 2010.
 - 19) 中村敏子: CKD と脳卒中、治療学, 44: 273-276, 2010.
 - 20) 堀尾武史: ARB との組み合わせでは利尿薬と Ca 拮抗薬のどちらがよいのか? 内科 105: 442-447, 2010.
 - 21) 堀尾武史: ABPM で評価する血圧変動-日内変動 (riser/non-dipper、extreme dipper など). 動脈硬化予防 9: 11-16, 2010.
 - 22) 堀尾武史: DEBATE 腎動脈狭窄に対する血管形成術 消極的な立場から. 臨床高血圧 16: 297-305, 2010.

【著書】

- 1) 堀尾武史, 河野雄平: 服薬指導・服薬アドヒアランスを改善するには. 最新 高

血圧診療学. 今泉勉編集, 永井書店, 東京:192-197, 2010.

- 2) 岡島年也, 河野雄平: 高血圧合併症としての閉塞性動脈硬化症 (ASO) の診断. 心血管リスクを防ぐ! テーラーメイド高血圧診療ガイド. 島本和明総編集, 南山堂, 東京:125-131, 2010.
- 3) 河野雄平: 生活習慣改善-食事療法. 心血管リスクを防ぐ! テーラーメイド高血圧診療ガイド. 島本和明総編集, 南山堂, 東京:141-147, 2010.
- 4) 岡島年也, 河野雄平: 高血圧合併症としての閉塞性動脈硬化症 (ASO) の治療. 心血管リスクを防ぐ! テーラーメイド高血圧診療ガイド. 島本和明総編集, 南山堂, 東京: 237-239, 2010.
- 5) 河野雄平: All about salt. 2010 ISH HIGHLIGHTS, 荒川規矩男, 荻原俊男, 猿田亨男学術顧問, 江藤胤尚, 菊池健次郎, 瀧下修一, 松岡博昭, 三浦幸雄企画・編集, メディカルジャーナル社, 東京: 124-127, 2010.
- 6) 中村敏子: 1ヶ月以上続く蛋白尿と全身浮腫を有した70歳男性、むくみの診かた一症例で読み解く浮腫診療—, 松尾汎 編集、文光堂、東京: 64-71, 2010.

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、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、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、糖尿病血管合併症の評価をおこなってきた。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。さらに家族性高コレステロール血症などハイリスクの脂質異常症の専門治療を行い、高頻度に合併する動脈硬化症の早期発見と進展予防に努めており、その中から新たなリスクマーカーの探索を行っている。

今後、1) 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）に対する多因子包括管理による大血管症予防を徹底する。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。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、糖尿病治療薬の動脈硬化抑制作用研究など。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。

2010年の主な研究成果

- 糖尿病患者における高脂肪食負荷時の活性型グレリンの分泌を検討し、活性型グレリンの変化率が内臓肥満と関連することを明らかにした。
- 末梢血 CD34 陽性細胞数の低下が2型糖尿病患者における冠動脈イベント発症の危険因子となっていることを明らかにした（脳神経内科 田口先生との共同研究）。
- 研究所病態代謝部の斯波真理子特任部長との共同研究において家族高コレステロール血症患者においてスタチン治療がもたらした予後改善効果を明らかにした（JOURNAL OF ATHEROSCLEROSIS AND THROMBOSIS:17, 667-664）
- 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）において、肥満と血中B型ナトリウム利尿ペプチドとの逆相関を日本人で証明した（ENDOCRINE JOURNAL:57, 727-733）
- 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）において、肥満と血中B型ナトリウム利尿ペプチドとの逆相関を糖尿病患者で証明した（DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE:89, 174-180）これらの検討により、高度肥満者ではRNPの心不全マーカーとしての診断価値が低下することを提唱している

現在進めている研究

- 前年から引き続き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）をすすめた。
- 研究所病態代謝部斯波真理子特任部長との共同研究において多施設の家族性高コレステロール血症を対象とした前向き観察研究（FAME）に参加し、これを進めた。
- 持効型インスリンを用いた治療においてグラルギンとデテミルの血管内皮機能改善への効果を検証する臨床研究を開始し、これを進めた。
- 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を進めた。

（2010年の知的財産・取得状況）

なし

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Harada, K; Miyamoto, Y; Morisaki, H; Ohta, N; Yamanaka, I; Kokubo, Y; Makino, H; Harada-Shiba, M; Okayama, A; Tomoike, H; Tomonori, O; Saito, Y; Yoshimasa, Y; Morisaki, T: A Novel Thr56Met Mutation of the

- Autosomal Recessive Hypercholesterolemia Gene Associated with Hypercholesterolemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 17: 131-140, 2010.
- 2) Harada-Shiba, M; Sugisawa, T; Makino, H; Abe, M; Tsushima, 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. *Journal Of Atherosclerosis and Thrombosis*, 17: 667-674, 2010.
 - 3) Li, Y; Saito, Y; Kuwahara, K; Rong, X; Kishimoto, I; Harada, M; Horiuchi, M; Murray, M; Nakao, K: Vasodilator therapy with hydralazine induces angiotensin AT(2) receptor-mediated cardiomyocyte growth in mice lacking guanylyl cyclase-A. *British Journal of Pharmacology*, 159: 1133-1142, 2010.
 - 4) Okada, S; Hiuge, A; Makino, H; Nagumo, A; Takaki, H; Konishi, H; Goto, Y; Yoshimasa, Y; Miyamoto, Y: Effect of Exercise Intervention on Endothelial Function and Incidence of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes *Journal Of Atherosclerosis and Thrombosis*, 17: 828-833, 2010.
 - 5) Sugisawa, T; Kishimoto, I; Kokubo, Y; Makino, H; Miyamoto, Y; Yoshimasa, Y: Association of plasma B-type natriuretic peptide levels with obesity in a general urban Japanese population: the Suita study *Endocrine Journal*, 57: 727-733, 2010.
 - 6) Sugisawa, T; Kishimoto, I; Kokubo, Y; Nagumo, A; Makino, H; Miyamoto, Y; Yoshimasa, Y: Visceral fat is negatively associated with B-type natriuretic peptide levels in patients with advanced type 2 diabetes. *Diabetes Research And Clinical Practice*, 89: 174-180, 2010.
 - 7) Tanaka, N; Abe-Dohmae, S; Iwamoto, N; Fitzgerald, ML; Yokoyama, S: Helical apolipoproteins of high-density lipoprotein enhance phagocytosis by stabilizing ATP-binding cassette transporter A7. *Journal Of Lipid Research*, 51: 2591-2599, 2010.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 岩本紀之、斯波真理子: 家族性高コレステロール血症と LDL アフェレシス. *日本医事新報*, 4520: 74-75, 2010.
- 2) 岩本紀之、斯波真理子: PCSK9 と ARH 遺伝子異常による原発性高コレステロール血症. *Medical technology*, 38(10): 975-976, 2010.
- 3) 岩本紀之、斯波真理子: 家族性高コレステロール血症に関する検査. *Journal of Life Style Medicine*, 4(4): 361-367, 2010.
- 4) 岸本一郎、徳留健、寒川賢治: グレリンの心臓血管作用とその機序. *循環器内科*, 67(2): 171-177, 2010.

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、遺伝的要因についてミレニアムゲノム研究や病院の他部門との共同研究としてゲノム関連研究を進めている。さらに、国内では厚生労働省多目的コホート研究、NIPPON DATA コホート、厚生労働省メタボリックシンドローム研究班などの共同研究を実施し、循環器病の発症及び死亡の危険因子、また循環器病の危険因子に関する研究を実施している。特に国際共同研究として日米の動脈硬化の違いについて報告をおこなった。

(2010年の主な研究成果)

(1) 健診受診者を対象とした疫学研究 (吹田研究)

2010年の吹田研究による発表論文は8編(遺伝子関連研究は除く)である。主な内容としては、日本人における心筋梗塞と脳卒中の生涯リスクを初めて明らかにしたこと(Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2010;3:701-3, Stroke 2010; 41: 1552-4)、酸化LDLの指標であるLOXインデックスが脳卒中の発症予測因子であることを示したこと(Clinical Chemistry 2010;56: 550-558)、糖尿病のHbA1cによる新たな診断基準を用いて循環器疾患発症リスクを明らかにしたこと(Diabetes Res Clin Pract 2010; 88: e20-3)、耐糖能異常または糖尿病と血圧カテゴリーと心血管病との関係を明らかにしたこと(Hypertens Res 2010; 33: 1238-43)、メタボリックシンドロームの主要因である腹囲と心血管病との関連をあきらかにしたこと(Stroke 2010; 41: 550-3)、LDLコレステロール及び非HDLコレステロールと心血管病との関係を明らかにしたこと(Atherosclerosis 2010; 209: 290-4)、BNPと肥満の関連を明らかにしたこと(Endocrine J 2010; 57: 727-733)などである。

(2) 遺伝子関連の研究

遺伝子関連の研究論文は13編である。ミレニアムゲノム研究およびその継続研究としておこなわれたものが6編(Circulation J 2010; 74: 2353-2359など)、心臓血管内科部門と4編(Heart Rhythm 2010; 7: 33-46など)、糖尿病代謝内科3編(J Atherosclerosis and Thrombosis 2010; 17: 131-14, Diabetes 2010; 59: 2484-2494など)の共同研究論文を発表している。

(3) 生活習慣病の介入研究

健診受診者を対象に生活習慣の介入プログラムを実施している。また、職域の保健指導を対象とした HIPOP-OHP 研究において禁煙指導後の体重と心血管リスクの変化 (J Atherosclerosis and Thrombosis 2010; 17: 12-20)、飲酒と肝機能との関連 (J Atherosclerosis and Thrombosis 2010; 17:195-202) を検討した。さらに、2 型糖尿病患者における運動療法の内皮機能に与える影響を糖尿病代謝内科との共同研究で明らかにした (J Atherosclerosis and Thrombosis 2010;17: 828-833)。

(4) 国内共同研究

国内の共同研究としては NIPPON DATA (循環器疾患基礎調査受検者の追跡調査) から喫煙、日常生活の活動性、食事 (特に脂肪酸、蛋白質摂取)、メタボリックシンドローム、CKD に関する 9 編の論文を発表した。

さらに、滋賀医科大学、岩手医科大学などとの共同研究において 7 編の論文を発表した。

(5) 国際共同研究

米国ピッツバーグ大学との共同研究として 4 編の論文を発表した。

研究業績 (欧文)

【Article】

- 1) Adachi, T; Nakanishi, M; Otsuka, Y; Nishimura, K; Hirokawa, G; Goto, Y; Nonogi, H; Iwai, N: Plasma MicroRNA 499 as a Biomarker of Acute Myocardial Infarction. *Clinical Chemistry*, 56: 1183-1185, 2010.
- 2) Choo, J; Ueshima, H; Curb, JD; Shin, C; Evans, RW; El-Saed, A; Kadowaki, T; Okamura, T; Nakata, K; Otake, T; Miura, K; Abbott, RD; Sutton-Tyrrell, K; Edmundowicz, D; Kuller, LH; Sekikawa, A: Serum n-6 fatty acids and lipoprotein subclasses in middle-aged men: the population-based cross-sectional ERA-JUMP Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 91: 1195-1203, 2010
- 3) Chun, TH; Inoue, M; Morisaki, H; Yamanaka, I; Miyamoto, Y; Okamura, T; Sato-Kusubata, K; Weiss, SJ: Genetic Link Between Obesity and MMP14-Dependent Adipogenic Collagen Turnover. *Diabetes*, 59: 2484-2494, 2010.
- 4) Furukawa, Y; Kokubo, Y; Okamura, T; Watanabe, M; Higashiyama, A; Ono, Y; Kawanishi, K; Okayama, A; Date, C: The Relationship Between Waist Circumference and the Risk of Stroke and Myocardial Infarction in a Japanese Urban Cohort The Suita Study. *Stroke*, 41: 550-553, 2010.
- 5) Guo, Z; Miura, K; Turin, TC; Hozawa, A; Okuda, N; Okamura, T; Saitoh, S; Sakata, K; Nakagawa, H; Okayama, A; Yoshita, K; Kadowaki, T; Choudhury, SR; Nakamura, Y; Rodriguez, BL; Curb, JD; Elliott, P;

- Stamler, J; Ueshima, H: Relationship of the Polyunsaturated to Saturated Fatty Acid Ratio to Cardiovascular Risk Factors and Metabolic Syndrome in Japanese: the INTERLIPID Study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 17: 777-784, 2010.
- 6) Harada, K; Miyamoto, Y; Morisaki, H; Ohta, N; Yamanaka, I; Kokubo, Y; Makino, H; Harada-Shiba, M; Okayama, A; Tomoike, H; Tomonori, O; Saito, Y; Yoshimasa, Y; Morisaki, T: A Novel Thr56Met Mutation of the Autosomal Recessive Hypercholesterolemia Gene Associated with Hypercholesterolemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 17: 131-140, 2010.
- 7) Harada-Shiba, M; Sugisawa, T; Makino, H; Abe, M; Tsushima, 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. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 17: 667-674. 2010
- 8) Hayakawa, T; Okamura, T; Okayama, A; Kanda, H; Watanabe, M; Kita, Y; Miura, K; Ueshima, H: Relationship between 5-Year Decline in Instrumental Activity of Daily Living and Accumulation of Cardiovascular Risk Factors: Nippon Data90. *Journal of Atherosclerosis and thrombosis*, 17: 64-72, 2010.
- 9) Higashiyama, A; Watanabe, M; Kokubo, Y; Ono, Y; Okayama, A; Okamura, T: Relationships between Protein Intake and Renal Function in a Japanese General Population: Nippon Data90. *Journal of Epidemiology*, 20: S537-S543, 2010.
- 10) Hiura, Y; Tabara, Y; Kokubo, Y; Okamura, T; Goto, Y; Nonogi, H; Miki, T; Tomoike, H; Iwai, N: Association of the Functional Variant in the 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase Gene With Low-Density Lipoprotein-Cholesterol in Japanese. *Circulation Journal*, 74: 518-522, 2010.
- 11) Hiura, Y; Tabara, Y; Kokubo, Y; Okamura, T; Miki, T; Tomoike, H; Iwai, N: A Genome-Wide Association Study of Hypertension-Related Phenotypes in a Japanese Population. *Circulation Journal*, 74, 2353-2359, 2010.
- 12) Hozawa, A; Okamura, T; Tanaka, T; Miura, K; Kikuchi, Y; Kadowaki, T; Yoshita, K; Takebayashi, T; Tamaki, J; Minai, J; Tada, T; Chiba, N; Okayama, A; Ueshima, H: Relation of Gamma-Glutamyltransferase and Alcohol Drinking with Incident Diabetes: the HIPOP-OHP Study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 17: 195-202, 2010.
- 13) Inoue, N; Okamura, T; Kokubo, Y; Fujita, Y; Sato, Y; Nakanishi, M; Yanagida, K; Kakino, A; Iwamoto, S; Watanabe, M; Ogura, S; Otsui, K; Matsuda, H; Uchida, K; Yoshimoto, R; Sawamura, T: LOX Index,

- a Novel Predictive Biochemical Marker for Coronary Heart Disease and Stroke. *Clinical Chemistry*, 56:550-558, 2010.
- 14) Itoh, H; Shimizu, W; Hayashi, K; Yamagata, K; Sakaguchi, T; Ohno, S; Makiyama, T; Akao, M; Ai, T; Noda, T; Miyazaki, A; Miyamoto, Y; Yamagishi, M; Kamakura, S; Horie, M: Long QT syndrome with compound mutations is associated with a more severe phenotype: A Japanese multicenter study. *Heart Rhythm*, 7: 1411-1418, 2010
 - 15) Kadota A, Miura K, Okamura T, Hozawa A, Murakami Y, Fujiyoshi A, Takashima N, Hayakawa T, Kita Y, Okayama A, Nakamura Y, Ueshima H; NIPPON DATA90 Research Group.: Relationship of moderate metabolic risk factor clustering to cardiovascular disease mortality in non-lean Japanese: a 15-year follow-up of NIPPON DATA90. *Atherosclerosis*, 215: 209-213, 2010.
 - 16) Kapplinger, JD; Tester, DJ; Alders, M; Benito, B; Berthet, M; Brugada, J; Brugada, P; Fressart, V; Guerchicoff, A; Harris-Kerr, C; Kamakura, S; Kyndt, F; Koopmann, TT; Miyamoto, Y; Pfeiffer, R; Pollevick, GD; Probst, V; Zumhagen, S; Vatta, M; Towbin, JA; Shimizu, W; Schulze-Bahr, E; Antzelevitch, C; Salisbury, BA; Guicheney, P; Wilde, AAM; Brugada, R; Schott, JJ; Ackerman, MJ: An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*, 7: 33-46, 2010.
 - 17) Katano, S; Nakamura, Y; Nakamura, A; Murakami, Y; Tanaka, T; Nakagawa, H; Takebayashi, T; Yamato, H; Okayama, A; Miura, K; Okamura, T; Ueshima, H: Relationship among Physical Activity, Smoking, Drinking and Clustering of the Metabolic Syndrome Diagnostic Components. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 17: 644-650, 2010.
 - 18) Kokubo, Y; Okamura, T; Watanabe, M; Higashiyama, A; Ono, Y; Miyamoto, Y; Furukawa, Y; Kamide, K; Kawanishi, K; Okayama, A; Yoshimasa, Y: The combined impact of blood pressure category and glucose abnormality on the incidence of cardiovascular diseases in a Japanese urban cohort: the Suita Study. *Hypertension Research*, 33: 1238-1243. 2010.
 - 19) Mitsuguro, M; Sakata, T; Okamoto, A; Kameda, S; Kokubo, Y; Tsutsumi, Y; Sano, M; Miyata, T: Usefulness of antithrombin deficiency phenotypes for risk assessment of venous thromboembolism: type I deficiency as a strong risk factor for venous thromboembolism. *International Journal of Hematology*, 92: 468-473, 2010.
 - 20) Morimoto, A; Miyamatsu, N; Okamura, T; Hozawa, A; Kadota, A; Morinaga, M; Ogita, M; Kashiwagi, A; Ueshima, H: What Psychosocial

Characteristics are Associated with Smoking Cessation Behavior and Readiness to Quit Smoking Among Japanese Male Ever-Smokers with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 17: 361-368, 2010.

- 21) Nagaoka, I; Shimizu, W; Mizusawa, Y; Sakaguchi, T; Itoh, H; Ohno, S; Makiyama, T; Yamagata, K; Makimoto, H; Miyamoto, Y; Kamakura, S; Horie, M: Heart rate-dependent variability of cardiac events in type 2 congenital long-QT syndrome. *Europace*, 12: 1623-1629, 2010.
- 22) Nakamura, K; Okamura, T; Hayakawa, T; Kanda, H; Okayama, A; Ueshima, H: Medical expenditures of men with hypertension and/or a smoking habit: a 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan. *Hypertension Research*, 33: 802-807, 2010.
- 23) Nakamura, Y; Okuda, N; Turin, TC; Fujiyoshi, A; Okamura, T; Hayakawa, T; Matsumura, Y; Miura, K; Ueshima, H, For the Nippon Data 80/90 Research group: Comparison of the National Nutritional Survey in Japan Estimated Individual-Based Nutritional Data and NIPPON DATA80 Food Frequency Questionnaires. *Journal of Epidemiology*, 20: S582-S586, 2010.
- 24) Nakamura, Y; Okuda, N; Turin, TC; Fujiyoshi, A; Okamura, T; Hayakawa, T; Yoshita, K; Miura, K; Ueshima, H, For the Nippon Data 80/90 Research group: Fatty Acids Intakes and Serum Lipid Profiles: NIPPON DATA90 and the National Nutrition Monitoring. *Journal of Epidemiology*, 20: S544-S548, 2010.
- 25) Oguro, R; Kamide, K; Kokubo, Y; Shimaoka, I; Congrains, A; Horio, T; Hanada, H; Ohishi, M; Katsuya, T; Okamura, T; Miyata, T; Kawano, Y; Rakugi, H : Association of carotid atherosclerosis with genetic polymorphisms of the klotho gene in patients with hypertension. *Geriatrics & Gerontology International*, 10: 311-318, 2010.
- 26) Okada, S; Hiuge, A; Makino, H; Nagumo, A; Takaki, H; Konishi, H; Goto, Y; Yoshimasa, Y; Miyamoto, Y: Effect of Exercise Intervention on Endothelial Function and Incidence of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Atherosclerosis And Thrombosis*, 17: 828-833, 2010.
- 27) Okamura, T: Dyslipidemia and Cardiovascular Disease: A Series of Epidemiologic Studies in Japanese Populations. *Journal of Epidemiology*, 259-265, 2010.
- 28) Okamura, T; Kokubo, Y; Watanabe, M; Higashiyama, A; Ono, Y; Miyamoto, Y; Yoshimasa, Y; Okayama, A: Triglycerides and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: The Suita study.

Atherosclerosis, 209: 290-4, 2010.

- 29) Okuda, N; Miura, K; Yoshita, K; Matsumura, Y; Okayama, A; Nakamura, Y; Okamura, T; Saitoh, S; Sakata, K; Ojima, T; Turin, TC; Ueshima, H, NIPPON DATA80/90 Research Group.: Integration of Data from NIPPON DATA80/90 and National Nutrition Survey in Japan: For Cohort Studies of Representative Japanese on Nutrition. *Journal of Epidemiology*, 20: S506-S514, 2010.
- 30) Saito M, Iwata N, Kawakami N, Matsuyama Y; World Mental Health Japan 2002-2003 Collaborators, Ono Y, Nakane Y, Nakamura Y, Tachimori H, Uda H, Nakane H, Watanabe M, Naganuma Y, Furukawa TA, Hata Y, Kobayashi M, Miyake Y, Takeshima T, Kikkawa T.: Evaluation of the DSM-IV and ICD-10 criteria for depressive disorders in a community population in Japan using item response theory. *International journal of methods in psychiatric research*. 19: 211-222, 2010.
- 31) Sekikawa A, Kadowaki T, Curb JD, Evans RW, Maegawa H, Abbott RD, Sutton-Tyrrell K, Okamura T, Shin C, Edmundowicz D, Kadota A, Choo J, El-Saed A, Ueshima H, Kuller LH; ERA JUMP Study group: Circulating levels of 8 cytokines and marine n-3 fatty acids and indices of obesity in Japanese, white, and Japanese American middle-aged men. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 30, 541-548, 2010.
- 32) Storr, CL; Cheng, H; Alonso, J; Angermeyer, M; Bruffaerts, R; de Girolamo, G; de Graaf, R; Gureje, O; Karam, EG; Kostyuchenko, S; Lee, S; Lepine, JP; Medina Mora ME; Myer, L; Neumark, Y; Posada-Villa, J; Watanabe, M; Wells, JE; Kessler, RC; Anthony, JC: Smoking estimates from around the world: data from the first 17 participating countries in the World Mental Health Survey Consortium. *Tobacco Control*, 19: 65-74, 2010.
- 33) Sugisawa, T; Kishimoto, I; Kokubo, Y; Makino, H; Miyamoto, Y; Yoshimasa, Y: Association of plasma B-type natriuretic peptide levels with obesity in a general urban Japanese population: the Suita study. *Endocrine Journal*, 57: 727-733, 2010.
- 34) Sugisawa, T; Kishimoto, I; Kokubo, Y; Nagumo, A; Makino, H; Miyamoto, Y; Yoshimasa: Visceral fat is negatively associated with B-type natriuretic peptide levels in patients with advanced type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 89: 174-180, 2010.
- 35) Tabara Y, Kohara K, Kawamoto R, Hiura Y, Nishimura K, Morisaki T, Kokubo Y, Okamura T, Tomoike H, Iwai N, Miki T: Association of four genetic loci with uric acid levels and reduced renal function:

- the J-SHIP Suita study. *Am J Nephrol*, 32: 279-286, 2010.
- 36) Tabara Y, Kohara K, Kita Y, Hirawa N, Katsuya T, Ohkubo T, Hiura Y, Tajima A, Morisaki T, Miyata T, Nakayama T, Takashima N, Nakura J, Kawamoto R, Takahashi N, Hata A, Soma M, Imai Y, Kokubo Y, Okamura T, Tomoike H, Iwai N, Ogihara T, Inoue I, Tokunaga K, Johnson T, Caulfield M, Munroe P; Global Blood Pressure Genetics Consortium, Umemura S, Ueshima H, Miki T: Common variants in the ATP2B1 gene are associated with susceptibility to hypertension: The Japanese Millennium Genome Project. *Hypertension*, 56: 973-U533, 2010.
- 37) Takashima, N; Miura, K; Hozawa, A; Kadota, A; Okamura, T; Nakamura, Y; Hayakawa, T; Okuda, N; Fujiyoshi, A; Nagasawa, SY; Kadowaki, T; Murakami, Y; Kita, Y; Okayama, A; Ueshima, H; NIPPON DATA 90 Research Group: Population Attributable Fraction of Smoking and Metabolic Syndrome on Cardiovascular Disease Mortality in Japan: a 15-Year Follow Up of NIPPON DATA90. *BMC Public Health*, 10 : 306,1-9, 2010.
- 38) Takashima, N; Miura, K; Hozawa, A; Okamura, T; Hayakawa, T; Okuda, N; Kadowaki, T; Murakami, Y; Kita, Y; Nakamura, Y; Okayama, A; Ueshima, H: Cigarette smoking in middle age and a long-term risk of impaired activities of daily living : *Nippon Data80. Nicotine & Tobacco Research*, 12: 944-949, 2010.
- 39) Tamura, U; Tanaka, T; Okamura, T; Kadowaki, T; Yamato, H; Tanaka, H; Nakamura, M; Okayama, A; Ueshima, H; Yamagata, Z ; HIPOP-OHP research group: Changes in Weight, Cardiovascular Risk Factors and Estimated Risk of Coronary Heart Disease Following Smoking Cessation in Japanese Male Workers: HIPOP-OHP Study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 17: 12-20, 2010.
- 40) Tanno, K; Okamura, T; Ohsawa, M; Onoda, T; Itai, K; Sakata, K; Nakamura, M; Ogawa, A; Kawamura, K; Okayama, A: Comparison of low-density lipoprotein cholesterol concentrations measured by a direct homogeneous assay and by the Friedewald formula in a large community population. *Clinica Chimica Acta*, 411: 1774-1780, 2010.
- 41) Turin, TC; Kokubo, Y; Murakami, Y; Higashiyama, A; Rumana, N; Watanabe, M; Okamura, T: Lifetime Risk of Stroke in Japan. *Stroke*, 41: 1552-1554, 2010.
- 42) Turin, TC; Kokubo, Y; Murakami, Y; Higashiyama, A; Rumana, N; Watanabe, M; Okamura, T: Lifetime Risk of Acute Myocardial Infarction in Japan. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes*, 3: 701-703, 2010.
- 43) Watanabe M, Kokubo Y, Higashiyama A, Ono Y, Okayama A, Okamura T: New diagnosis criteria for diabetes with hemoglobin A1c and

risks of macro-vascular complications in an urban Japanese cohort: the Suita study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 88: e20-e23, 2010.

- 44) Watanabe, M; Higashiyama, A; Kokubo, Y; Ono, Y; Okayama, A; Okamura, T; NIPPON DATA80/90 Research Group: Protein Intakes and Serum Albumin Levels in a Japanese General Population: NIPPON DATA90. *Journal of Epidemiology*, 20: S531-S536, 2010.
- 45) Wu, J; Shimizu, W; Ding, WG; Ohno, S; Toyoda, F; Itoh, H; Zang, WJ; Miyamoto, Y; Kamakura, S; Matsuura, H; Nademanee, K; Brugada, J; Brugada, P; Brugada, R; Vatta, M; Towbin, JA; Antzelevitch, C; Horie, M: KCNE2 modulation of Kv4.3 current and its potential role in fatal rhythm disorders. *Heart Rhythm*, 7: 199-205, 2010.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 西木由起子, 東山綾, 小野優, 渡邊至, 小久保喜弘, 中谷敏, 岡山明, 岡村智教: 血圧治療状況と左室肥大一心臓超音波検査を用いた都市部住民における検討一. *日本循環器病予防学会誌*, 45:180-186, 2010.

【総説】

- 1) 小久保喜弘: 都市部一般住民を対象とした循環器病コホート研究 吹田研究. *循環器病研究の進歩*, 31:34-46, 2010.
- 2) 岡村智教, 渡邊至, 小久保喜弘: 観察研究と介入研究の乖離現象をどう考えるか. *動脈硬化予防*, 8 :57-63, 2010.
- 3) 小久保喜弘, 渡邊至, 岡村智教: 血清総コレステロール値・non-HDL コレステロール値と脳卒中. *動脈硬化予防*. 8: 34-39, 2010.
- 4) 渡邊至, 小久保喜弘, 岡村智教: 血清総コレステロール値と脳卒中リスク NIPPON DATA より. *動脈硬化予防*, 8: 5-8, 2010.

