

目 次

病 院

心臓血管内科部門	
(不整脈)	1
(心不全科)	7
(冠疾患、血管科)	11
(心血管リハビリテーション科)	15
(肺循環科)	17
心臓血管外科部門	
(心臓外科)	19
脳血管部門	
(脳血管内科・脳血管リハビリテーション)	22
(脳神経内科、SCU)	31
(脳神経外科、NCU)	35
小児循環器・周産期部門	
(小児循環器科)	38
(小児心臓外科)	42
(周産期・婦人科)	44
生活習慣病部門	
(高血圧・腎臓科)	47
(糖尿病・代謝内科)	55
(予防健診部)	58
中央診療部門	
(放射線部)	62
(手術部麻酔科)	65
(呼吸器・感染症制御部)	67
(臨床病理科)	70
(輸血管理室)	76
(臨床検査部)	79
(栄養管理部)	81
移 植 部	82
薬 剤 部	85
看 護 部	87

研究所

分子生物学部	1
生化学部	3
分子生理部	12
分子薬理部	14
細胞生物学部	16
分子病態部	24
病態ゲノム医学部	30
血管生理学部	32
心臓生理機能部	35
病態代謝部	41
人工臓器部	44
循環動態制御部	48
生体医工学部	52
画像診断医学部	56
再生医療部	59
研究支援部門	63

（研究企画調整室
実験動物管理室
研究情報基盤管理室
研究安全管理室）

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	6
知的資産部	9
予防医学・疫学情報部	13

心臓血管内科 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(LQTS)、Brugada 症候群等の致死性遺伝性不整脈疾患、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。多くの遺伝性不整脈疾患、特に 2008 年から保険診療となった先天性 LQTS では、遺伝子診断結果によって治療が行われている。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、本年も全国から遺伝子診断依頼のあった QT 延長症候群 258 例、Brugada 症候群 65 例、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍 29 例の計 352 例に遺伝子診断を行った。その結果、これまでの総遺伝子診断件数は 2000 例を超え、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、多くの国内・国際共同研究に参画し、種々の国際学会・英文論文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件数は 187 例と大幅に増加し、全アブレーション件数(427 例)の半数弱を占めるようになってきている。今後はアブレーション数をさら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。

(2011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 427 例に施行し、デバイスを 392 例(ペースメーカ 243 例、ICD85 例、CRT-P3 例、CRT-D61 例)に植込んだ。
- 先天性 LQTS、Brugada 症候群などの致死性遺伝性不整脈疾患における遺伝子診断の役割と有用性を報告した (Shimizu W, et al. *Circ Res* 109: 97-109)
- 国内多施設共同研究として、早期再分極症候群患者で世界で初めて Na チャネル遺伝子の *SCN5A* に変異を報告し、その臨床・心電図学的特徴を報告した (Watanabe H, Shimizu W et al. *Circ Arrhythmia and Electrophysiol* 4:874-881)
- 国際多施設共同研究として、QT 時間が正常範囲の遺伝子診断の確定した先天性 LQTS 患者の臨床的特徴およびリスク階層化を報告した (Goldenberg I, Shimizu W et al. *J Am Coll Cardiol* 57:51-59)
- 国際多施設共同研究として、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍患者における経口フレカイニドの有効性を系統的に報告した (van der Werf C, Shimizu W et al. *J Am Coll Cardiol* 57:2244-2254)

研究業績 (欧文)

【Article】

- 1) Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, Lopes CM, Barsheshet A, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Robinson JL, Locati EH, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Napolitano C, Platonov PG, Priori SG, Qi M, Schwartz PJ, Shimizu W, Towbin JA, Vincent GM, Wilde AA, Zhang: Risk for Life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT intervals. *Journal of the American College of Cardiology*, 57: 51-59. 2011.
- 2) Higashi, H; Yamagata, K; Noda, T; Satomi, K: Endocardial and epicardial substrates of ventricular tachycardia in a patient with Fabry disease. *Heart Rhythm*, 8: 133-136, 2011.
- 3) Jons, C; O-Uchi, J; Moss, AJ; Reumann, M; Rice, JJ; Goldenberg, I; Zareba, W; Wilde, AAM; Shimizu, W; Kanters, JK; McNitt, S; Hofman, N; Robinson, JL; Lopes, CMB: Use of Mutant-Specific Ion Channel Characteristics for Risk Stratification of Long QT Syndrome Patients. *Science Translational Medicine*, 3: 874-881, 2011.
- 4) Kurita, T; Noda, T; Aiba, T; Nakajima, I; Shimizu, W; Motoki, K; Yasuoka, R; Miyazaki, S; Kamakura, S: Cardiac resynchronization therapy to prevent life-threatening arrhythmias in patients with congestive heart failure. *Journal of Electrocardiology*, 44: 736-741, 2011.
- 5) Makimoto H, Noda T, Kurita T, Nakajima I, Yokoyama T, Doi A, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Shimizu W, Suyama K, Aihara N, Kamakura S: Incessant monomorphic ventricular tachycardia induced by the proarrhythmic effect of amiodarone. *Internal Medicine*, 50: 2591-2595, 2011.
- 6) Migdalovich, D; Moss, AJ; Lopes, CM; Costa, J; Ouellet, G; Barsheshet, A; McNitt, S; Polonsky, S; Robinson, JL; Zareba, W; Ackerman, MJ; Benhorin, J; Kaufman, ES; Platonov, PG; Shimizu, W; Towbin, JA; Vincent, GM; Wilde, AAM; Goldenberg, I: Mutation and gender-specific risk in type 2 long QT syndrome: Implications for risk stratification for life-threatening cardiac events in patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm*, 8: 1537-1543, 2011.
- 7) Miyamoto K, Tsuchiya T, Yamaguchi T, Nagamoto Y, Ando S, Sadamatsu K, Tanioka Y, Takahashi N: A new method of a pulmonary vein map to identify a conduction gap on the pulmonary vein antrum ablation line. *Circulation Journal*, 75: 2363-2371, 2011.
- 8) Nagamoto Y, Tsuchiya T, Miyamoto K, Yamaguchi T, Takahashi N: Atrial tachycardia during ongoing atrial fibrillation ablation. - EnSite array analysis-. *Circulation Journal*, 75: 1080-1089, 2011.
- 9) Ogawa S, Koretsune Y, Yasaka M, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Kamakura S, Kumagai K, Mitamura H, Okumura K, Sugi K, Yamashita T: Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: evaluation and positioning of new oral anticoagulant agents. *Circulation Journal*, 75: 1539-1547, 2011.
- 10) Satomi K: Approach to atrial tachycardias during atrial fibrillation ablation. - Aggressive therapy of keep ablation to a minimum. *Circulation Journal*, 75: 1049-1050, 2011.

- 11) Sekiguchi, Y; Tada, H; Yoshida, K; Seo, Y; Li, S; Tejima, T; Shoda, M; Kamakura, S; Aonuma, K: Significant Increase in the Incidence of Ventricular Arrhythmic Events After an Intrathoracic Impedance Change Measured With a Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillator. *Circulation Journal*, 75: 2614-2620, 2011.
- 12) Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, Makiyama T, Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Horie M, Aizawa: Electrocardiographic characteristics and SCN5A mutations in idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization. *Circulation-Arrhythmia and Electrophysiology*, 4: 874-881, 2011.
- 13) Yamashita, T; Inoue, H; Okumura, K; Kodama, I; Aizawa, Y; Atarashi, H; Ohe, T; Ohtsu, H; Kato, T; Kamakura, S; Kumagai, K; Kurachi, Y; Koretsune, Y; Saikawa, T; Sakurai, M; Sato, T; Sugi, K; Nakaya, H; Hirai, M; Hirayama, A; Fukatani, M; Mitamura, H; Yama: Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II Study). *Europace*, 13: 473-479, 2011.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 鎌倉 令, 山田優子, 岡村英夫, 野田崇, 相庭武司, 里見和浩, 須山和弘, 清水渉, 相原直彦, 上野和行, 鎌倉史郎: 不整脈例におけるベプリジルの至適投与量と血中濃度域. *心電図*, 31(2), 150-157, 2011.
- 2) 関本裕美, 小森勝也, 嘉田晃子, 宮本恵宏, 鎌倉史郎: アミオダロン誘発性甲状腺機能低下症の発症頻度とその治療. *Progress in Medicine*, 31(suppl1) : 689-694, 2011.

【総説】

- 1) 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(5): 445-452, 2011.
- 2) 清水 渉: 疾患別エビデンス 不整脈 特殊な病態の不整脈を診る QT 延長症候群. *Heart View*, 15(12): 196-200, 2011.
- 3) 清水 渉: 心房細動に対する心拍数調節治療 意義と実際. *Cardiac Practice*, 22(4): 309-313, 2011.
- 4) 清水 渉: 新しい診断・治療法 不整脈疾患の遺伝子診断とテーラーメイド治療. *循環器病研究の進歩*, 32(1): 18-27, 2011.
- 5) 相庭武司, 清水 渉: Brugada 症候群の遺伝子診断と臨床への応用. *循環器内科*, 70(5): 468-474, 2011.

- 6) 清水 渉: Atrial Fibrillation 心房細動の遺伝子診断. 心臓, 43(2): 260-264, 2011.
- 7) 清水 渉: 遺伝性不整脈 (Brugada 症候群を含む) に対する薬物療法. Heart View, 15(12): 188-195, 2011.
- 8) 清水 渉: 緊急致死性不整脈におけるアミオダロン静注薬の役割. 診療と新薬, 48(10): 1090-1097, 2011.
- 9) 相庭武司, 清水 渉: 洞調律心電図の読み方のポイント突然死リスクを暗示する QRS、J、ST、QT、U 波とは. 日本医師会雑誌, 139(11):2291-2296, 2011.
- 10) 相庭武司, 鎌倉史郎: 心臓再同期療法 (CRT). Cardiac Practice, 22(1): 21-28, 2011.
- 11) 相庭武司: 12 誘導心電図でわかること part1 肥大、脚ブロック. HEART, 1(1): 29-36, 2011.
- 12) 中島育太郎, 里見和浩: 緊急病態における救急薬剤の基本的な使い方 致死性不整脈. 救急医学, 35(10): 1183-1187, 2011.
- 13) 相庭武司, 清水 渉: 心房細動の薬剤使用にあたって torsade de pointes の起こりやすい人を識る. Heart View, 15(10):1019-1024, 2011.
- 14) 鎌倉史郎: 疾患別エビデンス 不整脈 特殊な病態の不整脈を診る Brugada 症候群. Heart View, 15(12): 201-205, 2011.
- 15) 鎌倉史郎: Brugada 症候群の最近の考え方 (麻酔薬との関連を含めて). 日本臨床麻酔学会誌, 31(5): 771-778. 2011.
- 16) 鎌倉史郎: Brugada 症候群 診療方針 up-to-date. 医学のあゆみ, 234(6): —703-708, 2011.
- 17) 鎌倉史郎: 早期再分極 (J 波) 症候群. 臨床医のための循環器診療, 15: 24-28, 2011.
- 18) 野田崇: CRT-D の最前線. Circulation Up-to-Date, 6(3):294-300, 2011.
- 19) 野田崇: ICD・CRT・CRT-D 治療の up-to-date. Circulation Up-to-Date, 6(5): 580-586, 2011.

【著書】

- 1) 清水 渉: 4. 不整脈薬物治療に関するガイドライン (2009年改訂版), 今日の治療指針 2011年版 付録「診療ガイドライン」, 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢 編著, 医学書院: 1774-1781, 2011.
- 2) 清水 渉: 無症状のBrugada型心電図 どうする!?, 不整脈診療のトラブルシューティング, 山下武志, 高橋淳, 栗田隆志 編著, 南江堂: 24-27, 2011.

- 3) 清水 渉： QT延長症候群・QT短縮症候群の診断はどうする!?, 不整脈診療のトラブルシューティング , 山下武志, 高橋淳, 栗田隆志 編著, 南江堂: 28-31, 2011.
- 4) 清水 渉： 不整脈 知っておきたい心臓の病気. 別冊NHK きょうの健康, 小川久雄総監修 , NHK出版: 36-43, 2011.
- 5) 鎌倉史郎： 植込み型除細動器. 今日の治療指針2011年版, 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢 編著, 医学書院: 332-334, 2011
- 6) 相庭武司： イオンチャネルと不整脈の関連性. ステップアップのための不整脈診療ガイドブック, 池田隆徳編著, メジカルビュー社: 20-29, 2011.
- 7) 里見和浩： 徐脈. 不整脈治療の The Basics 臨床に役立つ電気生理学, ジョナサン S スタインバーグ, スニート ミッタル編著, メディカル・サイエンス・インターナショナル: 2-12, 2011.
- 8) 里見和浩： マッピングとアブレーションの基礎. 不整脈治療の The Basics 臨床に役立つ電気生理学, ジョナサン S スタインバーグ, スニート ミッタル編著, メディカル・サイエンス・インターナショナル: 163-176, 2011.
- 9) 岡村英夫, 鎌倉史郎： 人工ペースメーカー挿入時. そこが知りたい抗血栓療法, 後藤信哉 編著, メジカルビュー社: 172-177, 2011.
- 10) 野田崇： ICD・CRT・CRT-D の適応と実際. ステップアップのための不整脈診療ガイドブック, 池田隆徳編著, メジカルビュー社: 149-161, 2011.
- 11) 野田崇： 心房細動患者の術前に経食道心エコーで左房内血栓がみつかった!?. 不整脈診療のトラブルシューティング, 山下武志, 高橋淳, 栗田隆志 編著, 南江堂: 192-193, 2011.
- 12) 野田崇： 永続性心房細動だと思っていたら DFT 測定時に洞調律に戻ってしまった!?. 不整脈診療のトラブルシューティング, 山下武志, 高橋淳, 栗田隆志 編著, 南江堂: 194-196, 2011.
- 13) 岡村英夫： 心室期外収縮. ステップアップのための不整脈診療ガイドブック, 池田隆徳編著, メジカルビュー社: 251-258, 2011.
- 14) 岡村英夫： 冠静脈に解離が起こってしまった: どうする!?. 不整脈診療のトラブルシューティング, 山下武志, 高橋淳, 栗田隆志 編著, 南江堂: 202-204, 2011.
- 15) 岡村英夫： 冠静脈洞にカニューレシオンができない: どうする!?. 不整脈診療のトラブルシューティング, 山下武志, 高橋淳, 栗田隆志 編著, 南江堂: 202-204, 2011.

心臓血管内科部門

心不全科

(研究活動の概要)

心臓血管内科部門心不全科では、特発性心筋症の遺伝子解析、心筋梗塞後リモデリングにおける免疫応答関する検討などの基礎的な研究に加え、左室駆出率の保持された心不全、いわゆる拡張期心不全の病態解明に関する多施設共同調査研究、急性非代償性心不全におけるナトリウム利尿ペプチドの効果に関する前向き介入試験、心不全における機能的僧帽弁閉鎖不全の病態と意義に関する臨床研究などに取り組んでおります。

具体的には以下のテーマの研究を行っています。

- 1) 心不全急性期の開始薬としてカルペリチド投与による長期予後改善効果を検討する単施設単盲検無作為化比較試験
- 2) 心不全患者における新規ナトリウム利尿ペプチド測定法の臨床的意義に関する研究
- 3) 本邦における拡張期心不全の実態に関する多施設共同調査研究：JASPER (Japanese heart failure Syndrome with Preserved Ejection fRaction) Study
- 4) 肥大型心筋症における心臓MRI ガドリニウム遅延造影の意義に関する検討
- 5) 特発性心筋症および類縁心筋疾患の遺伝子解析(候補遺伝子解析)
- 6) 遺伝性心筋症および類縁心筋疾患の遺伝子解析(全ゲノム解析)

(2011年の主な研究成果)

- 心筋梗塞後左室リモデリングにおいて、樹状細胞が過剰な炎症を抑制することにより保護的に働いている可能性を動物モデルにより明らかにした。
- C反応性蛋白過剰発現に伴う圧負荷心不全モデルにおける心肥大・線維化の増悪に対して、エイコサペンタエン酸が抗酸化作用などを介して抑制的に作用することを動物実験により明らかにした。

研究業績 (欧文)

【Article】

- 1) Kaneko H; Anzai T; Horiuchi K; Kohno T; Nagai T; Anzai A; Takahashi T; Sasaki A; Shimoda M; Maekawa Y; Shimizu H; Yoshikawa T; Okada Y; Yozu R; Ogawa S; Fukuda K: Tumor necrosis factor- α converting enzyme is a key mediator of abdominal aortic aneurysm development. *Atherosclerosis*, 218: 470-478, 2011.
- 2) Kaneko H; Anzai T; Horiuchi K; Morimoto K; Anzai A; Nagai T; Sugano Y; Maekawa

- Y; Itoh H; Yoshikawa T; Okada Y; Ogawa S; Fukuda K: Tumor necrosis factor- α converting enzyme inactivation ameliorates high-fat diet-induced insulin resistance and altered energy homeostasis. *Circulation Journal*, 75: 2482-2490, 2011.
- 3) Kaneko H; Anzai T; Morisawa M; Kohno T; Nagai T; Anzai A; Takahashi T; Shimoda M; Sasaki A; Maekawa Y; Yoshimura K; Aoki H; Tsubota K; Yoshikawa T; Okada Y; Ogawa S; Fukuda K: Resveratrol prevents the development of abdominal aortic aneurysm through attenuation of inflammation, oxidative stress, and neovascularization. *Atherosclerosis*, 217: 350-357, 2011.
 - 4) Kaneko H; Anzai T; Nagai T; Anzai A; Takahashi T; Mano Y; Morimoto K; Maekawa Y; Itoh H; Yoshikawa T; Ogawa S; Fukuda K: Human C-reactive protein exacerbates metabolic disorders in association with adipose tissue remodeling. *Cardiovascular Research*, 91: 546-555, 2011.
 - 5) Kaneko H; Anzai T; Takahashi T; Kohno T; Shimoda M; Sasaki A; Shimizu H; Nagai T; Maekawa Y; Yoshimura K; Aoki H; Yoshikawa T; Okada Y; Yozu R; Ogawa S; Fukuda K: Role of vascular endothelial growth factor-A in development of abdominal aortic aneurysm. *Cardiovascular Research*, 91: 358-367, 2011.
 - 6) Kanzaki, H: Mechanical Dyssynchrony Is Not Everything of Substrate but Is Essential for Cardiac Resynchronization Therapy Is Assessment of Mechanical Dyssynchrony Necessary in Determining CRT Indication? (Pro), *Circulation Journal*, 75: 457-464, 2011.
 - 7) Kanzaki, H: Impact of reduced left atrial functions on diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from analysis of time-left atrial volume curve determined by two-dimensional speckle tracking. *Journal of Cardiology*, 57: 89-94, 2011.
 - 8) Kohno T; Anzai T; Shimizu H; Kaneko H; Sugano Y; Yamada S; Yoshikawa T; Ishizaka A; Yozu R; Ogawa S: Impact of serum high-mobility group box 1 protein elevation on oxygenation impairment after thoracic aortic aneurysm repair. *Heart and Vessels*, 26: 306-312, 2011.
 - 9) Mano Y; Anzai T; Kaneko H; Nagatomo Y; Nagai T; Anzai A; Maekawa Y; Takahashi T; Meguro T; Yoshikawa T; Fukuda K: Overexpression of human C-reactive protein exacerbates left ventricular remodeling in diabetic cardiomyopathy. *Circulation Journal*, 75: 1717-1727, 2011.
 - 10) Nagai T; Anzai T; Kaneko H; Mano Y; Anzai A; Maekawa Y; Takahashi T; Meguro T; Yoshikawa T; Fukuda K: C-reactive protein overexpression exacerbates pressure overload-induced cardiac remodeling through enhanced inflammatory response. *Hypertension*, 57: 208-215, 2011.
 - 11) Okabe T; Kawamura A; Maekawa Y; Anzai T; Iwanaga S; Yoshikawa T; Ogawa S: Can intravascular ultrasound guidance modify the efficacy of drug-eluting stent over bare-metal stent in an aorto-ostial lesion?. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, 12: 105-110, 2011.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 岡松秀治, 長谷川拓也, 神崎秀明, 宇佐美俊輔, 舟田晃, 天木誠, 高濱博幸, 植田初江, 安斉俊久, 北風政史: 食事、飲酒により左室流出路圧較差の増悪を認めた閉塞性肥大型心筋症の1例. 日本心臓病学会誌, 7(2): 102-107, 2012.

【総説】

- 1) 安斉俊久: 冠動脈疾患における治療学の進歩 薬物治療 冠動脈疾患治療薬 β ブロッカー. 日本臨床, 69(増刊7): 445-449, 2011.
- 2) 安斉俊久: 慢性心不全治療—日本人における β 遮断薬の使いかたと問題点. Medical Practice, 27: 843-850, 2011.
- 3) 安斉俊久: 虚血性心筋症の臨床 虚血性心筋症の治療戦略 虚血性心筋症に対する薬物治療 イバブラジン (選択的心拍数低下薬). 日本臨床, 69(増刊9): 412-416, 2011.
- 4) 安斉俊久: 身につけるべき基本的な循環器薬の使い方 ACE 阻害薬/ARB 心不全. Medicina, 49(1): 110-114, 2011.
- 5) 天木誠: 弁膜症評価のための負荷心エコー検査. 呼吸と循環, 59(4): 417-422, 2011.
- 6) 長谷川拓也, 北風政史: 心電図と心臓超音波検査. 血圧, 18(12): 1209-1214, 2011

【著書】

- 1) 安斉俊久: 心不全診断で重要な胸部 X 線所見の変化を教えてください. 心不全 日常診療 Q & A, 野出孝一編著, 南山堂: 103-106, 2011.
- 2) 安斉俊久: 水分管理・塩分管理はどのように指導すればいいのでしょうか?. 心不全 日常診療 Q & A, 野出孝一編著, 南山堂: 150-151, 2011.
- 3) 安斉俊久: どこまで運動させるのがよいのでしょうか?. 心不全 日常診療 Q & A, 野出孝一編著, 南山堂: 152-154, 2011.
- 4) 安斉俊久: 心不全の新しい治療薬の開発は進んでいますか?. 心不全 日常診療 Q & A, 野出孝一編著, 南山堂: 278-280, 2011.
- 5) 安斉俊久: 薬物療法と循環器予防学 カルシウム拮抗薬. エビデンスに基づく循環器予防医学, 東條 美奈子, 猪又 孝元編著, 南山堂: 282-290, 2012.
- 6) 大原貴裕: 正常駆出率, 低圧較差, 高度大動脈弁狭窄症 (paradoxical AS). 新心臓病プラクティス 17 大動脈弁・僧帽弁疾患を心エコー図で診る・活かす. 中谷敏, 吉川純一編著, 文光堂: 22-24, 2011.
- 7) 天木誠: 倦怠感、労作時呼吸困難、下腿浮腫が進行する 58 歳男性、その鑑別は?. 症例で学ぶ循環器診療パーフェクトガイド, 北風政史, 神崎秀明, 平山篤志, 高山忠輝, 村川裕二, 荻野 均編著, 中山書店: 70-76, 2011
- 8) 林 友鴻, 天木誠: 僧帽弁形成術後早期に中等度僧帽弁閉鎖不全の再発を認めた. 考えられる病態は?. 症例で学ぶ循環器診療パーフェクトガイド, 北風

- 政史，神崎秀明，平山篤志，高山忠輝，村川裕二，荻野 均編著，中山書店：31-36，2011
- 9) 今津美紀，天木誠：心疾患の既往がない妊娠後期の女性の呼吸苦. 診断は？. 症例で学ぶ循環器診療パーフェクトガイド，北風政史，神崎秀明，平山篤志，高山忠輝，村川裕二，荻野 均編著，中山書店：38-43，2011
 - 10) 天木誠：Ⅲ. 病態と治療 5. 貧血 6. 腎機能障害. 拡張型心筋症ならびに関連する二次性心筋症の診療に関するガイドライン. 友池 仁暢他 編著，47-51，2011.
 - 11) 長谷川拓也：Ⅲ. 病態と治療 7. 血栓塞栓症 8. 睡眠障害. 拡張型心筋症ならびに関連する二次性心筋症の診療に関するガイドライン. 友池 仁暢他 編著，51-52，2011.

内科心臓血管部門

(冠疾患科・血管科)

(研究活動の概要)

研究内容として虚血性心疾患、非虚血性心疾患を対象とした画像診断による臨床研究を実施しています。

具体的には、以下のテーマで研究を行っています。

- 1) 虚血性心疾患におけるシロリムスステントの効果検証
- 2) チェノピリジン系薬剤による抗血小板療法のテーラーメイド医療実現に向けた研究 (研究開発費・宮田班)
- 3) 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、3テスラ MRI を用いた非造影 T1 強調画像による不安定プラークの同定 (研究開発費・内藤班)
- 4) MRI / MDCT を用いた冠動脈プラークの安定化を評価する探索的臨床研究: AQUAMARINE -Pilot Survey (野口)
- 5) 心筋虚血評価における QSPECT と PET および直接測定のコロニドグラフィによる冠動脈 FFR, CFR の比較検討に関する研究
- 6) 重症慢性虚血性心不全に対するヒト心臓幹細胞と幹細胞増幅因子 b-FGF のハイブリッド自家移植の検討 (松原班)
- 7) 急性心筋梗塞患者の心室リモデリング予防を目指したアドレノメヂュリンの効果に関する研究
- 8) 末梢動脈疾患の運動療法の標準化と血管内治療の集学化
- 9) 大動脈疾患への医療標準化

(2011年の主な研究成果)

- 虚血性心疾患におけるシロリムスステントの効果を検証し、論文発表を行った。
- チェノピリジン系薬剤とプロトンポンプ・インヒビターの薬物相互作用を遺伝子レベルで解析する研究の症例登録を引き続き行った。
- AQUAMARINE -Pilot Survey のデータ収集を終了し、解析および成果発表の準備をした。
- 3テスラMRIによる冠動脈プラークの描出を目指して、MRIの撮像シーケンスの最適化を行った。
- 冠動脈造影で2枝病変以上の患者に対して薬物負荷心筋SPECT(QSPECT)を施行し、PCI時のFFR, CFRの結果と比較検討する研究の症例登録を継続した。
- 心筋幹細胞移植対象となる重症心不全患者の選択と研究環境の整備を行った。

- 急性心筋梗塞患者急性期にアドレノメデュリンを投与することで心室リモデリングを抑制した研究成果を論文発表した。
- 末梢動脈疾患の運動療法の標準化と血管内治療の集学化について検証し、論文発表を行った。
- 大動脈疾患の医療標準化について症例を検証し、論文発表を行った。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Steve Lin, Hiroyuki Yokoyama, Valeria E. Rac, Steven C. Brooks: Novel Biomarkers in Diagnosing Cardiac Ischemia in the Emergency Department: A Systematic Review. *Resuscitation*, 83: 684-691, 2011.
- 2) Chen SL, Xu T, Zhang JJ, Ye F, Hu ZY, Tian NL, Zang YJ, Kotani J, Zhang JX: Angioscopy study from a large patient population comparing sirolimus-eluting stent with biodegradable versus durable polymer. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2011.
- 3) Fukushima, Y; Nakanishi, M; Nonogi, H; Goto, Y; Iwai, N: Assessment of Plasma miRNAs in Congestive Heart Failure. *Circulation Journal*, 75: 336-340, 2011.
- 4) Kamakura T, Kawakami R, Nakanishi M, Ibuki M, Ohara T, Yanase M, Aihara N, Noguchi T, Nonogi H, Goto Y: Efficacy of out-patient cardiac rehabilitation in low prognostic risk patients after acute myocardial infarction in primary intervention era. *Circulation Journal*, 75(2): 315-321, 2011.
- 5) Kataoka, Y; Yagi, N; Kokubu, N; Kasahara, Y; Abe, M; Otsuka, Y: Effect of Pretreatment With Pioglitazone on Reperfusion Injury in Diabetic Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation Journal*, 75: 1968-1974, 2011.
- 6) Kataoka, Y; Yagi, N; Kokubu, N; Kasahara, Y; Abe, M; Otsuka, Y: Efficacy of Paclitaxel-Eluting Stent in Patients With Impaired Glucose Tolerance-Comparison With Sirolimus-Eluting Stent. *Circulation Journal*, 75: 868-873, 2011.
- 7) Kono, AK; Yamada, N; Higashi, M; Kanzaki, S; Hashimura, H; Morita, Y; Sakuma, T; Noguchi, T; Naito, H; Sugimura, K: Dynamic Late Gadolinium Enhancement Simply Quantified Using Myocardium to Lumen Signal Ratio: Normal Range of Ratio and Diffuse Abnormal Enhancement of Cardiac Amyloidosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 34: 50-55, 2011.
- 8) Kozuma K, Ota Y, Nagai Y, Katsuta Y, Nozaki E, Onodera T, Ikari Y, Kotani J, Kyo E, Yokoi H, Nakamura M: Clinical and angiographic outcomes with sirolimus-eluting stent for coronary bifurcation lesions. The J-PMS study. *Circulation Journal*, 75(2): 306-314, 2011.
- 9) Nakamura, M; Kotani, J; Kozuma, K; Uchida, T; Iwabuchi, M; Muramatsu, T; Hirayama, H; Fujii, K; Saito, S: Effectiveness of Paclitaxel-Eluting Stents in Complex Clinical Patients - Insights From the TAXUS Japan Postmarket Surveillance Study. *Circulation Journal*, 75: 2573-2580, 2011.

- 10) Nishi, I; Noguchi, T; Iwanaga, Y; Furuichi, S; Aihara, N; Takaki, H; Goto, Y: Effects of Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure and Advanced Left Ventricular Systolic Dysfunction Receiving beta-Blockers. *Circulation Journal*, 75: 1649-1655, 2011.
- 11) Nishiyama, C; Iwami, T; Nichol, G; Kitamura, T; Hiraide, A; Nishiuchi, T; Hayashi, Y; Nonogi, H; Kawamura, T: Association of out-of-hospital cardiac arrest with prior activity and ambient temperature. *Resuscitation*, 82: 1008-1012, 2011.
- 12) Noguchi, T; Yamada, N; Higashi, M; Goto, Y; Naito, H: High-Intensity Signals in Carotid Plaques on T1-Weighted Magnetic Resonance Imaging Predict Coronary Events in Patients With Coronary Artery Disease. *Journal of The American College of Cardiology*, 58: 416-422, 2011.
- 13) Otsuka, Y; Ishiwata, S; Inada, T; Kanno, H; Kyo, E; Hayashi, Y; Fujita, H; Michishita, I: Comparison of haemodialysis patients and non-haemodialysis patients with respect to clinical characteristics and 3-year clinical outcomes after sirolimus-eluting stent implantation: insights from the Japan multicentre post-marketing surveillance registry. *European Heart Journal*, 32: 829-837, 2011
- 14) Otsuka, Y; Yamanaka, F; Yamane, T; Adachi, T; Tada, E; Yagi, N; Kataoka, Y; Kasahara, Y; Nonogi, H: A rare connection by newly formed conduit vessels between the left internal mammalian artery and radial artery bypass grafts after failure of grafts. *Heart and Vessels*, 26: 226-230, 2011.
- 15) Tanigawa, K; Iwami, T; Nishiyama, C; Nonogi, H; Kawamura, T: Are trained individuals more likely to perform bystander CPR? An observational study. *Resuscitation*, 82: 523-528, 2011.
- 16) Yokoyama, H; Nagao, K; Hase, M; Tahara, Y; Hazui, H; Arimoto, H; Kashiwase, K; Sawano, H; Yasuga, Y; Kuroda, Y; Kasaoka, S; Shirai, S; Yonemoto, N; Nonogi, H: Impact of Therapeutic Hypothermia in the Treatment of Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest From the J-PULSE-HYPO Study Registry. *Circulation Journal*, 75: 1063-1070, 2011.
- 17) Yokoyama, H; Yonemoto, N; Yonezawa, K; Fuse, J; Shimizu, N; Hayashi, T; Tsuji, T; Yoshikawa, K; Wakamatsu, H; Otani, N; Sakuragi, S; Fukusaki, M; Tanaka, H; Nonogi, H: Report From the Japanese Registry of CPR for In-Hospital Cardiac Arrest (J-RCPR). *Circulation Journal*, 75: 815-822, 2011.

研究業績(和文)

【原著】

- 1) 下川宏明, 安田聡, Thomas F. Luscher : 薬剤溶出性ステント留置症例の予後改善を目指して. *Medical Tribune* : 2011.
- 2) 安田聡, 高木祐介, 小川久雄, 下川宏明: 冠攣縮と突然死. *循環器内科* : 70(3), 240-246, 2011.
- 3) 安田聡, 瀧井暢, 伊藤健太, 下川宏明: 宮城県心筋梗塞対策協議

会. 臨牀と研究 : 88(9), 1158-1162, 2011.

- 4) 安田聡: 第75回日本循環器学会シンポジウム「冠攣縮の最新の知見」から. Medicament News : 2011.

【総説】

なし

【著書】

なし

心血管リハビリテーション科

(研究活動の概要)

心血管リハビリテーション科は、心疾患患者の社会復帰、QOL 向上、再発予防を目的として、運動療法・患者教育・カウンセリングを実施する中で、臨床研究を推進しています。対象は、急性心筋梗塞、心不全、LVAS 装着重症心不全、心臓手術後、心臓移植術後、末梢動脈疾患患者等であり、テーマは、心臓リハビリテーションの多面的有効性の実証、心不全に対する運動療法の有効性の検証と機序の解明、補助人工心臓(LVAS)装着中の重症心不全および心臓移植後患者に対する心臓リハビリテーションの効果と課題、心疾患患者の運動耐容能と骨格筋量の関連、心疾患患者における抑うつの実態と方策、心臓リハビリテーションの全国的普及促進、急性心筋梗塞地域連携パス、などです。現在、厚生労働科学研究事業として、疾病管理プログラムとしての外来心臓リハビリテーションの有効性に関する多施設研究の主任研究者施設となっています。また心臓血管内科、心臓血管外科、移植部、生活習慣病部門などと連携して診療・研究を実施しています。さらに医師のみならず、看護師・理学療法士の研究・研修活動も活発に展開しています。

具体的な研究テーマ

- 1) 各種心疾患に対する心臓リハビリテーションの有効性に関する研究
- 2) 心不全患者の運動耐容能低下機序と運動療法効果に関する研究
- 3) LVAS 装着中および心臓移植後の心臓リハビリテーションの効果に関する研究
- 4) 虚血性心疾患患者の退院後疾病管理プログラムとしての外来心臓リハビリの有効性に関する研究
- 5) わが国における外来心臓リハビリの実態調査と普及促進に関する研究
- 6) 急性心筋梗塞地域連携パスの普及と効果的運用に関する研究

(2011年の主な研究成果)

- 左室駆出率が保持された心不全(拡張期心不全)の運動耐容能が低下していること、および運動療法によりこれが改善することを明らかにした。
- 拡張期心不全の運動耐容能低下の機序として心拍反応不良が関与するが、収縮期心不全患者と同様で、必ずしも拡張期心不全に特異的でないことを明らかにした。
- 左室駆出率高度低下(平均 18%)を有する慢性心不全に対する運動療法が運動耐容能を改善させ BNP を低下させることを明らかにした。
- 急性心筋梗塞回復期心臓リハビリプログラムにおける退院 1 ヶ月後の冠危険因子チェックと個人指導が 3 ヶ月後の二次予防目標達成率の向上に有効であ

ることを明らかにした。

- 急性心筋梗塞地域連携パスに関する全国実態調査の結果、外来心臓リハビリ実施率は地域連携パス実施施設(24%)・非実施施設(17%)ともいまだ低率であることを明らかにした。

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 中西道郎, 長山雅俊, 安達仁, 池田こずえ, 藤本和輝, 田城孝雄, 百村伸一, 後藤葉一: 我が国における急性心筋梗塞後心臓リハビリテーション実施率の動向: 全国実態調査. 心臓リハビリテーション(JJCR), 16(2): 188-192, 2011.
- 2) 吉田朱美, 川上利香, 伊吹宗晃, 中西道郎, 大原貴裕, 相原直彦, 野口輝夫, 大塚頼隆, 野々木宏, 後藤葉一: 急性心筋梗塞回復期心臓リハビリテーション参加率の14年間の経年変化 高齢患者・女性患者の参加率と不参加理由. 心臓, 43(5): 620-627, 2011.