放射線部

(研究活動の概要)

放射線部ではCT、MR、RI、およびカテーテル診療の領域があります。それぞれの領域において検査法や治療法の改善や工夫を行っています。また内科や外科の各科および研究所の画像診断に関係する科と協力して診断法の改良や臨床評価を行っています。

具体的には以下のテーマの研究を行っています。

- 1) 二管球CTの高速撮像を用いた心臓への臨床使用、すなわち心拍数や不整脈の有無による撮影条件の最適化、および二つの異なるエネルギーを用いた肺血流量の評価など機能面への応用
- 2) MRおよびCTによる動脈硬化斑（プラーク）の性状評価に関する研究
- 3) MR遅延造影法や造影CTによる心筋血流や性状評価法の研究
- 4) 3D Angio (Cone beam CT)によるカテーテル検査の診断能と治療成績の向上
- 5) RIによる脳や心筋の血流および代謝の定量評価法の研究や正常値の検討

(2010年の主な研究成果)

○小児心臓CTでは二管球CTの高速かつ低線量撮像法(FLASH法)の有用性が明らかになった。また、成人では不整脈患者のCABG後の冠動脈撮影において、心電図非同期FLASH法の有用性が明らかになった。

○頸動脈プラークのMRI所見と心事象が関連する事がわかった。

○心臓MRIの遅延造影においては、従来強い線維化を伴う領域のみが他の部位に相対的に高信号に描出出来るのみであった。しかし我々の方法（心筋内腔信号強度比(M/L)を取る事）により、肥大型心筋症、拡張型心筋症、心アミロイドーシスなどにおいて瀰慢性心筋異常を検出することが出来た。

○Cone beam CTを用いることにより、ステント治療後のエンドリークに対する二次治療において、確認のための造影CTが不要になり、入院期間の短縮が可能であった。また、今のところ症例数は十分でないが、治療成績の向上も認められた。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Akutsu, K; Morisaki, H; Okajima, T; Yoshimuta, T; Tsutsumi, Y; Takeshita, S; Nonogi, H; Ogino, H; Higashi, M; Morisaki, T: Genetic Analysis of Young Adult Patients With Aortic Disease Not Fulfilling the Diagnostic Criteria for Marfan Syndrome. Circulation Journal, 74: 990-997, 2010.
- 2) Hishikawa, T; Iihara, K; Yamada, N; Ishibashi-Ueda, H; Miyamoto, S: Assessment of necrotic core with intraplaque hemorrhage in atherosclerotic carotid artery plaque by MR imaging with 3D gradient-echo sequence in patients with high-grade stenosis, Journal of

- Neurosurgery, 113: 890-896, 2010.
- 3) Iihara, K; Okawa, M; Hishikawa, T; Yamada, N; Fukushima, K; Iida, H; Miyamoto, S: Slowly progressive neuronal death associated with postischemic hyperperfusion in cortical laminar necrosis after high-flow bypass for a carotid intracavernous aneurysm. *Journal of Neurosurgery*, 112: 1254-1259, 2010.
 - 4) Kataoka, Y; Miyazaki, S; Yasuda, S; Nagaya, N; Noguchi, T; Yamada, N; Morii, I; Kawamura, A; Doi, K; Miyatake, K; Tomoike, H; Kangawa, K: The First Clinical Pilot Study of Intravenous Adrenomedullin Administration in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 56: 413-419, 2010.
 - 5) Kawata H, Noda T, Yamada Y, Okamura H, Nakajima H, Kobayashi J, Kamakura S: Abrupt Heart Rate Fallings in a Patient with Biventricular Pacing: Latent Risk for Exacerbation of Heart Failure. *Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology*, 2010 Aug 18. [Epub ahead of print](4pages)
 - 6) Kono, AK; Higashi, M; Morisaki, H; Morisaki, T; Tsutsumi, Y; Akutsu, K; Naito, H; Sugimura, K: High prevalence of vertebral artery tortuosity of Loeys-Dietz syndrome in comparison with Marfan syndrome. *Japanese Journal of Radiology*, 28: 273-277, 2010.
 - 7) Maeda, N; Osuga, K; Higashihara, H; Mikami, K; Tomoda, K; Hori, S; Nakazawa, T; Nakamura, H: In Vitro Characterization of Cisplatin-loaded Superabsorbent Polymer Microspheres Designed for Chemoembolization. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 21: 877-881, 2010.
 - 8) Matsuda, H; Ogino, H; Fukuda, T; Iritani, O; Sato, S; Iba, Y; Tanaka, H; Sasaki, H; Minatoya, K; Kobayashi, J; Yagihara, T: Multidisciplinary Approach to Prevent Spinal Cord Ischemia After Thoracic Endovascular Aneurysm Repair for Distal Descending Aorta. *Annals of Thoracic Surgery*, 90: 561-565, 2010.
 - 9) Oie, T; Suzuki, H; Murayama, Y; Fukuda, T; Omata, S; Kanda, K; Takamizawa, K; Nakayama, Y: Surface elasticity imaging of vascular tissues in a liquid environment by a scanning haptic microscope. *Journal of Artificial Organs*, 13: 121-125, 2010.
 - 10) Takigawa, M; Hashimura, K; Ishibashi-Ueda, H; Yamada, N; Kiso, K; Nanasato, M; Yoshida, Y; Hirayama, H: Annual Electrocardiograms Consistent with Silent Progression of Cardiac Involvement in Sporadic Familial Amyloid Polyneuropathy: A Case Report. *Internal Medicine*, 49: 139-144, 2010.
 - 11) Takigawa, M; Nakatani, S; Hashimura, K; Kagisaki, K; Kanzaki, S; Arakaki, Y; Yoshida, Y; Hirayama, H: An Elderly Case of Right Ventricular Outflow Obstruction Precisely Diagnosed and Successfully Treated with Surgical Repair. *Internal Medicine*, 49: 563-567, 2010.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 山田直明: 頸動脈プラークのMRI -T1 強調像の有用性を中心に-. *臨床放射線*, 55: 1224-1232, 2010.
- 2) 山田直明: 頸動脈のMRI (A). *脈管学*, 49: 459-464, 2010.

- 3) 木曾啓祐、石田良雄、内藤博昭：血管診療テキスト 各モダリティの基本
3, RI. Vascular Lab 増刊, 17:79-85, 2010.

手術部麻酔科

(研究活動の概要)

麻酔科では臨床研究を中心としています。主となるのは経食道心エコーによる周術期心機能評価であり、最近では3D画像を利用した評価診断をおこなっています。心不全症例や弁逆流症例を対象として、心室容量や弁輪部移動速度などの計測をおこなっています。心室再同期療法の症例での心拍出量計測が末梢血管抵抗変化により変わることを明らかとしました。また、麻酔科医を対象とした経食道心エコー講習会をこの夏も大阪国際会議場で400名以上の受講者を集めて開催いたしました。センター心臓外科医、小児科医、内科医にも講師として参加していただきました。

(2010年の主な研究成果)

血液凝固機能に関して、クリオプレチピテートやフィブリノーゲン製剤投与の有効性について、輸管理室とともに検討を行っている。今後、凝固機能測定や血小板機能測定を行う予定である。

周術期における脊髄虚血や心筋虚血についてのモニタリングをおこなってきた。ステント治療による脊髄虚血の問題点、脳外科手術におけるMEPモニタリングの有用性について検討を行った。頸部動脈手術周術期における心虚血についての検討を行っている。今後虚血耐性を含めた心機能保護の効果も検討していく予定である。

研究業績 (欧文)

原著

- 1) Irie T, Yoshitani K, Ohnishi Y, Shinzawa M, Miura N, Kusaka Y, Miyazaki S, Miyamoto S: The efficacy of motor-evoked potentials on cerebral aneurysm surgery and new-onset postoperative motor deficits. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 22: 247-251, 2010.
- 2) Kawaguchi M, Utada K, Yoshitani K, Uchino H, Takeda Y, Masui K, Sakabe T: Effects of a short-acting [beta]1 receptor antagonist landiolol on hemodynamics and tissue injury markers in patients with subarachnoid hemorrhage undergoing intracranial aneurysm surgery. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 22: 230-239, 2010.
- 3) Nomura Y, Kawaguchi M, Yoshitani K, Kurita N, Hayashi H, Tamura K, Motoyama Y, Nakase H, Furuya H. Retrospective analysis of predictors of cerebral vasospasm

after ruptured cerebral aneurysm surgery: influence of the location of subarachnoid blood. Journal of anesthesia. 24: 1-6, 2010.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 竹内瑞枝、能見俊浩、市川眞紀子、大西佳彦：小児もやもや病を合併した糖尿病 I 型患者の麻酔経験. 麻酔 59(2)：260-263, 2010.

【総説】

- 1) 大西佳彦：周術期における補助循環. 臨床麻酔 34(4) 701-707, 2010
- 2) 前田琢磨、大西佳彦：低体温の意義 超低体温循環停止の限界. Lisa 17(2) 110-113, 2010.

【著書】

- 1) 大西佳彦、入江友哉、吉谷健司：循環管理の生理学. 循環管理チームテキスト 日本麻酔科学会、双文社：207-24, 2010.
- 2) 大西佳彦：体液管理 自己血回収. 麻酔科研修ノート, 稲田英一(責任編集), 上村裕一, 土田英昭, 村川雅洋(編集). 診断と治療社 236-239, 2010.
- 3) 稲富祐弦、大西佳彦：OPCAB の麻酔. 麻酔科研修ノート, 稲田英一(責任編集), 上村裕一, 土田英昭, 村川雅洋(編集), 診断と治療社：466-469, 2010.
- 4) 今井洋介、大西佳彦：大動脈瘤が見つかった. 麻酔科トラブルシューティング A to Z, 高崎真弓、河本昌志、川真田樹人、岡本浩嗣, 文光堂：114-115、2010.
- 5) 大宮浩揮、大西佳彦：頸動脈に狭窄がある. 麻酔科トラブルシューティング A to Z, 高崎真弓、河本昌志、川真田樹人、岡本浩嗣, 文光堂：116-117、2010.
- 6) 稲富祐弦、吉谷健司：覚醒が遅延している. 麻酔科トラブルシューティング A to Z, 高崎真弓、河本昌志、川真田樹人、岡本浩嗣, 文光堂：558-559, 2010.
- 7) 前田琢磨、吉谷健司：麻酔導入後に瞳孔不同に気がついた. 麻酔科トラブルシューティング A to Z, 高崎真弓、河本昌志、川真田樹人、岡本浩嗣 文光堂：552-553, 2010.

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

(2010年の主な研究成果)

- 2006年に呼吸機能検査を施行した40歳以上の983例について解析したところ、30.1%の症例で $FEV_1/FVC < 70\%$ の気流制限(COPD疑い)が認められた(BMI: 22.2)。男性は33.7%、女性は24.2%であり、その中でex-smokerを含めた喫煙者の割合は男性で85.5%、女性では25.8%であった。疾患別では、大動脈瘤(胸部, 腹部)が46%で最も多く、次いで慢性心不全32.2%、高血圧症30.5%、心筋梗塞30.2%、狭心症29.3%であった。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Osaka D, Shibata Y, Abe S, Inoue S, Tokairin Y, Igarashi A, Yamauchi K, Kimura T, Sato M, Kishi H, Takabatake N, Sata M, Watanabe T, Konta T, Kawata S, Kato T, Kubota I: Relationship between habit of cigarette smoking and airflow limitation in healthy Japanese individuals: the Takahata study. *Internal Medicine*, 49: 1489-1499, 2010.

【総説】

- 1) Sata M: Cardiovascular disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation Journal* 74,254-255, 2010.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 中蔵伊知郎、関本裕美、山下大輔、堀部明美、中村慶、岡田博、小原延章、佐田誠、鎌倉史郎：両室ペーシング機能付き植込み型除細動器リード感染を抗菌化学療法のみで治療可能であった1症例. *医療薬学* 36: 502-508; 2010.

【総説】

- 1) 佐田 誠：COPDと心血管系疾患. *呼吸と循環*: 133-141, 2010.
- 2) 佐田 誠：COPDと心血管系併存症. *COPD FRONTIER*: 9(1), 65-73, 2010.
- 3) 佐田 誠：心原性病変による呼吸不全の診療のすすめかた. *Medical Practice*: 27(4), 647-651, 2010.
- 4) 佐田 誠：循環器疾患に合併する睡眠時無呼吸のスクリーニング（簡易検査まで）. *Heart View*: 14(5), 514-519, 2010.
- 5) 佐田 誠：慢性呼吸不全の急性増悪. *救急医学*: 34(10), 1141-1144, 2010.

【著書】

なし

臨床病理科

(研究活動の概要)

病理部門は手術検体と剖検を2本柱として業務を行っており、それに関連した研究をしている。病理解剖は年々減少傾向にある。これは当院だけでなく日本全体的な現象であるが、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研究を行っている。特に心臓移植では術前から移植後のフォローと、病理の関与が大きい。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。

また2010年からNCVCバイオバンク設立に向けての準備を行っている。

1) 循環器病研究開発

- 医学教育・研究目的の循環器病疾患臓器のライブラリー化および組織バンク設立に向けての研究
(課題番号 22-5-6 主任研究者 植田初江)
- 循環器疾患の新規イメージング診断法の開発と前臨床～臨床評価
(課題番号 22-1-3 分担研究者 植田初江)
- 脳梗塞患者に対する細胞治療の発展とその普及
(課題番号 22-3-1 分担研究者 植田初江)
- 高次の循環器病診療のための統合的イメージング・コアラボの構築
(課題番号 22-4-3 分担研究者 植田初江)
- 難治性不整脈の病態・機序解明と新しい治療法の確立に関する研究
(課題番号 22-1-2 分担研究者 松山高明)

2) 厚生労働科学研究

- 肺静脈閉塞症についての病理病態解明と診断基準確立のための研究
(課題番号 H22-難治-一般-033 主任研究者 植田初江, 研究協力者 池田善彦、松山高明)
- 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 H22-難治-一般-141 分担研究者 植田初江、池田善彦)
- 乳児特発性僧帽弁腱索断裂の病因解明と診断治療法の確立に向けた統合的研究
(課題番号 H22-難治-一般-031 分担研究者 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細胞性拒絶性反応との関連について
- ・心臓移植後の液性（抗体関連）拒絶反応についての検討
- ・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、特に 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（CTEPH）の病理についての検討

（2010年の主な研究成果）

- 1) 第 74 回日本循環器病学会において、肺高血圧症のエポプロステノールの反応性について発表した。
- 2) 第 32 回心筋生検研究会（慶應義塾大学）において、下記の発表を行った。
「Pre-excitation を伴ったグリコーゲン蓄積症による肥大型心筋症の 2 症例
－電顕・心筋組織所見を中心に－」
「劇症型心筋炎の 2 症例」
- 3) 第 99 回日本病理学会・循環器病理のセッションにおいて、「頸動脈内膜剥離術に対する危険因子と頸動脈狭窄病変の病理組織学的特徴」を発表した。

- 1) Kanazawa, H; Ieda, M; Kimura, K; Arai, T; Kawaguchi-Manabe, H; Matsuhashi, T; Endo, J; Sano, M; Kawakami, T; Kimura, T; Monkawa, T; Hayashi, M; Iwanami, A; Okano, H; Okada, Y; Ishibashi-Ueda, H; Ogawa, S; Fukuda, K: Heart failure causes cholinergic transdifferentiation of cardiac sympathetic nerves via gp130-signaling cytokines in rodents. *Journal of Clinical Investigation*, 120: 408-421, 2010.
- 2) Nagai, H; Ishibashi-Ueda, H; Fujii, K: Histology of Highly Echolucent Regions in Optical Coherence Tomography Images from Two Patients with Sirolimus-Eluting Stent Restenosis. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 75: 961-963, 2010.
- 3) Tsubokawa, T; Yagi, K; Nakanishi, C; Zuka, M; Nohara, A; Ino, H; Fujino, N; Konno, T; Kawashiri, M; Ishibashi-Ueda, H; Nagaya, N; Yamagishi, M: Impact of anti-apoptotic and anti-oxidative effects of bone marrow mesenchymal stem cells with transient overexpression of heme oxygenase-1 on myocardial ischemia. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 298: H1320-H1329, 2010.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 高木弥栄美, 植田初江: 肺動脈性肺高血圧症の肺血管リモデリング. *治療学*, 44: 901-904, 2010.

- 2) 植田初江：心臓移植の病理 -国立循環器病研究センターの心臓移植症例の経験から。医学のあゆみ, 234:1031-1036, 2010.
- 3) 羽尾裕之, 飯原弘二, 植田初江：頸動脈内膜剥離術に対する危険因子と頸動脈狭窄病変の病理組織学的特徴。臨床放射線, 55:1210-1216, 2010.
- 4) 緒方絢, 池田善彦, 山西博道, 植田初江：脳循環障害と病理 脳虚血性発作後の頸動脈プラーク安定化 脳と循環, 15: 177-180, 2010.
- 5) 緒方絢, 池田善彦, 山西博道, 植田初江：頸動脈プラークにみられる新生血管。脳と循環, 15: 5-8, 2010.
- 6) 相根弘史、植田初江：下大動脈の解剖。Vascular Lab, 7 : 570-571, 2010.
- 7) 今井伸佳、植田初江：上大静脈の解剖。Vascular Lab, 7 : 466-467, 2010.
- 8) 相根弘史、植田初江：脳ウィリス動脈輪の解剖。Vascular Lab, 7 : 342-343, 2010.

【著書】

- 1) 緒方絢, 池田善彦, 松山高明, 山西博道, 植田初江：第 5 章脳卒中の基礎知識 脳卒中の血管病理。脳卒中診療 Update (脳血管障害 改訂第 2 版), (最新医学・別冊 新しい診断と治療の ABC 10) 最新医学社：243-251, 2010.
- 2) 植田初江：1. 冠動脈イメージングに役立つ病理の基礎知識 心 CT5 MDCT による冠動脈プラーク診断 小室一成, 栗林幸夫監修, 小林芳樹, 船橋伸禎編, 文光堂：pp6-13, 2010.
- 3) 植田初江, 松山高明, 池田善彦, 羽尾裕之, 大塚頼隆, 野々木宏, 友池仁暢, 中山泰秀：第一世代 DES (Drug Eluting Stent) の総括, 1. 剖検例から学ぶ薬剤溶出性ステントの病理。相澤忠範, 神原啓文編, 科学評論社：2010.
- 4) 植田初江, 松山高明, 池田善彦, 羽尾裕之：-第 3 章 心臓CTに活かす横断的基礎知識 Drug Eluting Stent留置後の病理所見-BMSとの比較-. 心臓血管画像 Mook3 児玉和久監修, 産業開発機構株式会社：64-68, 2010.

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。研究テーマとして、安全な輸血システムの確立、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などを実施しています。加えて、長年の研究課題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。

2010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 22 年度 保健医療分野における基礎研究推進研究事業
- 4) 血栓症発症抑制を目的とした抗血小板薬の薬効評価法ならびに血栓症を高頻度に合併する疾患群の最適診断法の確立を目指した病院・研究所共同研究
循環器病研究開発費（22-1-1）

(2010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
大量出血時での止血上、最も重要な課題であ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薬事承認され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、従来の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、術後出血量の減少傾向が認められた。現在、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研究を実施している。

○ ヘパリン起因性血小板減少症に対する臨床研究

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(HIT)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HIT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、発症頻度は海外よりやや低く、0.1%–1%程度であることも明らかにした。また、HITの発症リスク因子に関する解析も行っている。今後さらに本邦におけるHITの実態解明を継続していく予定である。また、HITの診断薬として薬事承認されたものがないことで、本邦における診断に混乱を来している。このため、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を継続している。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、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、危険因子を明確するための研究を実施している。アスピリン抵抗性に関する多施設共同前向き観察研究において、592症例を登録、解析対象者583名を2年間追跡し、エンドポイントとなる心血管イベントを確定した。また、血小板凝集能、血中および尿中トロンボキサン代謝産物量、併用薬等の収集した臨床情報に関して、イベント再発と関連する項目を検討し、加えて遺伝子試料のゲノム網羅的解析タイピングから得られた遺伝型と臨床情報の関連を解析している。アスピリンレジスタンスの臨床的に意義について、今後さらに詳細に解析を実施する予定である。加えて、脳梗塞/TIAの二次予防としてクロピドグレル投与を受けている患者群を対象とし、それらの患者において抗血小板効果を測定するとともに、クロピドグレル吸収、代謝経路に関係する遺伝子背景を調査し、心血管イベントとの関係を検討する多施設共同研究を実施している。2011年2月末時点で、315症例がエントリーされ、クロピドグレルで治療を受けているにもかかわらず、その血小板機能抑制が不十分な患者が35%程度存在することが判明した。今後さらに研究を継続して行く。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Sasaoka T, Kato TS, Komamura K, Takahashi A, Nakajima I, Oda N, Hanatani A, Mano A, Asakura M, Hashimura K, Niwaya K, Funatsu T, Kobayashi J, Kitamura S, Shishido T, Wada K, Miyata S, Nakatani T, Isobe M, Kitakaze M. Improved long-term performance of pulsatile extracorporeal left ventricular assist device. *J Cardiol*.56:220-228, 2010.

研究業績（和文）

【原著論文】

- 1) 大場正直、村山博和、鬼頭浩之、松尾浩三、林田直樹、浅野宗一、平野雅生、宮田茂樹: ヘパリン起因性血小板減少症既往のある症例に対するヘパリン使用体外循環下での胸腹部大動脈置換術. *日本心臓血管外科学会雑誌*, 39:144-147, 2010.

【総説】

- 1) 宮田茂樹: 心臓血管外科手術における輸血療法. *医学のあゆみ*, 235(1): 59-65, 2010.
- 2) 宮田茂樹: ヘパリン起因性血小板減少症. *産科と婦人科*, 77: 919-924, 2010.
- 3) 宮田茂樹: ヘパリン起因性血小板減少症. *最新医学*, 65(6): 1160-1167, 2010.
- 4) 宮田茂樹: 嘉田晃子、長束一行、宮田敏行: アスピリン抵抗性にかかわる臨床試験. *医学のあゆみ*, 233 (6); 472-477, 2010.
- 5) 宮田敏行、嘉田晃子、宮田茂樹、岡田浩美、長束一行: ProGEAR 研究. *血栓と循環*, 18 (1): 15-18, 2010.

【著書】

- 1) 宮田茂樹: ヘパリン起因性血小板減少症の指針. *救急・集中治療ガイドライン—最新の診療指針— 2010-11*, 岡元和文編 総合医学社 50-52, 2010
- 2) 高田眞紀子、宮田茂樹: ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) への対応. *抗血栓療法のノウハウとピットフォール*, 井上博、矢坂正弘、矢富裕編 南江堂 197-202, 2010.
- 3) 宮田茂樹: ヘパリン療法の実際とヘパリン起因性血小板減少症 (HIT). *循環器疾患最新の治療 2010-2011*, 永井良三、堀 正二編、南江堂: 9-14, 2010.

臨床検査部

（研究活動の概要）

臨床検査部は、2010年4月の独立行政法人化を機会に検体検査系の臨床検査部と生理検査系の生理機能検査部を統合し、新たに一つの臨床検査部として活動を始めた。特に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。

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各種凝固因子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、併せて検査技術の向上とその啓蒙のため、その教育と多くの情報発信を行っている。

（2010年の主な研究成果）

- 急性冠動脈疾患におけるミトコンドリア由来クレアチンキナーゼ（CK-MB）の影響について評価を行った。
- 静脈血栓症における各種凝固因子欠損症との関連について評価を行った。
- 家族性高コレステロール血症（FH）やQT延長症候群における遺伝子的評価を行った。
- 超音波断層法による小児期における正常大動脈径と形態的特徴を明らかにした。
- 心電図関連検査や血管超音波検査に係る検査技術と知識について情報発信を行った。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Harada, K; Miyamoto, Y; Morisaki, H; Ohta, N; Yamanaka, I; Kokubo, Y; Makino, H; Harada-Shiba, M; Okayama, A; Tomoike, H; Okamura, T; Saito, Y; Yoshimasa, Y; Morisaki, T: A Novel Thr56Met Mutation of the Autosomal Recessive Hypercholesterolemia Gene Associated with Hypercholesterolemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 17: 131-140, 2010.
- 2) Mitsuguro, M; Sakata, T; Okamoto, A; Kameda, S; Kokubo, Y; Tsutsumi, Y; Sano, M; Miyata, T: Usefulness of antithrombin deficiency phenotypes for risk assessment of venous thromboembolism: type I deficiency as a strong risk factor for venous thromboembolism. *International Journal of Hematology*, 92: 468-473, 2010.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 井門浩美, 塚野真也, 伊藤園恵, 幸山佳津美, 田中教雄, 仲宗根出, 矢崎諭, 山田修: 超音波断層法による小児期の正常大動脈径と形態的特徴の評価. 日本小児循環器学会, 26(3): 219 - 226, 2010.

【総説】

- 1) 阪田敏幸: C1-インヒビター. 日本臨床, 68(増刊6): 60-63, 2010.
- 2) 阪田敏幸: トロンビン, アンチトロンビン, トロンビン・アンチトロンビン複合体. 日本臨床 68(増刊1): 688-690, 2010.
- 3) 太田直孝, 宮本恵宏: 医療経済も含めて. 日本臨床, 68(増刊8): 275-279, 2010.
- 4) 大西悦子: ホルター心電図検査. Medical Technology, 38(2): 129-133, 2010.

【著書（単行本）】

- 1) 大西悦子: 1. 生理機能検査 D. 運動負荷心電図検査. 看護学テキスト nice 疾病と検査, 松田暉編, 荻原俊男, 難波光義, 鈴木久美, 林直子(総編集及び著) 南江堂: 56 - 63, 2010.
- 2) 大西悦子: 1. 生理機能検査 K. 心音・心機図検査. 看護学テキスト nice 疾病と検査, 松田暉編, 荻原俊男, 難波光義, 鈴木久美, 林直子(総編集及び著), 南江堂: 79 - 81, 2010.
- 3) 久保田義則: 超入門血管エコー第7回 はじめての血管エコー: 頸動脈をエコーで検査する. Vascular Lab, 松尾汎編著, メディカ出版: 71 - 77, 2010.
- 4) 久保田義則: 超入門血管エコー第8回. Vascular Lab, 松尾汎編著, メディカ出版: 68-74, 2010.
- 5) 久保田義則: 超入門血管エコー第9回. Vascular Lab, 松尾汎編著, メディカ出版: 57 - 62, 2010.