【総説】

- 1) 後藤葉一: 心不全に対する心臓リハビリテーションのエビデンス. 循環器内科, 69(3): 217-225, 2011.
- 2) 後藤葉一: 冠動脈疾患発症後のリハビリテーション. Medicina, 48(7): 1204-1208, 2011.
- 3) 後藤葉一: 急性心筋梗塞(ST 上昇型)の診療に関するガイドライン. 日本臨牀, 69(増刊9)冠動脈疾患(下): 573-582, 2011.
- 4) 後藤葉一: 重症心不全のリハビリテーションと運動療法. 総合リハビリテーション, 39(10): 951-957, 2011.
- 5) 後藤葉一: 心臓リハビリテーション. 臨牀と研究, 88(9):—1124-1130, 2011.
- 6) 後藤葉一: 透析患者に対する心臓リハビリテーション. 臨牀透析, 27(10): 1325-1332, 2011.
- 7) 中西道郎, 後藤葉一: 心肺運動負荷試験(呼気ガス分析)による運動耐容能・予後予測・運動処方. 呼吸と循環, 59(3): 249-257, 2011.
- 8) 後藤葉一: 心血管治療としての心臓リハビリテーション 序文. 呼吸と循環, 59(3): 225, 2011.
- 9) 後藤葉一: 心血管治療としての心臓リハビリテーション preface. Monthly Bulletin Osaka Heart Club, 34: 1-2, 2011.
- 10) 後藤葉一: 急性心筋梗塞後の外来心臓リハビリテーションと地域連携パス. 大津市医師会誌, 34: 11-17, 2011.

肺循環科

(研究活動の概要)

肺循環グループでの概要及び研究成果

基礎

- 1) 肺高血圧症患者における遺伝子変異の臨床との関連
新規 SMAD 遺伝子変異を同定し、肺高血圧症患者の発症に関連すること報告した。
- 2) 肺高血圧患者の新規遺伝子研究
- 3) 膠原病性肺高血圧症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症のオミックス研究
膠原病患者における臨床的特徴を同定し、今後のオミックス研究に活用していく予定である。
- 4) 肺動脈性肺高血圧症の機序における炎症メカニズムにおける CD44 の関与
CD44 が特発性肺動脈性肺高血圧症の叢状病変に関与し、T細胞を動員していることを報告した。

臨床

- 1) 膠原病性肺高血圧症の臨床的特徴
日本人での膠原病性肺動脈性肺高血圧症は強皮症が少なく、SLE, MCTDが多いという特徴を見出し、肺動脈特異的治療薬の効果に関して報告した。
- 2) 膠原病性肺高血圧症における静脈閉塞の研究
膠原病性肺動脈性肺高血圧症において肺動脈特異的治療の効果が少ない原因として肺静脈の影響がある可能性を報告した。
- 3) 血液型が慢性血栓塞栓性肺高血圧症の臨床経過に与える影響
血液型がO型の患者においてCTEPHの予後が悪いことを報告した。
- 4) 慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症に対する経皮的肺動脈形成術の安全性と有効性の確立に対する研究
手術困難な末梢型の慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症において経皮的肺動脈形成術が有効かつ安全に施行できることを報告した。

研究業績 (欧文)

【Article】

- 1) Nakanishi N: 2009 ESC/ERS Pulmonary Hypertension Guidelines and Connective Tissue Disease. *Allergol Int*, 15: 8-12, 2011.
- 2) Ro, A; Kageyama, N; Tanifuji, T; Sakuma, M: Autopsy-proven untreated previous pulmonary thromboembolism: frequency and distribution in the pulmonary artery and correlation with patients' clinical characteristics. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9: 922-927, 2011.
- 3) Satoh, T; Saji, T; Watanabe, H; Ogawa, S; Takehara, K; Tanabe, N; Yamada, N; Yao, A; Miyaji, K; Nakanishi, N; Suzuki, Y; Fujiwara, T; Kuriyama, T: A Phase III, Multicenter, Collaborative, Open-Label Clinical Trial of Sildenafil in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation Journal*, 75: 677-682, 2011.
- 4) Takeshi Ogo: Molecular genetic characterization of SMAD signaling molecules in pulmonary arterial hypertension. *Human Mutation*, 32(12): 1385-1389, 2011.
- 5) Utsunomiya, H; Nakatani, S; Okada, T; Kanzaki, H; Kyotani, S; Nakanishi, N; Kihara, Y; Kitakaze, M: A simple method to predict impaired right ventricular performance and disease severity in chronic pulmonary hypertension using strain rate imaging. *International Journal of Cardiology*, 147: 88-94, 2011.

研究業績 (和文)

【原著】

- 1) 知久正明, 西上和宏, 竹下 聡, 林 富貴雄, 野々木 宏, 荻野 均, 中谷 武嗣, 田中 良一, 内藤 博昭, 盛 英三, 宮武 邦夫, 友池 仁暢, 北村 惣一郎: バージャー病の難治性潰瘍に対する骨髓細胞移植の治療効. *脈管学*, 44(5): 191-197, 2005.

【総説】

- 1) 中西宣文: 肺高血圧の分類とその臨床像. *Heart View*, 15(1): 8-12, 2011
- 2) 高木弥栄美, 中西宣文: 循環器疾患 (7) 肺血栓塞栓症. *救急医学*, 35(10): 1282-1286, 2011.
- 3) 宮地克維, 中西宣文: 非心臓手術のリスク評価と管理の実際 肺高血圧患者. *Heart View*, 15(11): 1112-1116, 2011.
- 4) 中西宣文: 肺高血圧症 多くの薬剤の選択枝をどう考える?. *Heart View*, 15(12): 136-139, 2011.
- 5) 宮地克維, 中西宣文: 補助呼吸の適応と評価 非侵襲的換気 (NIV) を中心に. *ICUとCCU*, 35(9): 737-742, 2011.

【著書】

- 1) 中西宣文：肺高血圧症、肺血栓塞栓症. EBM 呼吸器疾患の治療 2011-2012, 永井厚志 編著, 中外医学社, 321—334, 2011.
- 2) 佐久間聖仁, 中西宣文：肺動静脈奇形 3) 肺高血圧症と治療. 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (HHT) の診療マニュアル, 塩谷隆信 編著, 中外医学社, 107—111, 2011
- 3) 宮地 克維, 中西宣文:III. 先天性心疾患及び小児心疾患の手術適応と至適時期 1. 心房中隔欠損症 内科. 今日の心臓手術の適応と至適時期, 伊藤浩 他編著, 文光堂, 181-185, 2011

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、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。また本邦での様々な治験を積極的に受託している。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。

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

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

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

虚血性心筋症に対する左室形成術の検討

術後早期の脳合併症の予防

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

弁形成術および弁置換術後の遠隔成績の検討

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

弁膜症再手術の手術成績

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

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

ロボット医療支援システムを使用した心臓外科手術

完全内視鏡下冠動脈バイパス術の臨床治験

小切開僧帽弁形成術及び心房中隔欠損孔閉鎖術

心筋芽細胞移植による虚血性心疾患の治療

80 歳以上超高齢者の手術成績の検討

大動脈弁狭窄症に対する経カテーテル大動脈弁植え込み術の臨床治験

(2011 年の主な研究成果)

- 冠動脈バイパス術における動脈グラフトの役割を検討した。
- 同種生体弁の遠隔成績を検討した。

- 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。
- CABG 術後の大動脈弁置換術における全身高カリウム血症法について報告した。
- CT による冠動脈バイパス評価の有用性について検討した。
- 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、経カテーテル大動脈弁植え込み術の適応患者を明らかにした。
- 術後縦隔炎の予防と治療を検討した。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Hashimoto, S; Kato, TS; Komamura, K; Hanatani, A; Niwaya, K; Funatsu, T; Kobayashi, J; Sumita, Y; Tanaka, N; Hashimura, K; Asakura, M; Kanzaki, H; Kitakaze, M: The utility of echocardiographic evaluation of donor hearts upon the organ procurement for heart transplantation. *Journal of Cardiology*, 40(2): 399-404, 2011.
- 2) Kitamura S, Yagihara T, Kobayashi J, Nakajima H, Toda K, Fujita T, Ichikawa H, Ogino H, Nakatani T, Taniguchi S: Mid- to long-term outcomes of cardiovascular tissue replacements utilizing homografts harvested and stored at Japanese institutional tissue banks. *Surgery Today*, 41(4): 500- 509, 2011.
- 3) Nakajima H, Kobayashi J, Toda K, Fujita T, Shimahara Y, Kasahara Y, Kitamura S : A 10-year angiographic follow-up of competitive flow in sequential and composite arterial grafts. *EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY*, 40(2): 399- 404, 2011.
- 4) Nakamura, Y; Yagihara, T; Kagisaki, K; Hagino, I; Kobayashi, J : Ventricular Performance in Long-Term Survivors After Fontan Operation. *ANNALS OF THORACIC SURGERY*, 91(1): 172- 180, 2011.
- 5) Toda, K; Fujita, T; Domae, K; Shimahara, Y; Kobayashi, J; Nakatani, T : Late Aortic Insufficiency Related to Poor Prognosis During Left Ventricular Assist Device Support. *ANNALS OF THORACIC SURGERY*, 92(3) : 929-934, 2011.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 中谷武嗣, 藤田知之 : わが国における脳死移植の現状と今後 心臓移植. *医学のあゆみ*, 237(5) : 397-403, 2011.
- 2) 中谷武嗣 : 心臓移植の現状と展望. *内科*, 108(1) : 91-94, 2011.
- 3) 中谷武嗣 : 補助人工心臓と心臓移植. *日本臨床*, 69(増刊 9) 冠動脈疾患下:434-440, 2011.
- 4) 藤田知之 : 補助循環の適応と限界 ICU と CCU 2011 35(9) : 727-735, 2011.
- 5) 戸田宏一 : 人工臓器最近の進歩 人工心臓 2010-2011; 小型植込み型補助人工

- 心臓保険適用. 人工臓器, 40(3)154-157, 2011.
- 6) 戸田宏一：植込み型人工心臓の現状 Heart Mate II. 心臓, 43(7), : 865-870, 2011.
 - 7) 中谷武嗣：第 47 回日本移植学会 シンポジウム「移植医療の新展開—「改正臓器移植法施行後 1 年を経過して—」学会報告. Medical Tribune 44: 32, 2011.

【著書】

- 1) 戸田宏一, 中谷武嗣：体外式補助人工心臓. 3.1 TOYOBO-VAD(NCVC). 心臓移植. 布田伸一, 福嶋教偉編, 松田暉監修, シュプリンガー・ジャパン株式会社: 325-329, 2011.
- 2) 戸田宏一：destination therapy としての LVAS. 今日の心臓手術の適応と至適時期 吉川純一監修, 380-381. 文光堂: 2011.
- 3) 戸田宏一, 小林順二郎：人工弁. そこが知りたい抗血栓療法 後藤信哉編著. メジカルビュー社, : IV 各種血栓性疾病態に応じた抗血栓療法をいかに考えるか? : 113-121, 2011.
- 4) 松田暉, 中谷武嗣：INTERMACS と J-MACS : 心臓移植, 布田伸一, 福嶋教偉編, 松田暉監修, シュプリンガー・ジャパン株式会社:360-362, 2011.
- 5) 中谷武嗣：我が国の心臓移植の成績. 心臓移植. 布田伸一, 福嶋教偉編, 松田暉監修, シュプリンガー・ジャパン株式会社:372-376, 2011.
- 6) 佐々木啓明：症例で学ぶ循環器診療パーフェクトガイド 4 章 大動脈疾患 症例 10. 「特殊な家族歴を有する若年者大動脈解離を見たら考えられる原疾患は?」. 北風政史総編集, 中山書店: 330-334, 2011.
- 7) 伊庭 裕：症例で学ぶ循環器診療パーフェクトガイド 4 章 大動脈疾患 症例 7. 「発熱、高血圧、全身倦怠感を主訴とする 21 歳女性」北風政史総編集, 中山書店: P310-316, 2011.

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・画像診断学・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。

2011年は、峰松副院長（前部長）の助言と後援を受けながら、豊田部長体制での2年目を迎えた。上原が12月に脳血管リハビリテーション医長に就き、従来の病棟医長と兼務することになった。横田外来医長、古賀脳卒中集中治療科医長との3人医長で脳血管内科、Stroke Care Unit (SCU)、脳血管リハビリテーションの運営を牽引し、研究開発基盤センター先進医療・治験推進部長である山本の後援を受けた。またスタッフ医師の有廣、宮下、鈴木に加えて、4月に尾原が、10月に佐藤が着任した。4月に6名の新人レジデント（岡田・黒沼・坂本・下村・田中・小林）を迎えた。また国内外から多くの研修者を受け入れ、とくに北京の中日友好病院からLiu Wei 医師、Wei Kun 医師の2名の女性医師が合流した。

年初の慶事として峰松副院長が、脳血管障害医学分野での卓越した国内外の研究者1名に毎年贈られる公益信託美原脳血管障害研究振興基金「美原賞」を、「治療可能時間の延長と治療効果の飛躍的改善を目指した脳血行再開療法の開発」という研究課題で受賞した。国難の年であった2011年を脳血管内科が何とか無事に切り抜ける、大きな弾みとなった。内外の様々な出来事の中で、年の前半はやはり東日本の震災を避けて語ることはできない。仙台出身のレジデントである遠藤を、震災直後に診療支援に派遣し、当施設全体での支援対策にも科として可能な範囲で協力した。後半は2012年1月に迫った電子カルテによる新医療情報システムJUNHISの院内導入に向けて、やはり現場の事情に精通したレジデントたちが力を発揮し、藤並を中心にして診療科を超えた導入準備作業に力を注いだ。

多施設共同研究は、脳血管内科が長年とくに重視してきた、研究の主軸である。2011年は、豊田が主宰する二研究が、新たに始まった。一つは厚生労働科学研究「急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究」で、脳卒中内科治療の根幹を成す血栓止血学治療と危険因子管理を組み合わせた効果的な治療法確立を目指して研究を始めた。もう一つは循環器病研究開発費「脳血管領域における国際共同臨床試験の企画・運営のための基盤整備」で、国際レベルの脳卒中臨床研究を国内で進める上での、当施設の統括・調整機能の強化を目指して研究を始めた。また、峰松副院長が主宰する厚生労働科学研究「一過性脳虚血発作（TIA）の診断基準の再検討、ならびにわが国の医療環境に則した適切な診断・治療システムの確立に関する研究」が第三年度を、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」が第二年度を迎え、研究成果を情報発信した。豊田が主宰する厚生労働科学研究「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治

療戦略の確立に関する研究（The Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement Study: SAMURAI）」が終了したが、研究課題の幾つかは「急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究」に持ち越された。他にも多くの研究に主要分担研究者として参加した。

「脳血管領域における国際共同臨床試験の企画・運営のための基盤整備」のモデル事業として、NIH 助成を受けた国際多施設共同第Ⅲ相試験 Antihypertensive Treatment for Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) II の国内多施設参加に向けて、日本側主任研究者である豊田・山本を中心に会議を重ねた。国際共同研究 TIA Registry にも、継続して参加した。

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 静注療法の治療成績向上に取り組み、2010年より脳神経内科・脳神経外科と協力して始めた急性期脳血管治療のチーム医療体制強化に努めた。新たな血栓溶解薬や抗血栓薬の開発に、治験の中核施設として加わった。その他、上述した一過性脳虚血発作や均霽化をはじめとする多くの研究に、精力的に取り組んだ。研究成果の英語論文文化を徹底させた。

学会活動では、6月に峰松が第10回日本頸部脳血管治療学会を主宰し、多くの参会者を得た。豊田が、European Stroke Conferenceの学術委員に指名された。科内の多くのメンバーが、招請講演やシンポジウム発表をはじめ、国内外の多くの学会で研究成果を発表した。

2011年の脳血管リハビリテーション科は、上原脳血管リハビリテーション科医長が就任し、理学療法士2名、作業療法士1名、言語聴覚士1名が増員されセラピスト計15名体制になった。治療実績は、総実施単位数が48,000単位(前年比20%増)、総依頼件数が1500件超と、ともに過去最高であった。また、早期リハビリテーションの有効性を踏まえた上で、発症後早期のリハビリテーションオーダーを推進し、超早期から介入することによりリハビリテーションの治療成績向上に努めた。脳血管部門において多職種合同リハビリテーションカンファレンスを毎週開催し、チーム医療を実践してきた。脳卒中均てん化班のセラピストを対象とした全国意識調査の解析結果を日本脳卒中学会などで発表した。第23回大阪府理学療法士会学術大会(2011年7月10日、大阪国際会議場)の大会長を尾谷理学療法士長が務めた。

(2011年の主な研究成果)

- 峰松副院長の公益信託美原脳血管障害研究振興基金「美原賞」受賞
- 第10回日本頸部脳血管治療学会の主宰(峰松会長)
- 第23回大阪府理学療法士会学術大会の主宰(尾谷)
- 上記の多くの多施設共同研究における研究遂行、成果発表
- ATACH II 国内研究者会議の主宰
- 単施設研究、多施設共同研究の成果を、若手が主体となって精力的に英語原著論文文化(研究業績リスト参照)
- International Stroke Conference 2011 (Los Angeles)、20th European Stroke Conference, (Hamburg)を中心に、多くの国際学会での招請講演、一般演題発表

- 日本蘇生協議会蘇生ガイドライン作成への参加（豊田）
- 英語原著論文査読 100 編超
- 施設全体で取り組んだ震災支援、新医療情報システム導入への協力
- 上原医長の脳リハビリテーション科医長就任に伴う脳血管リハビリテーションの体制強化

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Fujimoto S, Toyoda K, Jinnouchi J, Yasaka M, Kitazono T, Okada Y: Differences in Diffusion-Weighted Image and Transesophageal Echocardiographical Findings in Cardiogenic, Paradoxical and Aortogenic Brain Embolism. *Cerebrovascular Diseases*, 32: 148-154, 2011.
- 2) Kawano, H; Yamamoto, H; Miyata, S; Izumi, M; Hirano, T; Toratani, N; Kakutani, I; Sheppard, JAI; Warkentin, TE; Kada, A; Sato, S; Okamoto, S; Nagatsuka, K; Naritomi, H; Toyoda, K; Uchino, M; Minematsu, K: Prospective multicentre cohort study of heparin-induced thrombocytopenia in acute ischaemic stroke patients. *British Journal of Haematology*, 154: 378-386, 2011.
- 3) Koga, M; Kimura, K; Shibazaki, K; Shiokawa, Y; Nakagawara, J; Furui, E; Yamagami, H; Okada, Y; Hasegawa, Y; Kario, K; Okuda, S; Naganuma, M; Nezu, T; Maeda, K; Minematsu, K; Toyoda, K: CHADS(2) score is associated with 3-month clinical outcomes after intravenous rt-PA therapy in stroke patients with atrial fibrillation: SAMURAI rt-PA Registry. *Journal of the Neurological Sciences*, 306: 49-53, 2011.
- 4) Koga, M; Toyoda, K; Nakashima, T; Hyun, BH; Uehara, T; Yokota, C; Nagatsuka, K; Naritomi, H; Minematsu, K: Carotid Duplex Ultrasonography Can Predict Outcome of Intravenous Alteplase Therapy for Hyperacute Stroke. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, 20: 24-29, 2011.
- 5) Koga, M; Uehara, T; Yasui, N; Hasegawa, Y; Nagatsuka, K; Okada, Y; Minematsu, K: Factors Influencing Cooperation Among Healthcare Providers in a Community-Based Stroke Care System in Japan. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, 20: 413-423, 2011
- 6) Kuwashiro, T; Yasaka, M; Itabashi, R; Nakagaki, H; Miyashita, F; Naritomi, H; Minematsu, K: Effect of Prothrombin Complex Concentrate on Hematoma Enlargement and Clinical Outcome in Patients with Anticoagulant-Associated Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovascular Diseases*, 31: 170- 176, 2011.
- 7) Mori, E; Minematsu, K; Nakagawara, J; Yamaguchi, T: Factors Predicting Outcome in Stroke Patients Treated With 0.6 mg/kg Alteplase: Evidence From the Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) *Journal Of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, 20: 517-522, 2011.
- 8) Morimoto, Y; Niwa, H; Minematsu, K: Risk Factors Affecting Postoperative Hemorrhage after Tooth Extraction in Patients Receiving Oral Antithrombotic Therapy. *Journal of Oral And Maxillofacial Surgery*, 69: 1550-1556, 2011.

- 9) Naganuma, M; Koga, M; Shiokawa, Y; Nakagawara, J; Furui, E; Kimura, K; Yamagami, H; Okada, Y; Hasegawa, Y; Kario, K; Okuda, S; Nishiyama, K; Minematsu, K; Toyoda, K: Reduced Estimated Glomerular Filtration Rate Is Associated with Stroke Outcome after Intravenous rt-PA: The Stroke Acute Management with Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry. *Cerebrovascular Diseases*, 31: 123-129, 2011.
- 10) Naganuma, M; Mori, M; Nezu, T; Makihara, N; Koga, M; Okada, Y; Minematsu, K; Toyoda, K: Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Therapy for Stroke Patients Receiving Maintenance Hemodialysis: The Stroke Acute Management with Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry. *European Neurology*, 66, 37-41, 2011.
- 11) Nagasawa, H; Yokota, C; Toyoda, K; Ito, A; Minematsu, K: High level of plasma adiponectin in acute stroke patients is associated with stroke mortality. *Journal of the Neurological Sciences*, 304: 102-106, 2011.
- 12) Nezu, T; Koga, M; Nakagawara, J; Shiokawa, Y; Yamagami, H; Furui, E; Kimura, K; Hasegawa, Y; Okada, Y; Okuda, S; Kario, K; Naganuma, M; Maeda, K; Minematsu, K; Toyoda, K: Early Ischemic Change on CT Versus Diffusion-Weighted Imaging for Patients With Stroke Receiving Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Therapy Stroke Acute Management With Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA R. *Stroke*, 42: 2196-2200, 2011.
- 13) Shinohara, Y; Yanagihara, T; Abe, K; Yoshimine, T; Fujinaka, T; Chuma, T; Ochi, F; Nagayama, M; Ogawa, A; Suzuki, N; Katayama, Y; Kimura, A; Minematsu, K: Cerebral Infarction/Transient Ischemic Attack (TIA). *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, 20: S31-S73, 2011.
- 14) Shono, Y; Yokota, C; Kuge, Y; Kido, S; Harada, A; Kokame, K; Inoue, H; Hotta, M; Hirata, K; Saji, H; Tamaki, N; Minematsu, K: Gene expression associated with an enriched environment after transient focal ischemia. *Brain Research*, 1376: 60-65, 2011.
- 15) Tanahashi N, Nakagawara J, Okada Y, Minematsu K, on behalf of the Challenge-Stroke Study Group Candesartan cilexetil in the management of blood pressure for acute and recurrent stroke in Japan: the Challenge-Stroke study. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 9: 1115-1126, 2011.
- 16) Tomii, Y; Toyoda, K; Nakashima, T; Nezu, T; Koga, M; Yokota, C; Nagatsuka, K; Minematsu, K: Effects of hyperacute blood pressure and heart rate on stroke outcomes after intravenous tissue plasminogen activator. *Journal of Hypertension*, 29: 1980-1987, 2011.
- 17) Tomii, Y; Toyoda, K; Suzuki, R; Naganuma, M; Fujinami, J; Yokota, C; Minematsu, K: Effects of 24-Hour Blood Pressure and Heart Rate Recorded With Ambulatory Blood Pressure Monitoring on Recovery From Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 42: 3511-3517, 2011.
- 18) Uchiyama, S; Ikeda, Y; Urano, Y; Horie, Y; Yamaguchi, T: The Japanese Aggrenox

(Extended-Release Dipyridamole plus Aspirin) Stroke Prevention versus Aspirin Programme (JASAP) Study: A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Cerebrovascular Diseases*, 31: 601-613, 2011.

- 19) Yakushiji, Y; Yokota, C; Yamada, N; Kuroda, Y; Minematsu, K Clinical Characteristics by Topographical Distribution of Brain Microbleeds, With a Particular Emphasis on Diffuse Microbleeds. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, 20: 214-221, 2011.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 天野達雄, 横田千晶, 重嶋裕也, 井上泰輝, 富井康宏, 荻原隆朗, 宮下史生, 峰松一夫: 中学生に対する脳卒中啓発活動: Act FAST. *脳卒中の外科*, 39(3): 204-210, 2011.
- 2) 豊田一則: 抗血栓薬内服患者における血圧値と出血イベント: Bleeding with antithrombotic therapy study (BAT 研究). *血栓と循環*, 19(3): 466-468, 2011.
- 3) 鈴木理恵子, 豊田一則, 宮城哲哉, 飯原弘二, 峰松一夫: 片側上下肢の舞踏運動を呈した内頸動脈狭窄症の一例. *脳と循環*, 16(2): 143-148, 2011.
- 4) 福田健治, 佐藤徹, 中畠教夫, 大勝秀樹, 松岡秀樹, 峰松一夫, 村尾健一, 飯原弘二: 外科治療を要した虚血発症頭蓋内動脈解離の検討. *The Mt. Fuji Workshop on CVD*, 29: 199-203, 2011.
- 5) 重嶋裕也, 古賀政利, 遠藤薫, 上原敏志, 豊田一則: 短期間に頻回な脳出血を繰り返した脳アミロイドアンギオパチー関連脳出血の1例. *脳と循環*, 16(3): 227-231, 2011.
- 6) 三好正浩, 古賀政利, 豊田一則, 峰松一夫: 突然の全身性痙攣で発症した高血圧性脳症の1例. *脳と循環*, 16(1): 51-55, 2011.
- 7) 田中弘二, 古賀政利, 宮下史生, 梶本勝文, 松重俊憲, 佐藤徹, 植田初江, 飯原弘二, 豊田一則: Merci Retrieval System をもちいた血栓回収術により良好な転帰がえられた脳底動脈閉塞症の1例. *臨床神経学*, 51(9): 706-709, 2011.
- 8) 柘津智久, 横田千晶, 福島和人, 上原敏志, 山内美穂, 石田健二, 飯田秀博, 峰松一夫: 大脳白質病変例における脳循環代謝と脳血管反応性の検討. *脳循環代謝*, 22(2): 72-77, 2011.

【総説】

- 1) 天野達雄, 豊田一則: 抗凝固療法と出血性副作用およびその予防策. *脳と循環*, 16(3): 221-226, 2011.
- 2) 天野達雄, 峰松一夫: 特集/抗血小板薬と抗凝固薬-新しい薬剤をどう使い分けするか Rivaroxaban. *成人病と生活習慣病*, 41(10): 1231-1235, 2011.
- 3) 有廣昇司, 豊田一則: 脳卒中の発症予防(心房細動患者を中心に). *神経治療学*. 28(3): 231-237, 2011.
- 4) 井上泰輝, 豊田一則: 1. 脳血管障害 脳出血. *ブレインナーシング*, 27(2):

- 120-121, 112, 2011.
- 5) 石上晃子, 豊田一則: ワルファリン療法の血液凝固モニターには問題点があるのでしょうか. 血栓と循環, 19(1): 138-140, 2011.
 - 6) 上原敏志: 脳梗塞または一過性脳虚血発作患者の脳卒中予防に関するガイドライン. 脳と循環, 16(3): 257-261, 2011.
 - 7) 上原敏志, 豊田一則: SAMURAI 研究と SUMO 研究: 脳卒中急性期の治療手段, 治療の場. 分子脳血管病, 10(2): 168-173, 2011.
 - 8) 上原敏志, 峰松一夫: 一過性脳虚血発作の救急診療体制 (TIA クリニック). Modern Physician, 31(10): 1167-1171, 2011.
 - 9) 遠藤薫, 豊田一則, 峰松一夫: 日本人の血栓性疾患のリスクを評価する - 脳梗塞 -. Heart View, 15(5): 446-451, 2011.
 - 10) 遠藤薫, 豊田一則: 脳イベント急性期における RAS 抑制の意義. Angiotensin Research, 8(4): 200-203, 2011.
 - 11) 大崎正登, 豊田一則: 脳出血, microbleeds のある患者への抗血小板薬と抗凝固薬. 成人病と生活習慣病, 41(10): 1247-1249, 2011.
 - 12) 尾原知行, 豊田一則: 心原性脳塞栓症の二次予防における抗凝固療法. 医学のあゆみ, 238(12): 1116-1120, 2011.
 - 13) 尾原知行, 峰松一夫: 脳卒中に対する抗血小板療法-エビデンスとギャップ. Journal of Clinical rehabilitation, 20(12): 1143-1148, 2011.
 - 14) 古賀政利: rt-PA 静注療法の治療開始時間と転帰の関係: ECASS, ATLANTIS, NINDS と EPITHET 試験の最新統合解析結果. 分子脳血管病, 10(1): 83-87, 2011.
 - 15) 古賀政利, 遠藤薫, 鈴木理恵子: 経頭蓋超音波による急性期虚血性脳卒中の評価とその治療への応用. 循環器病研究の進歩, 32(1): 9-17, 2011.
 - 16) 古賀政利, 豊田一則: 脳出血後の至適血圧管理. 脳神経外科速報, 21(1): 1128-1133, 2011.
 - 17) 古賀政利, 峰松一夫: 脳梗塞急性期治療の新しい展開. Medical Practice, 28(4): 580-589, 2011.
 - 18) 佐藤和明, 豊田一則: 抗血栓療法の注意点. Brain Nursing, 27(4): 375-377, 2011.
 - 19) 田中弘二, 豊田一則: 脳梗塞、一過性脳虚血発作. Brain Nursing, 2011 夏期増刊: 138-151, 2011.
 - 20) 豊田一則: 頸動脈病変に対する内科治療の最前線 - 抗血小板薬 -. Medical View Point 2/10: 2, 2011.
 - 21) 豊田一則: 血栓溶解療法の実際と問題点. 診断と治療, 99(1): 73-78, 2011.
 - 22) 豊田一則: 合併症を有する高血圧治療 脳卒中. 臨床と研究, 88(2): 195-199, 2011.
 - 23) 豊田一則: 超急性期ラクナ梗塞に対する tPA の使用 積極的立場から. 内科, 107(2): 323-326, 2011.
 - 24) 豊田一則: 頭痛と脳動脈解離. BRAIN(日本脳神経財団ニュース), 105: 4-5, 2011.
 - 25) 豊田一則: 新規抗凝固薬の有効性と安全性. 分子脳血管病, 10(4): 431-437,

- 2011.
- 26) 豊田一則：脳卒中の危険因子となる高血圧. *Sound Life Pharma*, 6:1-4, 2011.
 - 27) 豊田一則：抗血栓薬内服患者における血圧値と出血イベント Bleeding with Antithrombotic Therapy Study (BAT 研究). *血栓と循環*, 19(3): 466-468, 2011.
 - 28) 豊田一則：脳卒中を疑ったら、あなたはどうしますか？. 財団季報（循環器病研究振興財団）, 33: 9-11, 2011.
 - 29) 豊田一則, Lip GYH: 心房細動における抗血栓療法の実際－脳卒中発症リスクと出血リスクを考慮した新しい治療戦略－. *日経メディカルオンライン*, 11/7: 2011.
 - 30) 豊田一則, 山下武志, 長尾毅彦: 心原性脳塞栓症への挑戦. *Pharma Medica*, 29(1): 169-174, 2011.
 - 31) 長尾毅彦, Amarenco P, 豊田一則, 平野照之: 救急疾患としての一過性脳虚血発作(TIA) (座談会). *Medical Tribune* (3/24), 44(12): 2011.
 - 32) 西山和利, 上坂義和, 豊田一則, 齋藤延人, 植田敏浩, 飯原弘二, 松丸祐司: 脳卒中 up date 人種差を考慮した治療・管理を考える. *Progress in Medicine*, 31(2): 509-513, 2011.
 - 33) 柁津智久, 豊田一則: 脳神経系疾患の予防戦略 脳卒中の二次予防. *medicina*, 48(7): 1234-1237, 2011.
 - 34) 平野照之, Wong Ka Sing Lawrence, 豊田一則, 長尾毅彦: 脳動脈狭窄とイベント抑制のための治療戦略 (1)神経内科医の立場から. *Pharma Medica*, 29(1): 114-117, 2011.
 - 35) 福田真弓, 有廣昇司, 峰松一夫: 頸動脈・椎骨動脈狭窄を伴う高血圧 CAS と降圧療法のタイミングと治療のすすめかた. *Medical Practice*, 28: 885-888, 2011.
 - 36) 福田真弓, 豊田一則: 第IX因子複合体. *分子脳血管病*. 10(4): 481-484, 2011.
 - 37) 福田真弓, 豊田一則: 脳梗塞慢性期の高血圧管理と血管破綻. *分子脳血管病*. 10(3): 291-295, 2011.
 - 38) 藤並潤, 豊田一則: 自他覚症状のないラクナ梗塞. *日本医事新報*, 4528: 52-53, 2011.
 - 39) 松岡秀樹, 豊田一則, 粕谷潤二, 神田直昭, 橋口良也: 脳梗塞治療における最新のエビデンス～抗血小板療法を中心に～. *Medicament News*, 2053: 15-17, 2011.
 - 40) 前田亘一郎, 豊田一則: 頸動脈エコーでNASCETの狭窄率は正確に計測できますか. *Vascular Lab*, 8(3): 322-325, 2011.
 - 41) 峰松一夫: 脳梗塞急性期治療の行方. *分子脳血管病*, 10(1): 13-18, 2011.
 - 42) 峰松一夫: 激増する高齢者心房細動と脳塞栓症. *Geriatric Medicine*. 49(11): 1245-1249, 2011.
 - 43) 峰松一夫, 松岡秀樹, 粕谷潤二: 脳動脈解離の病態と治療法の開発. *The Mt. Fuji Workshop on CVD*, 29: 122-125, 2011.
 - 44) 宮城哲哉, 豊田一則: 抗血小板薬の併用療法の適応、効果、安全性についてご説明ください. *血栓と循環*. 19(1): 221-224, 2011.

- 45) 宮城哲哉, 豊田一則: 脳塞栓症ハイリスク患者の観血的検査や手技における抗凝固薬の扱いはどのように変わりますか?. Geriatric Medicine. 49(11): 1319-1322, 2011.
- 46) 三好正浩, 豊田一則: 治療/実地医家のための脳卒中治療のポイント 脳梗塞慢性期における抗血栓療法の重要ポイント. Medical Practice, 28(4): 697-703, 2011.
- 47) 横田千晶: 脳卒中ガイドライン 2009 脳梗塞・TIA. 分子脳血管病, 10(2): 194-202, 2011.
- 48) 横田千晶, 峰松一夫: 急性期脳梗塞治療のポイントと今後の展望 rt-PA 治療, 脳保護薬を中心に. 成人病と生活習慣病, 41(2): 159-165, 2011.
- 49) 横田千晶, 峰松一夫: 無症候性頸動脈高度狭窄例に対する脳卒中発症予防に対する最善の治療は、内科的(非手術的)介入である 系統的文献レビューとその解析結果より. 血栓と循環, 19(3): 459-462, 2011.
- 50) Shuang Xue, Yokota C, Suzuki R, Hagihara T, Umesaki A, Nagatsuka K, Toyoda K, Minematsu K: 主動脈粥様硬化複雑斑塊致脳栓塞 1 例. Chin J Stroke, 6: 2011.
- 51) 内山真一郎, Diener Hans-Christoph, 豊田一則: 心房細動患者における抗血栓療法. International Review of Thrombosis, 6(3): 189-211, 2011.
- 52) 峰松一夫, 鈴木明文, 高木誠, 吉峰俊樹: 脳卒中ガイドラインの意義と問題点. 脳と循環, 16(1): 11-18, 2011.
- 53) 峰松一夫, 豊田一則, 木村和美, 猪原匡史: 脳梗塞治療における抗血小板療法と脳出血: CSPSII の結果を受けて(座談会). 日経メディカル, 2011.
- 54) 宮本恵宏, 中山博文, 岡村智教, 豊田一則: 脳卒中予防のイノベーション 早期発見・早期受診・早期介入. medicina, 48(7): 1254-1266, 2011.
- 55) 山本晴子, 峰松一夫: 神経疾患における公的研究費による大規模多施設共同試験実施システム構築の必要性 米国の cooperative group の仕組みより. 臨床神経学, 51(8): 612-616, 2011.
- 56) 山口武典, 高木誠, 内山真一郎, 岡田靖, 峰松一夫: 市民公開講座 軽視されがちな脳卒中の予兆 一過性脳虚血発作(TIA)とは. 日経ビジネス, 130-131, 2011.
- 57) 山口武典: 脳卒中对策基本法の日も早い法制化を!. Brain Nursing, 27(11): 1105-1106, 2011.
- 58) 山口武典: 今国会中に脳卒中对策基本法の成立を. 日経 Medical. 2011/3: 63, 2011.

【著書】

- 1) 古賀政利, 豊田一則: 頸動脈狭窄症 3. 症候. 頸動脈狭窄症の診療とステント留置術の実際. 坂井信幸 編著, 永井書店: 11-15, 2011.
- 2) 豊田一則: 頸動脈狭窄症 1. 疫学. 頸動脈狭窄症の診療とステント留置術の実際. 坂井信幸 編著, 永井書店: 1-5, 2011.
- 3) 豊田一則: rt-PA 静注療法の現状と今後. 脳血管内治療の進歩 2011 最新の機器

をどう活かすか？ 脳血管内治療ブラッシュアップセミナー．坂井信幸，瓢子敏夫，松丸祐司，宮地茂，吉村紳一 編著．診断と治療社：70-76，2011．

4) 豊田一則：内科的治療． JRC 蘇生ガイドライン 2010 ，JRC ガイドライン作成合同委員会編著，へるす出版：296-297，2011．

5) 峰松一夫：脳卒中治療ガイドライン 2009 ，山口徹，北原光夫，福井次矢 編著，今日の治療指針 2011，医学書院，東京：1858-1862，2011．

6) 宮下史生，豊田一則：頸動脈狭窄症 2 病因．頸動脈狭窄症の診療とステント留置術の実際．坂井信幸 編著，永井書店：6-10，2011．

脳血管部門

(脳神経内科)

(2011年の研究活動の概要)

脳神経内科の研究テーマとしては、①脳梗塞に対する細胞治療、②抗血栓療法における個別化医療、③脳神経超音波検査、④進行性脳梗塞の早期診断と治療法、⑤脳梗塞後のうつ、⑥脳卒中地域連携が主なものとして上げられる。

①脳梗塞に対する細胞治療は、研究所田口室長との共同研究で、2009年から臨床症例での応用が開始された。現在のプロトコールでは、まず6例の低容量投与群と6例の高容量投与群で安全性の評価を主要評価項目として開始している。2010年11月の時点で6例が登録、実施され安全性に関しての中間評価にも問題は生じていない。2011年より神戸中央市民病院も共同研究施設として加わり、2011年度末に10例まで登録されあと2例で第一段階が終了となる。

②抗血栓療法の個別化医療としては、研究所宮田部長、輸血部宮田室長との共同研究で、アスピリン抵抗性 (Progear study)、クロピドグレル抵抗性 (Cognac study) についての前向き観察研究を実施中である。Progear study は2005年より厚生省科学研究費で開始され、2006年より基盤研究推進事業からも補助を得、現在全例追跡調査が完了し、研究結果を解析し英文雑誌に投稿中である。Cognac study は2009年の循環器病研究委託費により研究組織を構築し、2009年11月より症例登録が開始され、2011年年度末までに512例が登録され、2年間の追跡中である。また2008年より厚生労働省科研費によりワーファリンの投与量に影響を与える因子についての前向き調査も進行中で、これまで報告されている遺伝子多型の他に、ビタミン K 摂取量の影響について食事調査票を用いた調査で研究を行っている。先行研究において、遺伝子多型以外に腎機能が軽度の障害の段階からワーファリン投与量に影響があることも判明した。

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

④進行性脳梗塞の早期診断と治療法に関しては、循環器病研究委託費で多施設前向き共同研究が終了し、進行型の経過を呈する穿通枝領域梗塞では、発症後数日間の体温が36.8℃を越す場合が多く、病巣が縦長

に拡大することを明らかにした。2011年度から新たに循環器病開発費により、穿通枝梗塞の後ろ向きおよび前向き調査を実施中である。

⑤脳梗塞後のうつ研究に関しては、精神科に赴任されてきた安野先生、研究所再生医療部の田口先生との共同研究として開始している。2011年度末までに、脳梗塞症例 29 症例が登録され、MRI とうつ検査を行いフォロー中である。

⑥脳卒中地域連携に関しては、2000年より豊能2次医療圏域の地域リハビリテーション事業に参加し、大阪府モデル事業による長期予後調査を行い、その結果を踏まえて豊能地区独自の脳卒中地域連携パスを作製し、2006年末より運用を開始している。当センターが中心になって作製した地域連携パスで、その特徴は急性期から回復期への一方向性連携のみならず、維持期においても急性期病院や回復期病院がかりつけ医や介護職とともに連携して支えてゆく、循環型連携を統合した点にある。維持期の循環型連携を支えるツールとして作製した脳卒中ノートは全国から注目され、他地域でも連携ツールが作製されつつある。豊能地区脳卒中地域連携パスは2006年の大阪府医療計画にも採用されている。2011年度は当センターが計画管理病院となり、診療報酬を算定することが可能となった。また豊能圏域の急性期病院6施設と回復期リハビリテーション病院17施設が合同で年3回のパス会議を開催することになり、当センターは中央事務局としてパス会議の運営に参加することになった。

(2010-2011年の主な研究業績)

○頸動脈エコーでの新たな不安テプラークの所見として、超音波造影剤でプラークの新生血管が評価できることを発見し、学会発表を行い論文作成中である。

○アスピリン抵抗性に関する Progea study の結果を解析し、多数の検査法を試したが、血小板機能検査でアスピリン抵抗性を評価することができないという結論となり、英文誌に投稿中である。

○細胞治療の低容量群が終了し、安全性の確認ができた。高容量群に関しても神戸中央市民病院が共同研究施設として参加し、4例登録が終了し、安全性に問題の無いことが確認できている。

○ワーファリン投与量と遺伝子多型およびビタミン K 摂取量との関連について、四季の変化を調査する前向き研究が終了し、データ解析中である。その前に終

了している単施設研究については、英文誌に投稿中である。

○地域連携パスに関連して、計画管理病院となり豊能地域での地域連携パス会議の中央事務局として地域全体の脳卒中発症から自宅退院までの状況が把握できるようになった。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Clausen, M; Nakagomi, T; Nakano-Doi, A; Saino, O; Takata, M; Taguchi, A; Luiten, P; Matsuyama, T: Ischemia-induced neural stem/progenitor cells express pyramidal cell markers. *Neuro Report*, 22: 789-794, 2011.
- 2) Funaki, T; Iihara, K; Miyamoto, S; Nagatsuka, K; Hishikawa, T; Ishibashi-Ueda, H: Histologic characterization of mobile and nonmobile carotid plaques detected with ultrasound imaging. *Journal of Vascular Surgery*, 53: 977-983, 2011.
- 3) Koga, M; Toyoda, K; Nakashima, T; Hyun, BH; Uehara, T; Yokota, C; Nagatsuka, K; Naritomi, H; Minematsu, K: Carotid Duplex Ultrasonography Can Predict Outcome of Intravenous Alteplase Therapy for Hyperacute Stroke. *Journal Of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, 20: 24-29, 2011.
- 4) Koga, M; Uehara, T; Yasui, N; Hasegawa, Y; Nagatsuka, K; Okada, Y; Minematsu, K: Factors Influencing Cooperation Among Healthcare Providers in a Community-Based Stroke Care System in Japan. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, 20: 413- 423, 2011.
- 5) Nakagomi, T; Molnar, Z; Nakano-Doi, A; Taguchi, A; Saino, O; Kubo, S; Clausen, M; Yoshikawa, H; Nakagomi, N; Matsuyama, T: Ischemia-Induced Neural Stem/Progenitor Cells in the Pia Mater Following Cortical Infarction. *Stem Cells and Development*, 20: 2037-2051, 2011.
- 6) Taguchi, A: Cell-based therapy for patients with vascular dementia. *Psycho Geriatrics*, 11: 113-115, 2011
- 7) Taguchi, A; Zhu, P; Cao, F; Kikuchi-Taura, A; Kasahara, Y; Stern, DM; Soma, T; Matsuyama, T; Hata, R: Reduced ischemic brain injury by partial rejuvenation of bone marrow cells in aged rats. *Journal Cereb Flow Metab*, 31: 855-867, 2011.
- 8) Takata, M; Nakagomi, T; Kashiwamura, S; Nakano-Doi, A; Saino, O; Nakagomi, N; Okamura, H; Mimura, O; Taguchi, A; Matsuyama, T: Glucocorticoid-induced TNF receptor-triggered T cells are key modulators for survival/death of neural stem/progenitor cells induced by ischemic stroke. *Cell Death Differ*, 1: 12, 2011.
- 9) Tomii, Y; Toyoda, K; Nakashima, T; Nezu, T; Koga, M; Yokota, C; Nagatsuka, K; Minematsu, K: Effects of hyperacute blood pressure and heart rate on stroke outcomes after intravenous tissue plasminogen activator, *Journal of Hypertension*, 29: 1980-1987, 2011.

- 10) Zeniya, T; Watabe, H; Hayashi, T; Ose, T; Myojin, K; Taguchi, A; Yamamoto, A; Teramoto, N; Kanagawa, M; Yamamichi, Y; Iida, H: Three-dimensional quantitation of regional cerebral blood flow in mice using a high-resolution pinhole SPECT system and (123)I-iodoamphetamine. *Nuclear Medicine and Biology*, 38: 1157-1164, 2011.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 長束一行, 天野達雄, 佐藤和明, 宮田茂樹, 土井洋平, 植田初江, 田中瑛次郎, 黒沼由香, 尾原知行, 橋村宏美: 原因不明の低ナトリウム血症に多発性脳梗塞を合併した一例. *循環器病研究の進歩*, 32(1): 81-95, 2011.
- 2) 原田浩二, 森山美知子, 百田武司, 長束一行, 大森豊緑: 心筋梗塞患者の再発予防に向けた地域連携と患者教育の実態. *日本医療マネジメント学会雑誌*, 12(3): 156-160, 2011.
- 3) 田所靖啓, 宇野久一, 中野美佐, 梶本勝文, 斎藤こずえ, 大江洋史, 宮下光太郎, 森脇博, 長束一行: 経験性及び感覚性幻聴を初発症状とした症候性てんかんの一例. *大阪てんかん研究会雑誌*, 22(1): 21-27, 2011.

【総説】

- 1) 宮下光太郎, 成富博章: 動脈解離・静脈閉塞症, その他のまれな脳血管障害への対応の進歩. *成人病と生活習慣病*, 41(2): 231-239, 2011.
- 2) 永野恵子, 長束一行: 末梢動脈へのアプローチ 頸動脈超音波法の活用. *The Lipid*, 22(2): 204-209, 2011.
- 3) 長束一行: 検査レポートとカルテ徹底比較 1) 頭部. *Vascular Lab*, 8 (増刊): 131-139, 2011.
- 4) 長束一行: 脳血管障害における抗凝固療法. *Vascular Lab*, 8(4): 417-419, 2011.
- 5) 松本昌泰, 岡田靖, 棚橋紀夫, 長束一行: 高血圧と脳血管障害. *Therapeutic Research*, 32(9): 1077-1084, 2011.
- 6) 土井尻遼介, 長束一行: 頸動脈超音波検査. *血圧*, 18(2): 1203-1208, 2011.
- 7) 宮田敏行, 宮田茂樹, 嘉田晃子, 長束一行: アスピリンレジスタンス. *循環器病研究の進歩*, 31(1): 43-53, 2011.
- 8) 田口明彦, 斎藤こずえ, 梶本勝文, 森脇博, 笠原由紀子, 成富博章, 宮下光太郎, 長束一行: 心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球をもちいた細胞治療の臨床試験. *臨床神経学*, 51(11): 1081-1082, 2011.

【著書】

- 1) 長束一行：脳卒中．経静脈治療オーダーマニュアル．小川龍，島崎修次，飯野靖彦，五十嵐隆，福島亮治，株式会社メディカルレビュー社： 164-177，2011.

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」、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」、消防防災科学技術研究推進制度「救急搬送の予後向上に向けた医療機関との情報の連結に関する研究」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についての脳卒中診療施設調査を行い、751施設から回答を得ました。その結果、専門的な人員、外科・介入治療、インフラストラクチャー、教育。研究プログラムの分野で合計スコアに有意差を認め、診断技術を除くと、脳卒中医療の地域差が厳然と存在することが明らかになりました。また、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、100例の予備的解析では46%が burn out syndrome に該当する可能性がわかることが分かりました。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相関するかを検討しています。さらに、本邦の脳卒中診療の現状を把握するために、「脳卒中診療施設調査」に協力していただいた施設に、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の提供を依頼し、322 病院に同意していただきました。脳卒中に関連する ICD10 コードを用いて、脳卒中症例を抽出し、そのデータを解析することにより、本邦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、昨年度より、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ております。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。

「救急搬送の予後向上に向けた医療機関との情報の連結に関する研究」では、スマートフォン端末に搭載可能な救急搬送情報入力アプリケーションを開発し、さらにスマートフォンに入力された救急搬送情報を救急医療連結サーバーに送信することにより、搬送先病院と消防本部の双方から確認できるようなシステムを開発

しました。本システムでは、上記の救急搬送情報に、医療機関から提供された確定診断名、予後や DPC データなどの医療情報を連結することができるようになっており、救急搬送情報と医療情報を統合できるようなシステムとなっています。開発した本システムを国立循環器病研究センターと吹田市消防本部との間に設置し、その実用性・有用性を検証する実証実験を本年3月5日より開始しています。本年度は、本システムの有用性を検証するための院内システムを開発する予定です。具体的には、本システムの導入により、搬送時間や検査診断に至るまでの時間、治療開始・終了までの時間が短縮されるか、そのことによって救急搬送患者の予後向上につながるかどうかを検証できるようにするため、院内無線LANネットワーク上で稼動するスマートフォンもしくはタブレットに救急搬送後の院内での治療履歴を入力するシステムを構築し、事後検証を簡便かつ確実にできるようにします。

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。Computational Flow Dynamics (CFD)の技術を応用して、術後の血流動態をシミュレーションすることにより、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研究も行っています。内頸動脈狭窄症例に対しても、国内有数の症例をもとに、新たな治療選択基準を確立すべく臨床研究を施行しています。具体的には、「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」「放射線治療後の頸動脈狭窄に対する外科治療の研究」などの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。

（2011年の主な研究成果）

- 本邦脳卒中救急に携わる医療機関の現状、脳卒中救急に携わる医師の疲弊度の現状についてへの施設調査により、包括的脳卒中センターに必要とされる要件が、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。
- 当センターで外科的血行再建術もしくは急性期脳梗塞で治療を受けた患者についての前向き研究を開始し、糖尿病の合併や全身血管の石灰化が手術成績や長期予後に及ぼす影響についての検討を行いました。
- スマートフォンを用いた救急搬送情報伝達システムを開発し、その実証実験を

吹田消防と国立循環器病研究センターの間で開始しました。

- 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。また頸動脈狭窄、もやもや病についても、国内有数の症例数をもとに、さらなる病態解明と新たな治療選択基準を目指した臨床研究を行っています。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Aoki, T; Nishimura, M; Matsuoka, T; Yamamoto, K; Furuyashiki, T; Kataoka, H; Kitaoka, S; Ishibashi, R; Ishibazawa, A; Miyamoto, S; Morishita, R; Ando, J; Hashimoto, N; Nozaki, K; Narumiya, S: PGE(2)-EP(2) signalling in endothelium is activated by haemodynamic stress and induces cerebral aneurysm through an amplifying loop via NF-kappa B. *British Journal of Pharmacology*, 163: 1237-1249, 2011.
- 2) Egashira, Y; Takahashi, JC; Ohnishi, H; Kawasaki, Y; Higashigawa, M; Iihara, K; Miyamoto, S: Surgical treatment and perioperative management of moyamoya disease associated with glycogen storage disease Type 1a Case report. *Journal of Neurosurgery-Pediatrics*, 7: 11-14, 2011.
- 3) Funaki, T; Iihara, K; Miyamoto, S; Nagatsuka, K; Hishikawa, T; Ishibashi-Ueda, H: Histologic characterization of mobile and nonmobile carotid plaques detected with ultrasound imaging. *Journal of Vascular Surgery*, 53: 977-983, 2011.
- 4) Hao, H; Iihara, K; Ishibashi-Ueda, H; Saito, F; Hirota, S: Correlation of thin fibrous cap possessing adipophilin-positive macrophages and intraplaque hemorrhage with high clinical risk for carotid endarterectomy. *Journal of Neurosurgery*, 114:1080-1087, 2011.
- 5) Miyamoto, S; Fenaki, T; Iihara, K; Takahashi, JC: Successful obliteration and shrinkage of giant partially thrombosed basilar artery aneurysms through a tailored flow reduction strategy with bypass surgery Clinical article. *Journal of Neurosurgery*, 114: 1028-1036, 2011.
- 6) Sakanaka, K; Mizowaki, T; Arakawa, Y; Araki, N; Oya, N; Takahashi, JA; Mikuni, N; Miyamoto, S; Hashimoto, N; Hiraoka, M: Hypofractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuromas: safety and effectiveness over 8 years of experience. *International Journal of Clinical Oncology*, 16: 27-32, 2011.

小児循環器部

(研究活動の概要)

国立循環器病研究センター小児循環器部は、先天性心疾患、特発性心筋症、川崎病、肺高血圧、小児期不整脈、遺伝性結合織疾患など、様々な若年発症の循環器疾患を、胎児から新生児、小児、若年成人まで縦断的に高度な診断と治療のできる世界でもユニークな診療部門である。開設以来30年にわたり日本のみならず世界の小児循環器疾患の診療と治療の向上に大きく寄与してきた。今後さらに1人でも多くの患者を救命し、患者の長期にわたる生活の質を向上させるために、胎児期より成人期に至るまでの一貫した患者診療体制を確立するとともに、病態解明および新しい治療法開発のための臨床的および基礎的研究体制を構築する必要がある。そこで我々は、以下の示すような小児循環器疾患のライフサイクルを詳細に観察するとともに、疾患特有の病因病態に関する臨床的および基礎的研究を行い、新しい診断治療法の開発を行っている。

(2011年の主な研究成果)

- 1) 小児循環器疾患の予防に向けた遺伝環境要因の解明研究
先天性心疾患患者の末梢血リンパ球を細胞株化し、心臓形態形成に重要な転写因子、形態形成因子の遺伝子解析を行った。これまでに心臓形態形成過程において代表的な4遺伝子の変異を検出した。
- 2) 新生児リアルタイム心エコー遠隔診断センターの設立を目指した研究
高速移動体通信を用いた動画転送の実用性を検証し、様々な環境からWiMAXによる無線通信を用いて心エコー動画転送システムの開発を行った。今後はNCVC Dr. Carに掲載し使用する予定である。
- 3) 先天性心疾患のMSCT 3次元画像処理とシミュレーター開発
患者MSCT 3次元画像データを用いて、光造形法と真空注型法を応用して精密心臓模型を(株)クロスメディカルと共同開発している。アメリカ心臓学会で展示し好評を得ることができ、心臓模型をオーダーメイド作成するとともに、教育用心臓模型やカテーテル治療トレーニングシステムを開発中である。
- 4) 重症成人先天性心疾患の病態解明と実態調査・治療方針の確立研究
成人先天性現在患者数が激増しつつある成人先天性心疾患患者の生活の質を向上させる事を目的として、成人先天性心疾患患者の糖代謝、脂質代謝を詳細に検討し、若年発症の糖代謝異常や資質代謝異常が見られ、患者の予後と関連することを見いだした。
- 5) 成人に達した川崎病患者の長期予後に関する研究
成人に達した川崎病患者の心筋虚血、不整脈、心不全の問題の全国調査を実施するとともに、女性患者では妊娠と出産の実態調査、リスク評価を行った。

研究業績 (欧文)

【Article】

- 1) Adachi, I; Ueno, T; Ichikawa, H; Kagisaki, K; Ide, H; Hoashi, T; Kogaki, S; Ohuchi, H; Yagihara, T; Sawa, Y: Effect of Ventricular Volume Before Unloading in a Systemic Ventricle Supporting the Fontan Circulation. *American Journal of Cardiology*, 107: 459-465, 2011.
- 2) Miyazaki, A; Sakaguchi, H; Ohuchi, H; Yamada, O; Kitano, M; Yazaki, S; Sugiyama, H; Kurosaki, K; Kagisaki, K; Yagihara, T; Tsuda, E: The Clinical Course and Incidence of Supraventricular Tachyarrhythmias After Extra-Cardiac Conduit Fontan Procedures in Relation to an Atrial Situs. *Circulation Journal*, 75: 413-420, 2011.
- 3) Ochiai, R; Yao, A; Kinugawa, K; Nagai, R; Shiraishi, I; Niwa, K: Status and Future Needs of Regional Adult Congenital Heart Disease Centers in Japan - A Nationwide Survey -. *Circulation Journal*, 75: 2220-2227, 2011.
- 4) Ohuchi, H; Kagisaki, K; Miyazaki, A; Kitano, M; Yazaki, S; Sakaguchi, H; Ichikawa, H; Yamada, O; Yagihara, T: Impact of the Evolution of the Fontan Operation on Early and Late Mortality: A Single-Center Experience of 405 Patients Over 3 Decades. *Annals of Thoracic Surgery*, 92: 1457-1466, 2011.
- 5) Ohuchi, H; Kagisaki, K; Miyazaki, A; Kitano, M; Yazaki, S; Sakaguchi, H; Ichikawa, H; Yamada, O; Yagihara, T: Impact of the Evolution of the Fontan Operation on Early and Late Mortality: A Single-Center Experience of 405 Patients Over 3 Decades. *Annals of Thoracic Surgery*, 92: 1457-1466, 2011.
- 6) Ohuchi, H; Negishi, J; Miyake, A; Sakaguchi, H; Miyazaki, A; Yamada, O: Long-term prognostic value of cardiac autonomic nervous activity in postoperative patients with congenital heart disease. *International Journal of Cardiology*, 151: 296-302, 2011.
- 7) Ohuchi, H; Negishi, J; Ono, S; Miyake, A; Toyota, N; Tamaki, W; Miyazaki, A; Yamada, O: Hyponatremia and Its Association with the Neurohormonal Activity and Adverse Clinical Events in Children and Young Adult Patients after the Fontan Operation. *Congenital Heart Disease*, 6: 304-312, 2011.
- 8) Sakaguchi, H; Miyazaki, A; Ohuchi, H; Kagisaki, K: Interventricular dyssynchrony due to unilateral atrioventricular conduction block in a patient with right atrial isomerism and twin atrioventricular nodes. *Heart Rhythm*, 8: 1072-1075, 2011.
- 9) Sakaguchi, H; Miyazaki, A; Yamamoto, M; Kurosaki, K; Ohuchi, H; Satomi, K; Suyama, K; Yamada, O: Clinical Characteristics of Focal Atrial Tachycardias Arising from the Atrial Appendages during Childhood. *Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology*, 34: 177-184, 2011.
- 10) Shimada M, Hoashi T, Kagisaki K, Shiraishi I, Yagihara T, Ichikawa H: Clinical outcomes of prophylactic Damus-Kaye-Stansel anastomosis concomitant with bidirectional Glenn procedure. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 143: 137-U209, 2011. ※In press

- 11) Takata, H; Higaki, T; Sugiyama, H; Kitano, M; Yamamoto, E; Nakano, T; Nagashima, M; Shikata, F; Tomita, H; Yazaki, S; Shiraishi, I; Ishii, E: Long-Term Outcome of Coil Occlusion in Patients With Patent Ductus Arteriosus. *Circulation Journal*, 75: 407-412, 2011.
- 12) Torigoe T, Sakaguchi H, Kitano M, Kurosaki K, Shiraishi I, Kagizaki K, Ichikawa H, Yagihara T: Clinical characteristics of acute mitral regurgitation due to ruptured chordae tendineae in infancy-experience at a single institution. *European Journal of Pediatrics*, "2011. Epub ahead of print"
- 13) Tsuda, E; Abe, T; Tamaki, W: Acute coronary syndrome in adult patients with coronary artery lesions caused by Kawasaki disease: review of case reports. *Cardiology in the Young* 21: 74-82, 2011.
- 14) Tsuda, E; Hirata, T; Matsuo, O; Abe, T; Sugiyama, H; Yamada, O: The 30-Year Outcome for Patients After Myocardial Infarction Due to Coronary Artery Lesions Caused By Kawasaki Disease. *Pediatric Cardiology*, 32: 176-182, 2011.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 藤本一途，津田悦子，黒寄健一，白石公，北村惣一郎，舛田一哲：川崎病冠動脈障害に対する3枝バイパス術後24年経過しSVG内血栓により後下壁梗塞を発症した1例. *Progress in Medicine*, 31(7):1708 - 1713, 2011.

【総論】

- 1) 矢崎 諭：純型肺動脈閉鎖の診断と内科的管理. *日本小児循環器学会雑誌*, 27(2) : 62 - 68, 2011
- 2) 前田一真，原口 亮，中尾 恵，黒寄健一，鍵崎康治，白石公，中沢一雄，湊小太郎：新生児心エコー画像に基づく先天性心疾患の心血管形状モデル構築支援システム. *日本バーチャルリアリティ学会*, 16(3):507 - 516, 2011
- 3) 白石 公：先天性心疾患に対する三次元画像診断. *小児科*, 52(12) : 1633, 2011
- 4) 白石 公：成人期を迎えた先天性心疾患患者の諸問題. *治療*, 93(10) : 2044 - 2050, 2011.
- 5) 白石 公，黒寄健一，山田 修，神崎 歩，鍵崎康治，市川 肇：MSCTを用いた複雑先天性心疾患3次元画像診断とその応用 画像計測から心臓レプリカ作成による手術シミュレーションまで. *Journal of Cardiology Japanese edition* : 6(3), 261-268, 2011.

- 6) 岩田倫明, 吉富紘平, 後藤陽一, 原口 亮, 黒寄健一, 鍵崎康治, 谷 昇子, 稲田慎, 中沢一雄: 先天性心疾患のためのベクトルシェーマシステムの開発 医療従事者間をつなぐコミュニケーションツールとしての考案. 電子情報通信学会技術研究報告 (MEとバイオサイバネティクス). 110 (460) :131-134, 2011.
- 7) 津田悦子: 川崎病既往患者における突然死. 小児科診療 , 74 (8) : 1234-1238 , 2011.
- 8) 前田 一真, 原口 亮, 中尾 恵, 黒寄健一, 鍵崎康治, 中沢 一雄, 湊 小太郎: 新生児心エコー画像に基づく先天性心疾患の心血管形状モデリングシステムの開発 . 電子情報通信学会技術報告書 , 110(364) : 17-22, 2011.
- 9) 前田 一真, 原口 亮, 中尾 恵, 黒寄健一, 鍵崎 康治, 白石 公, 中沢 一雄, 湊 小太郎: 新生児心エコー画像に基づく先天性心疾患の心血管形状モデル構築支援システム. 日本バーチャルリアリティ学会論文誌, 16 (3) : 507-516, 2011.
- 10) 福寫教偉, 小野安生, 石川司朗, 市川 肇, 上野高義, 岡田克典, 小垣滋豊, 小林俊樹, 清水美妃子, 高室基樹, 伊達洋至, 田村真通, 津田悦子, 富田 英, 西川俊郎, 村上 新, 森田茂樹, 安田東始哲, 脇 研自, 佐野俊二, 小川俊一, 佐治 勉, 中西敏雄, 臓器移植委員会: 小児の心臓移植・肺移植の実施に向けて. 日本小児循環器学会雑誌, 27(3) 150-159, 2011.
- 11) 津田悦子: 川崎病と妊娠. 循環器内科, 69 (4) : 341-345, 2011.

小児心臓外科部

（研究活動の概要）

小児心臓外科部では先天性心疾患全般にわたっての外科治療を行って。新生児および成人になった先天性心疾患の患者の手術方法の改善、生存及び長期遠隔期における生活の質の向上を目標としています。大きな研究テーマとしては

- 1) 単心室症の TCPC 手術への到達率の向上への治療戦略。
- 2) 左心低形成症候群の体系的治療。
- 3) 右心不全の定量化と手術介入の適応とタイミング
- 4) 術後肺高血圧症に対する薬物療法
- 5) 先天性心疾患手術教育のためのツール作り。

（2011 年の主な研究成果）

- 新生児総動脈幹症に対する両側肺動脈絞扼術による姑息手術と引き続いた根治術に対する成績を Interactive Cardiovascular Thoracic Surgery に論文発表
- 単心室症の段階的 Fontan 到達における Glenn 手術に際して左室流出路狭窄発生予防目的での Damus-Kay-Stansel 吻合の有用性についてアメリカ胸部外科学会雑誌（Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery）に発表した。
- ロス手術におけるホモグラフトに代わる新しい右室流出路再建術の方法をヨーロッパ胸部心臓外科学会雑誌に論文発表
- 総肺静脈還流異常症に対する吻合部狭窄をきたさない無吻合手術（Sutureless technique）の成績を Pediatric Cardiology に発表。
- 教育ツールの作成（動画作成）のための眼鏡装着型術野 Full High Vision カメラの開発および製品化。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Ohuchi, H; Kagisaki, K; Miyazaki, A; Kitano, M; Yazaki, S; Sakaguchi, H; Ichikawa, H; Yamada, O; Yagihara, T: Impact of the Evolution of the Fontan Operation on Early and Late Mortality: A Single-Center Experience of 405 Patients Over 3 Decades. Annals of Thoracic Surgery, 92: 1457-1466, 2011.
- 2) Adachi, I; Ueno, T; Ichikawa, H; Kagisaki, K; Ide, H; Hoashi, T; Kogaki, S; Ohuchi, H; Yagihara, T; Sawa, Y: Effect of Ventricular Volume Before Unloading in a Systemic Ventricle Supporting the Fontan Circulation. American Journal of Cardiology, 107: 459-465, 2011.

- 3) Hoashi T, Kagisaki K, Oda T, Ichikawa H: Staged biventricular repair for persistent truncus arteriosus with aortic arch obstruction following bilateral pulmonary artery banding. *Interactive CardioVasc Thoracic Surgery*, 12: 281-283, 2011.
- 4) Hoashi, T; Bove, EL; Devaney, EJ; Hirsch, JC; Ohye, RG: Intermediate-term clinical outcomes of primary biventricular repair for left ventricular outflow tract obstruction and ventricular septal defect. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 141: 200-206, 2011.
- 5) Hoashi, T; Bove, EL; Devaney, EJ; Hirsch, JC; Ohye, RG: Outcomes of 1 1/2-or 2-ventricle conversion for patients initially treated with single-ventricle palliation. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 141: 419-424, 2011.
- 6) Hoashi, T; Kagisaki, K; Sakaguchi, H; Ichikawa, H: Normalization of Pulmonary Vascular Resistance Long After Successful Primary Sutureless Repair for Congenital Pulmonary Vein Stenosis. *Pediatric Cardiology*, 32: 1209-1211. 2011.
- 7) Kitamura, S; Yagihara, T; Kobayashi, J; Nakajima, H; Toda, K; Fujita, T; Ichikawa, H; Ogino, H; Nakatani, T; Taniguchi, S: Mid- to long-term outcomes of cardiovascular tissue replacements utilizing homografts harvested and stored at Japanese institutional tissue banks. *Surgery Today*, 41: 500-509, 2011.
- 8) Nakamura, Y; Yagihara, T; Kagisaki, K; Hagino, I; Kobayashi, J: Ventricular Performance in Long-Term Survivors after Fontan Operation. *Annals of Thoracic Surgery*, 91: 172-180, 2011.
- 9) Sakaguchi, H; Miyazaki, A; Yamamoto, M; Kurosaki, K; Ohuchi, H; Satomi, K; Suyama, K; Yamada, O: Clinical Characteristics of Focal Atrial Tachycardias Arising from the Atrial Appendages during Childhood. *Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology*, 34: 177-184, 2011.
- 10) Shimada M, Hoashi T, Kagisaki K, Shiraishi I, Yagihara T, Ichikawa H: Clinical outcomes of prophylactic Damus-Kaye-Stansel anastomosis concomitant with bidirectional Glenn procedure. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 143: 137-U209, 2011 In press.
- 11) Torigoe T, Sakaguchi H, Kitano M, Kurosaki K, Shiraishi I, Kagizaki K, Ichikawa H, Yagihara T: Clinical characteristics of acute mitral regurgitation due to ruptured chordae tendineae in infancy-experience at a single institution. *European Journal of Pediatrics*, 2011Epub ahead of print"

研究業績集（和文）

【原著】

- 1) 吉田幸太郎, 林輝行, 四井田英樹, 松本泰史, 西垣孝行, 高橋裕三, 鍵崎康治, 市川肇, 片桐伸将, 巽英介: 小児用 ECMO システム「Endumo-2000」の臨床使用経験. 体外循環技術, 38(2): 160-167, 2011.
- 2) 西垣孝行, 林輝行, 吉田幸太郎, 四井田英樹, 高橋裕三, 鍵崎康治, 市川肇, 人見泰正, 水野由子[松本]: 臨床の補助循環管理における人工肺ガス相入口圧測定の有用性の検討. 体外循環技術, 38(1): 8-13, 2011.
- 3) 島田勝利, 田中裕史, 松田均, 佐々木啓明, 伊庭裕, 荻野均: 術後輸血関連急性肺障害を来した胸部大動脈瘤の1手術例. 日本心臓血管外科学会雑誌, 40(4): 164-167, 2011.