医療安全室

(研究活動の概要)

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「医療安全管理委員会(医療法設置義務)」を設置している。医療安全管理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、「医療安全室」が設置(平成14年10月～)されている。医療安全室は、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(医師部門27名、薬剤師・技師(士)部門7名、看護師部門24名、事務管理部門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
医療安全委員会	12	医療安全確保に係る事項全般
医療安全室全体会議	12	医療安全室WG活動、インシデント事例分析後の対策検討
医療安全室コアメンバー会議(1回／週)	46	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(医師・薬剤師・技師(士)合同部会)	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(看護師部会)	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演習、テーマ別院内ラウンド

2. 医療安全管理指針の整備

○平成22年1月 医療安全推進指針・医療安全推進マニュアル第15次改訂・配布

・・・新たに医療機器安全管理室規程、PCPS装着手技、意識混濁等患者救急搬送時の患者登録、施設設備に関連した緊急対応連絡の作成

○平成22年6月 医療安全推進指針・医療安全推進マニュアル第16次改訂・配布

・・・独立行政法人化後の院内安全管理体制全般の見直し

新たに危機管理体制、虐待に関する対応フローチャート、各集中治療室における安全管理の作成

3. 院内医療事故等情報収集・分析

○平成 22年度インシデント・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	2602	122(4.7)	123(4.7)	2216(85.2)	11(0.4)
アクシデント	20	16(80)		4(20)	

○インシデント再発防止対策等院内安全の確保(抜粋)

- ・血管外漏出時に皮膚障害を起こす薬剤一覧表の改訂
- ・小児科外来待合室の窓に転落防止のサッシを設置(外来)
- ・BDE柵への患者の身体挟まり防止のためBED柵の更新(脳系病棟の個室)
- ・MR室対応の酸素ボンベ立ての購入(放射線診療部)
- ・薬剤禁忌登録画面の改変(薬剤部)
- ・経鼻栄養チューブ先端日位置確認の手順作成
- ・アレルギーのある児のおやつは個別配膳に変更(栄養科、小児科病棟)
- ・搬送用心電図モニタのバッテリー交換

4. 職員研修の実施

○全職員対象講習会(受講率 100%)

- ・「患者の権利と臨床倫理」 熊本大学大学院生命科学研究部生命倫理学分野 浅井 篤先生
- ・「チーム STEPPS ～エビデンスに基づいたチームトレーニング～」 国立保健医療科学院政策科学部安全科学室 種田憲一郎先生

○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「医療訴訟の実情と判例」 RCA 分析・FMEA 分析演習 麻薬・KCL など危険薬の取扱い KYT 演習 医療コンフリクト・マネジメント研修「医療メディエーション～国循版～」 診療部長・医長対象医療安全講義・演習
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 医師対象「VIST」を用いたカテーテルシミュレーショントレーニング 新採用看護師対象医療安全演習
ME 機器研修	人工呼吸器操作研修 NPPV 操作研修 PCPS 勉強会

	植込み型補助人工心臓管理研修 インスリン持続ポンプ操作研修
--	----------------------------------

5. 医療安全相談窓口

- 医療安全室長 高田幸千子:早稲田総研インターナショナル主催 医療コンフリクト・マネジメントセミナー「継続編」
- 医療安全室長 高田幸千子:日本医療メディエーター協会・医療機能評価機構・早稲田総研インターナショナル研修 医療コンフリクト・マネジメントセミナー「基礎編フォローアップ」ファシリテーター

(その他 2010 年の主な活動)

1. 医療安全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:全職員対象医療安全講習会に加え、医師、薬剤師、技師、看護師、事務職の 33 名を選抜し、院外講師による NCVC 版医療メディエーション研修「基礎編」を 2 日間実施。
- カルテ指示確認:各診療科のカルテ記載の実態調査、電子カルテ導入に向けて他施設を訪問し、情報収集及び検討。
- ME 機器安全管理:小児用人工呼吸器使用チェックリスト統一、各 ME 機器管理の不具合報告対応、ME 機器保守点検の実施(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)、医療機器保守管理指針の改訂等
- 医薬品安全管理:指示記載の確認、薬剤禁忌登録画面の改変、医薬品手順書の改訂
- 肺静脈血栓症予防:成人用肺塞栓リスクアセスメント表の評価
- 経鼻栄養チューブ:胃チューブ挿入時の安全確認手順を作成
- 患者安全の向上対策:転倒転落防止のための環境チェックラウンド、19BED の更新(BED 柵への身体挟まり防止)
- 心肺蘇生:院内心肺蘇生事例分析、心肺蘇生時の記録上の問題点の検討
- 患者確認:フルネーム呼称実態調査、ICU での輸血時バーコード確認の導入

2. 全国医療安全共同行動

- 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)
 - ・急変時の迅速対応
 - ・医療機器の安全な操作と管理「人工呼吸器」
- 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:15 例
- 医療事故調査委員会:開催無し

4. 重症回診

- 188 例実施

5. その他

- ・院内ラウンド(フルネーム呼称、療養環境、チューブ固定等)
- ・医療安全ニュース 20 回発行

(研究発表)

- 高田幸千子:医療安全確保のための参加型教育の実践 近畿地区国立病院第 52 回看護学会 平成 22 年 10 月 3 日
- 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

(執筆)

- 高田幸千子:現場で医療安全を実践・定着させるための主任・中堅看護師の役割と行動 『主任&中堅+こころサポート』2010 年 11-12 月号 (vol.20 no.2)

(講演・講義)

- 高田幸千子:新採用者医療安全講義
- 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
- 高田幸千子:看護管理者のためのリスクマネジメント 2010 年度大阪府看護協会研修 No.74 医療安全 3 主催大阪府看護協会
- 高田幸千子:平成 22 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:医療安全について 2010 年度 NCVC 医長・部長研修会
- 高田幸千子:安全管理・危機管理に関する事例討議・ロールプレイ NCVC 医長・部長研修会
- 高田幸千子:循環器病におけるリスクマネジメントの実践 平成 22 年度大阪府実務者研修

褥瘡対策室

(活動の概要)

褥瘡対策委員会には、褥瘡対策チームが活動部隊として活動しています。専従褥瘡管理者（皮膚・排泄ケア認定看護師）と協働し、院内の褥瘡発生予防・褥瘡発生時の治療環境調整のケアの充足を図っています。今年度は褥瘡対策委員会と代謝内科が協働し、フットケア外来の設立にむけ検討し、皮膚科外来を週1回設け、フットケア外来を設立致しました。具体的な活動内容は、週1回の褥瘡回診で、褥瘡保有者に対して早期治療を目標に活動してきました。褥瘡予防マットレスの更新も計画的に実施出来、院内の療養環境も整いつつあります。

NCVC 院内業績報告会「2010 年度ベストプラクティスはこれだ」

「院内褥瘡発生低減にむけた活動～みんなで取り組もうスキントラブル予防～」銀賞受賞。

対外的な活動

(2010 年)

- 1) 第 12 回日本褥瘡学会学術集会、「循環器疾患における褥瘡ハイリスクケア」ランチョンセミナー講師として、皮膚・排泄ケア認定看護師が講演しました。循環器疾患における褥瘡要因として、末梢循環不全、ショック、浮腫、意識障害による自力体位変換不可能などハイリスク因子を伴います。院内の調査研究で、循環器疾患の患者で褥瘡が悪化していく症例群と早期治癒群では、心臓の機能の低下が 1.5 倍関与していることが示唆されました。
生命の維持に関わる急性期の治療が優先される現状でも、褥瘡予防を実践することは、救命後の患者の QOL に大きく関与することを述べました。
- 2) 研修会での講師：病院・在宅医療スタッフを対象にした「褥瘡予防のためのポジショニング実践セミナー」 皮膚・排泄ケア認定看護師が講師として活動しました。(大阪・堺：計 2 回)

中央診療部門 (栄養管理部)

(研究活動の概要)

栄養管理部は、栄養管理室業務と NST 活動を統括している。

栄養管理室は循環器疾患治療を目的に、塩分制限・脂質組成・エネルギー量等を考慮すると共に、嗜好的にも満足できる患者食に取り組み、かつ食品・経腸栄養製品・栄養補助食品等も駆使し患者の栄養管理を行っている。循環器病の専門病院としてワーファリン服用患者が多いが、入院管理と外来管理で検査値の変動を来たす症例があり、入院食と自宅食を検討したところ、ビタミンKの摂取量が異なることが示唆された。そこで、ワーファリン服用患者における自宅食の指導内容および病院食について検討を進めている。

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病疾患の治療・予防策として広く認められているところである。当部は循環器病の専門病院の治療食の中心を担う責任部門として、研究・教育活動も行っている。

さらに、これまで作成してきた各種の治療食に関するコンテンツを知的資産部と協力し NCVC の知的資産として活用することにも取り組んでいる。

N S T (Nutrition Support Team) は、医師、看護師、管理栄養士、薬剤師を含む多職種共同で栄養状態の把握から適切な栄養投与に関する治療活動を進めている。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を図るための経口食の内容および投与方法の検討、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を進めている。

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) 従来システムの性能向上と新たな植込型補助人工心臓の臨床応用
- 4) 心臓移植の適応判定
- 5) 心臓移植待機中の管理法
- 6) 心臓移植後の免疫抑制療法を含む管理法
- 7) 組織保存バンクの運用
- 8) 組織移植ネットワークによる提供システムの構築

（2010年の主な研究成果）

補助人工心臓装着を10例施行し、内1例は新たな治療による植込型で、6例は他院からの搬送直後の装着であった。搬送困難な1例は、当該病院で装着術を行ない、直後に搬送した。

1例で補助人工心臓からの離脱手術を行ない、退院した。

植込型左心補助人工心臓装着患者2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。

病棟において25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とした。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の定着化に参加し、本年度は当センターから新たに1名が資格を得た。補助人工心臓に関する市販後調査充実のためのJ-MACSの活動が本格化した。

日本臓器移植ネットワークに新規12例の心臓移植希望登録を行い、計53例が待機中である。

心臓移植6例を実施し、50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11年以上となった。

組織移植では、5人のスタッフ医師で対応する体制とし、今年度は1回摘出を行い、5例の払い出し（他施設2例を含む）を行った。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Yamane, T, Kyo, S, Matsuda, H, Abe, Y, Imachi, K, Masuzawa, T, Nakatani, T, Sase, K, Tabayashi, K, Takatani, S, Tatsumi, E, Umezu, M, Tsuchiya, T: Japanese Guidance for Ventricular Assist Devices/Total Artificial Hearts. *Artificial Organs*, 34: 699-702, 2010.
- 2) Takai, H, Kobayashi, J, Nakajima, H, Tagusari, O, Niwaya, K, Nakatani, T, Yagihara, T, Kitamura, S: Efficacy of a Heparin-Coated Closed Circuit for Intractable Bleeding in Adult Cardiac Surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 16: 131-133, 2010.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 中谷武嗣：心臓移植．循環器疾患最新の治療 2010-2011、堀正二・永井良三（編集）、南江堂：279-282, 2010.
- 2) 築瀬正伸、中谷武嗣：心臓移植抗体関連拒絶反応の診断と治療．心臓, 42: 20-25, 2010.

【著書】

- 1) 中谷武嗣：心臓移植．循環器臨床 サピア8 心不全の急性期対応，北風政史責任編集、金 智隆編集協力，中山書店、東京：194-201, 2010.

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。

（2010年の主な研究成果）

- 国立循環器病研究センターにおける薬剤師の病棟常駐による医薬品適正使用の推進と医療安全に及ぼす効果について、プレアボイド収集報告と医薬品安全性情報報告から検討を行なった。調査の結果、薬剤師の病棟への常駐は、薬物療法に早期に介入し、責任ある医薬品情報を提供して適正使用を推進するとともに、副作用を回避して医療安全に貢献することが明らかとなった。
- リファンピシン投与中止後にボリコナゾールを投与したときの薬物動態変化について調査した一症例報告である。リファンピシン投与中止後に、ボリコナゾールを通常投与量投与したが、有効域までの血中濃度上昇に時間を要した。以上のことから、リファンピシン中止後少なくとも1～2週間はボリコナゾールの血中濃度モニタリングを行い、適切な投与設計を行なう必要があることが明らかとなった。
- ペースメーカー感染に対する抗菌化学療法の有用性を示した一症例報告である。ペースメーカー感染に対し、当初はバンコマイシンとゲンタマイシンの併用療法を行っていたが、有効性が乏しく、リネゾリドの投与に切り替えた。その後、リネゾリドとアルベカシンを交互に使用することによって、感染がコントロールされた。個々の薬剤の薬物特性を考慮した薬剤師の治療への参画の重要性が示唆された症例であった。

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 関本裕美, 和田恭一, 中村慶, 小林勝昭, 森下秀樹: 薬剤師の病棟常駐による医薬品適正使用と医療安全に果たす役割. 医療薬, 36: 171-179, 2010.
- 2) 中蔵伊知郎, 関本裕美, 山下大輔, 堀部明美, 中村慶, 岡田博, 小原延章, 佐田誠, 鎌倉史郎: 両室ペーシング機能付き植込み型除細動器リード感染を抗菌化学療法のみで治療可能であった1症例. 医療薬学, 36: 502-508, 2010.
- 3) 山下大輔, 和田恭一, 吉牟田剛, 森英人, 中蔵伊知郎, 堀部明美, 岡田博, 佐田誠, 岡島年也, 堤義明, 野々木宏, 小原延章: ポリコナゾール薬物動態が投与中止後のリファンピシンに影響を受けた一症例. 医療薬学, 36: 323-327, 2010.

【総説】

- 1) 和田 恭一, 小原 延章: DI室 Q&A クロピドグレルとプロトンポンプ阻害薬との薬物相互作用(Q&A). 治療学, 44: 713-715, 2010
- 2) 和田恭一: 図解 薬理作用. 薬局, 61: 6-9抗不整脈9-12心不全治療薬, 2010.
- 3) 関本裕美: 救急医療の薬剤師(第4回) 循環器用薬の薬物療法 患者状態に応じた薬剤投与量設定. 薬事, 52: 79-85, 2010.

看護部

(研究活動の概要)

2010年は4月から独立行政法人に移行し、新たなスタートを切った。これを機に、看護教育研究会は看護部長諮問から自主的運営組織となり、“NCVC看護研究会”として活動を開始した。この研究会は看護師・助産師の自己研鑽の場として、一般・専門的知識や技術の習得、研究につとめ、看護職としての資質の向上を図り、より豊かな人間性を養えるよう積極的に支援することを目的としている。この目的を達成するために、看護学会の企画や「看護研究は決して難しくない！」をテーマに、身近にある看護実践の中で研究的視点を養い、楽しく研究に取り組めるよう大阪大学大学院教授阿曾洋子先生による教育セミナーを開催した。

看護部の研究活動はより循環器看護の専門性を追求したもの、看護の根拠を明らかにするもの、患者・家族指導や支援に関するもの、看護師育成における工夫など、多岐に渡っている。これらの成果を情報発信するとともに、看護ケアの質の向上に役立つエビデンスのさらなる向上に取り組んでいきたい。

2010年の主要看護研究課題は以下の通りである。

1) 研究助成による研究

財団法人循環器病研究振興財団 循環器疾患看護研究助成
循環器病研究開発事業

2) 看護の専門性を発揮した研究

日本循環器看護学会、日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本心臓リハビリテーション学会、日本口腔ケア学会、日本集中治療医学会、近畿地区国立病院看護学会、国立病院総合医学会、国立病院看護研究学会等への発表

3) 心臓移植・臓器提供に関連する研究

4) 褥瘡予防に関する研究

5) 地域医療連携に関する研究

6) 看護教育に関する研究

(2010年の主な研究成果)

- 看護の専門性の発揮においては、大血管術後の高齢患者の離床段階に関連する因子、脳卒中で入院した患者へのリハビリテーション看護の実態を明らかにし、高度な治療による身体的苦痛や不安をもつ患者に対する援助、患者教育について発展的な関わりをもつことにつなげた。また、胎児診断で先天性心疾患の告知を受けた母親への関わり、心疾患合併妊娠妊婦への関わりについて明らかにし、周産期医療における患者支援方法について検討した。
- 移植看護において、体外設置型補助人工心臓を装着した移植待機患者のシャワー浴は、患者の皮膚状態の改善につながると同時に、患者のQOLの向上に繋がっていることを明らかにしたことは他施設の移植看護に貢献できる内容であった。
- 循環器看護の情報発信においては、急性心筋梗塞患者が症状を自覚してから受診

に至る過程、脳卒中地域医療における看護の連携に必要な情報提供内容を明らかにした。

- 褥瘡予防に関しては、心疾患における褥瘡発生、難治化する要因を明らかにし、発生予防のための看護の提言を行った。
- 教育に関しては、ICUで心臓外科急性期看護を実践する新人看護師が必要とする看護実践能力と獲得過程における指導者の関わりを明らかにした。また、新人看護師の緊急入院受け入れに対するシミュレーション学習における効果を明らかにした。これらの結果は今後の新人看護師の教育計画立案および指導に生かしていけるものである。

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 竹末のり子：脳神経疾患患者に起こりうる合併症. Brain nursing, 26(2): 130-136, 2010.
- 2) 笹川みちる：小児の集中治療ケアにおける看護実践「子どもへの集中治療における看護実践と看護ケアのポイント；先天性心疾患の子どもへの術前・術後ケアを中心に」. 小児看護, 33(7): 876-886, 2010.
- 3) 竹田知江：くも膜下出血患者緊急入院受け入れデモンストレーション学習. Brain nursing, 26(6): 70-74, 2010.
- 4) 田中耕二：完全大血管転位（TGA）. こどもケア, 5(4): 17-21, 2010.

【著書】

- 1) 永吉直美, 福元隆史, 大岩麻紀：疾患別ICUナースの観察力・対応力UP ポケットマニュアル, 篠崎 正博 著, メディカ出版: 2010.

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つの研究室があるが、研究活動は分子遺伝学・遺伝子工学・発生工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、また、得られた知見を治療法開発へとつなげる研究を行った。具体的には心臓の発生分化再生・形態形成の分子機構の研究、ゲノムアプローチによる循環器疾患の病態解明研究、遺伝子改変モデル動物の解析による遺伝子機能解明研究、先進医学研究における倫理的法的社会的諸問題に関する研究、病態解明をめざした発生工学的手法による遺伝子改変動物の作製研究を行った。

(2010年の主な研究成果)

分子生物学部としては以下のような研究成果をあげている。心臓の発生分化再生・形態形成の分子機構の研究に関して、分化誘導が可能な胚幹細胞などを用いて、心筋の発生分化に関係する遺伝子の網羅的探索を進め、候補遺伝子の機能評価とともに、マウス胚幹細胞を用いた心筋分化の効率化や心筋前駆細胞単離純化の手法開発を行い、また、遺伝子改変動物個体での解析や細胞モデルを用いて心臓形態形成や骨格筋機能分化に関係する遺伝子機能の解析も進めた。ゲノムアプローチによる循環器疾患の病態解明研究では遺伝性疾患の病因遺伝子の変異解析を進める一方、動脈硬化代謝性疾患・血管疾患を中心に疾患感受性候補遺伝子の解析、疾患感受性遺伝子の同定を進めた。遺伝子改変モデル動物の解析による遺伝子機能解明研究では、AMP代謝に関する解析を進め、これまで知られていなかった糖脂質代謝と遺伝子機能の関係につき解析が進捗した。また、Nkx2.5遺伝子に複数の遺伝子構築により変異を導入したところ、条件により種々の異なる表現系が得られ、マウスのヒト疾患モデル動物としての有用性が示唆され、こうした遺伝子改変マウスによるヒト疾患モデル動物の検討も行った。

研究業績 (欧文)

【Article】

- 1) Akutsu, K; Morisaki, H; Okajima, T; Yoshimuta, T; Tsutsumi, Y; Takeshita, S; Nonogi, H; Ogino, H; Higashi, M; Morisaki, T: Genetic Analysis of Young Adult Patients With Aortic Disease Not Fulfilling the Diagnostic Criteria for Marfan Syndrome. *Circulation Journal* 74: 990-997. 2010.
- 2) Chun, TH; Inoue, M; Morisaki, H; Yamanaka, I; Miyamoto, Y; Okamura, T; Sato-Kusubata, K; Weiss, SJ: Genetic Link Between Obesity and MMP14-Dependent Adipogenic Collagen Turnover. *Diabetes*, 59: 2484-2494. 2010.
- 3) Harada, K; Miyamoto, Y; Morisaki, H; Ohta, N; Yamanaka, I; Kokubo, Y; Makino, H; Harada-Shiba, M; Okayama, A; Tomoike, H; Tomonori, O; Saito, Y; Yoshimasa, Y; Morisaki, T: A Novel Thr56Met Mutation of the Autosomal Recessive Hypercholesterolemia Gene

- Associated with Hypercholesterolemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 17: 131-140. 2010.
- 4) Hidaka, K; Nitta, T; Sugawa, R; Shirai, M; Schwartz, RJ; Amagai, T; Nitta, S; Takahama, Y; Morisaki, T: Differentiation of Pharyngeal Endoderm from Mouse Embryonic Stem Cell. *Stem Cells and Development*, 19: 1735-1743 2010.
 - 5) Hidaka, K; Shirai, M; Lee, JK; Wakayama, T; Kodama, I; Schneider, MD; Morisaki, T: The Cellular Prion Protein Identifies Bipotential Cardiomyogenic Progenitors. *Circulation Research*, 106: 111-119 2010.
 - 6) Kono, AK; Higashi, M; Morisaki, H; Morisaki, T; Tsutsumi, Y; Akutsu, K; Naito, H; Sugimura, K: High prevalence of vertebral artery tortuosity of Loeys-Dietz syndrome in comparison with Marfan syndrome. *Japanese Journal of Radiology*, 28: 273-277 2010.
 - 7) Mizuta, E; Shirai, M; Arakawa, K; Hidaka, K; Miake, J; Ninomiya, H; Kato, M; Shigemasa, C; Shirayoshi, Y; Hisatome, I; Morisaki, T: Different distribution of Cav3.2 and Cav3.1 transcripts encoding T-type Ca²⁺ channels in the embryonic heart of mice. *Biomedical Research*, 31: 301-305. 2010.
 - 8) Muramatsu, Y; Kosho, T; Magota, M; Yokotsuka, T; Ito, M; Yasuda, A; Kito, O; Suzuki, C; Nagata, Y; Kawai, S; Ikoma, M; Hatano, T; Nakayama, M; Kawamura, R; Wakui, K; Morisaki, H; Morisaki, T; Fukushima, Y: Progressive Aortic Root and Pulmonary Artery Aneurysms in a Neonate With Loeys-Dietz Syndrome Type 1B. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 152A: 417-421. 2010.
 - 9) Tsukamoto, T; Nakata, R; Tamura, E; Kosuge, Y; Kariya, A; Katsukawa, M; Mishima, S; Ito, T; Inuma, M; Akao, Y; Nozawa, Y; Arai, Y; Namura, S; Inoue, H: Vatanol C, a resveratrol tetramer, activates PPAR alpha and PPAR beta/delta in vitro and in vivo. *Nutrition & Metabolism*, 7:46., 2010.
 - 10) Wakabayashi, S; Nakamura, TY; Kobayashi, S; Hisamitsu, T: Novel Phorbol Ester-binding Motif Mediates Hormonal Activation of Na⁺/H⁺ Exchanger. *Journal of Biological Chemistry*, 285: 26652-26661. 2010.
 - 11) Yokoi, H; Kasahara, M; Mukoyama, M; Mori, K; Kuwahara, K; Fujikura, J; Arai, Y; Saito, Y; Ogawa, Y; Kuwabara, T; Sugawara, A; Nakao, K: Podocyte-specific expression of tamoxifen-inducible Cre recombinase in mice. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25: 2120-2124. 2010.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 森崎裕子、森崎隆幸: 肺高血圧の遺伝子異常. *Annual Review 2010 循環器*: 227-234, 2010.
- 2) 森崎隆幸、森崎裕子: 遺伝子診断をどうするか. *新心臓病プラクティス 15 血管疾患を診る・治す*: 194-195, 2010.

【総説】

- 1) 森崎隆幸、森崎裕子 尿酸の代謝経路 *総合臨床* 59:184-189, 2010.
- 2) 森崎隆幸: インフォームド・コンセントと倫理委員会. *日本臨床*, 68 suppl 8: 317-321, 2010.
- 3) 森崎隆幸: 分子遺伝疫学の倫理的課題と人権. *公衆衛生*, 74: 768-771, 2010.

生化学部

(研究活動の概要)

生化学部では、細胞間情報伝達に関わり、生体のホメオスタシスを維持するために重要な役割を果たしている未知の生理活性物質を検索し、それによる未知の情報伝達および制御機構を解明することに取り組んでいる。新規ペプチドの探索は容易ではないが、その発見は非常に大きなインパクトを与えると共に全く異なった視点での研究の展開をもたらす。実際、我々のグループによる心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) (1984年) や脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) (1988年) の発見によって、それまでポンプとしてのみ機能すると考えられていた心臓が、ホルモンを分泌する内分泌器官として位置付けられた。現在 ANP と BNP は、新しい心不全の治療および診断薬として臨床応用されている。一方、柳沢、眞崎らによる血管内皮細胞からのエンドセリン (1988年) の発見や、我々が脳から発見した C 型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) (1990年) が内皮細胞やマクロファージから分泌され、血管壁もペプチドホルモンを分泌する内分泌組織として捉えられている。CNP は血管の局所因子としてリモデリング抑制効果を示すことから、経皮的冠動脈インターベンション (PCI) 後の再狭窄や動脈硬化の発症において重要な役割が示唆され、臨床応用が期待されている。また、心筋梗塞後の線維芽細胞の産生する CNP の線維化抑制作用も注目されている。このように新しい循環調節因子の発見は、それまで考えも及ばなかった制御系の存在を明示すると共に、新しい診断・治療薬の開発に繋がることも期待できる。

上記のような研究の経緯を背景として、生化学部では生理活性ペプチドの探索を最優先課題としている。また、そのための新しい探索法、活性測定法や精製および構造解析法の開発を常に行っている。その結果として、CNP に続く新しい循環調節ペプチドとしての“アドレノメデュリンおよび PAMP の発見” (1993年) や“グレリンの発見” (1999年)、オーファン受容体 GPR66 (FM3) の内因性リガンドとしての“ニューロメジン U の同定” (2000年)、さらに最近の“ニューロメジン S の発見” (2005年) などに繋がったと考えている。これらのペプチドについては、遺伝子発現および分泌調節、作用機序や新たな生理機能の解明などの基礎的研究を進めると共に、当センター研究所、病院およびセンター外の多数の研究グループと連携して、病態生理的意義の解明や新しい診断、治療薬としての臨床応用を目指しての研究も進めている。

一方、上記新規ペプチドの他にも、当研究グループで既に発見またはクローニングした視床下部ペプチドである PACAP (Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide)、骨形成タンパク質 (BMP-3b) などについても、新たな機能解析や病態生理的意義の解明に関しての研究を進めている。

○生化学部では、新規物質を基盤として、具体的には主に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) に関する研究
- 2) 摂食抑制ペプチド“ニューロメジン U”の新たな機能解明に関する研究
- 3) 新規神経ペプチド“ニューロメジン S”の機能解明に関する研究
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 循環器調節因子としての PACAP の病態生理的意義の解明
- 7) BMP-3b (Bone Morphogenetic Protein-3b) の新たな機能に関する研究
- 8) 新規生理活性ペプチドの探索

(2010年の主な研究成果)

A) グレリン (Ghrelin) に関する研究

- 1999年に当研究室で発見したグレリンについて、これまでに成長ホルモン分泌促進以外にも、食欲促進、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ことを示してきた。また、血中グレリンは、心不全、慢性閉塞性肺疾患(COPD)や拒食症におけるカヘキシアなどの低栄養状態で高値、肥満で低値を示し、BMI と負の相関を示すこと、さらに慢性心不全患者へのグレリンの慢性投与は、左室機能や運動耐用能を改善することを明らかにし、新たな心不全治療薬としての可能性を示した。
 - ①今回、グレリン投与による上部消化管手術後の体重減少の予防を評価するため、胃全摘および食道切除胃管再建術後患者を対象として、10日間のグレリンもしくは生食投与のランダム化比較試験を行った結果、グレリン投与により食欲、食事摂取カロリー、体重の改善および除脂肪体重減少の抑制を認めた。グレリンの術後体重減少予防への有用性が示された。
 - ②また、新たなグレリンの機能解明のため、グレリンの中枢神経細胞に対する効果を検討した結果、グレリンは胎児期および新生児期ラットの視床下部培養神経細胞の増殖を促進するのに対し、デスアシルグレリンは胎児期のみの細胞増殖を促進した。また、幼児期ラットにグレリンを慢性投与し、成熟後の学習能力を評価すると、記憶保持が長い傾向が認められた。グレリンの神経再生に対する応用の可能性が示唆された。
- グレリンは、主に胃底腺の内分泌細胞である X/A like cell で合成・分泌される。胃から分泌されたグレリンは、胃周辺の迷走神経末端に作用して、Nodose Ganglia (迷走神経節) および孤束核を介して情報を中枢に伝達する経路が主要であることを明らかにし、さらに孤束核から視床下部へはノルアドレナリン神経系を介して情報が伝達され、生理作用を発現することを明らかにしてきた。また、グレリンの分泌制御に自律神経系が関与することを示してきた。
 - ③今回、グレリンの分泌制御へ影響する因子について検討した結果、胃からのグレリン分泌は、トウモロコシ油、20%グルコース、20%エタノール投与により著しく減少し、胃の機械的伸展刺激(空気、水)では変化しなかった。また、ラットを高温に暴露すると、グレリン濃度の著しく増加し、低温暴露や拘束ストレスでは有意な減少が認められた。グレリン分泌は、化学的刺激により制御され、また環境因子やストレスに対する恒常性維持に関与している事が示唆された。
 - ④また、バリン欠乏食給餌による拒食症モデルラットを作出し、グレリンによる摂食機能回復について検討した結果、グレリンを中枢投与すると有意な摂食増加を認めるのに対し、腹腔内投与では摂食亢進を認めなかった。拒食症の種類によっては、グレリンの摂食誘起効果が中枢と末梢性投与では異なる可能性が推測された。
- グレリンの分子進化や構造と活性の関連を明らかにするため、非哺乳類(鳥類、両生類、爬虫類および魚類)のグレリンの構造と機能解析を進めている。これまで、両生類(カエル)では脂肪酸修飾された3番目のアミノ酸が哺乳類のSerからThrに置換されていること、魚類のグレリンはC末端がアミド化されていることなど、哺乳類にはないユニークな構造を持つこと、またグレリンが魚類、両生類、鳥類でも下垂体から成長ホルモン分泌を促したり、摂食を調節することなど、グレリンの分子進化や構造、活性について特異かつ重要な知見を得ている。
 - ⑤今回、ニジマス脳室へのグレリン投与は摂食を抑制すること、サケではニジマスとは異なり、短期間の絶食によって血漿グレリンが上昇すること、ゼブラフィッシュ脳ではインスリン産生抑制とグルカゴン産生亢進を介してグリコーゲン産生を促すこと、またキンギョにはリガンド選択性、組織分布の異なる4種類のグレリン受容体があり、様々な生理作用に関与する可能性が明らかとなった。

B) アドレノメデュリン (AM) に関する研究

○ アドレノメデュリン (AM) について、AM トランスジェニックマウスおよびノックアウトマウス、疾患モデル動物、培養細胞などを用いての検討により、病態生理的意義を明らかにしている。特に、AM 長期投与は 1) 悪性高血圧ラットの生命予後を改善すること、2) 心筋梗塞後のリモデリングを抑制すること、3) AM の急性期短期投与は虚血再灌流傷害を著明に抑制すること、4) *in vitro* において doxorubicin による心筋アポトーシスを抑制すること、5) 下肢虚血モデルラットへの AM と骨髄由来単核球細胞移植の併用が血管新生効果を増強することなど、AM は種々の病態において保護的に働くことを明らかにしている。

①AM の疾患モデル動物における成果を基盤として、再生医療部および病院と共同で臨床研究についても進めている。今回、10 名の急性心筋梗塞患者に対して、再灌流療法に加えて AM の静脈内投与による評価を行い、梗塞サイズの縮小、梗塞部壁運動の改善、梗塞後リモデリングの指標となる BNP の慢性期低下を示し、新たな急性心筋梗塞への治療薬としての AM の可能性を提示した。

C) ナトリウム利尿ペプチド・ファミリー (ANP, BNP, CNP) に関する研究

○ 3 種のナトリウム利尿ペプチド (NP) のうち、ANP, BNP は心筋細胞より分泌され、主に循環ホルモンとして機能する。ANP・BNP の機能的共通受容体である GC-A は、血管内皮細胞に豊富に存在し、ANP・BNP が血管恒常性維持ホルモンとして作用している可能性がある。GC-A 遺伝子欠損マウスを用いた検討から、内因性 ANP・BNP が虚血組織における血管新生に対し、促進的に関与していることを明らかとなり、閉塞性動脈硬化症患者への ANP の臨床応用を目指している。

①今回、内因性 ANP・BNP の虚血組織における血管新生作用を評価するため、大腿動脈結紮除去モデル(下肢虚血モデル)を対照野生型マウスおよび GC-A 遺伝子欠損マウスに作製し、4 週間経過を追った。結果、GC-A 遺伝子欠損マウスでは、明らかに虚血肢の血流回復が野生型マウスに比べ遅延・障害されていることが判明した。

②また、骨髄細胞に由来する血管前駆細胞にも GC-A が豊富に発現していることを見出し、骨髄移植実験から、血管前駆細胞の GC-A も虚血組織における血管新生に対して促進的に寄与していることが明らかとなった。