【総説】

- 1) 福嶋教偉, 小野安生, 石川司朗, 市川肇, 上野高義, 岡田克典, 小垣滋豊, 小林俊樹, 清水美妃子, 高室基樹, 伊達洋至, 田村真通, 津田悦子, 富田英, 西川俊郎, 村上新, 森田茂樹, 安田東始哲, 脇研自, 佐野俊二, 小川俊一, 佐治勉, 中西敏雄, 臓器移植委員会: 臓器移植委員会報告 小児の心臓移植・肺移植の実施に向けて. 委員会報告, 日本小児循環器学会雑誌, 27(3): 150-159, 2011.

【著書】

- 1) 市川肇: 心筋保護法(基礎と最新知識). 日本人工臓器学会教育セミナー27回体外循環と補助循環, 49-60, 2011.
- 2) 市川肇:【要点でつかむ!心臓血管外科手術と看護ケア[術式と術後合併症編]】 成人先天性心疾患患者さんの再手術の術式と術後合併症. ハートナーシング, 24(7): 717-728, 2011.
- 3) 市川肇, 栗原理恵子, 大西佳彦, 林輝行: 心臓手術の実際 外科医が語る術式、麻酔科医が語る心臓麻酔、臨床工学技士が語る体外循環法(第14回) ファロー四徴症に対する手術と体外循環法. *Clinical Engineering*, 22(6): 575-587, 2011.
- 4) 市川肇: 心術後症候群. *Syndrome Handbook 症候群ハンドブック*, 井村裕夫, 福井次矢, 辻省次, 中山書店: 155, 2011.
- 5) 市川肇: 小児における補助循環. 心臓移植, 布田伸一, 福嶋教偉, 松田暉, Springer: 402-404, 2011.
- 6) 市川肇: 成人先天性心疾患外科治療の特殊性と注意点, 第5回成人先天性心疾患セミナー: 5-7, 2011.

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。また婦人科開腹手術、腹腔鏡手術を年間約 5 例行っています。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。

（2011 年の主な研究成果）

- 1 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。
- 2 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い *Circulation Journal* に掲載された。
- 3 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）

【Article】

- 1) Kamiya, CA; Kitakaze, M; Ishibashi-Ueda, H; Nakatani, S; Murohara, T; Tomoike, H; Ikeda, T: Different Characteristics of Peripartum Cardiomyopathy Between Patients Complicated With and Without Hypertensive Disorders - Results From the Japanese Nationwide Survey of Peripartum Cardiomyopathy. *Circulation Journal*, 75: 1975-1981, 2011.
- 2) Katsuragi S, Omoto A, Kamiya C, Ueda K, Sasaki Y, Yamanaka K, Neki R, Yoshimatsu J, Niwa K, Ikeda T: Risk factors for maternal outcome in pregnancy complicated with dilated cardiomyopathy. *Journal of Perinatology*, 32: 170-175, 2011.
- 3) Katsuragi, S; Ueda, K; Yamanaka, K; Neki, R; Kamiya, C; Sasaki, Y; Osato, K; Niwa, K; Ikeda, T: Pregnancy-Associated Aortic Dilatation or Dissection in Japanese Women With Marfan Syndrome. *Circulation Journal*, 75: 2545-2551, 2011.
- 4) Neki R, Fujita T, Kokame K, Nakanishi I, Waguri M, Imayoshi Y, Suehara N, Ikeda T, Miyata T: Genetic analysis of patients with deep vein thrombosis during pregnancy and postpartum. *International Journal of Hematology*, 94: 150-155, 2011.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 辻俊一郎, 桂木真司, 佐々木禎仁, 山中薫, 上田恵子, 根木玲子, 喜多伸幸, 高橋健太郎, 村上節, 池田智明: 長期に非ステロイド性抗炎症薬を投与した筋緊張性ジストロフィー合併妊娠の一例. *日本周産期・新生児医学会雑誌*, 47(1): 149-154, 2011.

【総説】

- 1) 神谷千津子, 池田智明: 心臓病患者の妊娠・分娩の際のリスク評価をどう行い管理するか. *Heart View*, 15(11): 1128-1134, 2011.
- 2) 神谷千津子: 吉田論文に対する Editorial Comment. *心臓*, 43(8): 1095, 2011.
- 3) 桂木真司, 池田智明, 池ノ上 克: 新生児低酸素性虚血性脳症に対するグリア細胞由来神経栄養因子による治療戦略. *脳と発達*, 43(4): 265-272, 2011.
- 4) 桂木真司, 池田智明: 診断におけるポイントと課題 早剥のCTG所見. *臨床婦人科産科*, 65(11): 1326-1333, 2011.
- 5) 桂木真司, 三好剛一, 池田智明: 異常妊娠 胎児不整脈. *産婦人科の実践*, 60(11): 1702-1713, 2011.
- 6) 大里和広: 症状別・周産期の救命処置 下腹部痛・出血のある妊婦への対応. *EMERGENCY CARE*, 24(1): 35-43, 2011.

- 7) 根木玲子, 宮田敏行: 遺伝性の凝固異常と静脈血栓塞栓症. 臨床婦人科産科, 65(2): 166-169, 2011.
- 8) 根木玲子: 心疾患合併妊娠の母体管理. 周産期医学, 41(1): 15-18, 2011.
- 9) 根木玲子, 池田智明: 先天性アンチトロンビン欠乏症患者の妊娠分娩管理. Coagulation&Inflammation, 5(2): 31-36, 2011.
- 10) 神谷千津子: 疾患別の診療 循環器疾患 妊娠がハイリスクとなる先天性心疾患を教えてください. 小児内科, 43(増刊): 648-651, 2011.
- 11) 吉松淳, 池田智明: 偶発合併症 母体心疾患. 周産期医学, 41(7): 957-961, 2011.
- 12) 竹内真, 金山尚裕, 吉松淳, 植田初江, 中山雅弘, 若狭朋子, 木村聡, 松田義雄, 池田智明: 妊産婦死亡の剖検方法とその注意点 厚生労働省研究班で作成した妊産婦死亡剖検マニュアルについて. 診断病理, 28(1): 8-17, 2011.
- 13) 岩永直子, 吉松淳, 張良実, 中井祐一郎, 下屋浩一郎: 産科編 (Part II) 妊娠中 感染 単純ヘルペスウイルスと水痘・帯状疱疹ウイルス. 周産期医学, 41(増刊): 136-137, 2011.
- 14) 吉松淳: 産科領域 多量出血 妊娠後期. 産科と婦人科, 78(Suppl): 18-22, 2011.
- 15) 吉松淳: 妊産婦死亡剖検時の留意点. 産科と婦人科, 78(2): 233-238, 2011.

【著書】

- 1) 根木玲子, 池田智明: 産科医療の統計. 合併症妊娠 改訂 3 版, 村田雄二 編著, メディカ出版: 3-8, 2011.
- 2) 神谷千津子: 第 7 章 心血管疾患. 合併症妊娠 改訂 3 版, 村田雄二 編著, メディカ出版: 94-133, 2011.

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。2011年には約50編の論文（うち英語論文10編）を発表し、約30題の学会発表を行った。研究課題は前年より継続しているものが多いが、新たに開始したものや終了した研究もある。以下に主な研究活動を示す。

1) 高血圧と遺伝子に関する研究

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」を分担し、原発性アルドステロン症患者の血圧日内変動を解析した。また、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、以前に遺伝子検査を行った症例の追跡調査を開始した。

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)」を継続した。また、高齢高血圧患者を対象とした大規模臨床試験 JATOS のサブ解析を担当した。さらに、2種類のアンジオテンシン受容体拮抗薬とカルシウム拮抗薬の合剤の、外来、家庭血圧や心、腎のバイオマーカーへの効果を比較検討した。

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、高血圧外来患者を対象として、夜間尿を用いた自己測定による食塩摂取量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により、高血圧患者における心血管系の病態や臓器障害、家庭血圧や中心血圧、脈波速度などについて検討した。

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、動脈硬化性腎動脈狭窄の診断、治療、予後予測における新規尿中バイオマーカーの探索に関する研究を行った。

6) 腎と高血圧に関する研究

慢性腎臓病や糖尿病および両者の合併が、高血圧患者における心肥大や左室機能に及ぼす影響を検討した。

7) 腎と循環器疾患に関する研究

循環器病研究開発費による「循環器疾患患者における慢性腎臓病の実態と腎機能悪化予防方法の確立に関する研究」を総括し、症例登録を開始した。また、透析患者の心血管病変について、病理所見を含めた検討を行った。

(2011年の主な研究成果)

- 高血圧と遺伝子に関する研究では、高血圧患者および一般住民において、RGS2の遺伝子多型が頸動脈の内中膜厚に関連することを明らかにした。また、血管平滑筋のTric-Aチャンネルとその遺伝子が、血圧調節に重要な役割を持つことを発表した。
- 高血圧の薬物治療に関する研究では、高齢高血圧患者を対象とした大規模臨床試験JATOSのサブ解析を担当し、高齢者においてもメタボリックシンドロームは心血管リスクとなること、その関与は後期高齢者では減弱すること、前期高齢者では厳格な降圧がメタボリックシンドロームに伴うリスクを抑制することを発表した。
- 高血圧と生活習慣に関する研究では、血圧日内変動と生活習慣や行動要因について、および仮面高血圧に対する生活習慣修正について、英文総説を発表した。また、小児の食塩摂取量について、および尿酸と血圧について、commentaryを英文誌に発表した。
- 高血圧患者の臓器障害に関する研究では、縦断的検討により、高血圧患者における慢性腎臓病と糖尿病の併存が、受動的下肢挙上による前負荷に伴う左室拡張期充満の変化に悪影響を及ぼすことを明らかにし、本法の有用性を示した。
- 血管作動物質やバイオマーカーに関する研究では、心血管疾患の高リスク患者において、血清interleukin-6が将来の心血管イベントの独立した予測因子となることを示した。
- 腎と高血圧に関する研究では、腎血管性高血圧の診断や治療について、総説や著書を執筆、発表した。また、上記のように腎機能低下が高血圧患者の左室機能障害に関与することを発表した。
- 循環器疾患と腎に関する研究では、剖検症例における病理学的検討で、透析患者は腎障害のない心血管疾患患者に比べて動脈硬化が著明であることを発表した。また、心筋梗塞の剖検症例について、腎組織障害は腎機能低下に伴い高度となり、年齢や高血圧、糖尿病、蛋白尿、他の心血管疾患に関連することを示した。

研究業績 (欧文)

【Article】

- 1) Kawano, Y; Ogihara, T; Saruta, T; Goto, Y; Ishii, M: Association of Blood Pressure Control and Metabolic Syndrome with Cardiovascular Risk in Elderly Japanese: JATOS Study. *American Journal of Hypertension*, 24: 1250-1256, 2011.
- 2) Iwashima, Y; Horio, T; Suzuki, Y; Takagi, T; Kamide, K; Ohishi, M; Ogihara, T; Yoshikawa, J; Kawano, Y; Rakugi, H: Impact of concomitant diabetes and chronic kidney disease on preload-induced changes in left ventricular diastolic filling in hypertensive patients. *Journal of Hypertension*, 29: 144-153, 2011.
- 3) Niizuma, S; Nakamura, S; Ishibashi-Ueda, H; Yoshihara, F; Kawano, Y: Kidney Function and Histological Damage in Autopsy Subjects with Myocardial Infarction. *Renal Failure*, 33: 847-852, 2011.

- 4) Nishida, H; Horio, T; Suzuki, Y; Iwashima, Y; Tokudome, T; Yoshihara, F; Nakamura, S; Kawano, Y: Interleukin-6 as an independent predictor of future cardiovascular events in high-risk Japanese patients: Comparison with C-reactive protein. *Cytokine*, 53: 342-346, 2011.
- 5) Yamazaki, D; Tabara, Y; Kita, S; Hanada, H; Komazaki, S; Naitou, D; Mishima, A; Nishi, M; Yamamura, H; Yamamoto, S; Kakizawa, S; Miyachi, H; Yamamoto, S; Miyata, T; Kawano, Y; Kamide, K; Ogihara, T; Hata, A; Umemura, S; Soma, M; Takahashi, N; Imaizumi, Y: TRIC-A Channels in Vascular Smooth Muscle Contribute to Blood Pressure Maintenance. *Cell Metabolism*, 14: 231-241, 2011.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 岩嶋義雄, 堀尾武史, 河野雄平: Ca拮抗薬最大投与量での降圧不十分症例を対象としたCa拮抗薬+ARB併用療法の降圧効果についての検討 Trial of combination therapy of olmesartan and amlodipine COOLA trial. *血圧*, 18(2): 164-168, 2011.

【総説】

- 1) 高田英明, 河野雄平: 私の考える中心血圧: 腎臓からみた中心血圧. *日本心臓病学会誌*, 6(1): 55-59, 2011.
- 2) 河野雄平: 家庭血圧をどう扱うか. *日本内科学会雑誌*, 100(2): 351-356, 2011.
- 3) 土井洋平, 河野雄平: 正しい血圧測定と臨床評価. *臨床と研究*, 88(2): 144-149, 2011.
- 4) 岩嶋義雄, 河野雄平: 誌上パネルディスカッション1: 禁煙をはじめとする動脈硬化性因子の管理 ASOの診療は, 血流障害だけではない! 高血圧専門医の立場から. *治療*, 93(4): 612-615, 2011.
- 5) 堀尾武史, 河野雄平: ABPMでわかる血圧変動 評価指標とエビデンス. *血圧*, 18(4): 361-366, 2011.
- 6) 河野雄平: 降圧薬ポリピル時代は来るか?. *Mebio*, 28(6): 82-90, 2011.
- 7) 河野雄平: 高血圧管理と循環器病の予防. *日本未病システム学会雑誌*, 17(1): 24-30, 2011.
- 8) 河野雄平: 家庭血圧の臨床評価. *血圧*, 18(9): 875-878, 2011.
- 9) 河野雄平: 熱中症予防における水分・塩分摂取量. *日本医事新報*, No. 4559: 59-60, 2011.
- 10) 河野雄平: 生活習慣・代謝性因子と早朝・夜間高血圧. *血圧*, 18(10): 991-995, 2011.
- 11) 岩嶋義雄, 河野雄平: 高血圧治療の指標とすべき血圧とその臨床評価. *日本臨床*, 69(11): 1943-1949, 2011.

- 12) 土井洋平, 河野雄平: β 遮断薬の心拍数低下作用は是か非か. *Circulation*, 1(4): 90-99, 2011.
- 13) 岩嶋義雄, 河野雄平: 原発性アルドステロン症の診断と治療はJSH2009で良いか?. *循環器科*, 7(4): 389-394, 2011.
- 14) 河野雄平: 高血圧の病態生理と薬物療法. *ハートナーシング*, 24(12): 276-1283, 2011.
- 15) 河野雄平: 心血管危険因子 飲酒・アルコール. *MEDICINAL*, 1(3): 103-111, 2011.
- 16) 中村敏子: 閉塞性動脈硬化症 (ASO) 腎臓内科専門医の立場から. *治療*, 93(4): 623-626, 2011.
- 17) 中村敏子: 慢性腎臓病と心不全. *Medical Practice*, 29(2): 274-278, 2011.

【著書】

- 1) 河野雄平: 高血圧の新しい治療指針. 知っておきたい循環器病あれこれ 84, 循環器病研究振興財団, 2011.
- 2) 河野雄平: 高血圧専門医ガイドブック改訂第2版. 日本高血圧学会編 (河野雄平 作成委員), 診断と治療社, 2011.
- 3) 藤井健, 河野雄平: 夜間高血圧と利尿薬の使い分け. 成功に導くPCI治療戦略: optimal medical treatmentの実践, 中村正人編集著, 南江堂, 210-211, 2011.
- 4) 河野雄平: 腎血管性高血圧. イヤーノート TOPICS 2012, 岡庭豊, 荒瀬康司編著, メディックメディア, 169-171, 2011.
- 5) 岩嶋義雄, 山田直明, 河野雄平: 第5章 L 腎血管性高血圧 1MR アンギオグラフィ. 内分泌画像検査・診断マニュアル, 成瀬光栄, 織内昇, 平田結喜緒編著, 診断と治療社, 184-185, 2011.
- 6) 岩嶋義雄, 東将浩, 河野雄平: 第5章 L 腎血管性高血圧 2CT アンギオグラフィ 内分泌画像検査・診断マニュアル, 成瀬光栄, 織内昇, 平田結喜緒編著, 診断と治療社, 186-188, 2011.
- 7) 岩嶋義雄, 木曾啓祐, 河野雄平: 腎血管性高血圧 3 レノグラム・レノシンチグラフィ. 内分泌画像検査・診断マニュアル, 成瀬光栄, 織内昇, 平田結喜緒編著, 診断と治療社, 189-192, 2011.
- 8) 岩嶋義雄, 久保田義則, 河野雄平: 第5章 L 腎血管性高血圧 4 腎動脈ドプラ超音波調査. 内分泌画像検査・診断マニュアル, 成瀬光栄, 織内昇, 平田結喜緒編著, 診断と治療社, 193-196, 2011.
- 9) 岩嶋義雄, 福田哲也, 河野雄平: 第5章 L 腎血管性高血圧 5 腎動脈造影. 内分泌画像検査・診断マニュアル, 成瀬光栄, 織内昇, 平田結喜緒編著, 診断と治療社, 197-199, 2011.
- 10) 河野雄平: 第6章 EBM Val-Heft. Hypertension ナビゲーター第3版, 熊谷裕生, 小室一成, 堀内正嗣, 森下竜一編著, メディカル レビュー社, 192-193, 2011.
- 11) 河野雄平: 家庭血圧測定の指針第2版, 日本高血圧学会学術委員会家庭血圧部会編集 (河野雄平作成委員), 日本高血圧学会, 2011.

- 12) 中村敏子：循環器疾患における末期医療に関する提言，循環器病の診断と治療に関するガイドライン2011, 2008-2009年度合同研究班報告(中村敏子班員)，日本循環器学会，81-153，2011.
- 13) 中村敏子：腎臓病と循環器病－意外なかかわり－．知っておきたい循環器病あれこれ 87，循環器病研究振興財団，2011.

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。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。

これらの背景をふまえ今後、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なかで診療所との連携医療の糖尿病患者の心血管病発症予防への有用性を検討していく。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、具体的には近年糖尿病治療に用いられるようになったインクレチン関連薬の糖尿病性大血管障害予防における意義を明らかにしていく。4) 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。

2011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。
- 顕性蛋白尿を伴わない腎障害合併糖尿病は API 低下及び脂質代謝異常と関連することを明らかにした。
- 代謝内科データベースを用いた解析で、糖尿病患者の冠動脈疾患発症に高中性脂肪血症や炎症が関与する一方、アディポカインなどは関連が認められないことを明らかにした。
- インピーダンス法による簡便な内臓脂肪測定の有用性を検討し、この方法が標準的な CT による内臓脂肪測定と良好な相関を示すが、体液貯留などの被験者背景に留意して評価する必要があることを明らかにした。

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。
- 糖尿病患者におけるインクレチンの分泌動態に関する研究を開始しこれをすすめた
- 心臓血管外科との共同研究でインクレチン関連薬の周術期血糖コントロールにおける有用性の検討に関する臨床研究を開始した。
- インクレチン関連薬である DPP-4 阻害剤の糖尿病血管合併症進展に与える影響の臨床研究を開始し、これを進めた。
- 糖尿病性自律神経障害と心血管病発症との関連を明らかにする臨床研究を開始した。

研究業績 (欧文)

【Article】

- 1) Iwamoto N, Yokoyama S: Protein kinase D regulates the adiponectin gene expression through phosphorylation of AP-2: a common pathway to the ABCA1 gene regulation. *Atherosclerosis*, 216: 187-191, 2011.
- 2) Tanaka N, Abe-Dohmae S, Iwamoto N, Fitzgerald ML, Yokoyama S."HMG-CoA reductase inhibitors enhance phagocytosis by upregulating ATP-binding cassette transporter A7. *Atherosclerosis*, 216: 187-191, 2011.

【Review】

- 1) Kishimoto, I; Tokudome, T; Nakao, K; Kangawa, K: Natriuretic peptide system: an overview of studies using genetically engineered animal models. *Febs Journal*, 278: 1830-1841, 2011.
- 2) Saito Y, Kishimoto I, Nakao K: Roles of guanylyl cyclase-A signaling in the cardiovascular system. *Can J Physiol Pharmacol.*, 89: 551 -556, 2011.
- 3) Tanaka N, Abe-Dohmae S, Iwamoto N, Yokoyama S: Roles of ATP-binding cassette transporter A7 in cholesterol homeostasis and host defense system. *Journal of Atherosclerosis and thrombosis*, 18: 818-828, 2011.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 岸本一郎, 徳留健, 榎野久士, 寒川賢治: ナトリウム利尿ペプチドと肥満・インスリン抵抗性. *実験医学増刊*, 29(5):194-201, 2011.
- 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促進作用. *治療*, 93(4):686-688, 2011.
- 3) 岩本紀之, 岸本一郎: 誌上パネルディスカッション 1 禁煙をはじめとする動脈硬化性因子の管理-ASO の診療は, 血流障害だけではない! 脂質異常症専門医の立場から. *治療*, 93(4):619-622, 2011.
- 4) 泰江慎太郎, 岸本一郎: 誌上パネルディスカッション 1 禁煙をはじめとする動脈硬化性因子の管理-ASO の診療は, 血流障害だけではない! 糖尿病専門医の立場から-動脈硬化性因子の管理-. *治療*, 93(4):616-618, 2011.
- 5) 岩本紀之, 斯波真理子: LDL アフェレシス. *治療*, 93(4):655-660, 2011.
- 6) 榎野久士, 宮本恵宏, 岸本一郎: メタボリックシンドロームの病態診断 インスリン抵抗性の評価法 高インスリン正常血糖クランプ法, SSPG 法, ミニマルモデル法, *日本臨床*, 69(増1):473-477, 2011.

予防健診部

（研究活動の概要）

予防健診部では、一般住民を対象とした吹田コホート研究として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。さらに、国内では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循環器病の違いについてピッツバーグ大学と共同研究を進めている。

また、循環器病の予防と克服のために、市民に正しい知識を与え、生活習慣の改善や早期受診を促す為の啓発について厚生労働科学研究費事業「慢性期ハイリスク者、脳卒中および心疾患患者に適切な早期受診を促すための地域啓発研究班」（研究代表者 予防健診部部長 宮本恵宏）を立ち上げ取り組んでいる。

（2011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）

吹田研究による発表論文は8編である。主な内容としては、日本人における飲酒および肝機能異常と心筋梗塞および脳卒中の関連を明らかにしたこと（Stroke 2011; 42:1764-1767）、メタボリックシンドロームとLDLコレステロールの循環器病との関連を明らかにしたこと（Atherosclerosis 2011; 217:201-206）、食後血糖のマーカーである1,5-anhydro-D-glucitol 低値が循環器病発症のリスクであることを明らかにしたこと（Atherosclerosis 2011; 216: 477-483）である。さらに、血小板凝固能と脂質レベル（J Atherosclerosis and Thrombosis 2011; 18: 560-567）、von Willebrand 因子とADAMTS13の関係（J Atherosclerosis and Thrombosis 2011; 9: 1426-1428）などの血栓凝固に関するバイオマーカーの研究、血圧の原因遺伝子に関するメタ研究（Nat Genet. 2011;43:531-538）などの遺伝研究を報告した。

（2）国内共同研究

国内の共同研究としては NIPPON DATA 2010（循環器疾患基礎調査受検者の追跡調査）（研究代表者 滋賀医科大学 三浦克之）、大規模コホート共同研究（エビデンス班）（研究代表者 慶應大学 岡村智教）に参加している。さらに、多目的コホート研究として食物繊維と循環器病との関連など3つの研究を報告した。（Eur J Clin Nutr. 2011; 65: 1233-1241. Int J Obes 2011; 35:283-291. Atherosclerosis. 2011; 216: 187-191.）

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Cui, RZ; Iso, H; Yamagishi, K; Saito, I; Kokubo, Y; Inoue, M; Tsugane, S: Diabetes Mellitus and Risk of Stroke and Its Subtypes Among Japanese The Japan Public Health Center Study. *Stroke*, 42: 2611-2614, 2011.
- 2) Higashiyama, A; Wakabayashi, I; Ono, Y; Watanabe, M; Kokubo, Y; Okayama, A; Miyamoto, Y; Okamura, T: Association With Serum Gamma-Glutamyltransferase Levels and Alcohol Consumption on Stroke and Coronary Artery Disease The Suita Study. *Stroke*, 42: 1764-1767, 2011.
- 3) Kameda, S; Sakata, T; Kokubo, Y; Mitsuguro, M; Okamoto, A; Sano, M; Miyata, T: Association of Platelet Aggregation with Lipid Levels in the Japanese Population: the Suita Study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 18: 560-567, 2011.
- 4) Kokubo Y: Associations of impaired glucose metabolism and dyslipidemia with cardiovascular disease: What have we learned from Japanese cohort studies for individualized prevention and treatment?. *EPMA Journal*, 2: 75-81, 2011.
- 5) Kokubo, Y; Iso, H; Saito, I; Yamagishi, K; Ishihara, J; Inoue, M; Tsugane, S: Dietary fiber intake and risk of cardiovascular disease in the Japanese population: the Japan Public Health Center-based study cohort. *European Journal of Clinical Nutrition*, 65: 1233-1241, 2011.
- 6) Murai, H; Yamashita, N; Watanabe, M; Nomura, Y; Motomura, M; Yoshikawa, H; Nakamura, Y; Kawaguchi, N; Onodera, H; Araga, S; Isobe, N; Nagai, M; Kira, J: Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *Journal Of The Neurological Sciences*, 305: 97-102, 2011.
- 7) Okamura, T; Kokubo, Y; Watanabe, M; Higashiyama, A; Ono, Y; Nishimura, K; Okayama, A; Miyamoto, Y: A revised definition of the metabolic syndrome predicts coronary artery disease and ischemic stroke after adjusting for low density lipoprotein cholesterol in a 13-year cohort study of Japanese: The Suita Study. *Atherosclerosis*, 217: 201-206, 2011.
- 8) Saito, I; Iso, H; Kokubo, Y; Inoue, M; Tsugane, S: Body mass index, weight change and risk of stroke and stroke subtypes: the Japan Public Health Center-based prospective (JPHC) study. *International Journal of Obesity*, 35: 283-291, 2011.
- 9) Saito, I; Kokubo, Y; Yamagishi, K; Iso, H; Inoue, M; Tsugane, S: Diabetes and the risk of coronary heart disease in the general Japanese population: The Japan Public Health Center-based prospective (JPHC) study. *Atherosclerosis*, 216: 187-191, 2011.
- 10) Saito, T; Watanabe, M; Nishida, J; Izumi, T; Omura, M; Takagi, T; Fukunaga, R; Bandai, Y; Tajima, N; Nakamura, Y; Ito, M: Lifestyle

Modification and Prevention of Type 2 Diabetes in Overweight Japanese With Impaired Fasting Glucose Levels A Randomized Controlled Trial. Archives of Internal Medicine, 171: 1352-1360, 2011.

- 11) Watanabe, M; Kokubo, Y; Higashiyama, A; Ono, Y; Miyamoto, Y; Okamura, T: Serum 1, 5-anhydro-D-glucitol levels predict first-ever cardiovascular disease: An 11-year population-based Cohort study in Japan, the Suita study. Atherosclerosis, 216: 477:483, 2011.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 関本裕美, 小森勝也, 嘉田晃子, 宮本恵宏, 鎌倉史郎: アミオダロン誘発性甲状腺機能低下症の発症頻度とその治療. Progress in Medicine, 31(Suppl.1): 689-694, 2011.
- 2) 関本裕美, 小森勝也, 嘉田晃子, 宮本恵宏, 鎌倉史郎: アミオダロン誘発性甲状腺機能低下症のリスクファクターについて. 医療, 65(5): 258-264, 2011.

【総説】

- 1) 宮本恵宏: 【わが国の心筋梗塞死亡率の低下要因】 わが国の心筋梗塞致命率の改善は心筋梗塞死亡率の低下に影響したか. 動脈硬化予防, 10(2): 44-50, 2011.
- 2) 宮本恵宏: 【内科疾患の予防戦略】 その他の疾患の予防戦略 糖尿病の進展予防の戦略. Medicina, 48(7): 1242-1245, 2011.
- 3) 宮本恵宏, 中山博文, 岡村智教, 豊田一則: 【内科疾患の予防戦略】 脳卒中予防のイノベーション 早期発見・早期受診・早期介入. Medicina, 48(7): 1254-1266, 2011.
- 4) 飯田秀博, 河嶋秀和, 寺本昇, 越野一博, 平野祥之, 野口輝夫, 内藤博昭, 峰松一夫, 山田直明, 福島和人, 植田初江, 飯原弘二, 宮本恵宏, 古本祥三, 田村元, 久富信之, 大田英揮: 高磁場MRIと核医学・分子イメージングに基づく動脈硬化の高感度かつ定量的な診断と新しい予防戦略の構築. 新しい医療機器研究, 16: 23-24, 2011.
- 5) 槇野久士, 宮本恵宏, 岸本一郎: 【メタボリックシンドローム(第2版) 基礎・臨床の最新知見】 検査・診断 メタボリックシンドロームの病態診断 インスリン抵抗性の評価法 高インスリン正常血糖クランプ法、SSPG法、ミニマルモデル法. 日本臨床, 69(増刊1 メタボリックシンドローム): 473-47, 2011.
- 6) 小久保喜弘: 【疫学研究の結果と臨床の成果(Part V)] 日本の疫学研究の最近の話題 JPHC:動脈硬化と生活習慣. The Lipid, 22(1): 26-37, 2011.
- 7) 小久保喜弘:【メタボリックシンドローム(第2版)基礎・臨床の最新知

- 見】疫学：コホート研究から得られたメタボリックシンドロームに関する知見 都市部一般住民を対象としたメタボリックシンドロームの実態-吹田研究. 日本臨床, 69(増刊1 メタボリックシンドローム):68-76, 2011.
- 8) 宮田敏行, 岡本章, 小久保喜弘: 【静脈血栓塞栓症と凝固制御因子プロテインS】加齢とプロテインS. 臨床検査, 55(4): 407-409, 2011.

放射線部

(研究活動の概要)

放射線部には、○CT、MR 部門 ○カテーテル部門 ○核医学部門の3つの部門があります。CT, MR 部門と核医学部門は主として脳、心臓および血管の形態と機能に関わる診断法の研究を行っています。カテーテル部門では大動脈瘤や肺血栓塞栓症のカテーテル治療法を中心とした研究を行っています。

具体的には以下のテーマの研究を行っています。

- 1) CT による冠動脈撮影法の最適化および冠動脈プラークの自動抽出法に関する研究
- 2) MR による心筋性状診断に関する研究、及びプラークの性状診断に関する研究
- 3) カテーテルによる末梢型肺動脈血栓症の治療法に関する研究、および腎障害患者における造影剤使用を抑制したカテーテル治療法に関する研究
- 4) 三次元 CT-PET 装置を用いた迅速脳血流および代謝測定法に関する研究

(2011年の主な研究成果)

- 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) の外科治療は末梢性のものには有効でない。そのためカテーテルを用いた肺動脈拡張が試みられているが、方法が確立してない。当センターにおいては約10例において balloon 拡張術を施行し、その初期成績と短期予後評価を行い、有効であるとの結果を得た。本法をさらに発展させるために Angio CT (Cone beam CT) によって二次分枝以下の肺動脈内血栓を描出し、カテーテル治療計画の策定を容易にした。
- 研究所との協力により三次元 CT-PET 装置による脳血流や代謝の定量を可能にした。具体的には新しい散乱線の除去法と自動制御のガス合成装置を使い、ボランティア試験により定量的に妥当な値が得られることを確認した。従来の定量法は二次元データ収集の PET 装置で行われていたが、三次元汎用装置で定量することにより、広く臨床使用の道が開けた。
- 心筋の性状診断をする上でガドリニウムによる造影の強さを T1 測定により定量することが有用である。そのため MOLLI (Modified Look-Locker Inversion-recovery) 法を改良して撮像時間を短縮し、MOLLI 原法と対比して定量性を検証し、拡張型心筋症における異常を検出した。
- 臨床の冠動脈 CTA のデータを使って冠動脈の半自動抽出やプラーク内の脂肪成分の抽出や冠動脈系の定量評価を行った。

研究業績 (欧文)

【Article】

- 1) Higashi, M: Noninvasive Assessment of Coronary Plaque Using Multidetector Row

- Computed Tomography - Does MDCT Accurately Estimate Plaque Vulnerability? (Con). *Circulation Journal*. 75: 1522-1528, 2011.
- 2) Kiso, K; Imoto, A; Nishimura, Y; Kanzaki, H; Noda, T; Kamakura, S; Ishida, Y: Novel algorithm for quantitative assessment of left ventricular dyssynchrony with ECG-gated myocardial perfusion SPECT: useful technique for management of cardiac resynchronization therapy. *Annals of Nuclear Medicine*, 25: 768-776, 2011.
 - 3) Kono, AK; Yamada, N; Higashi, M; Kanzaki, S; Hashimura, H; Morita, Y; Sakuma, T; Noguchi, T; Naito, H; Sugimura, K: Dynamic Late Gadolinium Enhancement Simply Quantified Using Myocardium to Lumen Signal Ratio: Normal Range of Ratio and Diffuse Abnormal Enhancement of Cardiac Amyloidosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 34: 50-55, 2011.
 - 4) Nakazawa, T; Watanabe, Y; Hori, Y; Kiso, K; Higashi, M; Itoh, T; Naito, H: Lung Perfused Blood Volume Images With Dual-Energy Computed Tomography for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Correlation to Scintigraphy With Single-Photon Emission Computed Tomography. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 35: 590-595, 2011.
 - 5) Noguchi, T; Yamada, N; Higashi, M; Goto, Y; Naito, H: High-Intensity Signals in Carotid Plaques on T1-Weighted Magnetic Resonance Imaging Predict Coronary Events in Patients With Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 58: 416-422, 2011.
 - 6) Watanabe, Y; Nakazawa, T; Higashi, M; Itoh, T; Naito, H: Assessment of Calcified Carotid Plaque Volume: Comparison of Contrast-Enhanced Dual-Energy CT Angiography and Native Single-Energy CT. *American Journal of Roentgenology*, 196: W796-W799, 2011.
 - 7) Yakushiji, Y; Yokota, C; Yamada, N; Kuroda, Y; Minematsu, K: Clinical Characteristics by Topographical Distribution of Brain Microbleeds, With a Particular Emphasis on Diffuse Microbleeds. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, 20: 214-221, 2011.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 東 将浩：心臓CTの臨床的有用性 臨床的な話題. *Rad Fan*, 9(3): 19-21, 2011.
- 2) 内藤博昭, 植田初江：心筋梗塞 . *臨床放射線*, 56(1): 1-18, 2011.
- 3) 山田直明：脳血栓閉栓症のリスク評価における頸動脈プラークイメージングの意義とはどのようなことですか . *血栓と循環*, 19(1): 76-77, 2011.
- 4) 東 将浩, 山田直明, 内藤博昭：循環器疾患の画像診断の進歩 とくにCTとMRIの活用. *JIM (Journal of Integrated Medicine)*, 21(4): 274-277, 2011.
- 5) 森田佳明, 東将浩, 山田直明：CT/MRIによる循環器病画像診断 . *Circulation*

- up- to- Date, 6(2): 191-200, 2011.
- 6) 神崎歩: 心大血管 . 臨床画像, 27(8): 948-963, 2011.
 - 7) 東将浩: CT と MRI による下肢動脈評価 ここまで進んだ画像診断法 . 治療, 93(4): 593-597, 2011.
 - 8) 福田哲也: 血管造影検査 ASO 診断の golden standard に変わりはないか? . 治療, 93(4): 598-601, 2011.
 - 9) 木曾啓祐, 山田直明, 内藤博昭: VII. 虚血性心筋症の臨床 虚血性心筋症の検査と診断 画像診断. 日本臨牀, 69 (巻増刊号 9) 冠動脈疾患 (下): 366-373, 2011.