D) ニューロメジン U (NMU) とニューロメジン S (NMS) の新たな機能解明に関する研究

○ オーフアン受容体 GPR66/FM-3 および TGR-1/FM-4 の内因性リガンド探索の結果、我々が 1985 年に発見していた脳神経ペプチドであるニューロメジン U (NMU) がリガンドであることを見出し、2000 年に報告した。2005 年には、これらの受容体の新たな内因性リガンドとして、新規脳神経ペプチドをラット脳から発見し、ニューロメジン S (NMS) と命名した。NMU は、長らく生理機能が不明であったが、受容体の発見を機に、中枢性摂食・エネルギー代謝調節に関与し、レプチンとは異なった経路で摂食抑制効果を発揮すること、ストレス反応のメディエーターであること、サーカディアンリズムの形成に深く関与すること、侵害反射に関与すること、肥満細胞を直接活性化することにより炎症反応を促進すること、骨再生の中枢性調節に関与することなど、興味深い機能を有することを明らかにした。一方、NMS もサーカディアンリズムの調節作用、摂食抑制作用、バソプレシンを介した利尿調節作用、オキシトシンを介した乳汁分泌促進作用などを明らかにしてきた。興味深いことに、NMS の中枢作用は NMU に比して、10 倍以上強力であった。

①NMU と NMS は、共に中枢投与により強力な摂食抑制を誘導するため、その作用機序を比較した。両ペプチドの活性をそれぞれ特異的に中和する IgG を脳室内へ投与することにより内因性ペプチド活性を抑制したラットへ、摂食抑制ホルモンであるレプチンを中枢または末梢投与したところ、抗 NMU IgG 投与群では、レプチンの摂食抑制効果に変化は観察されなかった。一方、抗 NMS IgG 投与群では、レプチンによる摂食抑制効果が有意に抑制されたことから、NMS はレプチンが中枢に作用する際の下流因子として機能している可能性を示唆した。また、中枢性摂食調節で重要な役割を果たす視床下部弓状核のスライス培養に NMU または NMS を添加すると、NMS は NMU よりも約 10 倍強力で摂食抑制ペプチドである α -MSH の分

泌を促進した。以上の結果は、NMU と NMS が中枢性摂食抑制において機能を分担していることを示唆している。

②NMU は消化管において豊富に分布しているため、消化管における NMU の機能を検討した。NMU は、消化管のアウエルバッハおよびマイスナー神経叢に豊富に含まれることから、消化管運動の調節に関与していることが示唆された。また、NMU KO マウスでは、消化管運動が低下し、セロトニンによって誘導される排便や下痢が抑制されていた。以上の結果は、NMU が消化管における恒常性の維持に関与していることを示唆している。

E) BMP-3b (Bone Morphogenetic Protein-3b) の新たな機能に関する研究

○ BMP-3b は、我々が骨組織より 1996 年にクローニングに成功したタンパク質である。BMP-3b は、構造上 BMP ファミリーに属するが、他の BMP ファミリーとは異なる独自の作用を有している。例えば、我々が解明した骨形成抑制作用や初期胚発生過程における、内在性の脳・神経誘導因子（頭部誘導因子）としての機能である。BMP-3b は、心・血管系組織やそれらと関連性が高い脂肪組織においても高レベルで存在しており、これらの組織における新たな機能解明を目指した研究を推進している。

①今回、BMP-3b の発現量が高い組織の中で、肥満と密接に関与する脂肪組織に着目し、機能解析を行った。BMP-3b は脂肪細胞に多く存在し、その発現量は、肥満モデル動物において顕著に上昇していた。培養細胞を用いた検討により、BMP-3b が脂肪細胞分化抑制作用を有し、新たなアディポサイトカインとして機能していることが判明した。この作用は、新規分泌型分子型として同定した複合体に起因していることを明らかにした。この分子型は、BMP-3b 過剰発現マウスを用い、*in vivo* レベルでの存在が証明されたことより、本因子の生体における基本分子型であることが判明した。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Adachi, S; Takiguchi, S; Okada, K; Yamamoto, K; Yamasaki, M; Miyata, H; Nakajima, K; Fujiwara, Y; Hosoda, H; Kangawa, K; Mori, M; Doki, Y: Effects of Ghrelin Administration After Total Gastrectomy: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Phase II Study. *Gastroenterology*, 138: 1312-1320, 2010.
- 2) Ariyasu, H; Iwakura, H; Yamada, G; Kanamoto, N; Bando, M; Kohno, K; Sato, T; Kojima, M; Nakao, K; Kangawa, K; Akamizu, T: A Postweaning Reduction in Circulating Ghrelin Temporarily Alters Growth Hormone (GH) Responsiveness to GH-Releasing Hormone in Male Mice But Does Not Affect Somatic Growth. *Endocrinology*, 151: 1743-1750, 2010.
- 3) Cruz, SA; Tseng, YC; Kaiya, H; Hwang, PP: Ghrelin affects carbohydrate-glycogen metabolism via insulin inhibition and glucagon stimulation in the zebrafish (*Danio rerio*) brain. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A-Molecular & Integrative Physiology*, 156: 190-200, 2010.
- 4) Goto, S; Nagao, K; Bannai, M; Takahashi, M; Nakahara, K; Kangawa, K; Murakami, N: Anorexia In Rats Caused By A Valence-Deficient Diet Is Not Ameliorated By Systemic Ghrelin Treatment. *Neuroscience*, 166: 333-340, 2010.
- 5) Horio, T; Iwashima, Y; Kamide, K; Tokudome, T; Yoshihara, F; Nakamura, S; Kawano, Y: Chronic kidney disease as an independent risk factor for new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients. *Journal of Hypertension*, 28: 1738-1744, 2010.
- 6) Horio, T; Kamide, K; Takiuchi, S; Yoshii, M; Miwa, Y; Matayoshi, T; Yoshihara, F; Nakamura,

- S; Tokudome, T; Miyata, T; Kawano, Y: Association of insulin-like growth factor-1 receptor gene polymorphisms with left ventricular mass and geometry in essential hypertension. *Journal of Human Hypertension*, 24: 320-326, 2010.
- 7) Ida, T; Miyazato, M; Lin, XZ; Kaiya, H; Sato, T; Nakahara, K; Murakami, N; Kangawa, K; Kojima, M: Purification and Characterization of Caprine Ghrelin and Its Effect on Growth Hormone Release. *Journal of Molecular Neuroscience*, 42: 99-105, 2010.
 - 8) Inoue, Y; Nakahara, K; Kangawa, K; Murakami, N: Transitional change in rat fetal cell proliferation in response to ghrelin and des-acyl ghrelin during the last stage of pregnancy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 393: 455-460, 2010.
 - 9) Ishikane, S; Yamahara, K; Sada, M; Harada, K; Kodama, M; Ishibashi-Ueda, H; Hayakawa, K; Mishima, K; Iwasaki, K; Fujiwara, M; Kangawa, K; Ikeda, T: Allogeneic administration of fetal membrane-derived mesenchymal stem cells attenuates acute myocarditis in rats. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 49: 753-761, 2010.
 - 10) Iwakura, H; Li, YS; Ariyasu, H; Hosoda, H; Kanamoto, N; Bando, M; Yamada, G; Hosoda, K; Nakao, K; Kangawa, K; Akamizu, T: Establishment of a Novel Ghrelin-Producing Cell Line. *Endocrinology*, 151: 2940-2945, 2010.
 - 11) Iwashima, Y; Horio, T; Kamide, K; Tokudome, T; Yoshihara, F; Nakamura, S; Ogihara, T; Rakugi, H; Kawano, Y: Additive Interaction of Metabolic Syndrome and Chronic Kidney Disease on Cardiac Hypertrophy, and Risk of Cardiovascular Disease in Hypertension. *American Journal of Hypertension*, 23: 290-298, 2010.
 - 12) Jonsson, E; Kaiya, H; Bjornsson, BT: Ghrelin decreases food intake in juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) through the central anorexigenic corticotropin-releasing factor system. *General and Comparative Endocrinology*, 166: 39-46, 2010.
 - 13) Kaiya, H; Miura, T; Matsuda, K; Miyazato, M; Kangawa, K: Two functional growth hormone secretagogue receptor (ghrelin receptor) type 1a and 2a in goldfish, *Carassius auratus*. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 327: 25-39, 2010.
 - 14) Kataoka, Y; Miyazaki, S; Yasuda, S; Nagaya, N; Noguchi, T; Yamada, N; Morii, I; Kawamura, A; Doi, K; Miyatake, K; Tomoike, H; Kangawa, K: The First Clinical Pilot Study of Intravenous Adrenomedullin Administration in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 56: 413-419, 2010.
 - 15) Konno, N; Kurosawa, M; Kaiya, H; Miyazato, M; Matsuda, K; Uchiyama, M: Molecular cloning and characterization of V2-type receptor in two ray-finned fish, gray bichir, *Polypterus senegalus* and medaka, *Oryzias latipes*. *Peptides*, 31: 1273-1279, 2010.
 - 16) Nakahara, K; Katayama, T; Maruyama, K; Ida, T; Mori, K; Miyazato, M; Kangawa, K; Murakami, N: Comparison of feeding suppression by the anorexigenic hormones neuromedin U and neuromedin S in rats. *Journal of Endocrinology*, 207: 185-193, 2010.
 - 17) Nakahara, K; Okame, R; Katayama, T; Miyazato, M; Kangawa, K; Murakami, N: Nutritional

and environmental factors affecting plasma ghrelin and leptin levels in rats. *Journal of Endocrinology*, 207: 95-103, 2010.

- 18) Nobata, S; Ventura, A; Kaiya, H; Takei, Y: Diversified cardiovascular actions of six homologous natriuretic peptides (ANP, BNP, VNP, CNP1, CNP3, and CNP4) in conscious eels. *American Journal of Physiology. Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 298: R1549-R1559, 2010.
- 19) Nonoshita, A; Nishi, Y; Takushima, S; Oshima, M; Hosoda, H; Kangawa, K; Kojima, M; Mifune, H; Tanaka, E; Hori, D; Kamura, T: Dynamics of placental ghrelin production and its receptor expression in a Dahl salt-sensitive rat model of intrauterine growth restriction. *Placenta*, 31: 358-364, 2010.
- 20) Schwenke, DO; Pearson, JT; Kangawa, K; Cragg, PA; Shirai, M: Exogenous ghrelin accentuates the acute hypoxic ventilatory response after two weeks of chronic hypoxia in conscious rats. *Acta Physiologica*, 200: 279-287 2010.
- 21) Shinozaki, H; Aoki, H; Kasahara, Y; Kangawa, K; Minegishi, T: Plasma Adrenomedullin Levels during Multiple Pregnancy. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 69: 169-173 2010.
- 22) Sugino, T; Kawakita, Y; Fukumori, R; Hasegawa, Y; Kojima, M; Kangawa, K; Obitsu, T; Taniguchi, K: Effects of glucose and amino acids on ghrelin secretion in sheep. *Animal Science Journal*, 81: 199-204, 2010.
- 23) Takahashi, H; Kurose, Y; Suzuki, Y; Kojima, M; Yamaguchi, T; Yoshida, Y; Azuma, Y; Sugino, T; Kojima, M; Kangawa, K; Hasegawa, Y; Kobayashi, S: Changes in blood pancreatic polypeptide and ghrelin concentrations in response to feeding in sheep. *Journal of Animal Science*, 88: 2103-2107, 2010.
- 24) Tsuda, H; Yamahara, K; Ishikane, S; Otani, K; Nakamura, A; Sawai, K; Ichimaru, N; Sada, M; Taguchi, A; Hosoda, H; Tsuji, M; Kawachi, H; Horio, M; Isaka, Y; Kangawa, K; Takahara, S; Ikeda, T: Allogenic fetal membrane-derived mesenchymal stem cells contribute to renal repair in experimental glomerulonephritis. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, 299: F1004-F1013, 2010.
- 25) Ushiyama, M; Ikeda, R; Yoshida, M; Mori, K; Kangawa, K; Sugawara, H; Inoue, K; Yamada, K; Miyata, A: Alternative Splicing of the Pituitary Adenylate Cyclase-activating Polypeptide (PACAP) Receptor Contributes to Function of PACAP-27. *Journal of Molecular Neuroscience*, 42: 341-348, 2010.
- 26) Yamada, G; Ariyasu, H; Iwakura, H; Hosoda, H; Akamizu, T; Nakao, K; Kangawa, K: Generation of Transgenic Mice Overexpressing a Ghrelin Analog. *Endocrinology*, 151: 5935-5940, 2010.
- 27) Yamamoto, K; Takiguchi, S; Miyata, H; Adachi, S; Hiura, Y; Yamasaki, M; Nakajima, K; Fujiwara, Y; Mori, M; Kangawa, K; Doki, Y: Randomized phase II study of clinical effects of

ghrelin after esophagectomy with gastric tube reconstruction. *Surgery*, 148: 31-38, 2010.

研究業績(和文)

【原著】

- 1) 徳留健, 岸本一郎, 山原研一, 新藤隆行, 川上速人, 白井幹康, 寒川賢治: 内因性ANP・BNPによる血管新生、血管恒常性維持機構. *血管*, 33: 75-80, 2010.
- 2) 徳留健, 岸本一郎, 寒川賢治: 内因性ナトリウム利尿ペプチドの虚血組織血管新生における役割. *脈管学*, 50: 169-174, 2010.

【総説】

- 1) 赤水尚史, 寒川賢治: グレリンの発見と高齢者診療への展望. *Geriatric Medicine*, 48: 1697-1700, 2010.
- 2) 岸本一郎, 徳留健, 寒川賢治: グレリンの心臓血管作用とその機序. *循環器内科*, 67: 171-177, 2010.
- 3) 白井幹康, Pearson James, Schwenke Daryl, 曾野部崇, 藤井豊, 吉本光佐, 徳留健, 清水壽一郎, 寒川賢治, 梅谷啓二, 八木直人: SPring-8高輝度放射光を用いた小動物の心臓・血管機能の画像解析. *循環器病研究の進歩*, XXXI: 68-80, 2010.
- 4) 細田洋司, 寒川賢治: グレリン. *日本臨牀*, 68 (増刊2): 150-155, 2010.
- 5) 細田洋司, 寒川賢治: グレリン. *日本臨牀*, 68 (増刊7): 524-528, 2010.
- 6) 村上昇, 中原桂子, 寒川賢治: 食餌誘導性肥満モデル. *日本臨牀*, 68 (増刊2): 28-332, 2010.
- 7) 吉田守克, 宮里幹也, 寒川賢治: オーバービュー. *HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY*, 17: 11-18, 2010.

分子生理部

(研究活動の概要)

循環器病研究センター研究所では基盤から臨床研究へつながる一貫した研究の流れがあるが、分子生理部は一般的な生理学、生化学、遺伝子工学的手法に加え、疾患モデルマウスの作製と解析を含む多方面からのアプローチによる基盤研究を行っている。近年、疾病の予防・診断・治療に直接つながるような方向性の研究も進展しており、応用を意識した研究の下地はできつつある。たとえば私達の基盤研究から生まれたストレッチ活性化Ca²⁺透過チャネル(TRPV2)は筋変性疾患の治療標的として有効と考えられ、「関西地区知的クラスター」や「JSTつなぐしくみ」などの予算を活用し、研究を推進してきた。また、もう一つの柱である心筋のイオントランスポータおよびその制御因子の構造・機能と病態的意義の研究に関しては、分子細胞生理学的技術のほかに、遺伝子改変動物作成や構造生物学的解析などの手段を用いて着々と進行している。すべての研究は3-5年といった長期間を要するものであり、平成22年度のみを切り取って総括することには多少の無理があるが、全体としては順調に進行しているのではないかと考えている。

(2010年の主な研究成果)

拡張型心筋症や筋ジストロフィー症などの筋変性疾患に関わるストレッチ活性化Ca²⁺チャネル(TRPV2)は一つのメインテーマである。TRPV2は筋変性疾患に伴って形質膜に移行し活性化されるので、1)膜移行を阻害するか、2)チャネル活性そのものを阻害することによって、病態を軽減できると考えられる。TRPV2のN末端ドメインは心筋形質膜移行を阻害することが判明し(特願:2009-186219)そのトランスジェニックマウスを作製してN末端ドメインを過剰発現することでマウス心筋症の病態が改善することを見出した(論文作成中)。また、私達が開発した薬物スクリーニングHTS法(特願:2006-088323)とリード化合物からTRPV2の複数の阻害薬物を見出し(特願:2007-326606)、さらに蛋白質細胞外側エピトープを認識して阻害する抗体(特願:2010-016760)を作製した。化合物や抗体は心筋症モデル動物の病態を改善した(論文作成中)。

心疾患発症に重要と考えられているNa⁺/H⁺交換輸送体(NHE1)の構造機能・病態に関しては、トランスジェニックマウスの作製・解析により、NHE1の活性化が心肥大・心不全発症にかかわるCa²⁺シグナルを惹起するのに充分であることを明らかにし、2008年に発表した(Circ. Res.)。最近、NHE1には心肥大シグナル因子であるカルシニューリン(CaN)が直接結合することが判明し、NHE1によって生成する膜直下の局所的なアルカリ化がCaN/NFAT(NFATは転写因子)シグナルを増幅することを明らかにした(投稿中)。また、NHE1の活性化はこれまで考えられてきたようなPKCではなく、NHE1の膜直下脂質結合ドメインはホルボールエステルおよびリセプター刺激によって生成されるジアシルグリセロールが直接結合することによって、このドメインの形質膜との相互作用が増強することによって起こることが判明した(J. Biol. Chem. 2010)。またノックアウトマウスを用いて、心筋に発現するこれまで機能未知だったCa²⁺結合蛋白質neuronal calcium sensor

1 (NCS-1)の機能解析を行い、NCS-1がIP₃リセプターに直接作用することによって、未成熟期の心筋収縮および心肥大形成に重要な役割を果たすことが判明した（投稿中）。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Wakabayashi, S; Nakamura, TY; Kobayashi, S; Hisamitsu, T: Novel Phorbol Ester-binding Motif Mediates Hormonal Activation of Na⁺/H⁺ Exchanger. *Journal of Biological Chemistry*, 285: 26652-26661, 2010.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 岩田裕子, 若林繁夫: 筋変性疾患治療に向けたCa²⁺透過チャネルを標的とした創薬の試み. *化学工業*, 61: 288-293, 2010.

分子薬理部

(研究活動の概要)

分子薬理部においては、循環器病の発症機序の解明、診断・治療法の開発と予防法の確立を行うため、心血管系の情報伝達や機能制御に重要なペプチドと脂質を主たる研究対象として、新規生理活性ペプチドの発見、ペプチドや脂質の生理作用や作用機序、生合成と代謝、病態生理的意義の解明、疾患と遺伝子の関連などに関する研究を、薬理学、生化学、分子生物学、ペプチド化学、細胞生物学などの方法を用いて実施している。さらに、これらの成果の臨床応用を進めるため、循環器系疾患試料の測定や解析に基づく診断法の開発、動物モデルを用いた治療・予防法の開発などを、共同研究も含めて展開している。

情報制御研究室で推進している生体内ペプチド総体の解析（ペプチドーム解析）では、作成されるペプチドカタログより新規生理活性ペプチドを探索する手法の開発を進めている。特に、内分泌系などの調節性分泌細胞から分泌刺激により放出されるペプチドの解析研究で優れた成果が得られ、前駆体タンパク質のプロセッシング経路が予測可能となった。同定したペプチド群より、新たな活性スクリーニング法を用いて新規生理活性ペプチドの探索を進めている。ペプチドーム解析で発見したNERP (Neuroendocrine Regulatory Peptide)については、組織分布や機能について研究を進めた。心不全のマーカーとして汎用される脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) について、分子型毎の濃度測定により診断意義が拡大することを見出し、測定法の開発を開始した。多層的疾患オミックス解析プロジェクトにプロテオーム解析拠点として参加し、創薬標的候補分子の探索研究を開始した。

薬効代謝研究室で実施している生理活性脂質研究では、核内受容体PPAR-RXR系情報伝達経路を介したヒト血管・血球系細胞の生存-増殖-アポトーシス間の切換えメカニズムの解析を行なっている。特に、ヒト血管平滑筋細胞におけるグルコース、アンジオテンシン、エンドセリン依存性細胞増殖に関するPPARリガンドの影響についての解析をほぼ終了できた。また、分子的性質およびヒト血管・血球系細胞の制御との関係が未解明の脱アセチル化酵素であるヒトSIRT1について、作製した組換え型本酵素の解析および基質系の解明の準備を進めた。新規細胞内シグナル因子の探索を目指した共同研究を開始した。

構造機能研究室で行っている脂質代謝研究では、心疾患などの原因となる高トリグリセリド血症の個々人にみあった予防法確立のため、開発した脂質代謝酵素 LPL、HTGL 測定法と遺伝子解析法を用い、LPL 変異の集積を続けている。一方、変異によらない LPL 低値による高トリグリセリド血症の原因として、LPL 自己抗体の存在を経験した。さらに、動脈硬化性疾患の初期病変検出による心疾患予防を可能とするための新規バイオマーカー候補の解析を進めた。

創薬基盤研究室では、家族性高コレステロール血症 (FH) ヘテロ接合体、ホモ接合体を代謝内科外来にてフォローし、臨床データを用いて FH における冠動脈疾患発症のリスク因子の重みを定量化して FH 診療ガイドラインを作成し、日本の FH 診療基盤整備

の中心的役割を果たしている。FHなどの循環器病領域の難病に対する新規治療法の確立を目指し、高分子ナノデバイスを用いた遺伝子導入や新規架橋型人工核酸医薬の開発を行い、疾患モデル動物を用いた治療実験を積み重ね、臨床応用に向けた研究を進めている。

(2010年の主な研究成果)

- 内分泌系培養細胞の分泌顆粒内ペプチドの解析から、前駆体のプロセシング部位と生成ペプチドを予測可能とするとともに、カルシウム感受性タンパク質エクオリンを発現するトランスジェニックマウスの組織を活用し、予測されたペプチドから生理活性ペプチド候補分子を同定する手法を開発し、2種の新規ペプチドを見出した。
- ペプチドーム解析法を用いて発見したNERP-1, -2とその前駆体VGFタンパク質に対する抗体を作成し、VGFタンパク質のラット脳、消化管におけるプロセシング様式を明らかにした。また、ヒト組織での発現を検討し、特定のペプチドホルモン産生細胞に局在することを明らかにした。
- NERP-2は、中枢で内因性に機能する摂食調節ペプチドであることを明らかにし、その作用はオレキシンを介していることを明らかにした。
- 現在測定される血漿BNP量は、活性型BNP-32や前駆体pro-BNPを含む混合物の量を測定し、高分子型と低分子型の比率や個々の分子の濃度の測定が可能となれば、より優れた不全心の診断法となることを示し、特異的測定法の開発に着手した。
- 同一疾患組織について5種類のオミックス解析を行い新しい創薬標的候補分子を探索する多層的疾患オミックス解析研究に、プロテオーム解析拠点として参加した。種々の疾患組織に対する前処理法を作成し、多検体のプロテオーム解析を可能とするプラットフォームを構築した。
- ヒト冠動脈平滑筋細胞において、危険因子であるアンジオテンシンとエンドセリンは細胞周期のS期を増加させ増殖を強く促進し、PPAR δ 合成リガンドはアンジオテンシン依存型S期増加を低下させたが、エンドセリン依存型S期増加には影響しないことを確認した。
- 長寿因子の一つと考えられ、分子的性質および細胞制御との関係の多くが未解明の脱アセチル化酵素ヒトSIRT1について、作製した組換え型本酵素の解析、およびヒト血管・血球系細胞オルガネラ別基質系の解明の条件検討を進めた。
- 高トリグリセリド血症の成因として、リポ蛋白リパーゼ(LPL)の活性がなく、LPL遺伝子変異も検出されない症例があり、全身性エリテマトーデスにより自己のLPL蛋白に対して抗体が産生され、LPLのトリグリセリド分解機能を障害することが原因のひとつと判明した。
- 心疾患の予防に役立つと期待される動脈硬化性疾患の初期病変を検出する新規バイオマーカー候補タンパク質を見出し、このタンパク質の測定系開発のために大腸菌での組換え体構築を行い、精製法を確立した。
- 遺伝子解析の同意の得られたFHヘテロ接合体200例について、新しい病因遺伝子として注目されているPCSK9遺伝子を解析し、20例に機能上昇変異を認めた。PCSK9に変異を有する群は、LDLRに変異を有する群に比し、未治療時LDL-C値が低くアキレス腱の厚さも薄い傾向にあった。
- 当院で診療を受けたFHヘテロ接合体329例の内、101例で冠動脈疾患(CAD)の合併を認めた。CADの発症時期別に解析すると、スタチンの上市後は発症年齢が遅延していること

が判明した。

- 高脂血症モデルマウスに対して、PCSK9、アポリポプロテインBを標的とする新規架橋型人工核酸搭載アンチセンスを腹腔内投与すると、肝臓の各mRNA量は90%以上抑制され、血清中LDL-C値も有意に低下するが、病理組織学的所見での毒性は認められないことが明らかになった。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Nishikimi, T; Minamino, N; Ikeda, M; Takeda, Y; Tadokoro, K; Shibasaki, I; Fukuda, H; Horiuchi, Y; Oikawa, S; Ieiri, T; Matsubara, M; Ishimitsu, T: Diversity of molecular forms of plasma brain natriuretic peptide in heart failed-different proBNP-108 to BNP-32 ratios in atrial and ventricular overload. *Heart*, 96: 432-439. 2010.
- 2) Tominaga, A; Sugawara, H; Futagawa, T; Inoue, K; Sasaki, K; Minamino, N; Hatakeyama, M; Handa, H; Miyata, A: Characterization of the testis-specific promoter region in the human pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) gene. *Genes to Cells*, 15: 595-606. 2010.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 尾崎 司、片渕 剛、南野直人：哺乳類におけるカルシトニン／カルシトニン遺伝子関連ペプチドファミリーの多様性獲得－哺乳類におけるカルシトニン受容体刺激ペプチドの出現－. *比較内分泌学*, 36: 4-13, 2010.
- 2) 佐々木一樹, 尾崎司, 南野直人：特化したプロテオーム（分泌ペプチドーム）解析から生理活性ペプチドの探索へ. *循環器病研究の進歩*, 31: 81-87, 2010.

【著書】

- 1) 佐々木一樹, 南野直人：生理活性ペプチド探索のためのペプチドミクス, 実験医学別冊「創薬・タンパク質研究のためのプロテオミクス解析」, 小田吉哉、長野光司編, 羊土社: 162-167, 2010.

細胞生物学部

(研究活動の概要活動)

病態解明から、疾患予防と再生・新生による臓器治療を目指す研究を開始した。「病態 (pathobiology) は、分子の機能異常と細胞・組織間の制御異常、つまり細胞間・細胞内情報伝達破綻のために生じる」という考え方を基本としてそのメカニズムの解明を目指している。病態の変化は形態変化とともに情報伝達の変化であり、生体でこの両者を理解するためには、イメージングによる手法が鍵となると考え、様々なイメージング技術を駆使した研究を行ってきた。

主な研究テーマは

- (1) 低分子量GTP結合蛋白質による血管内皮細胞・血管平滑筋細胞・心筋細胞の情報伝達系の研究
 - (2) 細胞間接着が引き金となる細胞内情報伝達機構の研究
 - (3) 血管内皮細胞・平滑筋細胞・心筋細胞の細胞間接着制御に関する研究
 - (4) 血管形成のための細胞膜構造の変形メカニズムの解明
- である。

研究手法としては、分子のイメージング技術を駆使することを部の特色として捉えており、細胞レベルから遺伝子改変動物 (マウス、ゼブラフィッシュ) を用いての個体の機能のイメージングを行っている。シグナルのヒエラルヒーや可塑性については個体でなければ明らかにできない現象もあり、個体を用いた情報伝達解明によって病態理解につながると信じて研究を行っている。

(2010年の主な研究成果)

- ① 血管内皮細胞接着に重要なVascular endothelial cadherin (VE-cadherin) の接着機構にalpha-catenin によるアクチンとの結合が重要であることをイメージングによって明らかにした。
- ② 心臓・血管構築における血管内皮細胞と心筋細胞の細胞周期を可視化できる生体システムを確立した。Cell CycleのS/G2/M期、G1期をそれぞれ緑、赤で示すことができるプローブ (FUCCI) を心臓特異的、血管特異的に発現する個体を作製した。発生時における心臓・血管系の増殖・安定化の可視化を行った。
- ③ 血管安定化機構としてAngiopoietin-1/Tie2系の重要性を明らかにしてきたが、Ang1刺激によるDelta-like 4 (D114) の発現増加が、細胞—基質間接着を増強させることにより安定化が促進されることを明らかにした。
- ④ 細胞膜の変形やエンドサイトーシスを調節するBARファミリー分子の構造を決定してきたが、さらにこのファミリーに属するFerチロシンキナーゼのBAR構造を決定した。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Iida, A; Sakaguchi, K; Sato, K; Sakurai, H; Nishimura, D; Iwaki, A; Takeuchi, M; Kobayashi, M; Misaki, K; Yonemura, S; Kawahara, A; Sehara-Fujisawa, A. Metalloprotease-Dependent Onset of Blood Circulation in Zebrafish. *Current Biology*, 20: 1110- 1116, 2010.
- 2) Iida, A; Sakaguchi, K; Sato, K; Sakurai, H; Nishimura, D; Iwaki, A; Takeuchi, M; Kobayashi, M; Misaki, K; Yonemura, S; Kawahara, A; Sehara-Fujisawa, A. Metalloprotease-Dependent Onset of Blood Circulation in Zebrafish. *Current Biology*, 20: 1110-1116. 2010.
- 3) Matsumoto, S; Kamide, K; Banno, F; Inoue, N; Mochizuki, N; Kawano, Y; Miyata, T: Impact of RGS2 deficiency on the therapeutic effect of telmisartan in angiotensin II-induced aortic aneurysm. *Hypertension Research*, 33: 1244-1249. 2010.
- 4) Min, KD; Asakura, M; Liao, YL; Nakamaru, K; Okazaki, H; Takahashi, T; Fujimoto, K; Ito, S; Takahashi, A; Asanuma, H; Yamazaki, S; Minamino, T; Sanada, S; Seguchi, O; Nakano, A; Ando, Y; Otsuka, T; Furukawa, H; Isomura, T; Takashima, S; Mochizuki, N; Kitakaze, M: Identification of genes related to heart failure using global gene expression profiling of human failing myocardium. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 393: 55-60. 2010.
- 5) Murakami, A; Takasugi, H; Ohnuma, S; Koide, Y; Sakurai, A; Takeda, S; Hasegawa, T; Sasamori, J; Konno, T; Hayashi, K; Watanabe, Y; Mori, K; Sato, Y; Takahashi, A; Mochizuki, N; Takakura, N: Sphingosine 1-Phosphate (S1P) Regulates Vascular Contraction via S1P(3) Receptor: Investigation Based on a New S1P(3) Receptor Antagonist. *Molecular Pharmacology*, 77: 704-713. 2010.
- 6) Nagahama, Y; Ueno, M; Miyamoto, S; Morii, E; Minami, T; Mochizuki, N; Saya, H; akakura, N: PSF1, a DNA Replication Factor Expressed Widely in Stem and Progenitor Cells, Drives Tumorigenic and Metastatic Properties. *Cancer Research*, 70: 1215-1224. 2010.
- 7) Nakano, A; Kato, H; Watanabe, T; Min, KD; Yamazaki, S; Asano, Y; Seguchi, O; Higo, S; Shintani, Y; Asanuma, H; Asakura, M; Minamino, T; Kaibuchi, K; Mochizuki, N; Kitakaze, M; Takashima, S: AMPK controls the speed of microtubule polymerization and directional cell migration through CLIP-170 phosphorylation. *Nature Cell Biology*, 12: 583-590. 2010.
- 8) Nakaoka, Y; Shioyama, W; Kunimoto, S; Arita, Y; Higuchi, K; Yamamoto, K; Fujio, Y; Nishida, K; Kuroda, T; Hirota, H; Yamauchi-Takahara, K; Hirano, T; Komuro, I; Mochizuki, N: SHP2 mediates gp130-dependent cardiomyocyte hypertrophy via negative regulation of skeletal alpha-actin gene. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 49: 157-164. 2010.
- 9) Noda, K; Zhang, JH; Fukuhara, S; Kunimoto, S; Yoshimura, M; Mochizuki, N: Vascular Endothelial-Cadherin Stabilizes at Cell-Cell Junctions by Anchoring to Circumferential Actin Bundles through alpha- and beta-Catenins in Cyclic AMP-Epac-Rap1 Signal-activated Endothelial Cells. *Molecular Biology of the Cell*, 21: 584-596. 2010.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 若山勇紀・望月直樹：血管形成におけるシグナル伝達の概要．*実験医学*, 28 : 2763-2767, 2010.
- 2) 福原茂朋・張 江暉・野田一臣・望月直樹：血管内皮細胞間接着による血管安定化・成熟化．*実験医学*, 28 : 2745-2751, 2010.
- 3) 福原茂朋・望月直樹：ゼブラフィッシュを用いた心臓・血管研究．*循環器病研究の進*

歩, 31: 88-93, 2010.

- 4) 張 江暉・望月直樹: イメージングによる血管バリア機能の解析. 細胞工学, 29: 1126-1127, 2010.
- 5) 福原茂朋・望月直樹: 血管内皮細胞と接着・近接する細胞との相互制御機構—血管新生・恒常性の維持—. 生化学, 82: 290-301, 2010.
- 6) 福原茂朋・望月直樹: 血管内皮細胞の安定化機構. 細胞, 42: 544-545, 2010.
- 7) 福原茂朋・望月直樹: アンジオポエチン-1による血管安定化メカニズム. 日本薬理学雑誌, 136: 26-30, 2010.
- 8) 望月直樹: 血管内皮細胞の安定化機構. 日本血栓止血学会誌, 21: 291-296, 2010.

分子病態部

(研究活動の概要)

分子病態部は4研究室から構成される。病院臨床グループとの連携を密にして循環器疾患の克服に向けた血栓研究と脳循環研究を、タンパク質・遺伝子のレベルから疾患モデル動物を用いた個体レベルまで、幅広い手法を用いて研究している。分子病態部の研究は、1) 血栓形成の研究、2) 血管壁細胞の研究、3) 循環器疾患関連遺伝子の研究(遺伝薬理学研究)、4) 血栓症に関わる臨床研究、5) 脳循環代謝研究、として進めている。

血栓形成の研究は、1-1) ADAMTS13の研究を通じた血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)の研究、1-2) 血小板インテグリンの活性化の研究を通じた血小板凝集機構に関する研究、1-3) 日本人の静脈血栓塞栓症の研究として進めている。TTPは先天性および後天性のADAMTS13活性の著減により発症する。私たちはこれまでに、先天性TTP患者のADAMTS13遺伝子の解析と組み換え発現変異体の解析、日本人に高頻度に見られるADAMTS13 P475S変異の同定、新規高感度迅速ADAMTS13活性測定法の開発と知的所有権の確保、ADAMTS13遺伝子欠損マウスの作製と表現型の解析、ADAMTS13のC末端ドメイン欠如マウスの作成と抗血栓能の解析、ADAMTS13の立体構造決定などを行ってきた。これらの研究は、難治性疾患に指定されているTTPの病因解明に貢献している。血小板凝集機構に関する研究では、ゲノム網羅的変異導入の手法を用いて、Integrin-linked kinaseが血小板インテグリンの活性化に関与することを明らかにした。血小板インテグリンの活性化にはタリンが必要とされ、最近の報告ではキンドリンも要求されるという。Integrin-linked kinaseがインサイドアウトシグナルに関わるメカニズムを解明し、人為的な血小板血栓の制御法の開発に繋げたい。静脈血栓塞栓症に関する研究を進めているが、日本人の静脈血栓塞栓症患者の遺伝子研究を進め、プロテインS K196E変異が日本人では高頻度に見られることを明らかにした。本変異は白人種には存在しないので、本邦で研究を進め海外へ情報を発信する必要がある。

血管壁細胞の研究として、ホモシステインで誘導される遺伝子HerpおよびNdrp1、そのホモログであるNdrp4の研究を行っている。私たちはこれらの遺伝子を血管内皮細胞のホモシステイン処理で誘導される遺伝子として単離した。ホモシステインは側鎖にSH基を持つので、細胞内の小胞体に構造不全タンパク質が蓄積し、細胞は小胞体ストレス状態を起こしていた。小胞体ストレスは虚血、動脈硬化、糖尿病などに広く見られるストレスとして、最近大変注目を浴びている。私たちは、Herp、Ndrp1、Ndrp4の遺伝子欠損マウスを作製しその表現型の研究を通して、小胞体ストレスの研究を進めている。また、本研究をさらに進め、小胞体ストレスを軽減する小胞体ストレス関連分解の研究を、Derlinの研究を通して展開している。

循環器疾患関連遺伝子の研究として、抗凝固薬ワルファリンと抗血小板薬クロピドグレルの前向きおよび後ろ向き薬理遺伝学研究を進めている。ワルファリン投与量の個人差に関して、遺伝子多型と栄養調査に関する研究を進めている。また、高血圧素因遺伝子および降圧薬感受性遺伝子に関して、関連解析を行っている。

血栓症に関わる臨床研究では、アスピリン服薬にもかかわらず心血管系イベントの発

症が見られるアスピリンに抵抗性を示すアスピリンレジスタンスの多施設共同前向き研究を行っている。私たちのアスピリンレジスタンスの多施設前向き研究は、これまでにない多数（7種）のパラメータを測定し、遺伝子解析（候補遺伝子およびゲノム網羅的解析）も行うものであり、現在、患者の2年間の追跡が終了し、その他のパラメータの収集も終了した。

脳循環代謝研究では、脳保護作用や、記憶力向上、うつ症状改善、また、過食を抑制し、糖代謝を改善することが知られている脳由来神経栄養因子（BDNF）の脳内分泌量を増加させる手段の開発を行っている。適度な身体活動、脳神経活動、あるいは、持続的な摂食制限が脳内 BDNF を増加させ、心身の機能性を高めることが知られているが、それら身体/脳神経活動や摂食制限以外の手段を用いて脳内 BDNF を増加させる手段の開発を目指している。その手段の開発によって、脳梗塞後の後遺症の改善、メタボリックシンドロームの予防や改善、認知症やうつ病の予防や改善、脳機能リハビリ効果の促進、等に役立つ新たな予防法、治療法を創造することが可能となる。また、クモ膜下出血後に生じる脳血管攣縮の病態解明、ならびに、予防法、治療法の開発を行っている。

（2010年の主な研究成果）

血栓研究

1-1) ADAMTS13 の研究を通した血栓性血小板減少性紫斑病（thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP）の研究

本年度は、ADAMTS13 欠損マウスを脳梗塞モデルで解析し、欠損マウスは梗塞巣が拡大することを明らかにした。この成果は、脳梗塞の治療に ADAMTS13 補充療法が有効である可能性を示唆している。また、私たちの一連の ADAMTS13 遺伝子改変マウスの研究を英文総説として発表し情報発信を行った。

私達は、ADAMTS13 の蛍光合成基質として FRET-S-VWF73 を開発した。本活性測定法を国内企業へ技術移転することにより本基質が市販され、前年度に続いて特許収入があった。本基質は海外での評価も高く、ADAMTS13 測定の世界的なスタンダードになりつつある。この一連の研究成果を、小亀浩市室長が the 6th Congress of the Asia Pacific Society on Thrombosis and Haemostasis (APSTH Bali 2010) (インドネシア、バリ) で「Structure and Function of TTP-related Metalloprotease ADAMTS13」と題して招待講演、および第 56 回国際血栓止血学会学術標準化委員会 ISTH-SSC (カイロ) で「Fluorogenic and chromogenic assays of ADAMTS13 activity」と題した実務者レベルの講演を行った。

1-2) 血小板インテグリンの活性化の研究を通した血小板凝集機構に関する研究

血小板凝集のメカニズムは動脈閉塞症を理解し、その予防と治療にとって重要である。血小板凝集反応にかかわる因子の単離同定を発現クローニングの手法を用いて進め、血小板インテグリンの活性化を制御する因子として Integrin-linked kinase (ILK) を同定した。本年度は、これらの成果を日本語の総説としてまとめるとともに、CHO 細胞に活性型として発現するインテグリンが、ILK の欠損により不活性型となるメカニズムに関して研究をすすめ、ILK が欠損すると Parvin と Pinch も欠損することを明らかにした。

1-3) 日本人の静脈血栓塞栓症の研究

日本人の血栓性素因に関する研究では、厚生労働省難治性疾患克服研究事業の血液凝固異常症に関する調査研究班として、抗凝固因子であるプロテイン S の K196E 変異が静

脈血栓症のリスクとなり、本変異保有者のプロテインS活性は低いことを報告した。静脈血栓症の遺伝的リスク保有者は、環境リスクへの暴露は避けるべきであり、こういった観点からの更なる啓蒙活動や研究の進展が望まれた。また、当センターの患者を対象とした研究から、アンチトロンビンのI型欠損症（活性と抗原が共に低下）は極めて強い静脈血栓塞栓症のリスクであることを明らかにした。

血管壁細胞の研究

血栓・動脈硬化促進因子として知られるホモシステインは、細胞に小胞体ストレスを誘導することから、小胞体ストレスと疾患の観点から研究を進めている。特に、小胞体ストレスにより血管内皮細胞で発現誘導されるNDRG1とHerp、およびその関連因子を中心に解析している。本年度はDerlinファミリー遺伝子のノックアウトマウスを作製し、一部は胎性致死となることを明らかにした。

循環器疾患関連遺伝子の遺伝薬理学研究

抗凝固薬ワルファリンおよび抗血小板薬クロピドグレルの投与量は、遺伝子多型に影響を受けることが報告されている。循環器領域の2つの代表的な抗血栓薬の遺伝薬理学の臨床研究を進め、安全安心な服薬に関する研究を進めた。前向きにワルファリン服用患者を登録し、食事から摂取するビタミンK摂取量と遺伝子多型などのパラメータを組み合わせ、ワルファリン投与量を検討する研究を進めた。また、クロピドグレルの効果はCYP2C19遺伝子多型で影響を受ける事が明らかとなっており、日本人は白人種に比べ、CYP2C19遺伝子の変異型保有者は多い。そこで、クロピドグレル服薬患者のADP惹起血小板凝集能、VASPリン酸化能、CYP2C19遺伝子多型を測定し、イベント発症との関連を調べている。

血栓症に関わる臨床研究

脳梗塞・心筋梗塞の再発予防としてアスピリンを服薬する患者を対象に、アスピリンレジスタンスの多施設共同前向き研究として、登録した592名を対象にイベントを追跡した。追跡期間中の脱落例はわずか8例あった。収集症例の候補遺伝子解析とゲノム網羅的遺伝子解析（タイピングは国立がん研究センターで実施）も終了した。臨床症状、遺伝子解析、イベント発症などの情報を連結し、関連解析を行っているところである。

（脳内科長東一行医長、輸血管理室宮田茂樹医長との共同研究）。

脳循環代謝研究

血管壁平滑筋細胞に対する修復因子である血小板由来成長因子（PDGF）の局所での産生は、血管壁の肥厚や動脈硬化の進展に重要な役目を担うと考えられているが、脳血管の収縮作用に関しては長らく不明であった。PDGFが脳血管に対して遅発性、かつ、持続的な収縮作用を有し、それは、特異的な阻害剤であるRhoAキナーゼ（RhoA/ROCK）阻害剤によって予防、および、抑制されることを見出した。クモ膜下出血後の血管壁周囲でのPDGFの過剰な産生機構の発見によって、今尚、脳梗塞、および、重度脳後遺症の主たる原因となっている脳血管攣縮の発生機構を合理的に説明することが可能となった。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Nakayama T, Takashima N, Nakura J, Kawamoto R, Takahashi N, Hata A, Soma M, Imai Y, Kokubo Y, Okamura T, Tomoike H, Iwai N, Ogihara T, Inoue I, Tokunaga K, Johnson T, Caulfield M, Munroe P; on behalf of the Global Blood Pressure Genetics Consortium, Umemura S, Ueshima H, Miki T.: Common variants in the ATP2B1 gene are associated with susceptibility to hypertension. The Japanese

- Millennium Genome Project. Hypertension, 56: 973-980. 2010.
- 2) Banno, F; Chauhan, AK; Miyata, T: The function of ADAMTS13 in thrombogenesis in vivo: insights from mutant mice. International Journal of Hematology, 91: 30-35. 2010.
 - 3) Fujioka, M; Hayakawa, K; Mishima, K; Kunizawa, A; Irie, K; Higuchi, S; Nakano, T; Muroi, C; Fukushima, H; Sugimoto, M; Banno, F; Kokame, K; Miyata, T; Fujiwara, M; Okuchi, K; Nishio, K: ADAMTS13 gene deletion aggravates ischemic brain damage: a possible neuroprotective role of ADAMTS13 by ameliorating postischemic hypoperfusion. Blood, 115: 1650-1653. 2010.
 - 4) Horio, T; Kamide, K; Takiuchi, S; Yoshii, M; Miwa, Y; Matayoshi, T; Yoshihara, F; Nakamura, S; Tokudome, T; Miyata, T; Kawano, Y: Association of insulin-like growth factor-1 receptor gene polymorphisms with left ventricular mass and geometry in essential hypertension. Journal of Human Hypertension, 24: 320-326. 2010.
 - 5) Matsumoto, S; Kamide, K; Banno, F; Inoue, N; Mochizuki, N; Kawano, Y; Miyata, T: Impact of RGS2 deficiency on the therapeutic effect of telmisartan in angiotensin II-induced aortic aneurysm. Hypertension Research, 33: 1244-1249. 2010.
 - 6) Mitsuguro, M; Sakata, T; Okamoto, A; Kameda, S; Kokubo, Y; Tsutsumi, Y; Sano, M; Miyata, T: Usefulness of antithrombin deficiency phenotypes for risk assessment of venous thromboembolism: type I deficiency as a strong risk factor for venous thromboembolism. International Journal of Hematology, 92: 468-473. 2010.
 - 7) Miura, H; Hashida, K; Sudo, H; Awa, Y; Takarada-Iemata, M; Kokame, K; Takahashi, T; Matsumoto, M; Kitao, Y; Hori, O: Deletion of Herp facilitates degradation of cytosolic proteins. Genes to Cells, 15: 843-853. 2010.
 - 8) Oguro, R; Kamide, K; Kokubo, Y; Shimaoka, I; Congrains, A; Horio, T; Hanada, H; Ohishi, M; Katsuya, T; Okamura, T; Miyata, T; Kawano, Y; Rakugi, H: Association of carotid atherosclerosis with genetic polymorphisms of the klotho gene in patients with hypertension. Geriatrics & Gerontology International, 10: 311-318. 2010.
 - 9) Ohmori, T; Kashiwakura, Y; Ishiwata, A; Madoiwa, S; Mimuro, J; Honda, S; Miyata, T; Sakata, Y: Vinculin activates inside-out signaling of integrin alpha IIb beta 3 in Chinese hamster ovary cells. Biochemical and Biophysical Research Communications, 400: 323-328. 2010.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 坂野史明、小亀浩市: ADAMTS13 の C 末端ドメイン欠損マウス。血栓と循環、18(1): 4-7, 2010.
- 2) 宮田敏行、嘉田晃子、宮田茂樹、岡田浩美、長束一行: ProGEAR 研究。血栓と循環、18(1): 15-18, 2010.
- 3) 富田 誠、藤田利治、神出 計、花田裕典、宮田敏行、河野雄平: 大規模なゲノムデータにおける関連解析の手法とソフトウェア。計算機統計学、22(2): 131-142, 2010.
- 4) 秋山正志: ADAMTS13 のフォンビルブランド因子認識機構の構造学的基盤。日本血栓止血学会誌、21(3): 319-326, 2010.
- 5) 浦野哲盟、鈴木優子、最上秀夫、坂野史明: GFP 強発現 ADAMTS13 遺伝子欠損マウスの生体内イメージング解析。血栓と循環、18(2): 92-95, 2010.
- 6) 秋山正志、武田壮一、小亀浩市、高木淳一、宮田敏行: VWF 切断酵素 ADAMTS13 のエキソサイト認識機構。生化学、82(10): 950-956, 2010.

【著書】

- 1) 宮田敏行：プロテインCとプロテインS：最近の話題. Annual Review 血液 2010、高久史磨・小澤敬也・坂田洋一・金倉 讓・小島勢二 編集、中外医学社：196-201, 2010.
- 2) 富山佳昭、本田繁則：キンドリンとインテグリン活性化. Annual Review 血液 2010、高久史磨・小澤敬也・坂田洋一・金倉 讓・小島勢二 編集、中外医学社：160-167, 2010.
- 3) 宮田敏行：血液凝固・線溶の制御因子と血栓形成. 脈管専門医のための臨床脈管学、日本脈管学会 編、メディカルトリビューン：33-34, 2010.
- 4) 宮田敏行、根木玲子、池田智明：日本人の血栓性素因. 静脈血栓塞栓症ガイドブック 改訂2版、小林隆夫編著、中外医学社：13-17, 2010.
- 5) 宮田敏行、水口 純、坂野史明：遺伝子改変血栓症モデル. 疾患モデルの作製と利用-循環器疾患, 北 徹・堀内久徳・柳田素子・猪原匡史・富本秀和・並河 徹 編集, 株式会社エル・アイ・シー：226-233, 2010.
- 6) 坂野麻里子、宮田敏行、長束一行：循環器疾患. ビタミン総合事典、日本ビタミン学会編集、株式会社朝倉書店：139-141, 2010.

病態ゲノム医学部

(研究活動の概要)

1. 生活習慣病のゲノム解析：吹田スタデーサンプル及び病院心臓内科で収集した心筋梗塞サンプルを用いて生活習慣病関連素因遺伝子探求を行っている。2. 生活習慣病関連モデル動物を用いた病態解明研究：ここ数年は慢性腎臓病進展メカニズムに関して追求している。3. Non-coding RNA特にmiRNA関連研究：miRNAの生物学的意義の解明とバイオマーカーとしての利用を検討している

(2010年の主な研究成果)

1. 高血圧関連表現型に関するゲノムワイド・スクリーニングの結果を発表した
2. 血漿miRNAが心筋梗塞や心不全のバイオマーカーとして使える可能性を見出した
3. P2rx7がマクロファージやT細胞の反応性を介して慢性腎臓病の進展に寄与することを見出した。

研究業績 (欧文)

【Article】

- 1) Tabara Y, Kohara K, Kita Y, Hirawa N, Katsuya T, Ohkubo T, Hiura Y, Tajima A, Morisaki T, Miyata T, Nakayama T, Takashima N, Nakura J, Kawamoto R, Takahashi N, Hata A, Soma M, Imai Y, Kokubo Y, Okamura T, Tomoike H, Iwai N, Ogihara T, Inoue I, Tokunaga K, Johnson T, Caulfield M, Munroe P; Global Blood Pressure Genetics Consortium, Umemura S, Ueshima H, Miki T: Common variants in the ATP2B1 gene are associated with susceptibility to hypertension. The Japanese Millennium Genome Project. *Hypertension*, 56: 973-980. 2010.
- 2) Adachi, T; Nakanishi, M; Otsuka, Y; Nishimura, K; Hirokawa, G; Goto, Y; Nonogi, H; Iwai, N: Plasma MicroRNA 499 as a Biomarker of Acute Myocardial Infarction. *Clinical Chemistry*, 56: 1183-1185. 2010.
- 3) Hiura, Y; Tabara, Y; Kokubo, Y; Okamura, T; Goto, Y; Nonogi, H; Miki, T; Tomoike, H; Iwai, N: Association of the Functional Variant in the 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase Gene With Low-Density Lipoprotein-Cholesterol in Japanese. *Circulation Journal*, 74: 518-522. 2010.
- 4) Hiura, Y; Tabara, Y; Kokubo, Y; Okamura, T; Miki, T; Tomoike, H; Iwai, N: A Genome-Wide Association Study of Hypertension-Related Phenotypes in a Japanese Population. *Circulation Journal*, 74: 2353-2359. 2010.
- 5) Naito, Y; Nagata, T; Tachibana, S; Okimoto, M; Ohara, N; Hakamatsuka, Y; Cheng, J: Locally applied TCP inhibits tumor growth via possible activation of macrophages. *Journal of Biomedical Materials Research part A*, 92A: 542-547. 2010.
- 6) Tabara Y, Kohara K, Kawamoto R, Hiura Y, Nishimura K, Morisaki T, Kokubo Y, Okamura T, Tomoike H, Iwai N, Miki T.: Association of four genetic loci with uric acid levels and reduced renal function: The J-SHIP Suita Study. *American Journal of Nephrology*, 32: 279-286. 2010.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 岩井直温: ACS の疫学と発症因子. 日本臨床, 68(4): 597-601, 2010.
- 2) 岩井直温: 循環器疾患の分子遺伝学. 公衆衛生, 74(9): 744-748, 2010.

血管生理学部

(研究活動の概要)

病態下において血管機能を左右する基本分子を明らかにし、その機能の解明から、新しい診断・治療法を開発することを目指している。特に、沢村が発見したLOX-1分子の研究を中心にすえ、基盤的研究としてLOX-1の機能メカニズムの解明による動脈硬化性疾患の病態生理理解、治療法開発に向けてアンタゴニストの探索、診断法開発に向けて血中可溶性LOX-1・LOX-1リガンド活性測定法の樹立とその有用性の検討を行っている。また、新たな血管内皮作働分子を同定し、in vitroでの作用の解析、in vivoでのトランスジェニックマウス、ノックアウトマウスを用いた解析により、その病態生理学的意義の解明を目指している。

(2010年の主な研究成果)

吹田コホートで血中可溶性LOX-1、LOX-1リガンド活性の測定を行い、それらを掛け合わせたLOX indexが脳梗塞発症リスクを増加させることを報告した。また、LOX-1リガンド活性がスタチン服用患者で抑制されていることを明らかにした。一方、高脂肪食負荷SHR-SPラットの腸管膜動脈の脂質沈着を抗LOX-1抗体が抑制することを明らかにし、LOX-1アンタゴニストの食品素材スクリーニングから得られたプロシアニジンがやはりその脂質沈着を抑制することを報告した。

研究業績 (欧文)

【Article】

- 1) Fujita, Y; Kakino, A; Harada-Shiba, M; Sato, Y; Otsui, K; Yoshimoto, R; Sawamura, T: C-Reactive Protein Uptake by Macrophage Cell Line via Class-A Scavenger Receptor. *Clinical Chemistry*, 56: 478-481. 2010.
- 2) Inoue, N; Okamura, T; Kokubo, Y; Fujita, Y; Sato, Y; Nakanishi, M; Yanagida, K; Kakino, A; Iwamoto, S; Watanabe, M; Ogura, S; Otsui, K; Matsuda, H; Uchida, K; Yoshimoto, R; Sawamura T: LOX Index, a Novel Predictive Biochemical Marker for Coronary Heart Disease and Stroke. *Clinical Chemistry*, 56: 550-558. 2010.
- 3) Kishimoto, H; Akagi, M; Zushi, S; Teramura, T; Onodera, Y; Sawamura, T; Hamanishi, C: Induction of hypertrophic chondrocyte-like phenotypes by oxidized LDL in cultured bovine articular chondrocytes through increase in oxidative stress. *Osteoarthritis and Cartilage*, 18: 1284-1290. 2010.
- 4) Liu, L; Zacchia, M; Tian, X; Wan, L; Sakamoto, A; Yanagisawa, M; Alpern, RJ; Preisig, PA: Acid regulation of NaDC-1 requires a functional endothelin B receptor. *Kidney International*, 78: 895-904. 2010.
- 5) Matsumoto, T; Fujita, M; Sawamura, T; Kakino, A; Sato, Y; Fujita, Y; Matsuda, H; Nakanishi, M; Uchida, K; Nakae, I; Kanda, H; Yoshida, A; Miwa, K; Hayashi, H; Mitsunami, K; Horie, M: Pitavastatin Reduces Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Ligands in Hypercholesterolemic Humans. *Lipids*, 45: 329-335. 2010.
- 6) Matsutake, T; Sawamura, T; Srivastava, PK: High efficiency CD91- and LOX-1-mediated

re-presentation of gp96-chaperoned peptides by MHC II molecules. *Cancer Immunology*, 10: 7: 1-7:8. 2010.

- 7) Nakano, A; Inoue, N; Sato, Y; Nishimichi, N; Takikawa, K; Fujita, Y; Kakino, A; Otsui, K; Yamaguchi, S; Matsuda, H; Sawamura, T: LOX-1 mediates vascular lipid retention under hypertensive state. *Journal of Hypertension*, 28: 1273-1280. 2010.
- 8) Qiu, Y; Yanase, T; Hu, H; Tanaka, T; Nishi, Y; Liu, M; Sueishi, K; Sawamura, T; Nawata, H: Dihydrotestosterone Suppresses Foam Cell Formation and Attenuates Atherosclerosis Development. *Endocrinology*, 151: 3307-3316. 2010.
- 9) Takanabe-Mori, R; Ono, K; Sowa, N; Wada, H; Takaya, T; Horie, T; Satoh-Asahara, N; Shimatsu, A; Fujita, M; Sawamura, T; Hasegawa, K: Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 is required for the adipose tissue expression of proinflammatory cytokines in high-fat diet-induced obese mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 398: 576-580. 2010.
- 10) Takaya, T; Wada, H; Morimoto, T; Sunagawa, Y; Kawamura, T; Takanabe-Mori, R; Shimatsu, A; Fujita, Y; Sato, Y; Fujita, M; Kimura, T; Sawamura, T; Hasegawa, K: Left Ventricular Expression of Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 in Failing Rat Hearts. *Circulation Journal*, 74: 723-729. 2010.
- 11) Taye, A; Sawamura, T; Morawietz, H: Aldosterone augments LOX-1-mediated low-density lipoprotein uptake in human umbilical artery endothelial cells. *Pharmacological Reports*, 62: 311-318. 2010.