【著書】

- 1) 岩嶋義雄, 河野雄平, 山田直明: 第 5 章 副腎および関連疾患 L. 腎血管性高血圧 1. MR アンギオグラフィ . 内分泌画像検査・診断マニュアル, 成瀬光栄, 平田結喜緒 , 織内昇 編著, 診断と治療社: 184-185, 2011.
- 2) 岩嶋義雄, 河野雄平, 東将浩: 第 5 章 副腎および関連疾患 L. 腎血管性高血圧 2. CT アンギオグラフィ . 内分泌画像検査・診断マニュアル, 成瀬光栄, 平田結喜緒 , 織内昇 編著, 診断と治療社: 186-188, 2011.
- 3) 岩嶋義雄, 河野雄平, 木曾啓祐: 第 5 章 副腎および関連疾患 L. 腎血管性高血圧 3. レノグラム・レノシンチグラフィ . 内分泌画像検査・診断マニュアル, 成瀬光栄, 平田結喜緒 , 織内昇 編著, 診断と治療社: 189-191, 2011.

麻酔科

（研究活動の概要）

麻酔科は手術室、カテーテル室、ハイブリッド手術室での麻酔管理を主としています。また、今年度より外科系集中治療室へも 2-3 名の麻酔科医師を平日派遣しております。

研究は臨床研究を中心におこなっており、ひとつは術中経食道心エコーによる評価診断の有用性について検討しています。最近リアルタイム 3D による弁評価、心機能評価を中心に計測をおこなっています。術中の評価診断により術式変更や追加などが施行された症例の割合を検討中です。術中の脳神経機能評価およびモニタリングも重要となります。脊髄機能に対しては運動誘発電位、脳モニタリングとして近赤外分光装置を利用して持続モニタリングを施行しています。体温変化の影響などを中心に検討しています。近赤外分光法に関しては末梢組織還流の人工心肺の影響も測定しています。心筋保護に関しては肺高血圧症例などを対象として虚血耐性プレコンディショニングの効果について検討しています。また、重症心不全症例に対する NO 吸入の効果についても検討中です。短時間作用性 β 遮断薬や短時間作用性麻薬の持続投与が心機能保持に有効かどうかとも検討しています。

（2011 年度の実績）

人工心肺を使用しない冠動脈バイパス術において、術後高次機能障害と MRI による白質病変の関連性について検討した。MRI での新たな病変は高次機能障害と関連を認めなかったが、白質病変自体は障害と関連性があることが示唆された。

β 遮断薬の周術期持続投与の有用性について検討した。周術期のみでは有用性は認められなかったが、術前投与の β 遮断薬と合わせることで心保護効果があることが示唆された。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Koyama, Y; Nishihama, M; Inagawa, G; Kamiya, Y; Miki, T; Kurihara, R; Goto, T: Comparison of haemodynamic responses to tracheal intubation using the Airway Scope (R) and Macintosh laryngoscope in normotensive and hypertensive patients. *Anaesthesia*, 66: 895-900, 2011.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 増淵哲仁, 吉谷健司, 前田琢磨, 高田真紀子, 大西佳彦: 僧房弁置換術後妊

娠中の抗凝固療法に難渋し血栓弁のために緊急帝王切開、術後止血術を経て再弁置換術となった1症例。麻酔，60(6)：724－727，2011.

【総説】

- 1) 吉谷健司，大西佳彦：血管手術時の脳保護。麻酔，60(増刊)：S75－S82，2011.
- 2) 吉谷健司：神経救急・集中治療域における脳機能モニタリング（脳循環・代謝・脳機能モニタリング）。救急・集中治療，23(7-8)：1121－1124，2011.
- 3) 大西佳彦，小田利通：OPCABの麻酔覚醒について。臨床麻酔，35(11)：1691－1694，2011.
- 4) 大西佳彦：周術期における β ブロッカーの功罪。ICUとCCU，35(10)：805－809，2011.

【著書】

- 1) 大西佳彦：連続混合静脈血オキシメトリ。周術期循環管理，澄川耕二編著，克誠堂：169－176，2011.
- 2) 今井洋介，大西佳彦：肺動脈カテーテルモニタリング。周術期循環管理，澄川耕二編著，克誠堂：159－166，2011.

呼吸器・感染症診療部

(研究活動の概要)

呼吸器・感染症診療部には、○感染症科 ○呼吸器科の2つのセクションがあります。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。感染症科では循環器領域における効果的な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。

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) 感染症の早期発見・治療評価のための非侵襲的診断法の開発
- 3) 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
- 4) 慢性心不全と COPD の相互作用に関する研究
- 5) 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

(2011年の主な研究成果)

- 当院で検出された MRSA および *S. epidermidis* (表皮ブドウ球菌) に対する VCM の MIC 値の 2007 年からの経年的推移を見てみると、MIC 値が上昇傾向にあることがわかった(VCM MIC creep)。この MIC creep は *S. epidermidis* でより強い傾向にある。TEIC の MIC 値にも同様の現象が認められており、これまでの MRSA 感染症に対する第一選択薬としての VCM・TEIC の位置付けを見直す段階に入っていると考えられた。
- 難治性心血管系感染症(縦隔炎、大動脈グラフト感染、感染性大動脈瘤、LVAD 感染)を対象にした後ろ向き観察研究「難治性心血管系感染症に対する抗菌薬使用状況の横断調査 [Survey of Antimicrobial Use in Patients with Refractory Cardiovascular Infection (SAPRI)]」(研究課題番号:M23-85)を開始している。本研究の目的は、(1)難治性心血管系感染症に対して使用される抗菌薬の種類、投与量、投与期間、効果を明らかにすること、(2)難治性心血管系感染症の原因微生物の種類と頻度を明らかにすること、(3)難治性心血管系感染症の原因微生物のアンチバイオグラムを明らかにすること、(4)難治性心血管系感染症に対する効果的な抗菌薬の選択および投与方法を探り、よりの確な治療戦略を確立すること、である。2007~2011年の大動脈グラフト感染症63例の検討では、原因菌の25.3%がMRSAであり、以下MSSA9.5%、*S. epidermidis*7.9%で、41.2%は原因菌不明であった。同様に2007~2011年の縦隔炎71症例の原因菌の検討では、MRSA

42.2%、MSSA 22.5%、原因菌不明 26.7% であった。グラフト感染、縦隔炎ともに黄色ブドウ球菌が原因菌として重要である反面、原因菌が同定できないケースも多く、初期抗菌薬の選択の重要性が示唆された。

- 感染症の早期発見・治療評価のための非侵襲的検査法を開発すべく、感染症と循環器疾患の病態の関連を探索することを目的とし、両者に共通してかかわる活性酸素種計測法と生体ガス成分の非侵襲的検査法の確立を目指している。そこで、これまで特に計測の難しかった(1)生体内活性酸素種の非侵襲的計測法と(2)硫黄系化合物の検出法に関する技術開発を行った。またこの応用例として(3)ヒト糞便中における腸内細菌の発するガス成分の評価法の確立と(4)肺高血圧モデルにおける腸・肝・肺・心臓における低分子化合物の臓器別分布を検討した。現在、(5)循環器疾患と感染症との間の関連を解明するため、①歯周病と循環器病疾患の関連と②循環器病施設における院内感染の早期発見・治療効果判定法に関する臨床試験開始の準備を行っている。
- 当院通院中あるいは入院中で、労作時息切れの訴えのある 80 症例に対して呼吸機能検査およびBNP測定を施行した。FEV1/FVC < 70% を COPD 疑い、BNP \geq 100 を心不全としたところ、COPD 疑い 34%、心不全 11%、両者の併存 25%、その他 30% であった。循環器領域には COPD 疑い症例が高率に存在していること、労作時息切れのある患者では COPD と心不全の両者の存在を念頭に置き診療する必要があることが示唆された。
- 心不全症例に対する Adaptive-servo ventilation (ASV) 導入効果を検討中である。ASV 導入により、LVEF (n=23) および血中BNP値 (n=29) が有意に改善する可能性が示唆されている(中間解析)。

研究業績(和文)

【原著】

- 1) 中蔵伊知郎, 和田恭一, 山下大輔, 堀部明美, 岡田 博, 小原延章, 佐田 誠: 集中治療病棟での感染制御における薬学的介入 一般病棟と比較して. 日本病院薬剤師会雑誌, 47(10) : 1251-1254, 2011.

【総説】

- 1) 佐田 誠: 心疾患合併 COPD の診断と治療・管理. 日本医事新報, 4535 : 71-77, 2011.

【著書】

- 1) 佐田 誠: III 院内肺炎 21. 原因菌の追究はいかにして、どこまで行うべきか?. 呼吸器感染症における不思議 50, 安本和正, 滝澤始編著, アトムス: 114-118, 2011.

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。レジデント教育の一環として実物の心臓を使ったセミナーを催し、熱意のあるレジデントに研究指導を行い、学会発表、症例報告を行ってもらっている。

また2010年からNCVCバイオバンク事業にも病理が大きくかかわっている。

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

- ・臨床心不全エピゲノム診断における組織可塑性指標となる新規サロゲートマーカーの開発と治療への応用に関する研究
(課題番号 H23-バイオ-一般-004 分担研究者 植田初江)
- ・特発性心筋症に関する調査研究—心室頻拍に関連する病理学的所見の特徴・特発性心筋症と二次性心筋症での比較—
(課題番号 H23-難治-一般-022 研究協力者 植田初江、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)
- ・わが国初の周産期心筋症の診断治療指針を作成するための臨床研究
(課題番号 H22-難治-一般-142 分担研究者 植田初江)

3) 研究成果最適展開支援プログラム A-STEP

患者の体内で作るという新発想の再生医療技術（生体内組織形成術）に基づく大動脈心臓弁の開発（研究協力者 植田初江）

4) 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
- ・中性脂肪蓄積型動脈硬化の病態について検討している。

（2011年の主な研究成果）

下記のとおり学会発表を行った。

1. Ishibashi-Ueda H, et al. Reverse Remodeling of Pulmonary Arteries of Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension Treated with Prostacyclin Analogues among Autopsied Cases. The 75th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (Yokohama, Aug.3-4)
2. Takagi Y, Sakuma M, Ishibashi-Ueda H, et al. Pathological Characteristics Of Takayasu Arteritis With Pulmonary Hypertension. American Thoracic Society International Conference (Denver, May 13-18)
3. Sato T, Ishibashi-Ueda H, Nakatani T, et al. C4d deposition of capillary endothelium, as a marker of antibody mediated rejection. 12th Congress of The Asian Society of Transplantation (Seoul, Sep 25-28)
4. 池田善彦, 平野賢一, 植田初江, 財満信宏, 瀬藤光利, 内藤博昭, 加藤誠也. 厚生労働省 難治性疾患克服研究事業 中性脂肪蓄積心筋血管症 研究班：中性脂肪蓄積心筋血管症 (Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy, TGCV) におけるTG蓄積型動脈硬化. 第100回日本病理学会総会（ワークショップ）（横浜, 4/28-30)
5. Ikeda Y, Hirano K, Zaima N, Imai N, Matsuyama T, Setou M, Komuro I, Sawa Y. Japan TGCV study group and Ishibashi-Ueda H: Characteristic feature with infiltration of less intimal macrophage foam cells of arteriosclerotic lesions in triglyceride deposit cardiomyovasculopathy (TGCV). The 1st International Symposium on Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy and Neutral Lipid Storage Disease (京都, 11/26)

6. Ikeda Y, Hirano K, Toyoshima S, Matsuyama T. Japan TGCV study group and Ishibashi-Ueda H. Morphological characteristics in the working myocardium in triglyceride deposit cardiomyovasculopathy mimicking hypertrophic cardiomyopathy and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. 第57回日本病理学会秋期特別総会（東京，11/17-18）
7. 松山高明. 不整脈の検査に沿った心臓の切り出し方および病理所見. 第55回日本病理学会近畿支部会（大阪，12/10）
8. 池田善彦. 心臓腫瘍(粘液腫を中心に). 第55回日本病理学会近畿支部会(大阪，12/10)
9. 松山高明, 植田初江, 池田善彦, 橋村宏美, 大郷恵子, 里見和浩, 鎌倉史郎, 清水渉. 心室頻拍に対しカテーテルアブレーションを施行した不整脈源性右室心筋症の2剖検例. 第33回心筋生検研究会（京都，11/25-26）
10. 橋村宏美, 植田初江, 米本由美子, 大郷恵子, 松山高明, 池田善彦, 安井博規, 森田佳明, 山田直明, 内藤博昭. 心アミロイドーシスにおける心臓MRI遅延造影と病理組織学的所見との比較. 第33回心筋生検研究会（京都，11/25-26）
11. 米本由美子, 植田初江, 橋村宏美, 大郷恵子, 松山高明, 池田善彦, 小林順二郎. 当院で外科的切除された心臓粘液腫100例の臨床と病理. 第33回心筋生検研究会（京都，11/25-26）
12. Hiromi Hashimura, Naoaki Yamada, Keisuke Kiso, Yoshiaki Morita, Suzu Kanzaki, Kazuto Fukushima, Masahiro Higashi, Hiroaki Naito. Comparison of late gadolinium enhancement with Iodine-123 BMIPP in patients with hypertrophic cardiomyopathy. European Congress of Radiology (Wien, Austria, 3/3-7)
13. Hiromi Hashimura, N Yamada, K Kiso, Y Morita, S Kanzaki, K Fukushima, M Higashi, T Noguchi, H Ishibashi-Ueda, H Naito. Late gadolinium enhancement in hypertrophic cardiomyopathy: Comparison with 99mTc-MIBI/tetrofosmin SPECT and 123I-BMIPP SPECT. 5th Congress of Asian Society of Cardiovascular Imaging (香港, 6/17-19)
14. 橋村宏美, 山田直明, 中澤哲郎, 森田佳明, 神崎歩, 福田哲也, 東将浩, 内藤博昭. 造影MRAによるAdamkiewicz動脈の描出率—造影剤量依存性と3T装置の有用性について. 第70回日本医学放射線学会総会（横浜，4/7-10）
15. 橋村宏美, 山田直明, 木曾啓祐, 中澤哲郎, 森田佳明, 神崎歩, 福田哲也, 福島和人, 東将浩, 内藤博昭. 肥大型心筋症のMRIにおける遅延造影の意義：心筋血流シンチグラフィ, 心筋脂肪酸代謝シンチグラフィとの比較. 第72回心臓血管放射線研究会（松山，1/22）
16. 橋村宏美, 植田初江. 肥大型心筋症におけるMRIと病理組織所見との比較. 第59回日本心臓病学会学術集会（神戸，9/23-25）

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Nakano, I; Taniguchi, K; Ishibashi-Ueda, H; Maeno, Y; Yamamoto, N; Yui, A; Komoto, S; Wakata, Y; Matsubara, T; Ozaki, N: Sudden Death from Systemic Rotavirus Infection and Detection of Nonstructural Rotavirus Proteins. *Journal of Clinical Microbiology*, 49:4382-4385, 2011.
- 2) Schwenke, DO; Pearson, JT; Sonobe, T; Ishibashi-Ueda, H; Shimouchi, A; Kangawa, K; Umetani, K; Shirai, M: Role of Rho-kinase signaling and endothelial dysfunction in modulating blood flow distribution in pulmonary hypertension. *Journal of Applied Physiology*, 110: 901-901, 2011.
- 3) Schwenke, DO; Gray, EA; Pearson, JT; Sonobe, T; Ishibashi-Ueda, H; Campillo, I; Kangawa, K; Umetani, K; Shirai, M: Exogenous ghrelin improves blood flow distribution in pulmonary hypertension-assessed using synchrotron radiation microangiography. *Pflugers Archiv-European Journal of Physiology*, 462: 397-406, 2011.
- 4) Kamiya, CA; Kitakaze, M; Ishibashi-Ueda, H; Nakatani, S; Murohara, T; Tomoike, H; Ikeda, T: Different Characteristics of Peripartum Cardiomyopathy Between Patients Complicated With and Without Hypertensive Disorders - Results From the Japanese Nationwide Survey of Peripartum Cardiomyopathy. *Circulation Journal*, 75: 1975-1981, 2011.
- 5) Nakayama, Y; Yamaoka, S; Yamanami, M; Fujiwara, M; Uechi, M; Takamizawa, K; Ishibashi-Ueda, H; Nakamichi, M; Uchida, K; Watanabe, T; Kanda, K; Yaku, H: Water-soluble argatroban for antithrombogenic surface coating of tissue-engineered cardiovascular tissues. *Journal of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials*, 99B: 420-430, 2011.
- 6) Kono, AK; Yamada, N; Higashi, M; Kanzaki, S; Hashimura, H; Morita, Y; Sakuma, T; Noguchi, T; Naito, H; Sugimura, K Dynamic: Late Gadolinium Enhancement Simply Quantified Using Myocardium to Lumen Signal Ratio: Normal Range of Ratio and Diffuse Abnormal Enhancement of Cardiac Amyloidosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 34: 50-55, 2011.
- 7) Nishi, S; Nakayama, Y; Ishibashi-Ueda, H; Okamoto, Y; Yoshida, M: Development of microporous self-expanding stent grafts for treating cerebral aneurysms: designing micropores to control intimal hyperplasia. *Journal of Artificial Organs*, 14: 348-356, 2011.
- 8) Suzuki, C; Nakamura, S; Ishibashi-Ueda, H; Yoshihara, F; Kawano, Y: Evidence for Severe Atherosclerotic Changes in Chronic Hemodialysis Patients: Comparative Autopsy Study Against Cardiovascular Disease Patients Without Chronic Kidney Disease. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 15: 51-57, 2011.
- 9) Hosokawa K; Ishibashi-Ueda H; Kishi T; Nakanishi N; Kyotani S; Ogino H: Histopathological multiple recanalized lesion is critical element of outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *International Heart Journal*, 52: 377-381, 2011.
- 10) Ikeda Y; Taveira-DaSilva AM; Pacheco-Rodriguez G; Steagall WK; El-Chemaly S;

Gochuico BR; May RM; Hathaway OM; Li S; Wang JA; Darling TN; Stylianou M; Moss J: Erythropoietin-driven proliferation of cells with mutations in the tumor suppressor gene TSC2. *American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology*, 300: L64-L72, 2011.

- 11) Kasama K, Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Tanaka H, Ishibashi-Ueda H, Kobayashi J: Ascending aortic aneurysm associated with a quadricuspid aortic valve. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 59: 179-180, 2011.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 高木弥栄美, 植田初江: 肺血栓塞栓症. *産科と婦人科*, 78(2): 163-169, 2011.
- 2) 植田初江: 妊産婦における脳血管疾患の病理. *産科と婦人科*, 78(2): 225-232, 2011.
- 3) 中山雅弘, 木本哲人, 植田初江: 羊水塞栓症における肺・子宮での組織および免疫組織学的検討. *産科と婦人科*, 78(2): 178-185, 2011.
- 4) 緒方絢, 池田善彦, 山西博道, 植田初江: プラーク内出血と粥腫の腫大. *脳と循環*, 16(2): 5-8, 2011.
- 5) 緒方絢, 池田善彦, 山西博道, 植田初江: 粥状硬化性プラークにおける血流方向がもたらす炎症細胞の分布. *脳と循環*, 16(2): 93-95, 2011.
- 6) 緒方絢, 池田善彦, 山西博道, 植田初江: 脳内小動脈壁の類線維素壊死と硝子化. *脳と循環*, 16(3): 181-183, 2011.
- 7) 緒方絢, 池田善彦, 山西博道, 植田初江: フィブリン血栓と血小板血栓. *成人病と生活習慣病*, 41(10): 1143-1146, 2011.
- 8) 植田初江, 内藤博昭: 心筋梗塞 Radiological-pathological correlation. *臨床放射線*, 56(1): 1-18, 2011.
- 9) 松山高明: 不整脈の病理 心臓電気生理検査およびカテーテルアブレーション治療に基づいた病理学的検索. *病理と臨床*, 29(2): 165-171, 2011.
- 10) 神崎万智子, 植田初江: 心筋生検の見方. *病理と臨床*, 29(2): 172-175, 2011.
- 11) 羽尾裕之, 廣田誠一, 植田初江: DES の病理. *病理と臨床*, 29(3): 221-225, 2011.
- 12) 羽尾裕之, 飯原弘二, 塚本吉胤, 廣田誠一, 植田初江: 頸動脈狭窄, CEA の標本から. *病理と臨床*, 29(3): 237-241, 2011.
- 13) 池田善彦: (第 2 部)病理診断医になじみのある疾患関連分子 Plakoglobin/ γ -catenin 解説編. *病理と臨床*, 29(増刊): 369-371, 2011.
- 14) 池田善彦: (第 2 部)病理診断医になじみのある疾患関連分子 Plakoglobin/ γ -catenin 診断編. *病理と臨床*, 29(増刊): 372-373, 2011.
- 15) 池田善彦: 肥大型心筋症・拘束型心筋症. *病理と臨床*, 29(2): 114-118, 2011.
- 16) 池田善彦: 動脈硬化以外の大動脈疾患. *病理と臨床*, 29(3): 232-236, 2011.

- 17) 長束一行, 天野達雄, 佐藤和明, 宮田茂樹, 土井洋平, 植田初江, 田中瑛次郎, 黒沼由香, 尾原知行, 橋村宏美: 原因不明の低ナトリウム血症に多発性脳梗塞を合併した一例. 循環器病研究の進歩, 32(1): 81-95, 2011.
- 18) 田中弘二, 古賀政利, 宮下史生, 梶本勝文, 松重俊憲, 佐藤徹, 植田初江, 飯原弘二, 豊田一則: Merci Retrieval System をもちいた血栓回収術により良好な転帰がえられた脳底動脈閉塞症の1例. 臨床神経学, 51(9): 706-709, 2011.

【著書】

- 1) 植田初江: 拒絶反応の組織学的診断基準. 心臓移植, 布田伸一, 福寫教偉編著, シュプリンガー・ジャパン: 228-232, 2011.
- 2) 羽尾裕之, 高木洋介, 植田初江: 病理所見との対比. 血管内視鏡最新診療ガイド, 平山篤志編著, メジカルビュー社: 60-64, 2011.
- 3) 池田善彦, 由谷親夫: 不安定プラークとは. 血管内視鏡最新診療ガイド, 平山篤志編著, メジカルビュー社: 74-77, 2011.
- 4) 松山高明: 基礎5. 心房細動発生基盤としての左房の構造. 不整脈2011, 井上博編著, メディカルレビュー社: 51-61, 2011.
- 5) 大郷恵子, 植田初江: 狭窄大動脈弁の病理. 新・心臓病診療プラクティス 17 大動脈弁・僧帽弁疾患を心エコー図で診る・活かす, 中谷敏, 吉川純一編著, 文光堂: 14-17, 2011.
- 6) 進藤一紘, 植田初江: 閉鎖不全大動脈弁の病理. 新・心臓病診療プラクティス 17 大動脈弁・僧帽弁疾患を心エコー図で診る・活かす, 中谷敏, 吉川純一編著, 文光堂: 51-55, 2011.
- 7) 植田初江: 狭窄僧帽弁の病理. 新・心臓病診療プラクティス 17 大動脈弁・僧帽弁疾患を心エコー図で診る・活かす, 中谷敏, 吉川純一編著, 文光堂: 138-140, 2011.
- 8) 安井博規, 植田初江: 閉鎖不全僧帽弁の病理. 新・心臓病診療プラクティス 17 大動脈弁・僧帽弁疾患を心エコー図で診る・活かす, 中谷敏, 吉川純一編著, 文光堂: 177-180, 2011.

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、最適な輸血療法による患者予後改善を目的とした研究を継続しています。研究テーマの一つとして、近年、心臓血管外科手術周術期や大量出血時における、フィブリノゲンに着目した、より効果的な止血を目標とした輸血療法を検討するための臨床研究を実施しています。もう一つのテーマである血小板機能についても基礎的ならびに臨床研究を実施しています。抗血小板療法の最適化について、個別化治療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、自己骨髄単核球を用いた再生治療にも参画しています。

2011年には、主に以下のテーマで研究を行いました。

- 1) ヘパリン起因性血小板減少症の診断基準確立のための研究
厚生労働科学研究費（難治性疾患克服研究事業：班長）
- 2) 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）
- 3) 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

(2011年の主な研究成果)

- ヘパリン起因性血小板減少症の診断基準確立のための研究
現在、ヘパリン起因性血小板減少症の過剰診断、過剰治療が、本邦のみならず、海外でも、患者予後に直結する大変重大な問題となっている。この問題を解決するために、厚生労働科学研究の班長として、全国10施設を超える規模の多施設共同研究班を立ち上げた。その中で、心臓血管外科、脳卒中患者、整形外科患者群などにおいて実施されたヘパリン起因性血小板減少症に関する4つの大規模臨床研究の結果について詳細に検討した結果として、診断上の最重要課題である過剰診断を防ぐための、より特異度を向上させる診断基準（案）を策定した。また、血清学的診断法として、感度、特に特異度に優れた機能的アッセイ（functional assay）の開発に着手し、その基本的アッセイ手順を確立し、その有効性についての検討を始めている。洗浄血小板を用いた、特異度に優れるとされる functional assay を確立したのは、本邦では、当院が初めてである。今後、本研究班で策定した診断基準案、血栓学的診断法の妥当性について、さらに検討すると共に、関連学会（循環器学会、脳卒中学会、血栓止血学会など）に働きかけ、本邦における診断指針を確定し、本邦でもっとも汎用されている抗凝固薬ヘパリンにより治療を受けている患者群の予後改善につなげる。

○ 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

大量出血や大量輸血は、患者予後を悪化させる。大量出血症例において、いかに早期に止血を図るかは、患者予後改善に大変重要な問題となる。大動脈手術、特に急性動脈解離や大動脈破裂症例では大量出血に伴う急性低フィブリノゲン血症に陥る可能性が高く、これが、止血困難となるもっとも重大な要因であることを明らかにした。大量出血に伴う急性低フィブリノゲン血症の改善には、従来用いられてきた新鮮凍結血漿ではその補充効果、スピードともに不十分となりやすく、クリオプレシピテートやフィブリノゲン濃縮製剤投与が止血能改善に有効であることが示唆された。したがって、これら症例では、積極的にクリオプレシピテート製剤、フィブリノゲン濃縮製剤を使用することで患者予後が改善される可能性がある。今後、これらの製剤の治験を実施について、関係製薬企業に働きかけ、早期薬事承認を得ることが、大量出血症例の予後改善に大きく貢献するものと思われ、その準備に向けた活動を続けている。また、大量出血症例の早期止血を図ることは、総輸血量を減少させる効果もあり、本邦の高齢少子化による血液製剤の需給バランスの悪化が懸念されている現状において、血液製剤の効率的使用につながることで、需給バランスの改善にも貢献できるものと考えている。

○ 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。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（Cognac study）は、脳梗塞・TIA の 2 次予防のためにクロピドグレル投与を受けている患者群を対象にした多施設共同前向き研究である。登録時に CYP2C19 等の遺伝子多型、ADP 惹起血小板凝集能、P2Y12 受容体阻害試験 VASP index 測定を行い、イベント再発等を 2 年間追跡し、パラメータが再発イベントを予測するかを検証する。目標症例数は 550 例であり、2012 年 3 月末で登録を終了する予定で計画を進め、登録は完了した。次年度は、登録時のデータをクリアアップしデータベースを構築後、パラメータ間の関連を調べ、本邦におけるクロピドグレル抵抗性の実態を明らかにしていく予定である。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少なくないため、今後も、本邦で最も使用頻度が高い、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、危険因子などを明確にし、抗血小板薬のテーラーメイド治療（個別化治療）が必要かどうか、またその可能性、妥当性について検討していく予定である。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Kawano, H; Yamamoto, H; Miyata, S; Izumi, M; Hirano, T; Toratani, N; Kakutani, I; Sheppard, JAI; Warkentin, TE; Kada, A; Sato, S; Okamoto, S; Nagatsuka, K; Naritomi, H; Toyoda, K; Uchino, M; Minematsu, K : Prospective multicentre cohort study of heparin-induced thrombocytopenia in acute ischaemic stroke patients. *British Journal of Haematology*, 154 : 378-386, 2011.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 宮田茂樹：ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)における HIT 抗体測定的重要性. 日本検査血液学会雑誌, 12(1) : 60-68, 2011.
- 2) 宮田茂樹：ヘパリン起因性血小板減少症に伴う消費性凝固障害. 医学のあゆみ, 238(1), 129-135, 2011.
- 3) 宮田茂樹：ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の診断と治療. 血液フロンティア, 21(7) : 1005-1013, 2011.
- 4) 宮田茂樹：心臓血管手術におけるリコンビナント活性型第 VII 因子製剤の適応. *Cardiovascular Anesthesia*, 15(1) : 113, 2011.
- 5) 山本晴子, 宮田茂樹：脳梗塞とヘパリン起因性血小板減少症. 臨床神経学, 51(5) : 316-320, 2011.

【著書】

- 1) 宮田茂樹, 山本晴子：ヘパリン起因性血小板減少症の治療. わかりやすい血栓と止血の臨床, 日本血栓止血学会 編著, 南江堂 : 175-179, 2011.

臨床検査部

（研究活動の概要）

臨床検査部は、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、静脈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ている。

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、併せて循環器疾患に係る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。

（2011年の主な研究成果）

- ミトコンドリア由来クレアチンキナーゼ（CK-MB）の影響を排除できる検査試薬の検討を行い、適正なカットオフ値の設定を試みることにより、急性心筋梗塞の診断向上に繋げた。
- 静脈血栓症の原因となる凝固因子について、年齢と凝固因子関連について評価を行った。
- 血管疾患における超音波診断の問題点とバスキュラーラボ再構築への検討を行った。
- 血管疾患における超音波診断について、その手技等の啓蒙活動を積極的に行った。

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 井門浩美, 坪宏一, 中本富士子, 水田理香, 増田喜一, 横山直之, 松尾汎, 竹下聡: 国立循環器病センターにおける血管検査の現況とバスキュラーラボ再構築への問題点(解説). 脈管学, 51(2): 183 - 189, 2011.
- 2) 村上麻里子, 児玉真由美, 吉田梨沙, 浅田高至, 佐野隆宏, 佐野道孝, 鎌倉史郎, 野々木宏: 抗ヒト MtCK 活性阻害抗体を添加した新規 CK-MB 活性測定試薬における急性心筋梗塞のカットオフ値の設定(原著論文). 臨床病理, 59(7): 649-655, 2011

【総説】

- 1) 宮田敏行, 岡本章, 小久保喜弘: 【静脈血栓塞栓症と凝固制御因子プロテイン S】加齢とプロテイン S. 臨床検査, 55(4): 407-409, 2011

【著書】

- 1) 久保田義則: 超入門血管エコー第 13 回. Vascular Lab, 松尾汎編著, メディカ出版: 50 - 55, 2011.
- 2) 久保田義則: 超入門血管エコー第 14 回-1. Vascular Lab, 松尾汎編著, メディカ出版: 73 - 78, 2011.
- 3) 久保田義則: 超入門血管エコー第 14 回-2. Vascular Lab, 松尾汎編著, メディカ出版: 75 - 79, 2011.
- 4) 久保田義則: 超入門血管エコー第 15 回. Vascular Lab, 松尾汎編著, メディカ出版: 69 - 73, 2011.
- 5) 久保田義則: 超入門血管エコー第 16 回. Vascular Lab, 松尾汎編著, メディカ出版: 77 - 83, 2011.
- 6) 久保田義則: 超入門血管エコー第 17 回. Vascular Lab, 松尾汎編著, メディカ出版: 77 - 81, 2011.

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く、入院食と自宅食でビタミンKの摂取量が異なることがあるため、ワーファリン服用患者における自宅食の指導内容をすすめるとともに病院食として低ビタミンK食の選択が行えることとした。

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・教育活動を進めている。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 の知的資産としての活用化に取り組んでいる。その中で、塩分やカロリーに配慮しつつおいしい病院食を目指しているが、その弁当作成やメディアでの紹介が行われるようになり、事業化を進めている。

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。

さらに、日本静脈経腸栄養学会や国立病院総合医学会でその成果の発表を行っている。

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) 心臓移植手術および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

(2011年の主な研究成果)

補助人工心臓では、植込型実施施設および実施医（4名）の認定を受け、新たな装着を16例（体外設置型：8例、植込型：8例（内2例は体外設置型から移行））施行した。1例で離脱を行ない、退院した。心臓移植へのブリッジとしては植込型を第1選択とし、さらに植込型装着患者では状態安定後に在宅プログラムを実施し、外来管理で心臓移植待機が行える体制整備を進めている。入院管理は重症心不全移植病棟以外でも行う体制とし、在宅管理中の植込型補助人工心臓装着患者における感染等での入院例を含め22例前後のLVAS装着例を管理している。

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2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活動が植込型市販開始により重要性を示している。

日本臓器移植ネットワークに新規14例の心臓移植希望登録を行い、計54例が待機中である。1名がレシピエント移植コーディネーターとして認定された。心臓移植9例を実施し、58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12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で、2回摘出を行い、3例の払い出し（他施設1例を含む）を行った。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Kitamura, S; Yagihara, T; Kobayashi, J; Nakajima, H; Toda, K; Fujita, T; Ichikawa, H; Ogino, H; Nakatani, T; Taniguchi, S: Mid- to long-term outcomes of cardiovascular tissue replacements utilizing homografts harvested and stored at Japanese institutional tissue banks. *Surgery Today*, 92(3): 1104-1105, 2011.
- 2) Ochi, H; Wada, K; Okada, H; Kohara, N; Fujita, T; Toda, K; Sakamoto, M; Seguchi, O; Murata, Y; Yanase, M; Nakatani, T: The persistence of drug-induced fever by teicoplanin - a case report. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 49: 339-343, 2011.
- 3) Sato, T; Kato, TS; Kamamura, K; Hashimoto, S; Shishido, T; Mano, A; Oda, N; Takahashi, A; Ishibashi-Ueda, H; Nakatani, T; Asakura, M; Kanzaki, H; Hashimura, K; Kitakaze, M: Utility of left ventricular systolic torsion derived from 2-dimensional speckle-tracking echocardiography in monitoring acute cellular rejection in heart transplant recipients *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 30: 536-543, 2011.
- 4) Toda, K; Fujita, T; Domae, K; Shimahara, Y; Kobayashi, J; Nakatani, T: Late Aortic Insufficiency Related to Poor Prognosis During Left Ventricular Assist Device Support. *Annals of Thoracic Surgery*, 92: 929-934, 2011.
- 5) Yamazaki, S; Inamori, S; Nakatani, T; Suga, M: Activated protein C attenuates cardiopulmonary bypass-induced acute lung injury through the regulation of neutrophil activation. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 141: 1246-1252, 2011.

研究業績（和文）

【総説】

- 1) 中谷武嗣, 藤田知之: わが国における脳死後移植の現状と今後心臓移植. *医学のあゆみ*, 237(5): 397-403, 2011.
- 2) 中谷武嗣: 心不全に対する外科治療の新展開心臓移植の現状と展望. *内科*, 108(1): 91-94, 2011.
- 3) 中谷武嗣: 虚血性心筋症に対する外科的治療法 補助人工心臓と心臓移植. *日本臨床*, 69(増刊9): 434-440, 2011.
- 4) 中谷武嗣, 戸田宏一, 築瀬正伸, 藤田知之, 小林順二郎, 瀬口理, 村田欣洋, 佐藤琢真, 角南春樹, 堀由美子, 長岡紀江, 和田恭一, 植田初江, 宮田茂樹, 内藤博昭: 改正臓器移植法下における心臓移植実施の現状と問題点. *移植*, 46(6): 457-464, 2011.

【著書】

- 1) 築瀬正伸, 中谷武嗣: 拍動流型左室補助人工心臓装着中に心室細動になった。除細動してもすぐに心室細動になってしまう。どのような循環管理を行うべきか? . 症例で学ぶ循環器診療パーフェクトガイド, 北風政史総編集, 神崎秀

- 明, 平山篤志, 高山忠輝, 村川裕二, 荻野 均編集, 中山書店: 77-81, 2011.
- 2) 築瀬正伸, 中谷武嗣: 心移植後の抗体関連型拒絶反応に対する免疫抑制療法。抗体関連型拒絶反応の発生を予測し, 治療するにはどうすればよいか。症例で学ぶ循環器診療パーフェクトガイド, 北風政史総編集, 神崎秀明, 平山篤志, 高山忠輝, 村川裕二, 荻野均編集, 中山書店: 82-85, 2011.
 - 3) 布田伸一, 福嶋教偉, 中谷武嗣: 我が国における心臓移植免疫抑制療法. 移植実施施設におけるプロトコール, 心臓移植, 布田伸一, 福嶋教偉 編, 松田暉監修, シュプリンガー・ジャパン株式会社: 233-237, 2011.
 - 4) 戸田宏一, 中谷武嗣: 体外式補助人工心臓 TOYOB0-VAD(NCVC). 心臓移植, 布田伸一, 福嶋教偉 編, 松田暉監修, シュプリンガー・ジャパン株式会社: 325-329, 2011.
 - 5) 松田 暉, 中谷武嗣: INTERMACS と J-MACS. 心臓移植, 布田伸一, 福嶋教偉編, 松田暉監修, シュプリンガー・ジャパン株式会社: 360-362, 2011.
 - 6) 中谷武嗣: 我が国の心臓移植の成績. 心臓移植, 布田伸一, 福嶋教偉 編, 松田暉監修, シュプリンガー・ジャパン株式会社: 372-376, 2011.

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、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
- 6) 循環器疾患に対する栄養療法の研究

（2011年の主な研究成果）

- 国立循環器病研究センターにおいて、感染制御に関する医師からの相談内容、患者背景について後ろ向きに調査を行い、薬学的介入の重要性を集中治療室と一般病棟で比較検討した。その結果、集中治療室においては、患者の特殊性の把握と、よりきめ細かな抗菌薬の投与設計が必要であると考えられた。
- 人工心肺施工時のアミオダロンの除去率に関して調査を行った。人工心肺施工前後の1症例についてアミオダロン本体と代謝物の血中濃度を測定したところ変化は認めなかった。以上のことから、人工心肺施工時もアミオダロンの追加投与は必要ないことが示唆された。

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 中蔵伊知郎, 和田恭一, 山下大輔, 堀部明美, 岡田博, 小原延章, 佐田誠 : 集中治療病棟での感染制御における薬学的介入 一般病棟と比較して . 日本病院薬剤師会雑誌, 47(10): 1251-1254, 2011.
- 2) 中蔵伊知郎, 山下大輔, 高麗睦子, 堀部明美, 和田恭一, 小原延章, 島原佑介, 小林順二郎 : 体外循環施行前後ではアミオダロンおよびアミオダロン代謝物の血中濃度変化は認められない1症例報告 . 医療薬学, 37(12): 707-711, 2011.

【総説】

- 1) 和田恭一 : 心不全治療, 病気と薬のパーフェクトBOOK 2011年度版 抗不整脈治療薬の薬理作用, 薬局増刊号, 62(4): 6-12, 2011.
- 2) 平山真秀, 小原延章 : NSTと薬剤師 循環器疾患専門病院におけるNST活動. 薬事新報, 2685: 9-15, 2011.
- 3) 和田恭一 : 虚血性疾患, 薬局別冊 症例からみる薬物治療マネジメント, 62: 49-64, 2011.

看護部

(研究活動の概要)

2011年、看護教育研究会は独立行政法人化後、自主的運営組織となり2年目を迎えている。2011年2月、「第1回NCVC看護研究学会」～新しいスタート看護を語ることから始めよう！～を開催した。14題の研究発表と「ご遺族への対応エンゼルメイクエンバースタッフ」の特別講演を行い、195名の参加があった。4月よりは523名の会員数でスタートし大阪大学の阿曾先生に1年を通して看護研究にとりくめるよう計画書の段階から指導をうけた。看護部の研究活動は循環器看護の専門性を追求したもの、患者・家族指導や支援に関するもの、看護師の実践能力の評価、人材育成に取り組んだもの、看護師のストレスに注目したものなど、多岐に渡っている。

2011年の主要看護研究課題は以下の通りである。

1) 研究助成による研究

循環器病研究開発事業

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には4題

財団法人循環器病研究振興財団 日本光電研循環器病研究助成金には1題

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、胎児心臓病学会日本母性衛生学会、日本心臓リハビリテーション学会、臨床補助人工心臓研究学会、日本集中治療医学会、日本頸部脳血管治療学会、日本医療マネジメント学会、日本質的心理学会、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

- ・心臓移植に関連する研究
- ・褥瘡予防に関する研究
- ・地域医療連携に関する研究
- ・循環器看護の質に関する研究

(2011年の主な研究成果)

1) 研究助成による研究

- 心不全看護外来が患者に及ぼす効果を心不全看護外来で看護相談を実施した患者の経過を分析することで考察した。
- 先天性心疾患を有する子供を持つ両親に心肺蘇生法指導前後の意識を調査し、蘇生に対する知識や実施できるという自信が向上することが明らかになった。
- 心拍監視モニターアラームに対する看護師の意識を調査し、アラーム機能がついていることで看護師は安心してモニター監視を行っていることがわかった。しかしテクニカルアラームの信用性は高いが、不整脈アラームは波形を確認している現状が明らかになった。

2) 看護の専門性を破棄した研究

- 心臓リハビリテーション看護においては、7題を専門学会に発表した。特に、心筋梗塞や大血管手術後のリハビリ期における患者指導困難要因を明らかにし、介入時期や方法の検討を行った。また過去10年間の事例より心筋梗塞患者の心臓リハビリテーションプログラム終了後に危険因子の悪化例があることがわかり、冠危険因子の指導を強化する必要があることが明らかになった。
- ペースメーカー植え込み患者の術後管理に関する全国実態調査を行い136施設から回答を得られた。特に創部の圧迫や安静に対する合併症の有無を調査したところ、創部の圧迫や安静を行っている群に合併症（出血など）が多いことがわかり効果的な圧迫や安静の方法の検討が必要なことが示唆された。
- 新人教育を行ううえで、女性の教育担当者が男性の新人看護師の教育を行う際に感じる性差による課題をインタビューの方式を用いて明らかにした。性差に伴い違いを感じたカテゴリー「看護の特徴・職場での関係づくり・看護に取り組む姿勢・看護ケア提供時の制限・女性社会への順応過程」の5つに分類できた。こういった特徴を理解した教育・環境作りの必要性が明らかになった。
- 脳梗塞に対するカテーテル治療が始まり、SCU入室からカテーテル治療開始に至る時間を短縮することで治療効果が上がると考え、経験した5事例を検討しプロトコルの見直しをおこなった。
- 医療安全に関しては「医療コンフリクト対応能力習得のための院内研修の実態」「国立高度専門医療研究センターの現状教育における医療安全研修の現状」と教育・研修における実態報告と研修の効果を評価した。
- 脳血管外科の領域におけるカテーテル治療にかかわる看護を、カテーテル室内の治療中とNCUにおける回復期の2方面から検討した。カテーテル室内では血管拡張の治療に伴う合併症の回避のために、綿密な観察の注意点や、治療中の精神面への介入方法などを明らかにした。また、NCUでは術後の安静時期に起こる腰痛に着目した看護介入を検討し、安全に体位変換を行い安楽への介入に効果を得られた。

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 伊達清美, 北尾良太, 小西邦明, 土井香, 藤原恵子:先天性心疾患術後急性期患児に対する適切な看護介入判断の検討. 日本クリティカルケア看護学会誌, 7(3):16-25, 2011.

【総説】

- 1) 佐藤 徹, 澤村 京, 臼井 千恵, 上原 美希: これだけ押さえる! 術中のケア重要8ポイント. Brain Nursing, 27(10):970-978, 2011.
- 2) 中屋 貴子:閉塞性動脈硬化症 誌上パネルディスカッション 2: フットケア

血流改善だけではなく、足自体の管理・治療が大事！看護師の立場から. 治療, 93(4):641-643, 2011.

- 3) 木戸 香苗: 高血圧患者さんの意識付けを支援する生活指導
ハートナーシング, 24(12):1284-1288, 2011.
- 4) 佐藤 利香: 危機状態にある妊産褥婦・家族への対応
EMERGENCY CARE, 24(1):56-59, 2011.

【著書】

なし

分子生物学部

(研究活動の概要)

分子生物学部には、分子遺伝学研究室、遺伝子工学研究室、遺伝子機能研究室、発生工学研究室内の4つの研究室があり、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いつつ、病院臨床部門との連携強化を図っている。具体的には、心臓の発生分化再生・形態形成に関する研究、発生工学的手法による遺伝子改変動物の作製と動物を用いた遺伝子機能解明研究とともに、ゲノム解析による循環器疾患の病態解明研究を進め、臨床研究の際の倫理的問題の解決にも努めた。

2. 平成23年度の主な研究成果

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につながる知見獲得を進め、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・エピゲノム機能の解析を進めた。ゲノムアプローチにより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、糖脂質代謝や腎機能と遺伝子機能の関係につき解析を進めた。また、Nkx2.5遺伝子変異導入モデルマウスの表現系解析により、マウスのヒト疾患モデル動物としての有用性を検討している。さらに、今年度は病院臨床部門との連携の強化に努め、次年度以降に解析を予定している試料情報の収集がかなり進んだ。

研究業績(欧文)

【Article】

- 1) Fujimoto, H; Hirase, T; Miyazaki, Y; Hara, H; Ide-Iwata, N; Nishimoto-Hazuku, A; Saris, CJM; Yoshida, H; Node, K: IL-27 Inhibits Hyperglycemia and Pancreatic Islet Inflammation Induced by Streptozotocin in Mice. *American Journal of Pathology*, 179:2327-2336, 2011.
- 2) Asaka, M; Hirase, T; Hashimoto-Komatsu, A; Node, K: Rab5a-mediated localization of claudin-1 is regulated by proteasomes in endothelial cells. *American Journal of Physiology -Cell Physiology*, 300: C87-C96, 2011.

研究業績 (和文)

【総説】

- 1) 森崎裕子, 森崎隆幸: 遺伝子異常による肺高血圧症. *Heart View*, 15(1): 26-32, 2011.

- 2) 森崎隆幸：冠動脈疾患の遺伝子解析の現状と展望. 日本臨床, 69 増(7)：246-250, 2011.
- 3) 森崎隆幸, 程 継東, 森崎裕子：アデニンヌクレオチド代謝と心血管疾患. 循環器病研究の進歩, XXXII(1)：54-64, 2011.

【著書】

- 1) 小野晶子, 森崎裕子：遺伝子学的検査技術 遺伝子 2. 遺伝カウンセリングハンドブック, 福嶋義光編, メディカルドゥ：152-153, 2011.

生化学部

1. 部の研究概要総括

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るため、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“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骨形成タンパク質 (BMP-3b)、視床下部ペプチドである PACAP (Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide)、グアニリンペプチドファミリーなどについても、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) BMP-3b (Bone Morphogenetic Protein-3b) の新たな機能に関する研究
- 7) 新規生理活性ペプチドの探索

2. 平成23年度の主な研究成果

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、内因性グレリンの急性心筋梗塞モデルにおける病態生理的意義を解明するため、グレリン欠損マウスに心筋梗塞モデルを作製し評価した結果、グレリン欠損マウスにおける死亡率や急性期の不整脈が野生型に比し有意に増加していた。グレリンの心筋梗塞急性期における致死性不整脈抑制効果は、交感神経活性抑制及び副交感神経活性亢進によるものと推察され、グレリンの新たな機序の急性心筋梗塞治療薬としての可能性が示唆された。

②また、グレリンの抗炎症作用を用いて、ブレオマイシン誘発性の急性肺障害モデルマウスへのグレリン投与効果を検討した結果、グレリン投与群は生存率が有意に高く、肺胞への好中球浸潤や血管透過性、炎症性サイトカインの誘導を有意に改善し、肺胞上皮細胞のアポトーシスを抑制していた。これらにより、グレリンの急性肺障害に対する抑制効果が示された。

○ 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、グレリン分泌制御に対する運動の影響を検討する目的で、健康成人男性に中等度の運動負荷をかけてグレリンの血中濃度の変化を測定した結果、血中の活性型グレリンは有意に低下していたが、デスアシルグレリン濃度は変化なく、カテコールアミンおよび成長ホルモンは、血中グレリン濃度と負の相関を示していた。運動による血中グレリンの低下は交感神経系活性化を介する可能性が示唆された。

④また、グレリン産生細胞における分泌制御機構を明らかにする目的で検討を行った結果、グレリン産生細胞株に対してペプチドホルモンであるオキシトシンとバゾプレッシンおよび神経伝達物質であるドーパミンが、グレリン分泌を刺激することが明らかとなった。グレリン産生細胞は、オキシトシン系とドーパミン系の二つの系による直接的な分泌制御機構が存在することが判明した。

○ グレリンの分子進化や構造と活性の関連を明らかにするため、非哺乳類（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に置換していること、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もつこと、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、2種の無尾両生類のグレリン受容体のアミノ酸配列、ウナギのグレリン細胞はペプシンを分泌する外分泌細胞より先に幼生後期に現れること、ニワトリヒナの飲水はグレリンの中枢投与で抑制されること、ニワトリの卵内グレリンが新生ヒナの下垂体機能や糖代謝に関与する可能性があることを明らかにした。

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長期投与は悪性高血圧ラットの生命予後を改善すること、心筋梗塞後のリモデリングを抑制すること、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、*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、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。

①多彩な細胞の増殖や遊走を促進するAMの褥瘡治療効果について再生

医療部と共同で検討を行った結果、開発した AM 徐放性軟膏は、マウスの褥瘡モデルに対して褥瘡の大きさを有意に減少させ、病理学的には肉芽組織形成や血管新生、リンパ管新生を促進していた。このように AM 徐放性軟膏は、新たな褥瘡治療薬となりうる可能性が示された。

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。

①今回、血管内皮特異的 GC-A 過剰発現マウスを作製し、その表現型解析を行った結果、血管内皮特異的 GC-A 過剰発現マウスは、ベースの血圧低下のみならず、アンジオテンシ II 負荷時においても野生型マウスに比べ顕著に血圧上昇が抑制されていた。さらに、動脈抵抗低下・心重量低下・心拍出量増大などの興味深い特徴を示した。これらの表現型は動脈硬化・心不全と対極にあり、現在心不全急性期にしか適応がない ANP が、動脈硬化性疾患や慢性心不全の治療に対しても効果的に作用する可能性を示している。

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

○ ニューロメジン U (NMU) とニューロメジン S (NMS) は、我々が発見した神経ペプチドであり、同一の活性部位を持つ関連ペプチドである。これまで、NMU の機能として、レプチンとは異なった経路での摂食抑制による中枢性摂食・エネルギー代謝調節、ストレス反応の仲介機能、サーカディアンリズムの形成、侵害反射、肥満細胞の直接活性化による炎症反応の促進、骨再生の中枢性調節、消化管の恒常性維持を示した。一方、NMS もサーカディアンリズムの調節、摂食抑制、バソプッレシンを介した利尿調節、オキシトシンを介した乳汁分泌促進に関与することを示した。また、NMS の中枢作用は NMU に比して、約 10 倍強力であった。

①これまで、NMU をラットへ脳室内投与すると、平均血圧が上昇すると共に、心拍数が増加することが示されていた。そこで、NMS についても循環調節における役割の検討を試みた。NMS をマウスの脳室内へ投与すると、用量依存的で有意に心拍数が増加したが、投与の前後で平均血圧の変化は観察されなかった。また、交感神経遮断薬を前投与すると、NMS による心拍数増加作用は完全に消失した。一方、脳室内投与実験とは対称的に、NMS ノックアウトマウスでは、野生型マウスと比較して心拍数は有意に減少していた。また、NMS とその受容体の遺伝子は、心臓では発現していなかった。以上より、NMS は交感神経を介して心拍数を調節することにより、循環調節に寄与していることが示された。

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 年に同定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おり、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）としての機能を明らかにしてきた。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。

①BMP-3b の発現量が高い脂肪組織に着目し機能解析を行った結果、BMP-3b は培養脂肪細胞において、オートクライン機構にてその分化抑制作用を示し、肥満モデル動物でもその量が増加していた。BMP-3b を全身性に過剰発現するマウスを作製し検討したところ、野生型マウスと比較して脂肪組織量の減少を伴う体重低下の表現型を呈し、*in vivo* レベルでの脂肪細胞分化抑制作用が示唆された。

F) 新しい生理活性ペプチド探索法の開発に関する研究

○ 多くの生理活性ペプチドは、G タンパク質共役型受容体 (GPCR) を介して情報を伝達する。現在、ペプチドをリガンドとするオーファン GPCR が複数存在しており、この内因性リガンドの探索による新規生理活性ペプチドの同定が期待されている。実際に、生化学部ではこの手法にてグレリンとニューロメジン S (NMS) の発見に成功した。しかしながら、2005 年の NMS の発見を最後に、オーファン GPCR の内因性リガンドとして新たな生理活性ペプチドは発見されておらず、新しい活性測定法の開発が求められている。

①リガンドが結合することによる GPCR の活性化を検出するには、共役する G タンパク質サブタイプに対応した細胞内シグナル伝達系をそれぞれ測定しなくてはならない。しかしながら、オーファン GPCR は、共役する G タンパク質サブタイプが不明であるため、効率よく活性化を検出することはこれまで非常に困難であった。そこで、平成 23 年度の研究では、CellKey システムを用いて、GPCR にリガンドが結合することによる細胞骨格や細胞の形態、容積などの変化を、インピーダンスを指標として測定することにより、GPCR の活性化を共役する G タンパク質サブタイプの種類を問わず検出することに成功した。また、共役している G タンパク質サブタイプにより異なったインピーダンス変化を示すことから、このアッセイ系を用いることにより、GPCR に共役する G タンパク質サブタイプを推測することもできる。このため、本アッセイ法は、オーファン GPCR の内因性リガンド探索において非常に有効であり、今後の成果が期待される。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Cao, Y; Nakata, M; Okamoto, S; Takano, E; Yada, T; Minokoshi, Y; Hirata, Y; Nakajima, K; Iskandar, K; Hayashi, Y; Ogawa, W; Barsh, GS; Hosoda, H; Kangawa, K; Itoh, H; Noda, T; Kasuga, M; Nakae, J: PDK1-Foxo1 in Agouti-Related Peptide

- Neurons Regulates Energy Homeostasis by Modulating Food Intake and Energy Expenditure. *Plos One*, 6: e18324, 2011.
- 2) Fukumori, R; Sugino, T; Hasegawa, Y; Kojima, M; Kangawa, K; Obitsu, T; Taniguchi, K: Plasma ghrelin concentration is decreased by short chain fatty acids in wethers. *Domestic Animal Endocrinology*, 41: 50-55, 2011.
 - 3) Fukumori, R; Yokotani, A; Sugino, T; Itoh, F; Kushibiki, S; Shingu, H; Moriya, N; Hasegawa, Y; Kojima, M; Kangawa, K; Obitsu, T; Taniguchi, K: Effects of amino acids infused into the vein on ghrelin-induced GH, insulin and glucagon secretion in lactating cows. *Animal Science Journal*, 82: 267-273, 2011.
 - 4) Hara, M; Nishi, Y; Yamashita, Y; Yoh, J; Takahashi, S; Nagamitsu, S; Kakuma, T; Hosoda, H; Kangawa, K; Kojima, M; Matsuishi, T: Ghrelin levels are reduced in Rett syndrome patients with eating difficulties. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 29: 899-902, 2011.
 - 5) Harada, K; Yamahara, K; Ohnishi, S; Otani, K; Kanoh, H; Ishibashi-Ueda, H; Minamino, N; Kangawa, K; Nagaya, N; Ikeda, T: Sustained-release adrenomedullin ointment accelerates wound healing of pressure ulcers. *Regulatory Peptides*, 168: 21-26, 2011.
 - 6) Hevroy, EM; Azpeleta, C; Shimizu, M; Lanzen, A; Kaiya, H; Espe, M; Olsvik, PA: Effects of short-term starvation on ghrelin, GH-IGF system, and IGF-binding proteins in Atlantic salmon. *Fish Physiology and Biochemistry*, 37: 217-232, 2011.
 - 7) Ida T, Takahashi T, Tominaga H, Sato T, Kume K, Yoshizawa-Kumagaye K, Nishio H, Kato J, Murakami N, Miyazato M, Kangawa K, Kojima M: Identification of the endogenous cysteine-rich peptide trissin, a ligand for an orphan G protein-coupled receptor in *Drosophila*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 414: 44-48, 2011.
 - 8) Ida, T; Takahashi, T; Tominaga, H; Sato, T; Kume, K; Ozaki, M; Hiraguchi, T; Maeda, T; Shiotani, H; Terajima, S; Sano, H; Mori, K; Yoshida, M; Miyazato, M; Kato, J; Murakami, N; Kangawa, K; Kojima, M: Identification of the novel bioactive peptides dRYamide-1 and dRYamide-2, ligands for a neuropeptide Y-like receptor in *Drosophila*. *Biochemical And Biophysical Research Communications*, 410: 872-877, 2011.
 - 9) Ikeda, K; Chiba, T; Sugai, T; Kangawa, K; Hosoda, H; Suzuki, K: Correlation between Plasma or Mucosal Ghrelin Levels and Chronic Gastritis. *Hepato-Gastroenterology*, 58: 1622-1627, 2011.
 - 10) Imazu Y, Yanagi S, Miyoshi K, Tsubouchi H, Yamashita S, Matsumoto N, Ashitani J, Kangawa K, Nakazato M: Ghrelin ameliorates bleomycin-induced acute lung injury by protecting alveolar epithelial cells and suppressing lung inflammation. *European Journal of Pharmacology*, 672: 153-158, 2011.
 - 11) Iwakura, H; Ariyasu, H; Hosoda, H; Yamada, G; Hosoda, K; Nakao, K; Kangawa, K; Akamizu, T: Oxytocin and Dopamine Stimulate Ghrelin Secretion by the Ghrelin-Producing Cell Line, MGN3-1 in Vitro. *Endocrinology*, 152: 2619-2625,

- 2011.
- 12) Kitazawa, T; Nakamura, T; Saeki, A; Teraoka, H; Hiraga, T; Kaiya, H: Molecular identification of ghrelin receptor (GHS-R1a) and its functional role in the gastrointestinal tract of the guinea-pig. *Peptides*, 32: 1876-1886, 2011.
 - 13) Koizumi, M; Hosoya, Y; Dezaki, K; Yada, T; Hosoda, H; Kangawa, K; Nagai, H; Lefor, AT; Sata, N; Yasuda: Y Postoperative Weight Loss Does Not Resolve After Esophagectomy Despite Normal Serum Ghrelin Levels. *Annals of Thoracic Surgery*, 91: 1032-1037, 2011.
 - 14) Kojima M, Kangawa K: The discovery of ghrelin: with a little luck and great passion. Preface. *Peptides*, 32: 2153-2154, 2011.
 - 15) Kurokawa, T; Koshio, M; Kaiya, H; Hashimoto, H; Nomura, K; Uji, S; Awaji, M; Gen, K; Tanaka, H: Distribution of pepsinogen- and ghrelin-producing cells in the digestive tract of Japanese eel (*Anguilla japonica*) during metamorphosis and the adult stage. *General and Comparative Endocrinology*, 173: 475-482, 2011.
 - 16) Lotfi A, Aghdam-Shahryay H, Ghiasi-Ghalehkandi, J, Kaiya H Maheri-Sis N: Effect of in ovo ghrelin administration on subsequent serum insulin and glucose levels in newly hatched chicks. *Czech Journal of Animal Science*, 56: 377-380, 2011.
 - 17) Lotfi, A; Shahryar, HA; Ghaleh-Kandi, JG; Kaiya, H; Ahmadzadeh, A: In ovo Administration of Ghrelin and Subsequent Prolactin Level in Newly Hatched Chicks. *Journal of Poultry Science*, 48: 130-132, 2011.
 - 18) Maruyama, K; Kaiya, H; Miyazato, M; Konno, N; Wakasugi, T; Uchiyama, M; Shioda, S; Murakami, N; Matsuda, K: Isolation and Characterisation of Two cDNAs Encoding the Neuromedin U Receptor from Goldfish Brain. *Journal of Neuroendocrinology*, 23: 282-291, 2011.
 - 19) Morozumi, N; Hanada, T; Habara, H; Yamaki, A; Furuya, M; Nakatsuka, T; Inomata, N; Minamitake, Y; Ohsuye, K; Kangawa, K : The role of C-terminal part of ghrelin in pharmacokinetic profile and biological activity in rats. *Peptides*, 32: 1001-1007, 2011.
 - 20) Nishida, H; Horio, T; Suzuki, Y; Iwashima, Y; Tokudome, T; Yoshihara, F; Nakamura, S; Kawano, Y: Interleukin-6 as an independent predictor of future cardiovascular events in high-risk Japanese patients: Comparison with C-reactive protein. *Cytokine*, 53: 342-346, 2011.
 - 21) Numao, M; Sudo, H; Yamamoto, I; Nakao, N; Kaiya, H; Miyazato, M; Tsushima, N; Tanaka, M: Molecular characterization of structure and tissue distribution of chicken neurotensin receptor. *General and Comparative Endocrinology*, 171: 33-38, 2011.
 - 22) Okano, I; Miyazato, M; Kangawa, K: A guanosine 3',5'-cyclic monophosphate (cGMP) reporter system based on the G-kinase/CREB/CRE signal transduction pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 407: 236-241, 2011.

- 23) Sakamoto, T; Nakahara, K; Maruyama, K; Katayama, T; Mori, K; Miyazato, M; Kangawa, K; Murakami, N: Neuromedin S regulates cardiovascular function through the sympathetic nervous system in mice. *Peptides*, 32: 1020-1026, 2011.
- 24) Schwenke DO, Gray EA, Pearson JT, Sonobe T, Ishibashi-Ueda H, Campillo I, Kangawa K, Shirai M: Exogenous ghrelin improves blood flow distribution in pulmonary hypertension-assessed using synchrotron radiation microangiography *Pflugers. Arch-Eur J Physiol*, 462: 397-406, 2011.
- 25) Schwenke, DO; Gray, EA; Pearson, JT; Sonobe, T; Ishibashi-Ueda, H; Campillo, I; Kangawa, K; Umetani, K; Shirai, M: Exogenous ghrelin improves blood flow distribution in pulmonary hypertension-assessed using synchrotron radiation microangiography. *Pflugers Archiv-European Journal of Physiology*, 462: 397-406, 2011.
- 26) Schwenke, DO; Pearson, JT; Sonobe, T; Ishibashi-Ueda, H; Shimouchi, A; Kangawa, K; Umetani, K; Shirai, M: Role of Rho-kinase signaling and endothelial dysfunction in modulating blood flow distribution in pulmonary hypertension. *Journal of Applied Physiology*, 110: 901-908, 2011.
- 27) Shiiya T, Ueno H, Toshinai K, Kawagoe T, Naito S, Tobina T, Nishida Y, Shindo M, Kangawa K, Tanaka H, Nakazato M: Significant lowering of plasma ghrelin but not des-acyl ghrelin in response to acute exercise in men. *Endocrine Journal*, 58: 335-342, 2011.
- 28) Shimizu, S; Akiyama, T; Kawada, T; Sonobe, T; Kamiya, A; Shishido, T; Tokudome, T; Hosoda, H; Shirai, M; Kangawa, K; Sugimachi, M: Centrally administered ghrelin activates cardiac vagal nerve in anesthetized rabbits. *Autonomic Neuroscience-Basic & Clinical*, 162: 60-65, 2011.
- 29) Tachibana, T; Tanaka, M; Kaiya, H: Central injection of des-acyl chicken ghrelin does not affect food intake in chicks. *General And Comparative Endocrinology*, 171: 183-188, 2011.
- 30) Yamaguchi S, Yamahara K, Homma K, Suzuki S, Fujii S, Morizane R, Monkawa T, Matsuzaki Y, Kangawa K, Itoh H: The role of microRNA-145 in human embryonic stem cell differentiation into vascular cells. *Atherosclerosis*, 219: 468-474, 2011.
- 31) Yamamoto, I; Nakao, N; Kaiya, H; Miyazato, M; Tsushima, N; Arai, T; Tanaka, M: Two chicken neuromedin U receptors: Characterization of primary structure, biological activity and tissue distribution. *General And Comparative Endocrinology*, 174: 116-123, 2011.
- 32) Yoh, J; Nishi, Y; Hosoda, H; Tajiri, Y; Yamada, K; Yanase, T; Doi, R; Yonemoto, K; Kangawa, K; Kojima, M; Tanaka, E; Kusukawa, J: Plasma levels of n-decanoyl ghrelin, another acyl- and active-form of ghrelin, in human subjects and the effect of glucose- or meal-ingestion on its dynamics. *Regulatory Peptides*, 167: 140-148. 2011.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 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促進作用. 治療, 93(4): 686-688, 2011.

【総説】

- 1) 中里雅光, 寒川賢治: 内分泌 臨床分野での進歩グレリンの展開医療研究. Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌, 2011: 232-237, 2011.
- 2) 松元信弘, 寒川賢治, 中里雅光: 呼吸器系の生物学 グレリンと呼吸器疾患. Annual Review 呼吸器, 2011: 50-56, 2011.
- 3) 森健二, 森美和, 宮里幹也, 寒川賢治: ニューロメジン S とその多様な機能. 比較内分泌学, 37(142): 124-133, 2011.
- 4) 森健二, 児島将康: ニューロメジン U ノックアウトマウス. The Lipid, 22(3): 240-245, 2011.
- 5) 森健二, 寒川賢治, 児島将康: ニューロメジン U とニューロメジン S. 生体の科学, 62(1): 51-56, 2011.
- 6) 森健二, 宮里幹也, 児島将康, 寒川賢治: 代謝制御と日内リズムをリンクするニューロメジン U とニューロメジン S. 実験医学増刊, 29(5): 702-708, 2011
- 7) 南野直人, 寒川賢治: ペプチドと創薬. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 42(2): 105-110, 2011

【著書】

なし

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ー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、遺伝子改変動物作製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23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。

2. 平成23年度の主な研究成果

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(論文投稿中)、筋変性を起こした筋細胞膜ではシアル酸などの糖鎖の異常があることを見出し、筋変性診断に応用できる方法確立した(論文投稿中)。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。平成22年度より開始された基盤研プロジェクト「多層的オミックス」に、拡張型心筋症動物の提供を通じて参加し、成果が出始めている。

心疾患発症に関与するイオン制御蛋白質の研究はもう一つのメインテーマである。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(Circ. Res. 2011)。この研究は、

以下に記すように、新聞各社で取り上げて頂いた。また、Na⁺/H⁺交換輸送体(NHE1)の構造機能・病態研究も以前から行っている。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以前明らかにしたが(Circ. Res. 2008)、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によって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(Mol. Cell Biol. 投稿中)。また、昨年度発表したNHE1の活性化のメカニズム(J. Biol. Chem. 2010)に関連して、さらなる活性化機序の解明と創薬を見据えた薬剤のスクリーニングを行っている。

研究業績 (欧文)

【Article】

- 1) Nakamura, TY; Jeromin, A; Mikoshiba, K; Wakabayashi, S: Neuronal Calcium Sensor-1 Promotes Immature Heart Function and Hypertrophy by Enhancing Ca(2+) Signals. Circulation Research, 109: 512-U150, 2011.