研究業績（和文）

なし

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・心筋傷害の解析

生理下および病態下における自律神経による心臓循環器系調節機構の解明を目指し、マイクロダイアリシス法により、自律神経の伝達物質であるノルエピネフリン・アセチルコリンを生体内で直接モニターしてきた。心臓マイクロダイアリ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となることを明らかにしてきた。また、副腎髄質マイクロダイアリシス法により同時測定された副腎間質のアセチルコリン・カテコラミン濃度は、節前の副腎交感神経からのアセチルコリン分泌、節後のクロマフィン細胞からのカテコラミン分泌の指標となり、交感神経節伝達の研究に有用であることを明らかにしてきた。さらに、組織間質の蛋白・ペプチドを効率よくサンプリングできる新しいプローブを開発し、心筋間質のミオグロブリン濃度が心筋細胞傷害の指標となることを明らかにしてきた。

3) 生体ガスによる非侵襲的診断法の開発と臨床応用

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

X線結晶構造解析法を用いて循環器疾患関連タンパク質の立体構造決定を行っている。組替DNAによるタンパク質大量調製、結晶化、大型放射光SPring-8での回折実験、立体構造モデルの構築まで一貫して取り組み、循環器疾患関連分子のサブナノレベル分解能で

の構造活性相関の理解と将来の創薬への基盤作りを目指している。

(2010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

①自由行動下グレリンノックアウトマウス (GKO) で代謝測定を行い、対照 (WT) と比較した。その結果、WT と GKO マウス間で活動量には差がなかったが、酸素消費量、エネルギー量ともに GKO マウスで高値であった。このことより、グレリンが摂食亢進だけでなく、生態の代謝機能にも関与し、エネルギー保持に働いていることが示唆された。

②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のほぼ完全な抑制効果が考えられた。また同時に、心臓副交感神経活動の増大作用も有することが示唆された。

③グレリン皮下投与は、糖尿病モデルラットの冠動脈で起こるアセチルコリンに対する異常収縮応答を緩和した。

④グレリン皮下投与は、ラットの低酸素性肺高血圧症の進展を有意に抑制した。その機序の一つとして、肺血管でのエンドセリン-1 の発現抑制が示唆された。また、肺高血圧の抑制作用と同時に、低酸素性の呼吸応答の増大作用も示した。

⑤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 μ 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。guanylyl cyclase-A (GC-A) の遺伝子欠損マウスでは、対照と比較して、慢性低酸素負荷に対する肺高血圧の進展が顕著で、肺微小動脈の血管口径の狭小化と枝数の減少が見られた。

⑥覚醒、自由行動下ラットでのアンギオテンシン II 投与あるいは高食塩摂取による高血圧発症において、血圧上昇の程度と腎交感神経活動の変化には、有意な比例あるいは反比例関係はなかった。腎交感神経活動と高血圧進展の関係について、これまでの概念にとらわれることなく、究明する必要があると考えられた。

⑦現在まで、覚醒、自由行動下ラットの心筋血流をリアルタイムで計測できる方法はない。そこで、オメガウエーブ社製のレーザー血流計とファイバー型血流プローブを応用した新しい心筋血流計測法を開発した。

⑧卵白に感作させたラットにアナフィラキシーショックを引き起こすと、体血管系の血圧は低下したが、肝臓門脈系には微小血管の局所的な強い血管収縮が生じ、門脈圧亢進と心臓への静脈還流の低下が起こることが分った。

2) マイクロダイアリス法を用いた自律神経機能・心筋傷害の解析

①Ca²⁺-activated K⁺ (K_{Ca}) channelは神経終末にも確認されており、神経伝達物質の放出を制御していると考えられる。今回、麻酔下ラットの副腎髄質において、節前副腎交感神経終末からのアセチルコリン分泌とクロマフィン細胞からのカテコラミン分泌を同時モニターし、節前副腎交感神経終末に存在する Large-conductance K_{Ca} (BK) channelは、節前アセチルコリン分泌を制御することにより、副腎髄質からのカテコラミン分泌を調節していることを明らかにした。また、クロマフィン細胞に small-conductance K_{Ca} (SK) channelの存在を認めたが、副腎交感神経を介した副腎髄質からのカテコラミン分泌には大きな影響を及ぼさないことを明らかにした。

②さらに、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をモニターし、節後心臓迷走神経終末において節後アセチルコリン分泌は BK channel により制御されており、節前心臓迷走神経終末における BK channel による節後アセチルコリン分泌制御は小さいことを明らかにした。

③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ノルエピネフ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ノルエピネフリン濃度は、洞房結節を支配する節後心臓交感神経終末からのノルエピネフ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と臨床応用

①高濃度水素ガスを溶存した水（水素水）を摂取すると、主に呼気ガスとして急速に排気されるが、水素摂取・排気バランスをとるとその約 40%が生体内で消費されることが分かった。これにより生体内での活性酸素種の生成量が推定できることを考案した。

②嫌気性腸内醗酵を促進させる食品摂取では抗酸化ストレス能が上昇し、内因性の生体内発生水素には活性酸素を消去する作用が示唆された。

③ヒト生体において外因性一酸化炭素が二酸化炭素に変換代謝されることを明らかにした。

④高感度熱電式水素センサーを開発し、水素水摂取時における breath-by-breath の呼気水素濃度に応用可能であることを実証した。

⑤ヒト皮膚ガス採取モジュールの新規開発とそれに関する基礎的研究を行った（特許出願予定）。また皮膚ガス診断の意義を明確にするため、絶食に伴う脂肪酸代謝を生体ガスならびに血液により計測し、それらが極めてよい相関を示すことを明らかにした。

⑥ヒトにおける皮膚ガスと皮膚特性の関連を探索し、皮膚水分放散量と皮膚アセトン、ならびに皮膚メラニンとアセトアルデヒドの間に有意な正相関を認めることを明らかにした。

4) 循環器疾患関連タンパク質の構造生理的研究

①家族性肥大型心筋症で見つかった心筋TnT変異E244Dを含むヒトTnコアドメインの結晶構造を解明し、正常型との立体構造の違いを見出した。

②蛇毒由来の血液凝固第X因子特異的阻害タンパク質と活性型X因子との複合体の結晶構造を決定し、その阻害機構を明らかにした。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Akiyama, T; Yamazaki, T; Kawada, T; Shimizu, S; Sugimachi, M; Shirai, M: Role of Ca²⁺-activated K⁺ channels in catecholamine release from in vivo rat adrenal medulla. *Neurochemistry International*, 56: 263-269, 2010.
- 2) Kakinuma, Y; Furihata, M; Akiyama, T; Arikawa, M; Handa, T; Katare, RG; Sato, T: Donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor against Alzheimer's dementia, promotes angiogenesis in an ischemic hindlimb model. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 48: 680-693, 2010.
- 3) Sawano, M; Shimouchi, A: A Tracer Analysis Study on the Redistribution and Oxidization of Endogenous Carbon Monoxide in the Human Body. *Journal of Clinical Biochemistry and*

Nutrition, 47: 107-110, 2010.

- 4) Shimouchi, A; Nose, K; Shirai, M: Analysis of Breath and Skin Gases Emanating During Exercise Using an Original Biogas Sampling System Connected to an Atmospheric Pressure Ionization Mass Spectrometer. *Ieee Sensors Journal*, 10: 85-91, 2010.
- 5) Kawada, T; Akiyama, T; Shimizu, S; Kamiya, A; Uemura, K; Sata, Y; Shirai, M; Sugimachi, M: Large conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels inhibit vagal acetylcholine release at the rabbit sinoatrial node. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, 156: 149-151, 2010.
- 6) 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. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, 152: 115-118, 2010.
- 7) Schwenke, DO; Pearson, JT; Kangawa, K; Cragg, PA; Shirai, M: Exogenous ghrelin accentuates the acute hypoxic ventilatory response after two weeks of chronic hypoxia in conscious rats. *Acta Physiologica*, 200: 279-287, 2010.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 野瀬和利, 下内章人, 山口誠, 石黒洋, 近藤孝晴: 水素ガス吸入における皮膚ガス水素の動態. *安定同位体と生体ガス: 医学応用*, 2(1): 35-39, 2010.
- 2) 垣津奈美, 永峰康一郎, 近藤孝晴, 下内章人, 野瀬和利, 加賀屋みえ子: 呼気中アセトン濃度の変動についての基礎データの検討. *安定同位体と生体ガス: 医学応用*, 2(1): 40-46, 2010.

【総説】

- 1) 秋山 正志, 武田 壮一, 小亀 浩市, 高木 淳一, 宮田 敏行: VWF 切断酵素 ADAMTS13 のエキソサイト認識機構. *生化学*, 82(10): 950-956, 2010.

人工臓器部

(研究活動の概要)

2010年も、従来から行ってきた循環器系人工臓器および周辺技術に関する研究開発を、継続的に推進した。すなわち、循環器領域の人工臓器的な手法を用いることで患者を救命し社会復帰せしめるための医療機器の開発、製品化、臨床応用を図るために、引き続き研究活動を行った。各省庁から打ち出されている医療機器の早期製品化を推進するという方針に従って、学術的業績のみならず、トランスレーショナルリサーチの成果を医療機器として世に出すことに注力した。

具体的には、連続流超小型体内埋込式補助人工心臓（VAD）の開発、空気駆動VAD用の携帯型駆動装置の開発、小児用VADシステムの開発、呼吸循環不全に対する長期心肺補助（PCPS）システムの開発、人工心臓システムを含む経皮アクセスを必要とする医療機器に広く応用可能なスキンボタンシステムの開発、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、特性試験・耐久試験のための循環器シミュレータの開発、などについて継続的な研究活動を展開した。

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

(2010年の主な研究成果)

VADシステムの開発に関しては、現行の空気駆動方式VADは30年前のテクノロジーによって開発され臨床使用されており、その駆動装置は、1980年代開発当初は200kg以上の重量を有する大型冷蔵庫大の装置であった。我々は患者QOL向上を目指して、2001年にキャリアバック型小型駆動装置Mobart-NCVCを開発し、製品化を達成した。一昨年からは、かかる患者の在宅治療実現を目指してショルダーバッグ型の小型軽量の駆動装置の開発に着手しており、プロトタイプの慢性動物実験評価の段階まで開発を進めた。さらに、人工心臓の恒久使用（Destination Therapy: DT）を目的として、長期耐久性を有する動圧軸受けを用いた単2乾電池大の超小型軽量の体内埋込式軸流ポンプ型VADシステムの開発を進め、慢性動物実験でコンスタントに3ヶ月間の生存を得るレベルに到達している。

長期PCPSシステムに関する研究では、製品化を達成した革新的人工肺BioCube-NCVCは広く臨床応用され、無ヘパリン長期PCPSの実現によって、従来は救命困難であった出血合併症を伴う重症呼吸循環不全患者の救命例が複数の施設から報告されるようになりつつある。昨シーズンに流行した新型インフルエンザにより急激な重症呼吸不全を呈した小学生の患者がBioCube-NCVCを用いたECMOで無事救命された事例は、NHKニュ

ースでも大きく報道された。なお、この人工肺の製品化と普及により、平成18年度に文部科学大臣表彰(科学技術分野)を受賞している。この人工肺を用いたPCPSシステムは、さらに急速充填可能なサブシステムを導入して緊急使用を可能とし、ENDUMOシステムの名前で製品化を達成した。また並行して、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。

小児補助循環治療体系の確立に関する研究に関しては、小児用VADシステムの開発、および小児用長期PCPSシステムの開発を進めた。小児用VADシステムに関しては、製造承認が得られている国産型東洋紡製M型VADの改良に着手し、これをほぼ完了した。In vitro評価を行ったところ十分な駆出性能が得られたため、長期動物実験評価の準備に着手した。またPCPSシステムについては、回路設計・試作を完了し、安全な長期使用の条件を明確化するための動物実験評価を進めた。

平成22年度の新たな挑戦として、我が国で薬事承認が完了したサンメディカル社の体内埋込み型人工心臓EVAHEARTについて、平成23年度4月の保険収載・販売開始に向けて、動物を用いた埋込み手術トレーニングを行うための準備に取り組んだ。これは、研究開発基盤センターのトレーニングセンターが受託し、センター内の施行部署として人工臓器部が請けおうというスキームである。現在我が国には、医療機関の外科チーム全体が参加する規模のVADの埋込み手術トレーニングを大型動物を用いて行い得る施設は存在せず、今後同様の新規機器臨床応用前のトレーニングプログラムを行っていく点で重要な役割を果たすこととなる。

研究業績 (欧文)

【Article】

- 1) Homma, A; Taenaka, Y; Tatsumi, E; Takewa, Y; Mizuno, T; Shioya, K; Lee, HS; Tsukiya, T; Kakuta, Y; Katagiri, N; Nishinaka, T; Koshiji, K: Development of an Electrohydraulic Total Artificial Heart System: Improvement of Pump Unit. Electronics and Communications in Japan, 93: 34-46. 2010.
- 2) Lee, H; Homma, A; Tatsumi, E; Taenaka, Y: Observation of cavitation pits on mechanical heart valve surfaces in an artificial heart used in in vitro testing. Journal of Artificial Organs, 13: 17-23. 2010.
- 3) Lee, H; Tatsumi, E; Taenaka, Y: Flow Visualization of A Monoleaflet and Bileaflet Mechanical Heart Valve in A Pneumatic Ventricular Assist Device Using A PIV System. Asaio Journal, 56: 186-193. 2010.
- 4) Yamane, T; Kyo, S; Matsuda, H; Abe, Y; Imachi, K; Masuzawa, T; Nakatani, T; Sase, K; Tabayashi, K; Takatani, S; Tatsumi, E; Umezu, M; Tsuchiya, T: Japanese Guidance for Ventricular Assist Devices/Total Artificial Hearts. Artificial Organs, 34: 699-702. 2010.

研究業績 (和文)

【総説】

- 1) 金城利晴、李 桓成、巽 英介、妙中義之、上村匡敬: 二葉式機械弁を用いた空気駆動式補助人工心臓内部における流れの可視化. 日本機械学会関西支部定時総会講演会講演論文集, 85: 8-19, 2010.

- 2) 築谷朋典、巽 英介、妙中義之、大久保 剛、長田俊幸、山根隆志：体内埋込型補助人工心臓用軸流ポンプの生体適合性評価. 第22回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, 55, 2010.
- 3) 武輪能明：心室内形状を考慮した、心拍動下に装着可能な低侵襲性かつ抗血栓性補助循環脱血カニューラの開発. 人工臓器, 39 (1) 38-39, 2010.
- 4) 妙中義之：医療機器の研究開発の促進への取り組み -先端医療開発特区（スーパー特区）の構築-. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 41 (8) 611-617, 2010.
- 5) 築谷朋典、水野敏秀、巽 英介、妙中義之、西中知博、山寄健二：左室心尖部より挿入される補助人工心臓脱血管の形状に関する流体力学的検討. 日本機械学会年次大会講演論文集, 6: 157-158, 2010.
- 6) 巽 英介：人工肺の研究開発・臨床応用. 日本人工臓器学会教育セミナー 第26回人工臓器: 15-24, 2010.
- 7) 大沼健太郎、本間章彦、住倉博仁、妙中義之、巽 英介、赤川英毅、武輪能明、水野敏秀、築谷朋典、片桐伸将、角田幸秀、下崎 勇生、向林 宏、片野一夫：空気駆動式人工心臓の流量推定に関する検討. 電気学会研究会資料, LD-10: 51-55, 2010.
- 8) 本間章彦、住倉博仁、大沼健太郎、妙中義之、巽 英介、武輪能明、赤川英毅、水野敏秀、築谷朋典、片桐伸将、角田幸秀、福井康裕、下崎勇生、向林 宏、片野一夫：空気駆動式ウェアラブル全人工心臓システムの開発. 電気学会研究会資料, LD-10: 57-61, 2010.
- 9) 西田正浩、小阪 亮、丸山 修、山根隆志、大久保剛、日高達哉、長田俊幸、妙中義之：連続流型補助人工心臓の耐久試験法に関する検討. バイオエンジニアリング講演論文集, 22 : 56, 2010.
- 10) 片桐伸将、巽 英介、武輪能明、水野敏秀、築谷朋典、本間章彦、林 輝行、吉田幸太郎、舟久保昭夫、福井康裕、妙中義之：長期呼吸循環補助を目的とした次世代型人工肺の研究開発と臨床応用 -国立循環器病センター研究所における取り組み-. バイオエンジニアリング講演論文集, 22 : 63, 2010.

循環動態制御部

(研究活動の概要)

循環動態制御部の研究基本理念は、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である。生体システムは統合された状態ほど複雑であるために、要素還元的な枠組みでは評価し得ない重要な特性がある。要素還元的な枠組みと統合的な枠組みは、生命科学の研究を推進するために相補的な役割を果たすと考えている。

従来、生体のような複雑系の機能を解析する枠組みは生理学にはなかった。そこで私たちは、近年急速に進歩したシステム同定工学や制御工学などの複雑系を取り扱う数学的な枠組みを積極的に導入し、生理・病態生理現象の解析とバイオニック治療（医工学的に再現した生体機能による生体と整合する治療法）の開発に用いている。この枠組みで研究を推進するためには、特殊な実験装置やソフトウェアが必要になる。幸いにも、私たちの研究グループは特殊な電子装置の設計制作、複雑なソフトウェアの設計制作が独自に行える工学的な基盤技術を有しており、特殊な装置は全てグループ内で制作している。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臨床的な視点に基づき、必要性・緊急性を考慮しながら研究課題が設定されている。

また、厚生労働省の科学研究費によってバイオニック医学臨床応用のための植込み装置開発（ナノメディスンプロジェクト）、致死性不整脈に対する植込み治療機器の開発（超ICDプロジェクト）、電気鍼治療の科学的効果同定とバイオニック治療への応用、微細針電極による神経活動の記録および刺激方法の開発を行っている。科学振興機構のプロジェクトでは心臓シミュレータの開発、宇宙航空研究開発機構のプロジェクトなどでは自動治療の開発、NEDOのプロジェクトではバイオニック電気鍼装置の開発を行っている。

主要な研究課題は以下のとおりである。

- (1) 心臓・血管系の力学の研究：循環器系を構成する心臓や血管系の統合的な機能を正確に評価し、病態の正確な解明や新しい診断・治療法開発を行うための研究を行っている。循環器系全体をモデル化し、その論理的枠組みのもとに最適治療を自動的に行う治療戦略開発（自動治療プロジェクト）も継続している。
- (2) 循環系の神経性・体液性の制御：循環器疾患では心臓や血管系自体の異常に加え、これらの恒常性を維持する制御機構にも破綻をきたしている。このような病態を理解するために、循環制御系がどのような原理で心臓や血管系を制御しているのかを解明する研究を行い、循環器疾患の新しい診断・治療法の開発に役立てている。
- (3) 循環バイオニック医学：自律神経系と双方向性に情報伝達をすることで、生体の制御を受けて生体と整合性をもって動作する究極の人工臓器や、マイクロプロセッサによる生体制御系の機能再生装置を開発し、新しい治療法として臨床応用するための研究を行っている。これはいわば「脳の話を聴く」「脳を創る」「脳を超える」新しい治療法と位置付けられる。

- (4) 超ICDプロジェクト：従来の植込み型除細動装置（ICD）の限界を克服する新しい機能を開発し、国際競争力のある新しい植込み型治療機器を国内で製品化することを目標とした研究を行っている。また、新しい植込み型治療機器に搭載する神経治療に関する研究を行っている。
- (5) 臨床に直結した研究：国立循環器病研究センターはNational Centerとしての特殊性ゆえに多くの重症心不全患者、多くの虚血患者、特殊な不整脈患者を診療している。この特徴を最大限に生かし、循環器疾患の診断、病態、治療に密接に関連した研究を行っている。
- (6) 心臓シミュレータの開発：ミクロからマクロまでの多階層の生理現象を統合した心臓シミュレータを開発し、仮想のヒト心臓をコンピュータ上に再現することにより、新たな医療や創薬に役立てることを目的とした研究を行っている。

（2010年の主な研究成果）

- (1) 心臓・血管系の力学の研究：左心室駆出率などよりも鋭敏かつ早期に心機能障害を検出しようとされる僧帽弁輪収縮速度の力学的決定要因を明らかにした。
- (2) 循環系の神経性・体液性の制御：心筋梗塞後慢性心不全ラットおよび自然発症高血圧ラットにおける血圧制御機構の開ループ解析、ラットにおける自律神経による心拍数調節の動特性の同定、閉ループ下で求めた圧反射システムの伝達関数に関する生理学および医工学的検討を行った。
- (3) 循環バイオニック医学：ウサギ心筋虚血再灌流モデルを用いて、急性心筋梗塞期の短期迷走神経刺激が心不全治療に有効であることを示した。ラット慢性心不全モデルを用いたアセチルコリンエステラーゼ阻害薬とアンジオテンシンII受容体拮抗薬の併用投与による治療効果の検討、自動飲水制限装置を用いた飲水量・飲水パターンの制御による心不全治療の検討等を行った。
- (4) 超ICDプロジェクト：低エネルギー除細動のための新しい通電波形に関する実験的検討、超ICDのための不整脈の高精度・高速診断アルゴリズムの開発、植込み型治療機器のシステム設計および試作、電極リードの設計および試作、低侵襲植え込み技術の開発等を行った。
- (5) 臨床に直結した研究：心肺運動負荷検査時の最大血圧による心不全患者の予後予測を行った。心磁図を3方向から記録する手法を開発し、左室内興奮伝播様式の非侵襲的可視化に成功した。左室内電気的同期不全の評価が、心室再同期療法の効果予測に有用であることを示した。
- (6) 心臓シミュレータの開発：高精度の心臓シミュレータを開発し、除細動のための最適な電極配置・通電波形の設計を行った。電気機械現象の統合シミュレータを用いて、心臓壁の構造が心臓振盪の発生に及ぼす影響、カルシウム動態が心室細動の持続に及ぼす影響を検討した。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Akiyama, T; Yamazaki, T; Kawada, T; Shimizu, S; Sugimachi, M; Shirai, M: Role of Ca²⁺-activated K⁺ channels in catecholamine release from in vivo rat adrenal medulla. *Neurochemistry International*, 56: 263-269. 2010.
- 2) Kamiya, A; Kawada, T; Mizuno, M; Shimizu, S; Sugimachi, M: Parallel resetting of arterial baroreflex control of renal and cardiac sympathetic nerve activities during upright tilt in rabbits. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 298: H1966-H1975. 2010.
- 3) Kato, TS; Komamura, K; Sata, Y; Ishibashi-Ueda, H; Ikeda, Y; Matsuyama, T; Izawa, H; Yokota, M; Shishido, T; Nakatani, T; Kitamura, S; Asakura, M; Hashimura, K; Kitakaze, M: Cumulative Episodes of Rejection Altered Myocardial Sarcoplasmic Reticulum Ca²⁺-ATPase and Ryanodine Receptor-2 mRNA Expression in Heart Transplant Recipients. *International Heart Journal*, 51: 259-263. 2010.
- 4) Kawada, T; Li, M; Kamiya, A; Shimizu, S; Uemura, K; Yamamoto, H; Sugimachi, M: Open-loop dynamic and static characteristics of the carotid sinus baroreflex in rats with chronic heart failure after myocardial infarction. *Journal of Physiological Sciences*, 60: 283-298. 2010
- 5) Mizuno, M; Kawada, T; Kamiya, A; Miyamoto, T; Shimizu, S; Shishido, T; Smith, SA; Sugimachi, M: Dynamic characteristics of heart rate control by the autonomic nervous system in rats. *Experimental Physiology*, 95: 919-925. 2010.
- 6) Okazaki, Y; Zheng, C; Li, MH; Sugimachi, M: Effect of the cholinesterase inhibitor donepezil on cardiac remodeling and autonomic balance in rats with heart failure. *Journal of physiological Sciences*, 60: 67-74. 2010.
- 7) Sasaoka, T; Kato, TS; Komamura, K; Takahashi, A; Nakajima, I; Oda, N; Hanatani, A; Mano, A; Asakura, M; Hashimura, K; Niwaya, K; Funatsu, T; Kobayashi, J; Kitamura, S; Shishido, T; Wada, K; Miyata, S; Nakatani, T; Isobe, M; Kitakaze, M: Improved long-term performance of pulsatile extracorporeal left ventricular assist device. *Journal of Cardiology*, 56: 220-228. 2010.
- 8) Sawada, T; Minamino, T; Fu, HY; Asai, M; Okuda, K; Isomura, T; Yamazaki, S; Asano, Y; Okada, K; Tsukamoto, O; Sanada, S; Asanuma, H; Asakura, M; Takashima, S; Kitakaze, M; Komuro, I: X-box binding protein 1 regulates brain natriuretic peptide through a novel AP1/CRE-like element in cardiomyocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 48: 1280-1289. 2010.
- 9) Seo, K; Inagaki, M; Nishimura, S; Hidaka, I; Sugimachi, M; Hisada, T; Sugiura, S: Structural Heterogeneity in the Ventricular Wall Plays A Significant Role In The Initiation of Stretch-Induced Arrhythmias in Perfused Rabbit Right Ventricular Tissues and Whole Heart Preparations. *Circulation Research*, 106: 176-184. 2010.
- 10) 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. *Autonomic Neuroscience*, 152: 115-118. 2010.
- 11) Shimizu, S; Nakai, M; Itoh, A; Yoshizumi, K; Ochi, Y; Okada, M; Sano, S: Apico-Brachiocephalic Artery Bypass for Aortic Stenosis With Porcelain Aorta. *Annals of Thoracic Surgery*, 89: 621-623. 2010.
- 12) Shimizu, S; Shishido, T; Une, D; Kamiya, A; Kawada, T; Sano, S; Sugimachi, M: Right ventricular stiffness constant as a predictor of postoperative hemodynamics in patients with hypoplastic right ventricle: a theoretical analysis. *Journal of Physiological Sciences*, 60: 205-212. 2010.
- 13) Sugimachi, M; Kawada, T; Uemura, K: Telemetry and Telestimulation via Implanted Devices Necessary in Long-Term Experiments Using Conscious Untethered Animals for the

Development of New Medical Treatments. IEICE Transactions on Communications, E93-B: 796-801. 2010.

- 14) Takahama, H; Asanuma, H; Sanada, S; Fujita, M; Sasaki, H; Wakeno, M; Kim, J; Asakura, M; Takashima, S; Minamino, T; Komamura, K; Sugimachi, M; Kitakaze, M: A histamine H2 receptor blocker ameliorates development of heart failure in dogs independently of beta-adrenergic receptor blockade. *Basic Research in Cardiology*, 105: 787-794. 2010.
- 15) Takahashi, A; Kato, TS; Oda, N; Komamura, K; Kanzaki, H; Asakura, M; Hashimura, K; Niwaya, K; Funatsu, T; Nakatani, T; Kobayashi, J; Kitamura, S; Shishido, T; Miyata, S; Takahashi, JC; Iihara, K; Kitakaze, M: Prothrombin Complex Concentrate for Rapid Reversal of Warfarin-Induced Anticoagulation and Intracerebral Hemorrhage in Patients Supported by a Left Ventricular Assist Device. *International Journal of Gerontology*, 4: 143-147. 2010.
- 16) Uemura, K; Zheng, C; Li, MH; Kawada, T; Sugimachi, M: Early Short-Term Vagal Nerve Stimulation Attenuates Cardiac Remodeling After Reperfused Myocardial Infarction. *Journal of Cardiac Failure*, 16: 689-699. 2010.
- 17) Une, D; Shimizu, S; Kamiya, A; Kawada, T; Shishido, T; Sugimachi, M: Both skeletonized and pedicled internal thoracic arteries supply adequate graft flow after coronary artery bypass grafting even during intense sympathoexcitation. *Journal of Physiological Sciences*, 60: 407-413. 2010.
- 18) Yamasaki, Y; Katakami, N; Furukado, S; Kitagawa, K; Nagatsuka, K; Kashiwagi, A; Daida, H; Kawamori, R; Kaku, K: Long-Term Effects of Pioglitazone on Carotid Atherosclerosis in Japanese Patients with Type 2 Diabetes without a Recent History of Macrovascular Morbidity. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 17: 1132-1140. 2010.
- 19) Yokokawa, M; Chugh, A; Ulfarsson, M; Takaki, H; Han, L; Yoshida, K; Sugimachi, M; Morady, F; Oral, H: Effect of linear ablation on spectral components of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 7: 1732-1737. 2010.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 阿部 誠, テルマ・スガイ・ケイコ, 吉澤 誠, 山家智之, 清水一夫, 後藤 萌, 稲垣 正司, 杉町 勝, 砂川賢二: 重回帰分析を用いた致死性不整脈検出アルゴリズムに関する検討. *生体医工学*, 48: 577-583, 2010.

【総説】

- 1) 杉町 勝, 砂川賢二: 高血圧性心不全のTR. system dynamicsからみた高血圧性心不全. *血圧*, 17(7): 580-583, 2010.
- 2) 川田 徹, 杉町 勝. 血圧変動調節障害: 圧受容体反射とその異常. *動脈硬化予防* 9(4):54-60, 2010.
- 3) 上村和紀, 李 梅花, 砂川賢二, 杉町 勝: 心筋梗塞に伴う急性心不全および慢性心不全に対する医工学的アプローチ. *循環器病研究の進歩*, 31 :61-67, 2010.
- 4) 上村和紀, 杉町 勝, 砂川賢二: 急性心不全におけるコンピュータ制御による包括的な循環管理. *医学のあゆみ*, 232: 564-569, 2010.
- 5) 上村和紀, 杉町 勝, 砂川賢二: 急性左心不全の血行動態を自動的に管理する世界初の治療システム開発の試み. *臨床医のための循環器診療*, 12: 51-53, 2010.