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めざして、心血管系の情報伝達や制御に重要なペプチドと脂質を主たる研究対象とし、新規生理活性ペプチドの発見、ペプチドや脂質の作用機序、生合成と代謝、病態生理的意義の解明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。これらの成果の臨床応用を進めるため、疾患試料の測定や診断法の開発などを、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見出す手法を開発し、新たなペプチドの探索を進めている。本年度は、インスリン様成長因子結合タンパク質5（IGF-BP5）がプロセッシングを受けてペプチドに変換され、極めて強い抗菌活性を示す新規ペプチド、AMP-IBP5を生成することを発見した。昨年度に発見したNeuroendocrine Regulatory Peptide-3(NERP-3)を中心として、VGFタンパク質に由来するNERP類の機能解析を進めた。臨床応用を目指す研究として、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)の診断法としての有効性を格段に向上するため、前駆体proBNPに対する特異的測定法を開発した。多層的疾患オミックス解析プロジェクトのプロテオーム解析拠点として、大動脈瘤や肥満症脂肪組織などの解析を進めた。

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、治療標的として未解明な点が多いPPAR δ の活性化に依存した細胞生存-細胞死切換え機構に関与する因子の検討を進めた。また、分子的性質および血管・血球系細胞における機能が未解明の脱アセチル化酵素であるヒトSIRT1について、ヒト細胞生存-細胞死切換えを指標に解析を進めた。

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の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、自己免疫疾患の全身性エリテマトーデス(SLE)患者での血清中のLPLに対する阻害因子を経験した。この解析過程で、LPLに対する阻害因子の有無の判定は、ウエスタン法は不適で、LPL活性阻害測定系における解析を行なう必要があることを明らかにした。

(2011年の主な研究成果)

- ペプチドーム解析を用いる新規生理活性ペプチドの探索法を発展・適用した結果、良く知られたタンパク質であるIGF-BP5がプロセッシングを受けてペプチドに変換され、その中で分子内SS結合とアミド化構造を有するAMP-IBP5が極めて強い抗菌活性を示すことを報告した。
- NERP-3は30残基のピログルタミル化ペプチドとしてラット組織に存在し、他のNERP類と同様に視床下部の視索上核、室傍核で高発現し、絶水などの生理的条件下で変動することを示した。
- 心不全診断法として汎用されるBNPについて、血中を循環し心不全で増加するproBNP濃度の特異的測定法を京都大学、塩野義製薬と共同で開発し、急性心不全を対象として臨床研究計画を作成し、倫理委員会に申請した。

研究業績(欧文)

【Article】

- 1) Harada, K; Yamahara, K; Ohnishi, S; Otani, K; Kanoh, H; Ishibashi-Ueda, H; Minamino, N; Kangawa, K; Nagaya, N; Ikeda, T: Sustained-release adrenomedullin ointment accelerates wound healing of pressure ulcers. *Regulatory Peptides*, 168: 21-26, 2011.
- 2) Osaki, T; Sasaki, K; Minamino, N: Peptidomics-Based Discovery of an Antimicrobial Peptide Derived from Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 5. *Journal of Proteome Research*, 10: 1870-1880, 2011.
- 3) Yagi, R; Tanaka, M; Sasaki, K; Kamata, R; Nakanishi, Y; Kanai, Y; Sakai, R: ARAP3 inhibits peritoneal dissemination of scirrhous gastric carcinoma cells by regulating cell adhesion and invasion. *Oncogene*, 30: 1413-1421, 2011.

研究業績 (和文)

【総説】

- 1) 南野直人, 寒川賢治: ペプチドと創薬. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*, 42(2): 105-110, 2011.
- 2) 佐々木一樹, 十枝内厚次, 中里雅光, 南野直人: セクレトペプチドーム解析で発見された新しい摂食調節ペプチド NERP-2. *実験医学増刊*, 29(5): 740-745, 2011.
- 3) 佐々木一樹, 山口秀樹, 中里雅光, 南野直人: 質量分析法を活用する生理活性ペプチドの探索 *Neuroendocrine Regulatory Peptides* の発見. *臨床化学*, 40(2): 127-132, 2011.

細胞生物学部

(研究活動の概要)

循環器疾患の病態解明から、疾患予防と心臓再生・血管新生による循環調節の再構築を目指した新たな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」「再生は発生過程の情報伝達系を利用している」という考え方を基本として病態の解明と再生メカニズムの解明を目指している。このためには、生体内での心臓・血管の臓器全体と構成細胞の形態変化を捉えるとともに情報伝達の変化を生きたまま捉えることが重要と考え、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) 血管新生における細胞骨格・形態変化を調節する情報伝達の解明
- (2) 血管新生の最終段階である成熟過程とくに細胞間接着機構の解明
- (3) 心筋細胞の増殖メカニズムの解明
- (4) スフィンゴシン1-リン酸輸送体の生体の整理機能の解明

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）を用いての個体での機能のイメージングを行っている。臓器形成では、複数の細胞種による相互調節機構や、血液中の因子群が不可欠でありその情報伝達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を捉えて分子メカニズムを解明したいと考えている。

2. 平成23年度の主な研究成果

- ① 心臓・血管構築における血管内皮細胞と心筋細胞の増殖過程を調べるために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ンプト(FUCCI)を心臓特異的、血管特異的に発現する個体を作製した。血管形成の新たなメカニズムを尾側静脈形成機構で見出した。
- ② 血管新生の発芽・分枝・伸張課程の重要なRhoファミリーGTP結合蛋白質を新生課程で可視化できるトランスジェニックゼブラフィッシュを作製した。
- ③ 血管新生の途中で生じると考えられる、オートファジー・アポトーシスを可視化できるゼブラフィッシュを作製した。
- ④ 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 (Dl4)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。
- ⑤ 細胞の極性形成を調節するEzrin アクチン細胞骨格系の制御課程を解明した。
 - ⑥ 筋細胞の分化・誘導促進の調節機構としてephrinA1-EphA2によるシグナルの重要性を明らかにした。

研究業績

【Article】

- 1) Liu, WY; Morito, D; Takashima, S; Mineharu, Y; Kobayashi, H; Hitomi, T; Hashikata, H; Matsuura, N; Yamazaki, S; Toyoda, A; Kikuta, K; Takagi, Y; Harada, KH; Fujiyama, A; Herzig, R; Krischek, B; Zou, LP; Kim, JE; Kitakaze, M; Miyamoto, S; Nagata, K; Hashim: Identification of RNF213 as a Susceptibility Gene for Moyamoya Disease and Its Possible Role in Vascular Development. *Plos One*, 6: e22542, 2011.
- 2) Minami, M; Koyama, T; Wakayama, Y; Fukuhara, S; Mochizuki, N: EphrinA/EphA signal facilitates insulin-like growth factor-I-induced myogenic differentiation through suppression of the Ras/extracellular signal-regulated kinase 1/2 cascade in myoblast cell lines. *Molecular Biology of the Cell*, 22: 3508-3519, 2011.
- 3) Shioyama, W; Nakaoka, Y; Higuchi, K; Minami, T; Taniyama, Y; Nishida, K; Kidoya, H; Sonobe, T; Naito, H; Arita, Y; Hashimoto, T; Kuroda, T; Fujio, Y; Shirai, M; Takakura, N; Morishita, R; Yamauchi-Takahara, K; Kodama, T; Hirano, T; Mochizuki, N; Komuro, I: Docking Protein Gab1 Is an Essential Component of Postnatal Angiogenesis After Ischemia via HGF/c-Met Signaling. *Circulation Research*, 108: 664-U299, 2011.
- 4) Taneike, M; Mizote, I; Morita, T; Watanabe, T; Hikoso, S; Yamaguchi, O; Takeda, T; Oka, T; Tamai, T; Oyabu, J; Murakawa, T; Nakayama, H; Nishida, K; Takeda, J; Mochizuki, N; Komuro, I; Otsu, K: Calpain: Protects the Heart from Hemodynamic Stress. *Journal of Biological Chemistry*, 286: 32170-32177, 2011.
- 5) Wakayama, Y; Miura, K; Sabe, H; Mochizuki, N: EphrinA1-EphA2 Signal Induces Compaction and Polarization of Madin-Darby Canine Kidney Cells by Inactivating Ezrin through Negative Regulation of RhoA. *Journal of Biological Chemistry*, 286: 44243-44253, 2011.
- 6) Zhang, JH; Fukuhara, S; Sako, K; Takenouchi, T; Kitani, H; Kume, T; Koh, GY; Mochizuki, N: Angiopoietin-1/Tie2 Signal Augments Basal Notch Signal Controlling Vascular Quiescence by Inducing Delta-Like 4 Expression through AKT-mediated Activation of beta-Catenin: *Journal of Biological Chemistry*, 286: 8055-8066, 2011.

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。分子病態部は、1) 血栓形成の研究、2) 血管壁細胞の研究、3) 脳循環代謝研究、を進めている。

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、1-4) 循環器疾患関連遺伝子の遺伝薬理学研究、1-5) 血栓症に関わる臨床研究を進めている。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。また、TTP と類似の臨床症状を示す溶血性尿毒症症候群の遺伝子に関する研究を開始した。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、血小板のインサイドアウトシグナルに関わる因子として Integrin-linked kinase を同定した。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として、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。妊娠出産時の静脈血栓症患者にも本変異を見いだした。循環器疾患関連遺伝子の研究として、抗血小板薬クロピドグレルの前向き薬理遺伝学研究を進めている。クロピドグレル服薬患者の登録は2012年3月に終了するので、次年度から登録時の解析を行う予定である。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抵抗性の多施設共同前向き研究を行っている。アスピリン抵抗性の研究は、患者の2年間の追跡とデータ解析が終了した。

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 Ndr1、そのホモログである Ndr4 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、Ndr1、Ndr4 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。

脳循環代謝研究では、脳保護作用を有する物質、および、新規薬剤の探索、ならびに、

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（電位刺激）の開発、および、経口摂取可能物質の探索を行っている。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安全な手段を用いて脳内 BDNF を増加させる手段の開発とその実現を目指している。それら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。

2. 平成23年度の主な研究成果

血栓研究

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

ADAMTS13 遺伝子欠損症のホモ接合体もしくは複合ヘテロ接合体は、先天性血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）を発症する。本邦で同定された先天性 TTP 患者の遺伝子解析をまとめた総説に共著者として参加した。本邦の一般住民を対象に先天性 TTP 患者の頻度を調べ、約 110 万人に 1 人の頻度であると推定した。これより、約 110 人の先天性 TTP 患者の存在が示唆された。また、ADAMTS13 活性は高齢者で低下することを明らかにした。これらの成果を 2 つの原著論文として発表した。

私達は、ADAMTS13 の蛍光合成基質として FRETS-VWF73 を開発したが、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っている。小亀浩市室長はこの一連の研究成果を、XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis のシンポジウムで「Findings from ADAMTS13 activity assay」として講演、また、秋山正志室長は同国際学会のシンポジウムで「Structural basis for ADAMTS13 function」を講演した。坂野室員は第 57 回国際血栓止血学会学術標準化委員会 ISTH-SSC で「Genetic mouse models for evaluating pathophysiological roles of ADAMTS13」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じ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、活性化型のインテグリンを発現する CHO 細胞を用いて、ILK が Parvin および Pinch と複合体を形成して互いの蛋白安定化にかかわること、および、ILK の多因子結合蛋白としての機能を示した。また、他施設との研究を進め 2 つの原著論文の共同研究者として加わった。

1-3) 日本人の血栓塞栓症の研究

妊娠もしくは出産後に静脈血栓症を起こした 18 名の患者のプロテイン C、プロテイン S、アンチトロンビンの遺伝子配列解析を行い、4 名にプロテイン S の遺伝子変異、1 名にプロテイン C の遺伝子変異を同定した。このうち、2 名はプロテイン S K196E 変異を

保有していた。遺伝子変異を保有する5名は、いずれも妊娠第1三半期に静脈血栓症を発症していた。このことから、凝固制御因子に変異を持つ妊婦は、妊娠早期に静脈血栓症を発症しやすいと考えられた。これらの成果を原著論文として発表した。

1-4) 循環器疾患関連遺伝子の遺伝薬理学研究

抗血小板薬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、脳神経内科と共同で、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、2年間の追跡イベントとの関連を調べる研究(Cognac研究)を行っている。また、クロピドグレルとプロトンポンプ阻害薬の併用患者のイベント発症を追跡する研究(CYCLON研究)を心臓血管内科と進めている。クロピドグレルの遺伝薬理学研究に関して、英文の総説を執筆した。この総説はThrombosis Research誌の2011年10-12月期のダウンロードのトップ6であった。

1-5) 血栓症に関わる臨床研究

医薬基盤研究所の支援を受け進めていたアスピリン抵抗性の研究を継続した。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592名を対象に、アスピリンレジスタンスの多施設共同前向き研究のイベント追跡が終了したので、本年度はイベント発症と血小板凝集能などのサロゲートマーカー、遺伝子多型(候補遺伝子およびゲノム網羅的遺伝子解析)との関連解析を行った。また、地域一般住民の血小板凝集能を測定し、凝集能の性差と加齢の影響を検討し、原著論文として報告した。

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、NDRG4欠損マウスでは脳内BDNF量が低下するとともに、学習記憶能力および脳虚血耐性能が低下することを原著論文として発表した。HerpおよびDerlinファミリー欠損マウスの解析結果も原著論文として投稿し、修正稿の審査結果待ちの状態である。また、海外を含めた他施設と研究を行い、3つの原著論文に共同研究者として参画した。

脳循環代謝研究

脳血管攣縮の発生機構の解明に関して、血管壁平滑筋細胞に対する主要な修復因子である血小板由来成長因子(PDGF-BB)の局所産生は、動脈硬化の進展や血管壁の異常な肥厚に関与することが知られているが、脳血管に関しては遅発性、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trapidil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凝固血液に対する炎症反応、および、修復反応の一環としてのPDGFの局所過剰産生が脳血管攣縮を発現させていると考えられる。現在、それらのことを英文の総説としてまとめている。

脳保護物質の探索に関しては、既存の薬剤(複数)の中に脳内BDNFを増加させる機能の存在を発見し、同物質をあらかじめ内服しておくことでその後生じる虚血性脳卒中による脳傷害を軽減できることを独自に開発した局所マウス脳虚血モデルを用いて確認した。同研究成果は現在、製薬企業との共同研究、および、論文投稿に向けた準備中である。

マウスを用いた実験による脳内 BDNF の増加作用を有する食品成分の探索とその証明に関しては、脳機能向上に有効、かつ、安全な物質を同定し、国際特許の出願を行い（非公開）、原著論文の作成準備中である。

脳内 BDNF の増加作用を有し、認知症等の脳機能低下症状を改善する可能性を有する高電位刺激装置に関しては、人で使用することが可能な試験機器の開発を医療機器メーカーとの共同にて実施に向けた準備を行っている。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) D. Yamazaki, Y. Tabara, S. Kita, H. Hanada, S. Komazaki, D. Naitou, A. Mishima, M. Nishi, H. Yamamura, S. Yamamoto, S. Kakizawa, H. Miyachi, S. Yamamoto, T. Miyata, Y. Kawano, K. Kamide, T. Ogihara, A. Hata, S. Umemura, M. Soma, N. Takahashi, Y. Imaizumi: TRIC-A Channels in Vascular Smooth Muscle Contribute to Blood Pressure Maintenance. *Cell Metabolism*, 14: 231-241, 2011.
- 2) Hatori, M; Hirota, T; Iitsuka, M; Kurabayashi, N; Haraguchi, S; Kokame, K; Sato, R; Nakai, A; Miyata, T; Tsutsui, K; Fukada, Y: Light-dependent and circadian clock-regulated activation of sterol regulatory element-binding protein, X-box-binding protein 1, and heat shock factor pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108: 4864-4869, 2011.
- 3) K. Hirata, Y. Kuge, C. Yokota, A. Harada, K. Kokame, H. Inoue, H. Kawashima, H. Hanzawa, Y. Shono, H. Saji, K. Minematsu, N. Tamaki: Ischemia-induced neural stem/progenitor cells express pyramidal cell markers induced by an enriched environment in a rat stroke model. *Neuroscience Letters*, 495: 210-215, 2011.
- 4) Kamae, T; Kiyomizu, K; Nakazawa, T; Tadokoro, S; Kashiwagi, H; Honda, S; Kanakura, Y; Tomiyama, Y: Bleeding tendency and impaired platelet function in a patient carrying a heterozygous mutation in the thromboxane A₂ receptor. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9: 1040-1048, 2011.
- 5) Kameda, S; Sakata, T; Kokubo, Y; Mitsuguro, M; Okamoto, A; Sano, M; Miyata, T: Association of Platelet Aggregation with Lipid Levels in the Japanese Population: the Suita Study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 18: 560-567, 2011.
- 6) Kamide, K; Kokubo, Y; Yang, J; Takiuchi, S; Horio, T; Matsumoto, S; Banno, M; Matayoshi, T; Yasuda, H; Miwa, Y; Yoshihara, F; Nakamura, S; Nakahama, H; Iwashima, Y; Oguro, R; Ohishi, M; Rakugi, H; Okamura, T; Miyata, T; Kawano, Y: Association of intima-media thickening of carotid artery with genetic polymorphisms of the regulator of G-protein signaling 2 gene in patients with hypertension and in the general population. *Hypertension Research*, 34: 740-746, 2011.
- 7) King, RHM; Chandler, D; Lopaticki, S; Huang, DX; Blake, J; Muddle, JR; Kilpatrick, T; Nourallah, M; Miyata, T; Okuda, T; Carter, KW; Hunter, M; Angelicheva, D; Morahan, G; Kalaydjieva, L: Ndr1 in development and maintenance of the myelin sheath. *Neurobiology of Disease*, 42: 368-380, 2011.

- 8) Marutani, T; Maeda, T; Tanabe, C; Zou, K; Araki, W; Kokame, K; Michikawa, M; Komano, H: ER-stress-inducible Herp, facilitates the degradation of immature nicastrin *Biochimica Et Biophysica Acta-General Subjects*, 1810: 790-798, 2011.
- 9) Nakayama, D; Ben Ammar, Y; Miyata, T; Takeda, S: Structural basis of coagulation factor V recognition for cleavage by RVV-V. *Febs Letters*, 585: 3020-3025, 2011.
- 10) Neki, R; Fujita, T; Kokame, K; Nakanishi, I; Waguri, M; Imayoshi, Y; Suehara, N; Ikeda, T; Miyata, T: Genetic analysis of patients with deep vein thrombosis during pregnancy and postpartum. *International Journal of Hematology*, 94: 150-155, 2011.
- 11) Popov, S; Silveira, A; Wagsater, D; Takemori, H; Oguro, R; Matsumoto, S; Sugimoto, K; Kamide, K; Hirose, T; Satoh, M; Metoki, H; Kikuya, M; Ohkubo, T; Katsuya, T; Rakugi, H; Imai, Y; Sanchez, F; Leosdottir, M; Syvanen, AC; Hamsten, A; Melander, O; Bertore: Salt-inducible kinase 1 influences Na(+),K(+)-ATPase activity in vascular smooth muscle cells and associates with variations in blood pressure. *Journal of Hypertension*, 29: 2395-2403, 2011.
- 12) Rybaltowski, M; Suzuki, Y; Mogami, H; Chlebinska, I; Brzoska, T; Tanaka, A; Banno, F; Miyata, T; Urano, T: In vivo imaging analysis of the interaction between unusually large von Willebrand factor multimers and platelets on the surface of vascular wall. *PflugersArchiv-European Journal of Physiology*, 461: 623-633, 2011.
- 13) Shono, Y; Yokota, C; Kuge, Y; Kido, S; Harada, A; Kokame, K; Inoue, H; Hotta, M; Hirata, K; Saji, H; Tamaki, N; Minematsu, K: Gene expression associated with an enriched environment after transient focal ischemia. *Brain Research*, 1376: 60-65, 2011.
- 14) Tadokoro, S; Nakazawa, T; Kamae, T; Kiyomizu, K; Kashiwagi, H; Honda, S; Kanakura, Y; Tomiyama, Y: A potential role for alpha-actinin in inside-out alpha IIb beta 3 signaling. *Blood*, 117: 250-258, 2011.
- 15) Takeichi, T; Takarada-lemata, M; Hashida, K; Sudo, H; Okuda, T; Kokame, K; Hatano, T; Takanashi, M; Funabe, S; Hattori, N; Kitamura, O; Kitao, Y; Hori, O: The effect of NdrG2 expression on astroglial activation. *Neurochemistry International*, 59: 21-27, 2011.
- 16) Uchida, S; Itaka, K; Chen, QX; Osada, K; Miyata, K; Ishii, T; Harada-Shiba, M; Kataoka, K: Combination of chondroitin sulfate and polyplex micelles from Poly(ethylene glycol)-poly{N'-[N-(2-aminoethyl)-2-aminoethyl]aspartamide} block copolymer for prolonged in vivo gene transfection with reduced toxicity. *Journal of Controlled Release*, 155: 296-302, 2011.
- 17) Yamamoto, H; Kokame, K; Okuda, T; Nakajo, Y; Yanamoto, H; Miyata, T: NDRG4 Protein-deficient Mice Exhibit Spatial Learning Deficits and Vulnerabilities to Cerebral Ischemia. *Journal of Biological Chemistry*, 286: 26158-26165, 2011.
- 18) Yagi, R; Tanaka, M; Sasaki, K; Kamata, R; Nakanishi, Y; Kanai, Y; Sakai, R: ARAP3 inhibits peritoneal dissemination of scirrhus gastric carcinoma cells by regulating cell adhesion and invasion. *Oncogene*, 30: 1413-1421, 2011.

研究業績（和文）

【原著】

なし

【総説】

- 1) 中山大輔, 宮田敏行: アンギオテンシノーゲン・レニン複合体の立体構造 酸化還元によるアンギオテンシン放出の調節. 日本血栓止血学会誌, 22(1): 49-52, 2011.
- 2) 根木玲子, 宮田敏行: 遺伝性の凝固異常と静脈血栓塞栓症. 臨床婦人科産科, 65(2): 166-169, 2011.
- 3) 宮田敏行, 川崎富夫, 坂田洋一, 村田 満, 小嶋哲人: 日本人の血栓性素因、特にプロテイン S 欠損症を中心に. 日本産婦人科・新生児血液学会誌, 20(2): 75-82, 2011.
- 4) 小亀浩市: 成因・危険因子 ADAMTS13 の生理的役割と病態への関与について教えてください(Q&A/特集). 血栓と循環, 19(1): 12-14, 2011.
- 5) 柳本広二, 飯原 弘二: クモ膜下出血後に生じる血管修復機構の脳血管攣縮発生に果たす役割. 洛和会病院医学雑誌, 22: 50-59, 2011.
- 6) 宮田敏行, 岡本 章, 小久保喜弘: 加齢とプロテイン S. 臨床検査, 55(4): 407-409, 2011.
- 7) 宮田敏行: 二次止血 血栓形成メカニズム概説 抗血栓薬作用点理解に向けて凝固のメカニズム. カレントセラピー, 29(6):474-477, 2011.
- 8) 宮田敏行, 喜多俊行: DIC と外因系凝固反応、マイクロパーティクル. 医学のあゆみ, 238(1): 5-9, 2011.
- 9) 宮田敏行, 宮田茂樹, 嘉田晃子, 長束一行: アスピリンレジスタンス. 循環器病研究の進歩, 32(1): 43-53, 2011.
- 10) 小亀浩市: 日本人の ADAMTS13. 日本血栓止血学会誌, 22(6): 368-373, 2011.

【著書】

なし

病態ゲノム医学部

(研究活動の概要)

一貫して「高血圧」が中心テーマであり、2000年から2010年にかけては遺伝解析研究を中心として進めてきた。現在は、ゲノムワイド研究から導き出された高血圧素因遺伝子（多くは機能不明）が、どのように高血圧に寄与するのかを検討している。

派生したテーマとして、慢性腎臓病の病態解明、miRNAの機能解明、miRNAをバイオマーカーとして利用する試み、更には脂質と生活習慣病の関連に関する動物実験的検討（広くは健康食品に関する研究）なども行っている。

2. 平成23年度の主な研究成果

1) ゲノムワイドメタ解析に参画し、高血圧素因遺伝子（あるいは遺伝子領域）約30種類の同定に大きく寄与した（Nature およびNature Genetics論文として結実）。2) 心不全の新しいバイオマーカーとして血漿miRNA miR-126 およびmiR-210を見いだした。3) 脳梗塞のバイオマーカーとして血漿miR-124が使える可能性を示した。4) ダール食塩感受性高血圧ラットの原因遺伝子としてP2rx7を同定した（2012出版）。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Kato N, Takeuchi F, Tabara Y, Kelly TN, Go MJ, Sim X, Tay WT, Chen CH, Zhang Y, Yamamoto Y, Katsuya T, Yokota M, Kim YJ, Ong RTH, Nabika T, Gu D, Chang LC, Kokubo Y, Huang W, Ohnaka K, Yamori Y, Nakashima E, Jaquish CE, Lee JY, Seielstad M, Isono M, Hixso: Meta-analysis of genome-wide association studies identifies five novel variants associated with blood pressure in East Asians. Nature Genetics, 43: 531-538, 2011.
- 2) Fukushima Y, Nakanishi M, Nonogi H, Goto Y, Iwai N. Assessment of plasma miRNAs in congestive heart failure. Circulation Journal, 75: 336-340, 2011.
- 3) Iwai, N (Iwai, Naoharu)158,159; Kita, Y (Kita, Yoshikuni)160; Ogihara, T (Ogihara, Toshio)161; Ohkubo, T (Ohkubo, Takayoshi)160,162; Okamura, T (Okamura, Tomonori)他: Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. Nature, 478: 103-109, 2011.
- 4) Weng, HC; Shen, CS; Hirokawa, G; Ji, X; Takahashi, R; Shimada, K;

Kishimoto, C; Iwai, N: Plasma miR-124 as a biomarker for cerebral infarction. Biomedical Research-Tokyo, 32: 135-141, 2011.

【Collaborators】

- 1) Chambers JC, Zhang W, Sehmi J, (Iwai N, 969番目/1477人中 listed as collaborators) et al: Genome-wide association study identifies loci influencing concentrations of liver enzymes in plasma. Nature Genetics, 43: 1131-1138, 2011.
- 2) Fox ER, (Iwai N, 212番目/371人中) et al.: Association of genetic variation with systolic and diastolic blood pressure among African Americans: the Candidate Gene Association Resource study. Human Molecular Genetics, 20: 2273-2284, 2011.

研究業績（和文）

【原著】

なし

【総説】

- 1) 岩井直温, 急性冠症候群 (ST 上昇型を除く) の疫学. 日本臨床 冠動脈疾患(下), 69(増刊 9): 275-280, 2011.

【著書】

なし

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研究を継続して行っている。また、新たな血管内皮作働分子、酸化LDL抑制分子を同定し、*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。一方、阪本室長は心筋症の動物遺伝モデルの解析を行っている。

2. 平成23年度の主な研究成果

①LOX-1のCRPを介した補体系活性化機構の解明、②酸化LDL様リポ蛋白測定系の改良、③脳梗塞患者および慢性関節リウマチ患者におけるsLOX-1の上昇の証明、④酸化LDLによる関節炎様変化に対する抗LOX-1療法の有効性のマウスでの証明、⑤酸化LDLのLOX-1結合阻害物質の同定、⑥心筋症ハムスターにおけるアルドースリダクターゼ発現亢進の意義の解明を行った。

研究業績 (欧文)

【Article】

- 1) Fujita, Y; Yamaguchi, S; Kakino, A; Iwamoto, S; Yoshimoto, R; Sawamura, T: Lectin-like Oxidized LDL Receptor 1 Is Involved in CRP-Mediated Complement Activation Clinical. Chemistry, 57: 1398-1405, 2011.
- 2) Ishikawa, M; Ito, H, Akiyoshi, M; Kume, N; Yoshitomi, H; Mitsuoka, H; Tanida, S; Murata, K; Shibuya, H; Kasahara, T; Kakino, A; Fujita, Y; Sawamura, T; Yasuda, T; Nakamura, T: Lectin-like oxidized LDL receptor-1 signal is a potent biomarker and therapeutic target for human rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 64: 1024-1034, 2011.
- 3) Iwamoto, S; Fujita, Y; Kakino, A; Yanagida, K; Matsuda, H; Yoshimoto, R; Sawamura, T: An Alternative Protein Standard to Measure Activity of LOX-1 Ligand Containing apoB (LAB) - Utilization of Anti-LOX-1 Single-Chain Antibody Fused to apoB Fragment. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 18: 818-828, 2011.
- 4) Kaichi S, Takaya T, Morimoto T, Sunagawa Y, Kawamura T, Ono K, Shimatsu A, Baba S, Heike T, Nakahata T, Hasegawa K:

- Cyclin-dependent kinase 9 forms a complex with GATA4 and is involved in the differentiation of mouse ES cells into cardiomyocytes. *Journal of Cellular Physiology*. 226:248-254, 2011.
- 5) Mehta, JL; Khaidakov, M; Hermonat, PL; Mitra, S; Wang, XW; Novelli, G; Sawamura, T: LOX-1: A New Target for Therapy for Cardiovascular Diseases *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 25: 495-500, 2011.
 - 6) Nishi H, Ono K, Horie T, Nagao K, Kinoshita M, Kuwabara Y, Watanabe S, Takaya T, Tamaki Y, Takanabe-Mori R, Wada H, Hasegawa K, Iwanaga Y, Kawamura T, Kita T, Kimura T: MicroRNA-27a regulates beta cardiac myosin heavy chain gene expression by targeting thyroid hormone receptor beta1 in neonatal rat ventricular myocytes. *Molecular and Cellular Biology*, 31, 744-755, 2011.
 - 7) Nishizuka, T; Fujita, Y; Sato, Y; Nakano, A; Kakino, A; Ohshima, S; Kanda, T; Yoshimoto, R; Sawamura, T: Procyanidins are potent inhibitors of LOX-1: a new player in the French Paradox. *Proceedings of the Japan Academy Series B-Physical and Biological Sciences*, 87: 104-113, 2011.
 - 8) Sakamoto, A; Sugamoto, Y: Identification of a novel aldose reductase-like gene upregulated in the failing heart of cardiomyopathic hamster. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 353: 275-281, 2011.
 - 9) Sakamoto, A; Sugamoto, Y; Tokunaga, Y; Yoshimuta, T; Hayashi, K; Konno, T; Kawashiri, MA; Takeda, Y; Yamagishi, M: Expression Profiling of the Ephrin (EFN) and Eph Receptor (EPH) Family of Genes in Atherosclerosis-related Human Cells. *Journal of International Medical Research*, 39: 522-527, 2011.
 - 10) Sunagawa Y, Morimoto T, Wada H, Takaya T, Katanasaka Y, Kawamura T, Yanagi S, Marui A, Sakata R, Shimatsu A, Kimura T, Takeya H, Fujita M, Hasegawa K: A natural p300-specific histone acetyltransferase inhibitor, curcumin in addition to angiotensin-converting enzyme inhibitor, exerts beneficial effects on left ventricular systolic function after myocardial infarction in rats. *Circulation Journal*, 75: 2151-2159, 2011.
 - 11) Uchida, K; Suehiro, A; Nakanishi, M; Sawamura, T; Wakabayashi, I: Associations of atherosclerotic risk factors with oxidized low-density lipoprotein evaluated by LOX-1 ligand activity in healthy men: *Clinica Chimica Acta*, 412: 1643-1647, 2011.
 - 12) Wada H, Ura S, Kitaoka S, Satoh-Asahara N, Horie T, Ono K, Takaya T, Takanabe-Mori R, Akao M, Abe M, Morimoto T, Murayama T, Yokode M, Fujita M, Shimatsu A, Hasegawa K: Distinct characteristics of circulating vascular endothelial growth factor-a and C1 levels in human subjects. *Plos One*, 6: e29351, 2011.
 - 13) Wu, Z; Sawamura, T; Kurdowska, AK; Ji, HL; Idell, S; Fu, J: LOX-1

Deletion Improves Neutrophil Responses, Enhances Bacterial Clearance, and Reduces Lung Injury in a Murine Polymicrobial Sepsis Model. *Infection and Immunity*, 79: 2865-2870, 2011.

- 14) Yoshimoto, R; Fujita, Y; Kakino, A; Iwamoto, S; Takaya, T; Sawamura, T: The Discovery of LOX-1, its Ligands and Clinical Significance. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 25: 379-391, 2011.

研究業績（和文）

【原著】

なし

【総説】

- 1) 高谷智英, 岩元真, 垣野明美, 藤田佳子, 中野厚史, 沢村達也: 動脈硬化予防薬としての LOX-1 ブロッカーの探索. *循環器病研究の進歩*, 32(1):65-72, 2011.