生体医工学部

(研究活動の概要)

工学的・材料学的手法を用いた循環器疾患治療技術の基礎及び開発を進め、新たな先進的医工学領域の提言と、治療法・医療デバイスの開拓を目指している。当部設立より進めてきた、人工血管・人工弁等の外科的デバイスや、その重要性が飛躍的に拡大したインターベンション用デバイス、近年の様々な答申・指針にも見られる自己幹細胞移植に関連する工学的技術のみならず、様々な薬物や生理活性物質の臨床応用を支援する次世代の創薬技術の創成まで、広範な領域の研究を生体医工学部では遂行している。工学系研究者を中心に構成されている部でありながら、センター内外の臨床医・基礎医・獣医・生化学系研究者の参画を得て、能性材料化学と細胞・組織制御技術との融合に基づいて、循環器系疾患に対する新たな戦略開発に焦点をあて、そのトランスレーショナル研究を進めた。本年度の主な具体的内容を以下に示す。

(2010年の主な研究成果)

- ・ 移植された幹細胞の生体内MRIトラッキングに成功し、下肢虚血治療での高い効果が得られる移植部位の特定に成功した。
- ・ 細胞ローリングカラムを用いた間葉系幹細胞の高純度分離に成功した。
- ・ 神経誘導性ペプチドを複合化したポリ乳酸性神経誘導管の開発に成功し、小動物実験で優れた成果を確認した。
- ・ 核酸医薬の経口投与システム・局所徐放化システムを構築し高脂血症治療への可能性を示唆した。
- ・ 新たな生体内病因物質除去システム (DNCS) のin vivoでの有効性を示した。
- ・ 坐骨神経損傷性疼痛マウス大脳皮質での光コヒーレンス断層法 (OCT) を用いた神経の可塑性計測を可能にした。
- ・ 体内組織工学を用いて完全自己組織肺動脈弁のビーグル肺動脈弁置換術に成功した。
- ・ 人工臓器部との共同研究によって、体内組織工学を用いた自己組織大動脈弁のヤギ大動脈弁への応用に成功した。
- ・ 血管組織体を体内で光形成できる技術を開発した。
- ・ 動脈のミクروسコピックな弾性率の分布の生理食塩中での測定が可能となった。

研究業績 (欧文)

【Article】

- 1) Kadono, H; Furuzono, T; Masuda, M; Okada, M; Ueki, M; Takamizawa, K; Tanaka, R; Miyatake, K; Koyama, Y; Takakuda, K: In Vivo Evaluation of Hydroxyapatite Nanocoating on Polyester Artificial Vascular Grafts and Possibility as Soft-Tissue Compatible Material. *Asaio Journal*, 56: 61-66. 2010

- 2) Kakinoki, S; Yamaoka, T: Stable modification of poly(lactic acid) surface with neurite outgrowth-promoting peptides via hydrophobic collagen-like sequence. *Acta Biomaterialia*, 6: 1925-1930. 2010
- 3) Kang, JH; Tachibana, Y; Kamata, W; Mahara, A; Harada-Shiba, M; Yamaoka, T: Liver-targeted siRNA delivery by polyethylenimine (PEI)-pullulan carrier. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18: 3946-3950. 2010
- 4) Mahara, A; Yamaoka, T: Antibody-Immobilized Column for Quick Cell Separation Based on Cell Rolling. *Biotechnology Progress*, 26: 441-447. 2010
- 5) Mahara, A; Yamaoka, T: Continuous separation of cells of high osteoblastic differentiation potential from mesenchymal stem cells on an antibody-immobilized column. *Biomaterials*, 31: 4231-4237. 2010
- 6) Miskon, A; Mahara, A; Uyama, H; Yamaoka, T: A Suspension Induction for Myocardial Differentiation of Rat Mesenchymal Stem Cells on Various Extracellular Matrix Proteins. *Tissue Engineering. Part C, Methods*, 16: 979-987. 2010
- 7) Oie, T; Suzuki, H; Murayama, Y; Fukuda, T; Omata, S; Kanda, K; Takamizawa, K; Nakayama, Y: Surface elasticity imaging of vascular tissues in a liquid environment by a scanning haptic microscope. *Journal of Artificial Organs*, 13: 121-125. 2010
- 8) Oie, T; Yamanami, M; Ishibashi-Ueda, H; Kanda, K; Yaku, H; Nakayama, Y: In-body optical stimulation formed connective tissue vascular grafts, "biotubes," with many capillaries and elastic fibers. *Journal of Artificial Organs*, 13: 235-240. 2010
- 9) Tachibana, Y; Enmi, J; Mahara, A; Iida, H; Yamaoka, T: Design and characterization of a polymeric MRI contrast agent based on PVA for in vivo living-cell tracking. *Contrast Media & Molecular Imaging*, 5: 309-317. 2010
- 10) Tachibana, Y; Hashimoto, T; Nozaki, H; Murakami, A; Yamaoka, T: Timing-controlled Decomposition of Polyplexes In Vivo Greatly Enhances Transgene Expression. *Chemistry Letters*, 39: 1238-1239. 2010
- 11) Watanabe, T; Kanda, K; Ishibashi-Ueda, H; Yaku, H; Nakayama, Y: Autologous Small-Caliber "Biotube" Vascular Grafts With Argatroban Loading: A Histomorphological Examination After Implantation to Rabbits. *Journal of Biomedical Materials*, 92B: 236-242. 2010
- 12) Yamanami, M; Yahata, Y; Tajikawa, T; Ohba, K; Watanabe, T; Kanda, K; Yaku, H; Nakayama, Y: Preparation of in-vivo tissue-engineered valved conduit with the sinus of Valsalva (type IV biovalve). *Journal of Artificial Organs*, 13: 106-112. 2010
- 13) Yamanami, M; Yamamoto, A; Iida, H; Watanabe, T; Kanda, K; Yaku, H; Nakayama, Y: 3-Tesla Magnetic Resonance Angiographic Assessment of a Tissue-Engineered Small-Caliber Vascular Graft Implanted in a Rat. *Journal of Biomedical Materials Research Part B Applied Biomaterials*, 92B: 156-160. 2010

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 山岡哲二： ナノファイバー膜への細胞親和性の付与と神経誘導管への応用. 膜, 35 (3): 128-133, 2010.
- 2) 馬原 淳： 白血球ローリング現象を模倣した細胞分離カラム. バイオマテリアル—生体材料—, 28 (3): 201-202, 2010.

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、工学的な撮像技術や解析手法の開発と標準化、また独自の分子プローブとその合成システム開発について、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。これらのイメージング技術のいくつかは日常の臨床や多施設で行っている臨床研究などに貢献しています。

(2010年の主な研究成果)

臨床イメージングの定量化と迅速化を目指し、SPECTの定量化と標準化、急性期脳梗塞診断の迅速PET、およびMRI血流定量化について以下のような成果が得られた。

SPECTの画像を正確に再構成するプログラムを開発し、これを利用した脳血管力学的虚血の重症度を診断するための検査プロトコルが構築できた。国内で流通しているほぼ全ての装置データに適用可能であり、装置を超えて再現性高くかつ正確に画像を提供することが可能になった。

脳虚血発作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が明らかになり、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。これに基づき3種の¹⁵O標識ガス (¹⁵O₂, C¹⁵O₂, C¹⁵O) を短時間間隔かつ全自動で標識合成し、臨床検査に必要とされる二つの検定を速やかに並列実施した上で吸入できるシステムを開発した。すでに開発した迅速PET検査画像解析プログラムとあわせて、急性期の脳梗塞臨床症例にも応用が可能なシステムが完成しつつある。

Gd-DTPA静脈投与後にMRI検査を行い脳血流量画像を計算する理論と、これに基づくプログラムの開発に成功した。従来から内頸動脈に関心領域を設定して造影剤の局所脳への供給(入力関数)を実測する必要があった。この手順の再現性と客観性に疑問があることから脳血流画像の安定性には限界があると指摘されてきたが、新しく開発した理論では、局所脳の信号強度の時間変化のみから入力関数を推定することが可能になった。10例の症例において、PET画像と比較するなどで新手法の妥当性が確認された。MRIを使った検査の標準化に貢献することが期待された。

研究業績 (欧文)

【Article】

- 1) Iida, H; Nakagawara, J; Hayashida, K; Fukushima, K; Watabe, H; Koshino, K; Zeniya, T; Eberl, S: Multicenter Evaluation of a Standardized Protocol for Rest and Acetazolamide Cerebral Blood Flow Assessment Using a Quantitative SPECT Reconstruction Program and Split-Dose I-123-Iodoamphetamine. *Journal Of Nuclear Medicine*, 51: 1624-1631, 2010.
- 2) Iihara, K; Okawa, M; Hishikawa, T; Yamada, N; Fukushima, K; Iida, H; Miyamoto, S : Slowly progressive neuronal death associated with postischemic hyperperfusion in cortical laminar necrosis after high-flow bypass for a carotid intracavernous aneurysm. *Journal of Neurosurgery*, 112: 1254-1259, 2010.
- 3) Ikoma, Y; Watabe, H; Hayashi, T; Miyake, Y; Teramoto, N; Minato, K; Iida, H: Measurement of density and affinity for dopamine D-2 receptors by a single positron emission tomography scan with multiple injections of [C-11]raclopride. *Journal Of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 30: 663-673, 2010.
- 4) Koshino, K; Watabe, H; Hasegawa, S; Hayashi, T; Hatazawa, J; Iida, H: Development of motion correction technique for cardiac O-15-water PET study using an optical motion tracking system. *Annals of Nuclear Medicine*, 24: 1-11, 2010.
- 5) Kudomi, N; Watabe, H; Hayashi, T; Oka, H; Miyake, Y; Iida, H: Optimization of transmission scan duration for O-15 PET study with sequential dual tracer administration using N-index. *Annals of Nuclear Medicine*, 24: 413-420, 2010.
- 6) Miyagawa S, Saito A, Sakaguchi T, Yoshikawa Y, Yamauchi T, Imanishi Y, Kawaguchi N, Teramoto N, Matsuura N, Iida H: Impaired Myocardium Regeneration With Skeletal Cell Sheets-A Preclinical Trial for Tissue-Engineered Regeneration Therapy. *Transplantation*, 90: 364-372, 2010.
- 7) Tachibana, Y; Enmi, J; Mahara, A; Iida, H; Yamaoka, T: Design and characterization of a polymeric MRI contrast agent based on PVA for in vivo living-cell tracking. *Contrast Media & Molecular Imaging*, 5: 309-317, 2010.
- 8) Temma, T; Iida, H; Hayashi, T; Teramoto, N; Ohta, Y; Kudomi, N; Watabe, H; Saji, H; Magata, Y: Long-term observation of auto-cell transplantation in non-human primate reveals safety and efficiency of bone marrow stromal cell-derived Schwann cells in peripheral nerve regeneration. *Experimental Neurology*, 92B: 156-160, 2010.

【原著】

- 1) 崎本智則, 銭谷勉, 石田健二, 渡部浩司, 平野祥之, Sohlberg Antti, 湊小太郎, 飯田秀博: 頭部SPECTにおけるコリメータ開口補正およびモンテカルロ法に基づく散乱線補正を用いた画像再構成法の定量精度評価, 28: 135-143, 2010

【総説】

- 1) 飯田秀博, 銭谷勉, 越野一博, 平野祥之: 核医学的測定法の進歩. *分子脳血管病* 9: 44-50, 2010.
- 2) 飯田秀博, 銭谷勉, 越野一博, 平野祥之: PET/SPECT機器・解析技術の進歩. *生体医工学*, 48: 459-463, 2010.
- 3) 平野祥之, 飯田秀博: 医薬品開発に資する分子イメージングの基礎技術 分子イメージング臨床用PET装置. *遺伝子医学MOOK* 18: 92-98, 2010

- 4) 崎本智則, 錢谷勉, 渡部浩司, Sohlberg Antti, 石田健二, 平野祥之, 湊小太郎, 飯田秀博: コリメータ開口補正およびモンテカルロ法に基づく散乱線補正を用いた SPECT画像再構成の定量精度評価. 電子情報通信学会技術研究報告 MI2009, 109: 13-18, 2010.

再生医療部

(研究活動の概要)

再生医療部は、同種または異種の実験動物に対して間葉系幹細胞や末梢血単核球細胞等の細胞移植による心血管再生療法の開発や、生理活性ペプチドのもつ血管新生や心血管組織保護作用の臨床応用を中心に研究を行っている。細胞移植療法においては、間葉系幹細胞が胎児付属物である卵膜に多数存在することを証明し、これら卵膜由来間葉系幹細胞を用いた難治性循環器・呼吸器・腎疾患に対する再生治療の開発と効果のメカニズムの解明に力を入れている。骨髄単核球においては、心原性脳梗塞患者に対する自己骨髄単核球細胞を用いた臨床試験を行っている。また、アドレノメデュリン、グレリンなどの生理活性ペプチドを用いた組織再生に関しては、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・呼吸器疾患における臨床試験を行っている。さらに、オリゴ医薬品として注目されるsiRNAを用いた血管新生療法の開発、超音波技術を応用した新たな検査・治療法の開発等の研究も行っている。

(2010年の主な研究成果)

①卵膜由来間葉系幹細胞を用いた急性心筋炎に対する他家細胞移植療法の開発

急性心筋炎モデルラットに対する卵膜由来間葉系幹細胞の他家移植により、心機能改善、心筋障害改善効果や免疫細胞に対する活性化抑制作用を示すことを明らかにした。現在、治療メカニズムについて検討している。

②卵膜由来間葉系幹細胞シートの開発、ならびに慢性心筋梗塞に対する他家移植療法の開発

温度応答性培養皿を用いることにより、酵素処理を用いずに細胞シートを作製することに成功した。また、慢性心筋梗塞モデルラットに対する卵膜由来間葉系幹細胞シートの他家移植により、骨髄由来間葉系幹細胞シートの自己移植と同等の心機能改善、線維化抑制、血管新生作用を示すことを明らかにした。現在、大動物を用いて前臨床試験を開始している。

③心原性脳梗塞患者に対する自己骨髄単核球細胞を用いた臨床試験

脳梗塞後の造血系幹細胞移植が脳微小血管の保護・新生を介して循環動態を改善するとともに、内因性神経再生を促進することにより、神経機能回復を著明に促進することを示してきた。それらの成果に基づき、心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球細胞を用いた臨床試験を実施している。

④胎盤・臍帯血中の物質を利用した新生児低酸素性虚血性脳症の治療

新生児低酸素性虚血性脳症の新たな治療法を確立するために、胎盤・臍帯血中に存在する物質の検討、検索、評価を行った。胎児は生理的に低酸素状態にあり、胎盤で生成され、胎児脳内に存在する物質の中に脳を低酸素状態から保護する物質が存在すると期待される。この物質を検索、同定することにより新生児脳症の治療応用を目指し

ている。

⑤規格化間葉系幹細胞の樹立およびその至適移植法の開発を目指した共同研究

産業技術総合研究所、国立成育医療センターと共同で、骨に分化しにくく、細胞移植に相応しい間葉系幹細胞の樹立と、その細胞移植による細胞分化の可能性に関する研究を行った。

⑥慢性閉塞性肺疾患によるカヘキシアに対するグレリンの治療効果検討

慢性閉塞性肺疾患患者におけるカヘキシアに対し、摂食促進、交感神経抑制、エネルギー代謝改善作用等をもつグレリンの治療効果検討を目的とし、多施設無作為二重盲検比較試験を開始した。全33症例の統計学的解析により、グレリン投与の安全性、およびその治療効果を確認した。

⑦アドレノメデュリンの組織再生効果に関する研究

マウス褥瘡モデルにおいてアドレノメデュリンの軟膏局所投与により、皮下組織における血管・リンパ管新生および肉芽形成促進が認められ、褥瘡治癒が促進された。特に、アドレノメデュリンによるリンパ管保護再生作用に関しては、培養リンパ管内皮細胞およびリンパ浮腫モデルを用いて詳細に検討を行い、その効果を証明した。

⑧分子標的超音波造影剤を用いた非侵襲的分子イメージング法の開発

非侵襲的かつベッドサイドで施行可能な造影超音波法を利用した分子イメージング法の開発、特に臨床使用可能な超音波造影剤を基盤とした分子標的気泡の開発について検討し、臨床使用可能な微小気泡を用いた超音波分子イメージング法の可能性が示唆された。

⑨レポーター遺伝子イメージングを利用した移植幹細胞追跡法の開発

レポーター遺伝子イメージング法を用いた移植幹細胞(骨髄由来間葉系幹細胞)の時間・空間的追跡法の開発を行い、レンチウイルスを用いた遺伝子導入法を用いることにより、顕著な^{99m}Tc集積を示す細胞、つまりhNISを安定発現した間葉系幹細胞の樹立が可能となった。

⑩下肢虚血モデルラットを用いたアドレノメデュリンの血管新生作用の機序解明と、効果的投与方法の検討

慢性閉塞性動脈硬化症患者に対するアドレノメデュリン、末梢単核球移植併用により、血中アドレノメデュリン濃度が治療開始1、2週間目に上昇することを明らかとした。現在、下肢虚血モデルラットを用いて、アドレノメデュリンの血管新生作用に関する機序解明、ならびに効果的投与方法について検討している。

⑪ミニブタを用いた急性心筋梗塞に対するInt6-siRNAによる血管新生治療法の有効性の検討

NIBSミニブタを用いて急性心筋梗塞モデルを作製し、Int6-siRNAを心筋内に投与す

ることにより、血管新生効果を示すことを明らかとした。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Adachi, S; Takiguchi, S; Okada, K; Yamamoto, K; Yamasaki, M; Miyata, H; Nakajima, K; Fujiwara, Y; Hosoda, H; Kangawa, K; Mori, M; Doki, Y: Effects of Ghrelin Administration After Total Gastrectomy: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Phase II Study. *Gastroenterology*, 138: 1312-1320, 2010.
- 2) Fadini, GP; Maruyama, S; Ozaki, T; Taguchi, A; Meigs, J; Dimmeler, S; Zeiher, AM; de Kreutzenberg, S; Avogaro, A; Nickenig, G; Schmidt-Lucke, C; Werner, N: Circulating Progenitor Cell Count for Cardiovascular Risk Stratification: A Pooled Analysis. *PLoS One*. 5, 2010.
- 3) Ishikane, S; Yamahara, K; Sada, M; Harada, K; Kodama, M; Ishibashi-Ueda, H; Hayakawa, K; Mishima, K; Iwasaki, K; Fujiwara, M; Kangawa, K; Ikeda, T: Allogeneic administration of fetal membrane-derived mesenchymal stem cells attenuates acute myocarditis in rats. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 49: 753-761, 2010.
- 4) Iwakura, H; Li, YS; Ariyasu, H; Hosoda, H; Kanamoto, N; Bando, M; Yamada, G; Hosoda, K; Nakao, K; Kangawa, K; Akamizu, T: Establishment of a Novel Ghrelin-Producing Cell Line. *Endocrinology*, 151: 2940-2945, 2010.
- 5) Kasahara, Y; Taguchi, A; Uno, H; Nakano, A; Nakagomi, T; Hirose, H; Stern, DM; Matsuyama, T: Telmisartan suppresses cerebral injury in a murine model of transient focal ischemia. *Brain Research*, 1340: 70-80, 2010
- 6) Katayama M, Naritomi H, Oomura M, Nukata M, Yamamoto S, Araki K, Kato H, Kinoshita M, Ito T, Shimode A, Takenobu Y, Watanabe M, Fukunaga R, Taguchi A, Hazama A, Inghin M, Krieger D W.: Case Reports of Unexpected Suicides in Patients within Six Months after Stroke. *Kobe J Med Sci*, 56: 184-194, 2010.
- 7) Matsumoto, N; Taguchi, A; Kitayama, H; Watanabe, Y; Ohta, M; Yoshihara, T; Itokazu, Y; Dezawa, M; Suzuki, Y; Sugimoto, H; Noda, M; Ide, C: Transplantation of cultured choroid plexus epithelial cells via cerebrospinal fluid shows prominent neuroprotective effects against acute ischemic brain injury in the rat. *Neuroscience Letters*, 469:283-288, 2010.
- 8) Nakano-Doi, A; Nakagomi, T; Fujikawa, M; Nakagomi, N; Kubo, S; Lu, S; Yoshikawa, H; Soma, T; Taguchi, A; Matsuyama, T: Bone Marrow Mononuclear Cells Promote Proliferation of Endogenous Neural Stem Cells Through Vascular Niches After Cerebral Infarction. *Stem Cells*, 28: 1292-1302, 2010.
- 9) Nakayama, D; Matsuyama, T; Ishibashi-Ueda, H; Nakagomi, T; Kasahara, Y; Hirose, H; Kikuchi-Taura, A; Stern, DM; Mori, H; Taguchi, A: Injury-induced neural stem/progenitor cells in post-stroke human cerebral cortex. *European Journal of Neuroscience*, 31: 90-98, 2010.
- 10) Nonoshita, A; Nishi, Y; Takushima, S; Oshima, M; Hosoda, H; Kangawa, K; Kojima, M; Mifune, H; Tanaka, E; Hori, D; Kamura, T: Dynamics of placental ghrelin production and its receptor expression in a Dahl salt-sensitive rat model of intrauterine growth restriction. *Placenta*, 31: 358-364, 2010.
- 11) Okai, T; Ikeda, T; Kawarabayashi, T; Kozuma, S; Sugawara, J; Chisaka, H; Yoneda, S; Matsuoka, R; Nakano, H; Okamura, K; Saito, S, The Perinatology Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology: Intrapartum management Guidelines Based On Fetal Heart rate pattern classification. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 36: 925-928, 2010.
- 12) Saino, O; Taguchi, A; Nakagomi, T; Nakano-Doi, A; Kashiwamura, S; Doe, N;

Nakagomi, N; Soma, T; Yoshikawa, H; Stern, DM; Okamura, H; Matsuyama, T: Immunodeficiency Reduces Neural Stem/Progenitor Cell Apoptosis and Enhances Neurogenesis in the Cerebral Cortex After Stroke. *Journal of Neuroscience Research*, 88: 2385-2397, 2010.

- 13) Taguchi A, Kasahara Y, Nakagomi T, Stern DM, Fukunaga M, Ishikawa M, Matsuyama T: A Reproducible and Simple Model of Permanent Cerebral Ischemia in CB-17 and SCID Mice. *J Exp Stroke Transl Med*, 3: 28-33, 2010.
- 14) Tsuda, H; Yamahara, K; Ishikane, S; Otani, K; Nakamura, A; Sawai, K; Ichimaru, N; Sada, M; Taguchi, A; Hosoda, H; Tsuji, M; Kawachi, H; Horio, M; Isaka, Y; Kangawa, K; Takahara, S; Ikeda, T: Allogenic fetal membrane-derived mesenchymal stem cells contribute to renal repair in experimental glomerulonephritis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 299: F1004-F1013, 2010.
- 15) Yamada, G; Ariyasu, H; Iwakura, H; Hosoda, H; Akamizu, T; Nakao, K; Kangawa, K: Generation of Transgenic Mice Overexpressing a Ghrelin Analog. *Endocrinology*, 151: 5935-5940, 2010.

研究業績 (和文)

【総説】

- 1) 桂木真司、池田智明、石兼真、原田和彦: 循環器系疾患における卵膜由来間葉系幹細胞の応用. *日本周産期・新生児医学会雑誌*, 46(4): 1001-1007, 2010.
- 2) 神谷千津子、池田智明: 成人先天性心疾患と妊娠・出産管理. *心エコー*, 11(8): 818-824, 2010.
- 3) 田口明彦: Brain Attack に対する先進医療の展望—脳血管障害患者に対する再生医療—. *プラクティス*, 27: 501-506, 2010.
- 4) 田口明彦、笠原由紀子、長束一行: 脳血管障害患者に対する細胞治療とその未来. *ICUとCCU*, 34: 335-359, 2010.
- 5) 田口明彦、長束一行、成富博章: 急性期心原生脳塞栓症患者に対する骨髄単核球を用いた細胞治療. *再生医療*, 9: 433-436, 2010.
- 6) 細田洋司、寒川賢治: グレリン. *日本臨床*, 68[増刊 7]: 524-528, 2010.
- 7) 細田洋司、寒川賢治: グレリン. *日本臨床*, 68[増刊 2]: 150-155, 2010.
- 8) 吉岡三恵子、辻 雅弘、川本未知、幸原伸夫. ミオパチー: *日本臨床*, 68: 53-56, 2010.
- 9) 池田智明: 周産期脳障害を防ぐ. *学術の動向*. 15(4): 8-14, 2010.
- 10) 吉松淳、池田智明: 脳出血への対応. *母子健康情報*. 61: 69-73, 2010.
- 11) 宮田敏行、根木玲子、池田智明: 日本人の血栓性素因. *静脈血栓塞栓症ガイドブック*, 改訂2版, 小林隆夫編著, 中外医学社: 13-17, 2010.
- 12) 佐々木禎仁、池田智明: 妊婦、授乳中の女性における循環器薬の使用法と注意点. *診断と治療*, 98: 1015-1022, 2010.
- 13) 佐々木禎仁、池田智明: 産科救急からみた妊産婦死亡と産科出血, *産婦人科治療*, 100(増刊): 470-476, 2010.
- 14) 菅幸恵、神谷千津子、池田智明: 心疾患合併妊婦の周産期管理. *産婦人科治療* 100(2): 125-135, 2010.
- 15) 神谷千津子、池田智明: 周産期における重要な循環器疾患—周産期心筋症(産褥

- 心筋症). 日本医事新報, 4497 : 50-54, 2010.
- 16) 神谷千津子、池田智明、野々木宏: 急性心不全. 臨床婦人科産科, 64 (1) : 38-42, 2010.

研究企画調整室

(研究活動の概要)

研究企画調整室は、平成22年10月16日に開設され、以後、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。生体は複雑系システムであるために、従来の要素還元的な手法を用いた解析では、それぞれの要素を説明することは可能であるが、生体全体を説明することができない。そこで、そのような複雑系の機能解析に対して、本研究室では、システム工学や制御工学などの工学的な手法を用いた解析を行っている。また、この様にして同定された生体システムから、病態生理学の解析、さらには治療への応用の展開を試みている。特に治療に関しては、電子装置や制御ソフトウェア等を自作し、独自に開発したデバイスを用いて、積極的に生体システムに介入する治療法に関する基礎研究を行っている。

(2010年の主な研究成果)

- 1) 循環器系全体をモデル化した、独自に開発した循環平衡理論を用いて、左室補助人工心臓装着症例における予後決定因子に関する研究を行い、平成23年4月に米国で開催される国際心肺移植学会で発表予定である。
- 2) 左室補助人工心臓装着症例における心臓リハビリテーション促進のため、市販フットスパを用いた、新しいリハビリテーションプログラムの開発を行い、心臓リハビリテーション学会で症例報告を行った。

研究業績 (欧文)

【Article】

- 1) Kato, TS; Komamura, K; Sata, Y; Ishibashi-Ueda, H; Ikeda, Y; Matsuyama, T; Izawa, H; Yokota, M; Shishido, T; Nakatani, T; Kitamura, S; Asakura, M; Hashimura, K; Kitakaze, M: Cumulative Episodes of Rejection Altered Myocardial Sarcoplasmic Reticulum Ca²⁺-ATPase and Ryanodine Receptor-2 mRNA Expression in Heart Transplant Recipients. *International Heart Journal*, 51: 259-263. 2010.
- 2) Kato, TS; Oda, N; Hashimura, K; Hashimoto, S; Nakatani, T; Ueda, HI; Shishido, T; Komamura, K: Strain rate imaging would predict sub-clinical acute rejection in heart transplant recipients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 37: 1104-1110. 2010.
- 3) Mizuno, M; Kawada, T; Kamiya, A; Miyamoto, T; Shimizu, S; Shishido, T; Smith, SA; Sugimachi, M: Dynamic characteristics of heart rate control by the autonomic nervous system in rats. *Experimental Physiology*, 95: 919-925. 2010.
- 4) Sasaoka, T; Kato, TS; Komamura, K; Takahashi, A; Nakajima, I; Oda, N; Hanatani, A; Mano, A; Asakura, M; Hashimura, K; Niwaya, K; Funatsu, T; Kobayashi, J; Kitamura, S; Shishido, T; Wada, K; Miyata, S; Nakatani, T; Isobe, M; Kitakaze, M: Improved long-term performance of pulsatile extracorporeal left ventricular assist device. *Journal of Cardiology*, 56: 220-228. 2010.

- 5) Shimizu, S; Shishido, T; Une, D; Kamiya, A; Kawada, T; Sano, S; Sugimachi, M: Right ventricular stiffness constant as a predictor of postoperative hemodynamics in patients with hypoplastic right ventricle: a theoretical analysis. *Journal of Physiological Sciences*, 60: 205-212. 2010.
- 6) Une, D; Shimizu, S; Kamiya, A; Kawada, T; Shishido, T; Sugimachi, M: Both skeletonized and pedicled internal thoracic arteries supply adequate graft flow after coronary artery bypass grafting even during intense sympathoexcitation. *Journal of Physiological Sciences*, 60: 407-413. 2010.

動物実験管理室

(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った。

「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、国立循環器病研究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った。

独法化に際し、各種規程の改訂作業を行った。

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た。

同時に、実験動物飼養施設の使用効率に上昇を認めた。

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った。

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・治療に取り組んだ。

(2010年の主な研究成果)

動物福祉に立脚した実験動物の麻酔法を研究者に提言した。

研究業績 (欧文)

【Article】

- 1) Yabuuchi, K; Tajima, M; Kotani, Y; Aihara, K; Kawasaki, A; Kaneko, S; Takagi, Y; Kawai, S; Shioya, K; Okamoto, A; Kagiya, S; Kurosawa, T: A Diagnostic Method for *Pneumocystis carinii* a Causative Agent of Pneumonia in Immunodeficient Rats. *Experimental Animals*, 59: 261- 267. 2010.

研究業績 (和文)

【総説】

- 1) 黒澤 努、塩谷恭子：動物福祉に立脚した実験動物の麻酔法. *Surgery Frontier*, 17 No.3 : 281-288, 2010.

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) や医用画像処理および医療情報に関する研究を行っている。

(2010年の主な研究成果)

[1] 先天性心疾患外科手術のための3次元CGモデル開発

先天性心疾患における病態とその外科手術を立体的に表現することができる3次元 Computer Graphics (CG) モデルの開発を行った。同疾患の病態は2次元イラスト (シェーマ) によって示されることが多い。しかし、2次元シェーマでは心臓の立体的な構造を正確に表現することは困難な場合があり、その手術法を正確に理解するには限界があった。そこで、作成した3次元 CG モデルでは、アニメーション技術を用いた手術過程における血流の経過的な表現、任意の位置での断面図処理、ワイヤフレームによる透過などを可能とした。このように CG の特性を利用したムンテラを充実させれば、患児家族の理解度が向上すると考えられる。さらに、医療従事者の理解・教育にも役立つことが期待される。

[2] 遠隔診断を支援する心エコー画像を用いた先天性心疾患の形状モデリング

新生児の先天性心疾患の診断において心エコーは第一選択となっており、心エコーを用いた遠隔診断の試みが当センター小児循環器科にて行われている。専門医が心エコー動画から診断した先天性心疾患の病態をプレゼンテーションできることを目指し、心エコー動画を参照しながらインタラクティブに患者固有の3次元心血管モデルを構築するシステムの開発を行った。臨床ニーズを捉えた工学的アプローチにより、診療過程における人と人とのコミュニケーションに対してコンピュータが適切な支援を行うことが可能である。

研究業績 (欧文)

【Article】

- 1) Tani, S; Marukami, T; Matsuda, A; Shindo, A; Takemoto, K; Inada, H: Development of a Health Management Support System for Patients with Diabetes Mellitus at Home. *Journal of Medical Systems*. 34: 223-238, 2010.
- 2) Butters, TD; Aslanidi, OV; Inada, S; Boyett, MR; Hancox, JC; Lei, M; Zhang, H: Mechanistic Links Between Na⁺ Channel (SCN5A) Mutations and Impaired Cardiac Pacemaking in Sick Sinus Syndrome. *Circulation Research*, 107: 126-137, 2010.

研究業績 (和文)

【原著】

- 1) 後藤陽一, 原口亮, 鍵崎康治, 黒寄健一, 笹川みちる, 吉富紘平, 谷昇子, 岩田倫明, 稲田紘, 中沢一雄: 先天性心疾患における3次元CGを用いた手術過程説明用システムの開発. *医療情報学*, Vol. 29 No. 5: 191-200, 2010.

- 2) 谷昇子, 丸上輝剛, 松田淳子, 進藤亜紀子, 竹本敬子, 岡村智教, 稲田紘: 内臓脂肪症候群の予防をめざした保健指導支援システムの構築. 総合健診, Vol.37 No.2: 273-280, 2010.

研究安全管理室

(研究活動の概要)

- ・ 研究安全管理室は、有害薬品とアイソトープ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訓練と薬品・アイソトープの管理業務、さらには分析機器の保守点検等を通して、研究の質の向上に努めています。
- ・ 研究に関しては、イモリを用いた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脊椎動物です。この再生機構の解明を通して、ヒトの再生を新たな視点から追及したいと考えています。

(2010年の主な研究成果)

- ・ 独法化に伴い関係法令が変わったため、その対応を行った。
 - 1) 労働安全衛生法に従って、所内に共通の有害薬品使用室を新設し稼働させた。
 - 2) 特化側、有機側、毒劇物法、危険物取扱法など関係法令に適合できるように帳簿を作成した。
 - 2) 共通薬品使用室に大型の局所排気装置を設置し、法令に合わせた調整・点検を行った。
 - 3) 薬品廃液の管理を担当した。
 - 4) X線発生装置も規制の対象となったため、新規設置のアドバイスと作業環境測定法の指導を行った。
 - 5) 所内に2つあったRI施設が統合したため、法定帳簿等を作り直し、円滑に管理運営が行える体制を整えた。
- ・ イモリの体循環と心筋再生の関係を調べた。その結果、再生に先立ち、壊れた組織の周りで側副血行路ができ、心筋再生は心外膜から始まることを見い出した。

臨床研究部

(研究活動の概要)

臨床研究部は、国立循環器病研究センターにおける基礎研究を臨床研究の場に移し、その成果を実臨床で使用可能にするための橋渡し（トランスレーショナル）を行う部門である。このようなトランスレーショナル（TR）研究を行うためのインフラをセンター内で整備し、かつそのインフラを用いて、センター独自の循環器病学における情報発信をすることを業務および目的とする。つまり、私どもの仕事は、国立循環器病研究センターのTR／臨床研究を活性化するためのシーズをセンター研究所もしくは国内外研究施設の研究成果から探して、そのシーズが臨床試験に運用されるまでの研究を行うことであると考え。そのために、倫理委員会の予備事務局機能、TR研究支援、臨床の場における unmet needs の発掘と研究を行うことを業務とする。

(2010年の主な作業とその成果)

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：

臨床研究企画室において、相談内容に応じて、適切なアドバイスを行った。臨床研究相談数は10件程度あり、そのうち研究計画書作成支援も積極的に行った。特に医薬品、食品の介入を伴う臨床試験の計画においては、先進医療・治験推進部の統計室と共同で、質の高い臨床試験計画書の作成を行った。TR室では、説明同意文書の作成援助を行った。

② リサーチコーディネータ活動：

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、研究計画作成段階から関わることで被験者保護をはじめとする研究の倫理性の担保に努め、試験の運営に関する人・もの・医事に係る調整や準備、試験の管理・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。さらに、院内外への周知やPR、説明会・勉強会も行っている。

③ 臨床研究部 研究室の運営：

国立循環器病研究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。

④ 高度医療評価制度・医師主導型治験の積極的活用：

臨床研究の質的向上を考え、既存の医師主導型臨床試験だけでは国立循環器病研究センターの臨床研究に対応することは難しくなってきた。そのため、高度医療評価制度・医師主導型治験を積極的活用する必要性を鑑み、これらに対する経験を増加させるために、臨床研究部が主体となって、医師主導型治験を行うための試験計画書を作成してきた。また、この治験に対して、PMDAへの事前面談に備えた資料を作成してきた。この計画は、先進医療・治験推進部と共同で行っている。

⑤ 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年12回、病院医師・研究所職員・看護師・薬剤師・検査技師・研究補助員および外部の研究者・実務者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、先進医療・治

験推進部と共同で下記の通り、開催した。今年は、計画、実践、解析編をそれぞれ4回シリーズに分け、大変好評であった。また臨床研究企画室として、臨床研究計画書の作成方法を習得する機会が少なく、9月25日(土)10:00~19:00と26日(日)10:00~15:00の2日間で計14時間の集中実習を行った。参加者20名(外部からの参加者が約半数)で、3チームに分かれて実習を行い、好評を得た。

2010年度 NCVC 臨床研究セミナー

区分	開催日	内 容	担当講師
計画	6月9日	① 臨床研究概論 ② 臨床研究を進めるうえで知っておくべき規制や指針 GCP、倫理指針など	京都大学 川上浩司氏 国立循環器病研究センター 山本晴子氏
	6月23日	臨床試験を学ぶ 比較対照、実践的と説明的、優越性と非劣性、対象集団	国立循環器病研究センター 上坂浩之氏
	7月7日	観察研究を学ぶ コホート研究、症例対照研究、横断研究、登録研究	国立循環器病研究センター 岡村智教氏
	7月21日	① 研究計画書を作るうえでの基礎知識 ② 計画段階での統計解析とデータ管理 計画書をつくる時に必要な統計解析の考え方など	国立循環器病研究センター 朝倉正紀氏 嘉田晃子氏
実践	10月20日	① 臨床研究を進めるために必要なしくみ 支援チーム、コーディネーター、データマネジメント など ② 実施における工夫	国立循環器病研究センター 朝倉正紀氏 土井香氏・四宮圭恵氏
	10月27日	① 臨床研究遂行中における評価の必要性と注意点 ② 臨床研究の公正を担保するために	京都大学 手良向聡氏 中京大学 稲葉一人氏
	11月10日	① 臨床研究結果の信頼性を保つために必要な事項 登録、割り付け、ランダム化、盲検化など ② 臨床研究(橋渡し研究を含む)の信頼性 試験物、研究計画、データなど	国立循環器病研究センター 上坂浩之氏 先端医療振興財団 臨床研究 情報センター 永井洋士氏
	11月24日	① 臨床研究を進めるうえで必要な倫理的な考え インフォームド・コンセントを含む ② 医療機器開発の臨床試験	京都大学 佐藤恵子氏 医薬品医療機器総合機構 方眞美氏
統計	1月12日	① データをよく見る ② P値と信頼区間-群が1つの場合:推定と検定 1	国立循環器病研究センター 嘉田晃子氏 上坂浩之氏
	1月26日	① P値と信頼区間-2つ以上の群の場合:推定と検定 2 ② リスクファクターを探す:回帰分析	国立循環器病研究センター 西村邦宏氏 大阪大学 濱崎俊光氏
	2月9日	① 偏りの調整と精度の向上:層別解析 ② 生存時間解析	京都大学 寒水孝司氏 大阪大学 杉本知之氏
	2月23日	① 検定の繰り返しの問題:サブグループ解析、多重性 ② 偏りを防ぐための工夫:欠測データ	国立循環器病研究センター 上坂浩之氏 京都大学 佐藤俊哉氏

⑥倫理委員会の予備調査事務局業務:

倫理委員会の予備調査事務局業務を行った。毎月行われる倫理委員会に提出される研究すべてに対して、倫理委員会事務局と共同で運営を行っている。臨床研究企画室においては、予備調査事務局を行い、事務員にて、予備調査を円滑に行うように努力した。また、チェックシートを用いて、研究計画に必要な不備を均一に精査するようにした。今年の予備調査は下記の通り行った。また、インターネットを用いた倫理委員会審査システムの導入が図られ、システムの設計段階やシステムの使い方などに関して対応した。

H22 年度予備調査集計表

	通常審査	迅速審査	付議不要	継続審議	有害事象
H22.1	4	5	0	0	0
H22.2	5	5	0	0	0
H22.3	4	5	0	0	0
H22.4	0	7	0	1	0
H22.5	1	7	0	0	0
H22.6	0	3	1	0	0
H22.7	8	4	1	0	0
H22.8	6	5	0	1	0
H22.9	4	6	0	0	1
H22.10	9	9	0	0	0
H22.11	3	3	0	2	0
H22.12	6	18	0	0	0
計	50	77	2	4	1

⑦その他

医薬品などを用いた臨床試験において必要となる補償保険契約の支援業務を行った。本支援は、臨床に忙しい医師にとって必要な支援と考えている。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Asakura, M; Kitakaze, M: Cardioprotection in the Clinical Setting-Lessons from J-WIND Studies. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 24: 289-295, 2010.
- 2) Fu, HY; Okada, K; Liao, YL; Tsukamoto, O; Isomura, T; Asai, M; Sawada, T; Okuda, K; Asano, Y; Sanada, S; Asanuma, H; Asakura, M; Takashima, S; Komuro, I; Kitakaze, M; Minamino, T: Ablation of C/EBP Homologous Protein Attenuates Endoplasmic Reticulum-Mediated Apoptosis and Cardiac Dysfunction Induced by Pressure Overload. *Circulation*, 122: 361-369, 2010
- 3) Hausenloy, DJ; Baxter, G; Bell, R; Botker, HE; Davidson, SM; Downey, J; Heusch, G; Kitakaze, M; Lecour, S; Mentzer, R; Mocanu, MM; Ovize, M; Schulz, R; Shannon, R; Walker, M; Walkinshaw, G; Yellon, DM: Translating novel strategies for cardioprotection: the Hatter Workshop Recommendations. *Basic Research in Cardiology*, 105: 677-686, 2010.
- 4) Higo, S; Asano, Y; Kato, H; Yamazaki, S; Nakano, A; Tsukamoto, O; Seguchi, O; Asai, M; Asakura, M; Asanuma, H; Sanada, S; Minamino, T; Komuro, I; Kitakaze, M; Takashima, S: Isoform-specific Intermolecular Disulfide Bond Formation of Heterochromatin Protein 1 (HP1). *Journal of Biological Chemistry*, 285: 31337-31347, 2010.
- 5) Kamiya, C; Ohara, T; Nakatani, S; Oe, Y; Niwaya, K; Ogawa, A; Kanzaki, H; Hashimura, K; Kitakaze, M: Traumatic Tricuspid Regurgitation Caused by Myocardial Laceration: A

Three-Dimensional Echocardiographic Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 23, 2010.

- 6) Kato, TS; Komamura, K; Sata, Y; Ishibashi-Ueda, H; Ikeda, Y; Matsuyama, T; Izawa, H; Yokota, M; Shishido, T; Nakatani, T; Kitamura, S; Asakura, M; Hashimura, K; Kitakaze, M: Cumulative Episodes of Rejection Altered Myocardial Sarcoplasmic Reticulum Ca²⁺-ATPase and Ryanodine Receptor-2 mRNA Expression in Heart Transplant Recipients. *International Heart Journal*, 51: 259-263, 2010.
- 7) Kitakaze, M: How to Mediate Cardioprotection in Ischemic Hearts-Accumulated Evidence of Basic Research Should Translate to Clinical Medicine. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 24: 217-223, 2010.
- 8) Liao, YL; Xuan, WL; Zhao, J; Bin, JP; Zhao, H; Asakura, M; Funahashi, T; Takashima, S; Kitakaze, M: Antihypertrophic effects of adiponectin on cardiomyocytes are associated with the inhibition of heparin-binding epidermal growth factor signaling. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 393: 519-525, 2010.
- 9) Min, KD; Asakura, M; Liao, YL; Nakamaru, K; Okazaki, H; Takahashi, T; Fujimoto, K; Ito, S; Takahashi, A; Asanuma, H; Yamazaki, S; Minamino, T; Sanada, S; Seguchi, O; Nakano, A; Ando, Y; Otsuka, T; Furukawa, H; Isomura, T; Takashima, S; Mochizuki, N; Kitakaze, M: Identification of genes related to heart failure using global gene expression profiling of human failing myocardium. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 393: 55-60, 2010.
- 10) Nakano, A; Kato, H; Watanabe, T; Min, KD; Yamazaki, S; Asano, Y; Seguchi, O; Higo, S; Shintani, Y; Asanuma, H; Asakura, M; Minamino, T; Kaibuchi, K; Mochizuki, N; Kitakaze, M; Takashima, S: AMPK controls the speed of microtubule polymerization and directional cell migration through CLIP-170 phosphorylation. *Nature Cell Biology*, 12: 583-590, 2010.
- 11) Oda, N; Kato, TS; Hanatani, A; Niwaya, K; Nakatani, T; Ishibashi-Ueda, H; Kitamura, S; Hashimura, K; Kitakaze, M; Komamura, K: Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS) in a Heart Transplant Recipient Treated by Substitution of Cyclosporine a with Tacrolimus. *Internal Medicine*, 49: 1013-1016, 2010.
- 12) Oda, N; Kato, TS; Komamura, K; Hanatani, A; Mano, A; Hashimura, K; Asakura, M; Niwaya, K; Funatsu, T; Kobayashi, J; Wada, K; Hashimoto, S; Ishibashi-Ueda, H; Nakano, Y; Kihara, Y; Kitakaze, M: Clinical Course and Outcome of Heart Transplant Recipients Single Center Experience at the National Cardiovascular Center in Japan. *International Heart Journal*, 51: 264-271, 2010
- 13) Sakakibara, S; Murakami, R; Takahashi, M; Fushimi, T; Murohara, T; Kishi, M; Kajimoto, Y; Kitakaze, M; Kaga, T: Vinegar Intake Enhances Flow-Mediated Vasodilatation via Upregulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase Activity. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 74: 1055-1061, 2010.
- 14) Sasaoka, T; Kato, TS; Komamura, K; Takahashi, A; Nakajima, I; Oda, N; Hanatani, A; Mano, A; Asakura, M; Hashimura, K; Niwaya, K; Funatsu, T; Kobayashi, J; Kitamura, S; Shishido, T; Wada, K; Miyata, S; Nakatani, T; Isobe, M; Kitakaze, M: Improved long-term performance of pulsatile extracorporeal left ventricular assist device. *Journal of Cardiology*, 56: 220-228, 2010
- 15) Sasaoka, T; Kato, TS; Oda, N; Wada, K; Komamura, K; Asakura, M; Hashimura, K; Ishibashi-Ueda, H; Nakatani, T; Isobe, M; Kitakaze, M: Common Occurrence of Everolimus-Associated Aphthous Stomatitis in Japanese Heart Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*, 42: 3700-3703, 2010.

- 16) Sawada, T; Minamino, T; Fu, HY; Asai, M; Okuda, K; Isomura, T; Yamazaki, S; Asano, Y; Okada, K; Tsukamoto, O; Sanada, S; Asanuma, H; Asakura, M; Takashima, S; Kitakaze, M; Komuro, I: X-box binding protein 1 regulates brain natriuretic peptide through a novel AP1/CRE-like element in cardiomyocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 48: 1280-1289, 2010.
- 17) Takahama, H; Asanuma, H; Sanada, S; Fujita, M; Sasaki, H; Wakeno, M; Kim, J; Asakura, M; Takashima, S; Minamino, T; Komamura, K; Sugimachi, M; Kitakaze, M: A histamine H-2 receptor blocker ameliorates development of heart failure in dogs independently of beta-adrenergic receptor blockade. *Basic Research in Cardiology*, 105: 787-794, 2010.
- 18) Takahashi, A; Kato, TS; Oda, N; Komamura, K; Kanzaki, H; Asakura, M; Hashimura, K; Niwaya, K; Funatsu, T; Nakatani, T; Kobayashi, J; Kitamura, S; Shishido, T; Miyata, S; Takahashi, JC; Iihara, K; Kitakaze, M: Prothrombin Complex Concentrate for Rapid Reversal of Warfarin-Induced Anticoagulation and Intracerebral Hemorrhage in Patients Supported by a Left Ventricular Assist Device. *International Journal of Gerontology*, 4: 143-147, 2010.
- 19) Toh, N; Kanzaki, H; Nakatani, S; Ohara, T; Kim, J; Kusano, KF; Hashimura, K; Ohe, T; Ito, H; Kitakaze, M : Left Atrial Volume Combined with Atrial Pump Function Identifies Hypertensive Patients with a History of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Hypertension*, 55: 1150-1156, 2010.

【Review】

- 1) Kitakaze, M; Tsukamoto, O: What Is the Role of ER Stress in the Heart? Introduction and Series Overview. *Circulation Research*, 107: 15-18, 2010.
- 2) Minamino, T; Kitakaze, M: ER stress in cardiovascular disease. *Journal Of Molecular And Cellular Cardiology*, 48: 1105-1110, 2010.
- 3) Tsukamoto, O; Minamino, T; Kitakaze, M: Functional alterations of cardiac proteasomes under physiological and pathological conditions. *Cardiovascular Research*, 85: 339-346, 2010.

研究業績（和文）

【原著】

なし

【総説】

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 朝倉正紀、北風政史：血管トーンズの制御因子。日本臨床, 68(4):625-630, 2010.
- 4) 北風政史：高用量ARBによる心不全治療—HEAAL study—。血圧, 17(5):2-3, 2010
- 5) 朝倉正紀、金 智隆、浅沼博司、北風政史：糖尿病患者の心筋梗塞再発予防に関する検討 (ABC Study, PPAR Study)。日本臨床, 68(5):887-892, 2010.
- 6) 朝倉正紀、金 智隆、浅沼博司、北風政史：心不全合併に対する治療戦略。月刊糖尿病, 2(8):101-107, 2010.
- 7) 朝倉正紀、北風政史：高血圧性心不全の臨床医学。治療学。血圧, 17(7):594-598,

2010.

- 8) 朝倉正紀、北風政史：食後高血糖の心機能に与える影響を考察する． vascular Medicine, 6(3)：229-235, 2010.
- 9) 朝倉正紀、北風政史：血管機能を改善する薬剤・食品．呼吸と循環, 58(9)：917-921, 2010.
- 10) 朝倉正紀、北風政史：虚血性心疾患治療：冠拡張剤（硝酸薬、ニコランジル）． Heart View, 14(12)：158-162, 2010.
- 11) 北風政史：医学・医療における科学的エビデンス-その考え方、作り方、使い方-．理学療法学, 37(8)：601-605, 2010.

先進医療・治験推進部

（研究活動の概要）

先進医療・治験推進部は、2010年10月に発足しました。治験推進室、DM（データマネジメント）/統計室、CRC（臨床研究コーディネーター）室の3つの室から構成されています。各室の活動は以下のようなものです。

○治験推進室

企業治験、医師主導治験、製造販売後調査、医師主導の臨床研究の受託研究等のファーストコンタクトから治験審査委員会の準備、開催、契約までを一貫して実施しています。また、治験関連の各種手順書の整備、治験に関する院内啓発活動、治験に携わる院内各部署の業務がスムーズに行えるための各種整備、医事課や会計課など事務部門との橋渡しなど、治験・臨床研究に関連した様々な活動を行っています。

○DM/統計室

生物統計家とデータマネージャーが在籍する室で、自主臨床研究におけるデータ管理、プロジェクト管理、文書管理を、部内サーバを設置して実施しています。また、生物統計家はセンター内外の研究者から様々な研究相談、統計相談に応じて、センターの臨床研究のレベルアップに貢献しています。臨床研究部と共同で臨床研究セミナーや統計セミナーの開催も行っています。

○CRC 室

9名のCRCが、治験、製造販売後調査、医師主導の自主臨床研究の研究協力者として活動しています。また、患者さんやご家族に治験・臨床研究について正しく理解して頂くため、定期的に治験キャンペーンを開催するなど、啓発活動にも力を入れています。

（2010年の主な研究成果）

- 自主臨床研究のデータマネジメント支援を8課題、データベース構築支援を4課題、割付システム設計・運用支援を5課題実施しました。
- 自主臨床研究のデータベースの国際標準化推進の一環として、CDISC(Clinical Data Interchange Standards Consortium)形式を考慮した標準的データベース定義書を作成し、支援する各研究への適用を開始しました。
- 限られた人的リソースで複数課題の支援を効率的に行う目的で、Microsoft Office Project Server 2007を導入・本格稼働し、プロジェクト管理を開始しま

した。

- 自主臨床研究の CRC 支援の円滑な遂行のため、部内サーバーに被験者管理システムを導入しました。
- 国際共同臨床試験の主体的実施に向けた取り組みとして、米国 NIH の助成を受けているアカデミックデータセンターであるサウスカロライナ医科大学の生物統計教室と共同研究を開始しました。

研究業績（欧文）

【原著】

- 1) Shono, Y; Koga, M; Toyoda, K; Matsuoka, H; Yokota, C; Uehara, T; Yamamoto, H; Minematsu, K: Medial Medullary Infarction Identified by Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Cerebrovascular Diseases*, 30: 519-524, 2010.
- 2) Yasuda, S; Sawano, H; Hazui, H; Ukai, I; Yokoyama, H; Ohashi, J; Sase, K; Kada, A; Nonogi, H: Report From J-PULSE Multicenter Registry of Patients With Shock-Resistant Out-of-Hospital Cardiac Arrest Treated With Nifekalant Hydrochloride. *Circulation Journal*, 74: 2308-2313. 2010.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 山本晴子：本邦未承認薬の早期導入の可能性とその問題点．*日本血栓止血学会誌* 21: 385-390, 2010.
- 2) 山本晴子：高血圧を有する入院患者への対処：緊急症、脳血管障害．*Medicina*, 47: 1268-1271, 2010.

知的資産部

(活動の概要)

知的資産部は2010年4月の独立行政法人化とともに研究開発基盤センターに設置され、産学官連携室、事業化戦略室、IT戦略室、ライフスタイル開発室の4室から構成されています。臨床ニーズ、研究成果、人材、ネットワークなどを活用し、新しい医療機器・医薬品・医療周辺サービスを患者に提供できるようにすることを目指しており、当部の活動が循環器医療に係る社会全体に貢献できるようになることを念頭に運営しています。

具体的には、① Unmet 臨床ニーズの収集、② 競争的研究資金の獲得の支援、③ 展示会などへの出展をはじめとする企業などの探索とネットワークの構築、④ 薬事を踏まえた研究成果の製品化ロードマップのデザイン、⑤ 知財などの戦略的運用手法の形成、⑥ センター運用におけるITの戦略的活用、⑦ 減塩食事業の推進などを実施しており、部署の発足からわずか1年にも満たない間に卓越した実績を挙げつつあります。上記の①、④、⑥、⑦は従来の大学などの産学連携部門ではあまり実施していない新規に開拓しつつあるものであり、その業務範囲は大学等の産学連携部門における概念に留まるものではありません。また、②の競争的研究資金の獲得に関連したところでは翌2011年に向けて専門分野の横断的な研究体制のプロデュースを進めつつあり、③のような展示会へのブース出展は新聞をはじめとするマスコミにも注目されることとなりました。⑤では医療に特化した知的財産の評価指標を構築しようとしており、⑦については調理ノウハウを活用して減塩食の普及とともに事業としての展開も進みつつあります。さらに、これらの成果については学会発表等も積極的に展開しており、持続的なブラッシュアップも図っているところです。

(2010年の主な研究成果)

○知的資産に関する取り組み

- 1) 知的資産部と人工臓器部での共同契約締結に向けた交渉で得られた現状の問題点を反映させた条項が当研究センターの共同研究契約書の雛形に加えられ、産学連携係とも協力しつつ、開発現場での現実的な知見をともなったものにブラッシュアップされた。

- 2) 当研究センターの秘密保持契約書の雛形を知的資産部において作成し、開発前段階からの秘密情報の保護と情報共有のあり方について整備を進めた。
- 3) 特許権等の知的財産 110 件について、特許評価等を専門とする企業による第三者的観点から事業化の可能性等の評価を実施し、保有の必要性、知財管理を含めた総合的な進捗と状況の整理に着手した。
- 4) 大阪大学、大阪商工会議所、特許事務所等の知財関連の専門家・有識者と知的資産関係者らによって構成される会議において医療機器・医薬品などに関する特許評価指標を確立を進めており、特許出願や知的財産活用に関する体系的な評価システムを整えつつある。
- 5) 研究開発活動の基盤としてのセンター内 IT 基盤の見直しと整備に知的資産部が関わり、情報基盤の整備について組織横断的に取り組む仕組みとして IT 戦略会議の立ち上げを行った。
- 6) 平成 23 年度より本格稼働するバイオバンク事業に知的資産部が関わり、個人情報保護のための匿名化システム、データセンターシステムの整備や、循環器病ライブラリ構築にむけた取り組みを行った。

○展示会への出展・イベント開催など

- 1) 第 1 回医療機器 開発・製造技術 EXPO 大阪に知的資産部が中心となってブースを出展（2010.10.6 - 8）し、当研究センターの臨床ニーズや研究シーズについての情報を発信することによって、当該ブースに約 1400 名の来場（名刺交換 370 名）があった。なお、同展示会における当研究センターの出展は産経新聞（2010.10.7 付）で紹介された。
- 2) イノベーションジャパン 2010（主催：JST・NEDO、入場者数 17,853 名）に知的資産部が中心となってブースを出展（東京国際フォーラム 2010.9.29 - 10.1）し、当研究センターの臨床ニーズや研究シーズについての情報を発信することによって、当該ブースに約 400 名の来場（名刺交換 100 名）があった。
- 3) 医療現場や医学研究での現状を産業界と共有するために、知的資産部が『第 1 回産学連携情報交換会』を開催（2010.12.7）し、当研究センターからは医師、看護師、研究者らが参加した（医師・看護師・研究者等約 40 名参加）。

予防医学疫学情報部

(研究活動の概要)

予防医学・疫学情報部は2010年4月に疫学研究推進室、EBM・リスク情報解析室、レジストリー情報室の3つの研究室からなる部門として、研究開発基盤センターに新設されました。その目的は、日本及び国際的な循環器疾患の疫学研究を行なうこと、疫学の先進的な分野を開発すること、臨床研究及び基礎研究の基盤となる情報リソースとバイオリソースの整備をおこなうことである。

(2010年の主な研究成果)

2010年は部の立ち上げとして研究情報オペレーション室をバイオバンクと共同して運営し、救急搬送データベースを用いた医療体制の解析、バイオバンクの準備、循環器疾患登録事業、吹田研究の解析を行なった。

疫学研究推進室

治療ガイドラインのエビデンスになりうるものとして吹田研究で成果を出してきている。2010年では、わが国で初めて腹囲と心血管病発症リスクとの関係を発表した(Stroke2010;41:550-3)。新しいHbA1C基準値を用いて心血管病発症リスクを示した(Diabetes Res Clin Pract 2010;88:e20-3)。血糖と血圧レベル別の組み合わせと心血管病発症との関係を初めて示した(Hypertens Res 2010;33:1238-43)。LDLコレステロール及びnon-HDLコレステロールと心血管病発症との関係を示した(Atherosclerosis 2010;209:290-4)。その他に、日本人の脳卒中および心筋梗塞発症の生涯リスクを初めて示した(Stroke 2010;41:1552-4, Cardiovasc Qual Outcomes 2010;3:701-3)。酸化LDLは脳梗塞の発症リスクであることを初めて示した(Clinical Chemistry 2010;56:550-8)。

EBM・リスク情報解析室

主に行った研究は下記の通りである。

- ①都市型住民を対象とした神戸コホートの立ち上げを神戸先端医療財団と共同で行った。
- ②吹田研究のデータを用いてリスクスコアを開発した。
- ③DPCデータを利用した脳卒中症例の全国規模データベース作製の準備作業、予備的調査を行った。
- ④全国の脳神経外科医、神経内科専門医を対象とした疲弊度調査を行った。
- ⑤ウツタインデータの解析を行い、心突然死の季節変動に関する解析を行

った。

⑥ バイオバンクデータベース作製の準備作業を行った。

レジストリー情報室

① 平成16年より実施している多施設症例登録において、昨年度までは第三者機関（JCRAC；日本臨床研究支援センター）に依頼していたデータマネジメント業務を、本年度には研究開発基盤センター レジストリー情報室に移行し、多施設症例登録研究のデータマネジメントを実施し得る体制を構築する。

② 第三者機関（JCRAC；日本臨床研究支援センター）からデータマネジメント業務を移行する際に、循環器研究開発費による研究で集積された非連結匿名化された急性心筋梗塞3723例、脳卒中9434例、クモ膜下出血944例のデータセットの管理を開始した。

今後、データライブラリー構築のための基盤整備を検討する。

③ 電子カルテ導入に際し、急性心不全、急性心筋梗塞、急性大動脈解離といった、従来疾病登録を実施していた疾患において、電子カルテに共通基盤となる統一テンプレートを作成し、今後の院内DWH構築に向けて適切な利用方法について検討している。