【著書】

なし

心臓生理機能部

(研究活動の概要)

循環と呼吸・代謝の機能連関とその神経・体液性調節機構に関する生理学的研究を、分子から組織、臓器、個体にいたるまで多角的かつ統合的視点で行っている。その基礎研究を基に、循環器病における神経・体液性調節破綻の機序及びその意義を主にin vivo実験を通して解明し、そこをターゲットとする的確な治療法の開発を進めている。

現在の研究テーマは以下の3項目である。

1) 循環器病における神経・体液性調節破綻に関する病態解明と治療法開発

神経因子並びにペプチドを中心とした液性因子が、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・代謝障害の病態に関わるかを主に小動物疾患モデルで調べることで、疾患分子機構の解明、さらにはその機構に基づいた生体機能の改善法の開発を進め、創薬基盤研究に発展させることを目指している。

具体的な研究は以下の通りである。

①覚醒・自由行動下小動物疾患モデルでの循環及び呼吸・代謝機能の神経・液性調節機構の解明並びにそれに基づく新たな治療法の開発

覚醒・自由行動下ラットにおいて腎臓及び腰部交感神経活動及び血圧、血流などの血行動態指標を1ヶ月間慢性記録する技術を開発して、高血圧や心不全進行における神経性調節の役割を究明し、そこをターゲットとした治療法を開発を進めている。また、最近、レーザー血流計と光ファイバー型血流プローブの慢性的埋め込み法を応用した自由行動下での心筋組織血流計測も始めた。遺伝子改変マウスの血圧・心拍数、一回換気量・呼吸数、酸素摂取量・二酸化炭素排出量、体温などを覚醒下で記録・解析するシステムを構築し、循環と呼吸・代謝の協調に関する分子機構を統合的に調べている。

②マイクロダイアリシス法による心筋機能及び障害の自律神経・液性調節機構の解明

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を用い、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する。我々の研究から、この方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が分っている。また、心筋間質のミオグロブリン濃度は心筋細胞障害の指標となる。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。

③高輝度放射光X線を応用した心筋収縮タンパク質動態及び微小血管ネットワーク機能のin vivo画像解析

心臓に固有な収縮・拡張機構とその障害の根本的原因の解明には統合的心機能研究が必須と考え、放射光X線回折法による心筋収縮タンパク質分子動態のナノレベル画像解析法と心室圧-容積関係計測によるマクロレベル心臓機能解析法を麻酔下ラット拍動心臓に同時に応用する画期的な実験システムを、世界に先駆け構築した。これによって心機能は、分子と器官の両面から、収縮・拡張の全心周期に渡り実時間で解析可能となった。さらに、心筋梗塞や心肥大モデル動物への応用研究により、心臓局所ごとの収縮タンパク質機能障害の度合いがピンポイントで評価できるようになった。

独自のX線テレビシステムを麻酔下動物に応用した血管ネットワーク造影術を用いて、脳、腎、骨格筋などの臓器実質内の血管樹における血管運動・血流分配の可視化を行い、臓器循環調節の生理及び病態生理的機構を解析している。最近では、放射光高速微小血管造影法によって、高心拍数で拍動しているラット、マウスの心・肺微小血管が観察可能となり、ラットの心筋梗塞後の新生血管、糖尿病性の硬化冠細動脈や肺高血圧症での肥厚細動脈などでの内皮・平滑筋機能の評価を行っている。これらを基に疾患病態の解析、治療法の開発を進めている。

2) 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。

3) 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。

2. 平成23年度の主な研究成果

1) 循環器病における神経・体液性調節破綻に関する病態解明と治療法開発

①一般に、腎交感神経活動の亢進は高血圧を引き起こすと考えられている。自由行動下のDahl食塩感受性高血圧症モデルラットと腎動脈クリップ

ングによる腎性高血圧モデルラットにおいて、高血圧移行時の腎交感神経活動を長期慢性記録した。その結果、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、さらなる研究が必要と考えられた。

②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。さらに、この心筋血流計測法をマウスへ適用することに成功した。また、心筋以外にも多くの臓器血流計測が可能となった。

③遺伝子改変マウスでは覚醒下の呼吸・代謝調節についての報告は少なく、とりわけ走運動時のようなダイナミックな呼吸変化を測定することは困難であった。そこで、マウス用半密閉・低容積ランニングホイールチャンバーを新規開発し、Whole-Bodyプレチスモグラフと高感度 O_2 - CO_2 測定装置による呼吸・代謝測定、さらに埋め込み型テレメトリー送信器による心拍数・体温測定との同時記録システムを構築した。マウス自発走運動時の一回換気量 (VT) ・呼吸回数 (Vf) ・分時換気量 (VE) などの変化を、血圧・心拍の変動と同時に測定することに成功した。

④生後1ヶ月の拡張型心筋症ノックインマウスにグレリンを1ヶ月間皮下注射すると、高度の突然死が抑制され、生存率が50%から95%に改善した。

⑤新規抗酸化物質であるETS-GSが、モノクロタリン誘発肺高血圧症ラットの生存率を大幅に改善することが分かった。

⑥マイクロダイアリシス法の麻酔下ラットへの応用により、a) 高血圧ラットにおいて、中枢の $\alpha 2$ receptor を介した心臓迷走神経終末からのアセチルコリン分泌応答が抑制されていること、b) リモートプレコンディショニングにより、心臓交感神経もプレコンディショニングされ、心虚血部の心臓交感神経終末からのノルエピネフリン分泌が抑制されること、c) カルパイン阻害剤により、再灌流時のミオグロビン放出が抑制されること、d) セロトニン再取り込み、およびモノアミンオキシダーゼによるセロトニン代謝が心虚血再灌流時の心筋間質セロトニン動態に大きな影響を及ぼすことを明らかにした。

⑦マイクロダイアリシス法を麻酔下マウスの心臓に応用し、マウスの心臓迷走神経活動評価法として、心臓迷走神経終末からのアセチルコリン分泌を経時的にモニターすることに初めて成功した。

⑧放射光肺微小血管造影法を用いて、Rho-kinase 阻害剤の fasudil は、ラットモノクロタリン肺高血圧症モデルにおいて肺細動脈のスパズムを抑制し、肺微小循環の再開通を引き起こすことを明らかにした。また、グレリン皮下注射は、慢性低酸素性肺高血圧ラットの肥厚した肺細動脈において、血管内皮機能の改善及びエンドセリン-1 に対する過剰収縮応

答の正常化を引き起こし、肺高血圧の進展を抑制することが分かった。

⑨放射光微小血管造影法を麻酔下非開胸マウスに応用し、肺動脈本管から細動脈レベルまでの全肺血管樹の可視化並びに右心室から左心房までの血流の transit time の計測に成功した。

2) 生体ガスによる非侵襲的診断法の開発と臨床応用

①ヒト生体内活性酸素種の計測法は全く未開拓の領域である。水素分子がヒドロキシラジカルと反応に水を生成することを応用し、水素水飲用によるヒト生体内の間接的活性酸素推定法を確立した。

②簡便かつ安全な高感度ラジカル検出法としてレーザーを用いた方法により、ヒト皮膚ガス中におけるヒドロキシルラジカル (OH \cdot) 検出法の開発に成功した。このシステムを用い、皮膚近傍では大気中 OH \cdot の 1桁オーダー以上の濃度で存在することを発見し、OH \cdot が皮膚表面から放出されることを発見した(年度内に特許出願、投稿予定)。

③皮膚表面からのガスを効率的に検出するため、局所加温による皮膚アセトンの上昇効果を見出した。他方、20~40℃の範囲では他の低分子ガスへの影響は少ないことも見出し、将来的な皮膚ガスモニタリングシステム開発の基礎的知見とすることができた。

④すでにターメリックなどの健康食品が呼気水素を上昇させることを報告しているが、牛乳摂取による嫌気性腸内醗酵により生体内水素濃度が劇的に上昇し、この水素分子が抗酸化力をもつことを証明した。これらの研究成果から腸内醗酵を促進させる水素産生食品群にも抗酸化力があり、慢性長期的な生活習慣病ならびに循環器病の発症に関連する可能性があるとの仮説に到達した。

⑤一酸化窒素、一酸化炭素、硫化水素などの低分子ガス分子は循環制御に重要な役割を果たすことは確立しているが、これらのガスは腸内嫌気性醗酵で大量に生成される。腸内醗酵に伴うガス成分の役割をより明確にするため糞便から放出されるガス評価法を検討し、呼気や皮膚ガスとの関連を検討する方法論を確立した。

⑥アナフィラキシーショック時には従来は門脈の前毛細血管レベルで収縮がおこるとされていたが、ラットの門脈血管造影法でさらに太い血管レベルでの収縮が起こることを証明した。本研究過程で硫化水素が門脈血管を劇的に拡張することを観察し、腸内嫌気性醗酵に伴う硫化水素が門脈循環の制御因子であることが示唆された。

3) 循環器疾患関連タンパク質の構造生理的研究

①家族性肥大性心筋症トロポニン変異(TnT/K247R)を含むTnコアドメインの結晶構造を明らかにし、正常型および他の心筋症変異体(TnT/E244D)との立体構造の違いを明らかにした。また、他施設と共同で同変異トロポニンのX線溶液散乱実験を行い、変異による分子の溶液中での動態の変

化を見出した。

②蛇毒由来のトロンビン様酵素RVV-VとヒトFVa因子ペプチドとの複合体の構造決定を行い、RVV-VによるFVa特異的な基質認識機構を明らかにした。これにより広範な分子を基質として様々な生理機能を発揮するトロンビンとFVa切断に特化した蛇毒酵素の相違点を明らかにした。

研究業績 (欧文)

【Article】

- 1) Fan X; Takahashi-Yanaga F, Morimoto S, Zhan D-Y; Igawa K; Tomooka K; Sasaguri T: Celecoxib and 2,5-dimethyl-celecoxib prevent cardiac remodeling inhibiting Akt-mediated signal transduction in an inherited dilated cardiomyopathy mouse model. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 338: 2-11, 2011.
- 2) Hoshino, M; Uesugi, K; Pearson, J; Sonobe, T; Shirai, M; Yagi, N: Development of an X-ray real-time stereo imaging technique using synchrotron radiation. *Journal of Synchrotron Radiation*, 18: 569-574, 2011.
- 3) Inagaki, T; Sonobe, T; Poole, DC; Kano, Y: Progressive arteriolar vasoconstriction and fatigue during tetanic contractions of rat skeletal muscle are inhibited by alpha-receptor blockade. *Journal of Physiological Sciences*, 61: 181-189, 2011.
- 4) Leal AK, McCord JL, Tsuchimochi H, Kaufman MP: Blockade of the TP receptor attenuates the exercise pressor reflex in decerebrated rats with chronic femoral artery occlusion. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 301: H2140-H2146, 2011.
- 5) McCord JL, Tsuchimochi H, Yamauchi K, Leal AK, Kaufman MP: Tempol attenuates the exercise pressor reflex independently of neutralizing reactive oxygen species in femoral arterial ligated rats. *Journal of Applied Physiology*, 111: 971-979, 2011.
- 6) Morita, K; Sorimachi, T; Ito, Y; Nishino, K; Jimbo, Y; Kumagai, T; Fujii, Y: Intra-aneurysmal Coil Embolization for Large or Giant Carotid Artery Aneurysms in the Cavernous Sinus. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 51: 762-766, 2011.
- 7) Nakayama D, Ammar YB, Miyata T, Takeda S: Structural basis of coagulation factor V recognition for cleavage by RVV-V, *Febs Letters*, 585: 3020-3025, 2011.
- 8) Schwenke DO, Gray EA, Pearson JT, Sonobe T, Ishibashi-Ueda H, Campillo I, Kangawa K, Shirai M: Exogenous ghrelin improves blood flow distribution in pulmonary hypertension-assessed using synchrotron radiation microangiography. *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology*, 462: 397-406, 2011.

- 9) Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sonobe T, Kamiya A, Shishido T, Tokudome T, Hosoda H, Shirai M, Kangawa K, Sugimachi M: Centrally administered ghrelin activates cardiac vagal nerve in anesthetized rabbits. *Autonomic Neuroscience-Basic & Clinical*, 162: 60-65, 2011.
- 10) Shioyama W, Nakaoka Y, Higuchi K, Minami T, Taniyama Y, Nishida K, Kidoya H, Sonobe T, Naito H, Arita Y, Hashimoto T, Kuroda T, Fujio Y, Shirai M, Takakura N, Morishita R, Yamaguchi-Takahara K, Kodama T, Hirano T, Mochizuki N, Komuro I: Docking protein Gab1 is an essential component of postnatal angiogenesis after ischemia via HGF/c-Met signaling. *Circulation Research*, 108: 664-675, 2011.
- 11) Sonobe, T; Schwenke, DO; Pearson, JT; Yoshimoto, M; Fujii, Y; Umetani, K; Shirai, M: Imaging of the closed-chest mouse pulmonary circulation using synchrotron radiation microangiography. *Journal of Applied Physiology*, 111: 75-80, 2011.
- 12) Tsuchimochi H, McCord JL, Leal AK, Kaufman MP: Dorsal root tetrodotoxin-resistant sodium channels do not contribute to the augmented exercise pressor reflex in rats with chronic femoral artery occlusion. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 300: H652-H663, 2011.
- 13) Tsuchimochi H, Yamauchi K, McCord JL, Kaufman MP: Blockade of acid sensing ion channels attenuates the augmented exercise pressor reflex in rats with chronic femoral artery occlusion. *Journal of Physiology*, 589-6173: 6189, 2011.
- 14) Yoshimoto, M; Yoshida, I; Miki, K: Functional Role of Diverse Changes in Sympathetic Nerve Activity in Regulating Arterial Pressure during REM Sleep. *Sleep*, 34: 1093-1101, 2011.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 曾野部崇, 稲垣薫克, 狩野豊: バイオイメーキングによる運動誘発性筋損傷の評価. *日本整形外科学会誌*, 85(7): 415-419, 2011.

【総説】

なし

【著書】

- 1) 若林繁夫, 武田壮一, 久光隆: 膜輸送体結合タンパク質の同定と複合体の構造解析. *トランスポートソームの世界－膜輸送研究の源流から未来へ－*, 金井好克, 竹島浩, 森泰生, 久保義弘編著, 京都廣川書店: 414-419, 2011.

病態代謝部

(研究活動の概要)

病態代謝部においては循環器疾患の克服を目的として、重篤な循環器疾患発症の基礎となる脂質代謝異常の発症機序や病態生理を解明すること、さらに動脈硬化症発症や進展へのメカニズムを解明し、有効な治療法の開発に関わる研究を、内科学、病理学、分子生物学、材料工学、薬学、生化学、細胞生物学などの知識および技術を用いて実施している。

病態代謝部では、特に重篤な循環器疾患を合併する脂質代謝異常として、家族性高コレステロール血症の臨床研究とそれに基づく診療指針の作成を行ってきた。代謝内科外来において家族性高コレステロール血症(FH)ヘテロ接合体320例、ホモ接合体12例をフォローしており、これらの臨床データを用いてFHの実態把握、冠動脈疾患(CAD)発症のリスク因子の重みを定量化、日本におけるFHの実態把握のための日本初のFHに対する前向き試験であるFAMEの、全体の登録者数の3分の1の人数を登録するなど、日本におけるFH診療の中心的役割を果たしている。また、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012のFHの項の作成のためにFHガイドライン検討委員会を立ち上げ、ガイドラインの作成に貢献するなど、日本におけるFHの診療基盤整備に大きな役割を果たしている。FHホモ接合体および重症ヘテロ接合体に対するLDLアフェレシス治療も先駆的に行っており、日本有数のリピッドクリニックとして高く評価されている。

循環器病領域の難病に対する新しい治療法の確立を目的として、非ウイルスベクターである高分子ナノデバイスを用いた遺伝子導入法の開発を行っており、原発性肺高血圧症モデル動物に対するアドレノメデュリン遺伝子を治療遺伝子として経肺投与することにより、肺において著明な導入遺伝子の発現、右室圧の低下などの治療効果を確認している。現在は、遺伝子導入技術の臨床応用に向けた取り組みとして、高分子ナノデバイスの遺伝子導入効果の増強、持続期間の延長、炎症性反応惹起の低減などの課題に取り組んでおり、高分子ナノデバイスと導入遺伝子の混合比率の条件設定、ホモポリマーの追加により、遺伝子発現効率の著増に成功し、導入遺伝子中のCpG配列の除去やコンドロイチン硫酸の添加などにより、遺伝子導入後の炎症反応の低減に成果をあげている。

FHに対する新しい治療法の開発として、新規架橋型人工核酸医薬の開発を行なっている。従来のアンチセンスは、標的分子への特異性が高くないこと、体内では急速に酵素により分解されてしまうことなどから、治療への応用が困難であった。当部と大阪大学薬学部との共同

研究により開発された架橋型人工核酸は、従来のものの10万倍のmRNAとの結合親和性を示し、酵素耐性能も獲得しており、治療への応用が期待されている。そこで当部では、LDL受容体に対する分解活性を有し、機能上昇変異によりFHを呈するPCSK9遺伝子、LDL粒子の主な構成蛋白であるアポリポプロテインB、高TG血症に深く関わり、動脈壁に直接作用して動脈硬化の発症を促すアポリポプロテインCIIIを標的遺伝子として、疾患モデル動物を用いた治療実験を行なっている。

2. 平成23年度の主な研究成果

- ・当院にて診療を受けたFHヘテロ接合体患者データを用いて、特にCADリスクが高い群を選択する目的で、初診時のLDL-C値、アキレス腱の厚さを3分位に分けてCADリスクを解析し、LDL-Cが260 mg/dL以上、あるいはアキレス腱が14.5 mm以上の群で、LDL-Cが260未満、アキレス腱が14.5 mm未満の群に比し20倍以上であることが明らかとなった (Journal of Atherosclerosis and Thrombosis in press)。

- ・動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012の家族性高コレステロール血症の項について、FHガイドライン検討委員会を立ち上げ、ガイドライン作成に寄与した。

- ・高脂血症モデルマウスに対して、PCSK9に対する新規架橋型人工核酸(2' 4' -BNA/LNA)搭載アンチセンスがin vitroおよびin vivoにおいて従来のアンチセンスに比し遺伝子発現の抑制に著効を示すことが明らかになった (論文revise中)。

- ・アポリポプロテインBに対するsiRNAに(2' 4' -BNA/LNA)を搭載したもの、コレステロール修飾をしたもの、メチル化したもの、フォスフォチオエート化したものについて、in vitroおよびin vivoでの遺伝子発現抑制効果および免疫反応惹起を検討した。

研究業績 (欧文)

【Article】

- 1) Gotoda T, Shirai K, Ohta T, Kobayashi J, Yokoyama S, Oikawa S, Bujo H, Ishibashi S, Arai H, Yamashita S, Harada-Shiba M, Eto M, Hayashi T, Sone H, Suzuki H, Yamada N: Diagnosis and management of type I and type V hyperlipoproteinemia. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, Epub 2011 Dec 1.

研究業績 (和文)

【総説】

- 1) 岩本紀之, 斯波真理子: 【アフェレシス Update-各科領域における進歩と展望】脂質異常症に対するアフェレシス治療の現況. 臨牀透析, 27(12), 1555-1560, 2011.

- 2) 斯波真理子：脂質異常症の病態と治療 家族性高コレステロール血症．
臨牀と研究， 88(10)， 1263-1267， 2011.
- 3) 斯波真理子： 家族性高コレステロール血症の診断と治療． 日本医師
会雑誌， 140(6)： 1247-1250， 2011.
- 4) 斯波真理子：動脈硬化症例 Q&A 妊娠を合併した家族性高コレステロ
ール血症ホモ接合体例． News and Scope， 4： 9-10， 2011.
- 5) 斯波真理子： 実地医家による診断を視野に家族性高コレステロール血
症 G L 作成． Medical Tribune， 44(35)： 27， 2011.
- 6) 斯波真理子：家族性高コレステロール血症の治療指針と実態． Medical
Tribune circulation today， 8： 62， 2011.
- 7) 斯波真理子： 家族性高コレステロール血症をどのように診るか？．
Heart View， 15(9)： 900-904， 2011.
- 8) 斯波真理子： 家族性高コレステロール血症をどう扱うか． medicina，
48(5)： 837-841， 2011.

【著書】

- 1) 斯波真理子：第 6 章 原発性高脂血症の治療，脂質異常症診療 Q&A，
寺本民生，佐々木淳 編著，日本医学出版：91-98，2011.

人工臓器部

（研究活動の概要）

平成 23 年度も、従来から継続して取り組んで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推進した。すなわち、人工臓器および周辺技術を用いることで患者を救命し社会復帰せしめるための循環器系医療機器の開発、製品化、臨床応用を目的とした研究活動を行った。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ための活動に注力した。

具体的には、連続流超小型体内埋込式補助人工心臓（VAD）システムの開発、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、簡易左心バイパスシステムの開発、呼吸循環不全に対する長期心肺補助（PCPS）システムの開発、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。

研究開発のフレームとしては、当センター橋本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「高機能体内埋め込み型補助人工心臓」について、分担研究者の巽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。また、平成 23 年度から開始された厚生労働省「早期・探索的臨床試験拠点整備事業」において、採択 5 課題中唯一医療機器を対象として採択された、当センター峰松副院長を主任研究者とする「Bridge to Decisionを目的とした超小型補助循環システム並びに頭蓋内・心血管治療用の新規多孔化薄膜カバードステントに関する医師主導型治験及び実用化研究」の具体的臨床試験シーズ研究 2 課題中の 1 課題を担当し、研究開発を推進した。

2. 平成 23 年度の主な研究成果

まず、VADシステムの研究開発に関する成果について述べる。現行の空気駆動方式VADに関して、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（重量 13kg）を開発し製品化を達成した。2009 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（重量 3.5kg以下）の駆動装置の開発に着手し、本年度は慢性動物実験評価の段階まで開発を進めた。プロトタイプは学術集会での展示を行うレベルに達しており、かかる展示では臨床医等から大きな期待が寄せられている。現在、2 年以内の製品化を目指して開発を加速させつつある。一方、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乾電池サイズ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ている。これは動圧浮上方式の非接触回転型軸流ポンプで、世界的に類をみない超高耐久性が期待できるものである。NEDO橋渡し研究のもとで前臨床試験および耐久性試験を進め、慢性動物実験ではコンスタントに3ヶ月間の生存を得る段階に到達した。また、同じ動圧浮上方式の高耐久性ディスク遠心ポンプ（動圧浮上ディスク血液ポンプとして世界初）の開発も並行して進めており、こちらは連携企業から数ヶ月以内に体外循環用として薬事申請が行われる予定である。さらに、この新規開発遠心ポンプを用いたBridge to Decision目的の簡易左心バイパスシステムの開発を進めており、そのための独特の形状を有する脱血管（Lantern Canulaと命名）や人工血管付き送血管も試作改良を進めている。このシステム開発は、上記の早期・探索的臨床試験拠点整備事業におけるシーズ研究であり、2年以内の医師主導治験遂行を予定している。

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。昨年度本資料では、新型インフルエンザによる劇症型呼吸不全の小児生に対するBioCube-NCVCによるECMO救命例のNHKニュースでの報道や、本人工肺の製品化による文部科学大臣表彰（科学技術分野）受賞について言及した。BioCube-NCVCを用いたPCPSシステムは、さらに当センター臨床工学部との共同開発により、急速充填可能なサブシステム導入で緊急使用を可能としたENDUMOシステムとして製品化を達成し、また可搬性に優れた集積化装置とするための研究開発を進めており、システム移動カートの試作・改良と臨床応用を進めている。

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システムの開発を継続的に進めた。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循環型東洋紡製M型VADの改良に着手し、これを完了した。In vitro評価で十分な駆出特性が得られたため、平成23年度に入って、前臨床試験としての長期動物実験評価を進めている。またPCPSシステムについては、充填液総量僅か147mlの小児用システムを設計・試作し、1ヶ月間連続使用の長期動物実験評価を行っている。

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は、平成23年度4月より保険収載され販売が開始されたが、販売開始前の平成23年1月より、動物を用いたEVAHEARTの埋込み手術トレーニングを開始した。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による。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（通常心臓外科医 2~4 名、看護師 2~4 名、臨床工学技士 2~4 名、合計 5~10 名位のチーム）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。トレーニング開始以来、これまでに 10 施設（全て埋込み型VAD認定施設で多くが大学病院）に対してトレーニングを行い、安全なVAD埋込み・普及に貢献するとともに、当センターの外部資金獲得にも貢献し得た。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Ando, M; Nishimura, T; Takewa, Y; Ogawa, D; Yamazaki, K; Kashiwa, K; Kyo, S; Ono, M; Taenaka, Y; Tatsumi, E: A novel counterpulse drive mode of continuous-flow left ventricular assist devices can minimize intracircuit backward flow during pump weaning. *Journal of Artificial Organs*, 14: 74-79, 2011.
- 2) Ando, M; Nishimura, T; Takewa, Y; Yamazaki, K; Kyo, S; Ono, M; Tsukiya, T; Mizuno, T; Taenaka, Y; Tatsumi, E: Electrocardiogram-Synchronized Rotational Speed Change Mode in Rotary Pumps Could Improve Pulsatility. *Artificial Organs*, 35: 941-947, 2011.
- 3) Ando, M; Takewa, Y; Nishimura, T; Yamazaki, K; Kyo, S; Ono, M; Tsukiya, T; Mizuno, T; Taenaka, Y; Tatsumi, E: A novel counterpulsation mode of rotary left ventricular assist devices can enhance myocardial perfusion. *Journal of Artificial Organs*, 14: 185-191, 2011.
- 4) Ishikawa K, Ladage D, Takewa Y, Yaniz E, Chen J, Tilemann L, Sakata S, Badimon JJ, Hajjar RJ, Kawase Y: Development of a preclinical model of ischemic cardiomyopathy in swine. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 301: H530- H537, 2011.
- 5) Mizuno, T; Nemoto, Y; Tsukiya, T; Takewa, Y; Taenaka, Y; Tatsumi, E: Development and long-term in vivo testing of a novel skin-button system for preventing driveline infection of an implantable VAD system: *Journal of Artificial Organs*, 14: 371-374, 2011.
- 6) Sumikura, H; Toda, K; Takewa, Y; Tsukiya, T; Ohnuma, K; Sasagawa, M; Watanabe, F; Ugawa, J; Taenaka, Y; Tatsumi, E: Development and Hydrodynamic Evaluation of a Novel Inflow Cannula in a Mechanical Circulatory Support System for Bridge to Decision. *Artificial Organs*, 35:756-764, 2011.
- 7) Tanaka, H; Tsukiya, T; Tatsumi, E; Mizuno, T; Hidaka, T; Okubo, T; Osada, T; Miyamoto, S; Taenaka, Y: Initial in vivo evaluation of the

newly developed axial flow turbo pump with hydrodynamic bearings. *Journal of Artificial Organs*, 14: 31-38, 2011.

- 8) Tsukiya, T; Toda, K; Sumikura, H; Takewa, Y; Watanabe, F; Taenaka, Y; Tatsumi, E: Computational fluid dynamic analysis of the flow field in the newly developed inflow cannula for a bridge-to-decision mechanical circulatory support. *Journal of Artificial Organs*, 14 : 381- 384, 2011.
- 9) Yamada, Y; Nishinaka, T; Mizuno, T; Taenaka, Y; Tatsumi, E; Yamazaki, K: Neointima-inducing inflow cannula with titanium mesh for left ventricular assist device. *Journal of Artificial Organs*, 14: 269- 275, 2011.

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装置開発（バイオニックプロジェクト）、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、心臓シミュレータの開発、自動治療の開発などを行っている。

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。

2. 平成23年度の主な研究成果

(1) 心臓・血管系の力学の研究：低侵襲心拍出量連続モニターシステムの開発、心筋パフォーマンスインデックスの力学的決定要因、上大静脈-肺動脈吻合が左心補助循環中の血行動態に与える影響、右室-肺動脈シャントの拡張期逆流がNorwood手術後の血行動態に与える影響に関する研究を行った。

(2) 循環系の神経性・体液性の制御：シルニジピンの静脈投与が動脈圧受容器反射に及ぼす影響、自然発症高血圧ラットにおける中枢性迷走神経賦活化機構の障害、動脈圧受容器反射による迷走神経制御の定量化、前庭系が動脈圧受容器反射に及ぼす影響、開ループ状態で推定した伝達関数と閉ループ状態で推定した伝達関数の比較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：心筋梗塞後心不全ラットに対して、急性期からの迷走神経刺激治療、飲水量の自動制御による水分制限による治療、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に関する研究を行った。

(4) 超ICDプロジェクト：低エネルギー除細動のための最適電極配置・通電波形に関する実験的検討、超ICDにおける不整脈の高精度・高速診断アルゴリズムの開発、心不全モニター機能の開発、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に関する研究を行った。

(5) 臨床に直結した研究：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。致死的心室性不整脈を有する肥大型心筋症例における心電図異常電位と心磁図による可視化、心磁計測による心室再同期療法の効果と長期予後の予測、腎障害の有無による運動時心拍数の予後予測能力に関する研究を行った。

(6) 心臓シミュレータの開発：コンピュータ・シミュレーションによる最適な電極配置・通電波形の設計、心磁図の成因に関する基礎的検討等を行った。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Abe, C; Kawada, T; Sugimachi, M; Morita, H: Interaction between vestibulo-cardiovascular reflex and arterial baroreflex during postural change in rats. Journal of Applied Physiology, 111: 1614-1621, 2011.
- 2) Kamiya, A; Kawada, T; Shimizu, S; Sugimachi, M: Closed-loop spontaneous

baroreflex transfer function is inappropriate for system identification of neural arc but partly accurate for peripheral arc: predictability analysis. *Journal of Physiology-London*, 589: 1769-1790, 2011.

- 3) Kawada, T; Shimizu, S; Kamiya, A; Sata, Y; Uemura, K; Sugimachi, M: Dynamic characteristics of baroreflex neural and peripheral arcs are preserved in spontaneously hypertensive rats. *American Journal of Physiology-Regulatory integrative and Comparative Physiology*, 300: R155-R165, 2011.
- 4) Kawada, T; Shimizu, S; Li, MH; Kamiya, A; Uemura, K; Sata, Y; Yamamoto, H; Sugimachi, M: Contrasting effects of moderate vagal stimulation on heart rate and carotid sinus baroreflex-mediated sympathetic arterial pressure regulation in rats. *Life Sciences*, 89: 498-503, 2011.
- 5) Kawata H, Noda T, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Takaki H, Aihara N, Isobe M, Kamakura S, Shimizu W: Effect of sodium-channel blockade on early repolarization in inferior/lateral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 9: 77-83, 2012.
- 6) Miyamoto T, Inagaki M, Takaki H, Kawada T, Shishido T, Kamiya A, Sugimachi M: Adaptation of the respiratory controller contributes to the attenuation of exercise hyperpnea in endurance-trained athletes. *European Journal of Applied Physiology*, 112: 237-251, 2012.
- 7) Mizuno, M; Kawada, T; Kamiya, A; Miyamoto, T; Shimizu, S; Shishido, T; Smith, SA; Sugimachi, M: Exercise training augments the dynamic heart rate response to vagal but not sympathetic stimulation in rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 300: R969-R977, 2011.
- 8) Nakayama, H; Nagai, H; Matsumoto, K; Oguro, R; Sugimoto, K; Kamide, K; Ohishi, M; Katsuya, T; Okamoto, H; Maeda, M; Komamura, K; Azuma, J; Rakugi, H; Fujio, Y: Association between osteopontin promoter variants and diastolic dysfunction in hypertensive heart in the Japanese population. *Hypertension Research*, 34: 1141-1146, 2011.
- 9) Nishi, I; Noguchi, T; Iwanaga, Y; Furuichi, S; Aihara, N; Takaki, H; Goto, Y: Effects of Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure and Advanced Left Ventricular Systolic Dysfunction Receiving beta-Blockers. *Circulation Journal*, 75: 1649-1655, 2011.
- 10) Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sata Y, Mizuno M, Kamiya A, Shishido T, Inagaki M, Shirai M, Sano S, Sugimachi M.: Medetomidine, an α 2-adrenergic agonist, activates cardiac vagal nerve through modulation of baroreflex control. *Circulation Journal*, 76: 152-159, 2012.
- 11) Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sonobe T, Kamiya A, Shishido T, Tokudome T, Hosoda H, Shirai M, Kangawa K, Sugimachi M: Centrally administered ghrelin activates cardiac vagal nerve in anesthetized rabbits. *Autonomic Neuroscience-Basic & Clinical*, 162: 60-65, 2011.
- 12) Shimizu, S; Une, D; Shishido, T; Kamiya, A; Kawada, T; Sano, S; Sugimachi, M:

Norwood procedure with non-valved right ventricle to pulmonary artery shunt improves ventricular energetics despite the presence of diastolic regurgitation: a theoretical analysis. *Journal of Physiological Sciences*, 61: 457-465, 2011.

- 13) Uemura K, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M: Peak systolic mitral annulus velocity reflects the status of ventricular-arterial coupling-theoretical and experimental analyses. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 24(5): 582-591, 2011.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 阿部 誠, テルマ・ケイコ・スガイ, 吉澤 誠, 本間経康, 杉田典大, 清水一夫, 後藤 萌, 稲垣正司, 杉町 勝, 砂川賢二: 植込み型除細動器用致死性不整脈検出アルゴリズムの高速・高精度化. *生体医工学*, 49(6): 932-938, 2011.

【総説】

- 1) 杉町 勝: 循環オートパイロットシステム. *日本臨床*, 69(増 9): 612-617, 2011.
- 2) 杉町 勝: 長期の迷走神経刺激による慢性心不全の進行抑制. *自律神経*, 48(1): 12-15, 2011.
- 3) 杉町 勝: 迷走神経刺激による心不全治療. *人工臓器*, 40(1): 15-17, 2011.
- 4) 杉町 勝: 循環器系のシミュレーション医学 はじめに. *医学のあゆみ*, 238(3): 215, 2011.
- 5) 杉町 勝: 生体医工学は未来の持続可能な医療への改革に必須の科学技術である. *生体医工学*, 49(2): 376-377, 2011.
- 6) 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, 2011.
- 7) 川田 徹, 李 梅花, 杉町 勝: 動脈圧反射の開ループ解析と心不全への応用. *循環制御*, 32(3): 139-148, 2011.
- 8) 上村和紀: 包括的循環器マクロモデルによる循環の予測と治療応用. *医学のあゆみ*, 238(3): 264-268, 2011

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。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に関する研究をさらに発展させる一方、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、機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、新たな治療システムの創出を目指す。本年度の主な具体的内容を以下に示す。

2. 平成23年度の主な研究成果

- ・MRI造影親技術を駆使して、下肢虚血に対する幹細胞移植治療の有効移植部位の特定に成功した。
- ・分子動的界面の構築により幹細胞の拍動心筋分化への誘導効率を飛躍的に向上させた。
- ・細胞ローリング現象を応用した幹細胞分離システムを応用し、血中循環がん細胞を検出するマイクロチップデバイスの研究を立ち上げた。
- ・エラスチン様ポリペプチドからなるハイドロゲルを用いた新たな小口径人工血管の開発とin vivoでの有効性を示した。
- ・病因物質除去機構の新たな治療戦略DNCSをリウマチ疾患に対して応用し、in vitroにおける薬物除去機構について検討した。
- ・生分解性ハイドロゲルを心筋梗塞部位にインジェクトする心筋梗塞後の左心室リモデリング治療法の確立と有効性を明らかとした。
- ・内皮細胞接着ドメインを有するペプチドを脱細胞小口径血管へ表面コーティングすることで、in vivoでの内皮化とそれに伴う血管開存性について明らかとした。
- ・ドップラOCT法を用いて、ラット大脳皮質の血流画像を求めた結果、脳表にはほぼ垂直に走る穿通枝微小血管が多く走行し、拍動特性から動脈静脈を識別することができた。
- ・赤外温度イメージングシステムを用いて、ヒゲ刺激に伴うラット脳表バレル領域の温度変化をmKオーダーで計測し、脳機能イメージング法の基礎デ

一夕を得た。

- ARMAモデル及びVARモデルを用いることにより、機能的近赤外分光法 (fNIRS) 信号に及ぼす自律神経系の影響は20%以下と小さいことが示された。
- 体内組織工学を用いて完全自己組織大動脈弁を安定して確実に作製可能とし、ヤギ大動脈弁への応用に成功した。
- 医用材料の遺伝子修飾による機能化を目的とし、高い遺伝導入活性に加え材料表面への吸着性を有する遺伝子導入試薬の開発に成功した。
- 冠状動脈（左前下行枝）の二層構造弾性モデルによる壁内応力分布の解析に成功した
- 走査型触覚顕微鏡（SHM）による生体内類似環境下における大動脈壁内弾性率の分布観察を行った

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Agudelo, CA; Tachibana, Y; Noboru, T; Iida, H; Yamaoka, T: Long-term in vivo magnetic resonance imaging tracking of endothelial progenitor cells transplanted in rat ischemic limbs and their angiogenic potential. *Tissue Engineering Part A*, 17: 2079-2089, 2011.
- 2) Akira Tsuchiya, Jeong-Hun Kang, Daisuke Asai, Takeshi Mori, Takuro Niidome, Yoshiki Katayama: Transgene regulation system responding to Rho associated coiled-coil kinase (ROCK) activation. *Journal of Controlled Release*, 155: 40-46, 2011.
- 3) C.A. Agudelo, Y. Tachibana, A.F. Huatado, T. Ose, H. Iida, and T. Yamaoka: The use of magnetic resonance cell tracking to monitor endothelial progenitor cells in a rat hindlimb ischemic model. *Biomaterials*, In press 2011
- 4) Ehashi, T; Nishigaito, A; Fujisato, T; Moritan, Y; Yamaoka, T: Peripheral Nerve Regeneration and Electrophysiological Recovery with CIP-Treated Allogeneic Acellular Nerves *Journal Of Biomaterials Science-Polymer*, 22: 627-640, 2011.
- 5) Haruka Koga, Riki Toita, Takeshi Mori, Tetsuro Tomiyama, Jeong-Hun Kang, Takuro Niidome, Yoshiki Katayama: Fluorescent nanoparticles consisting of lipopeptides and fluorescein-modified polyanions for monitoring of protein kinase activity. *Bioconjugate Chemistry*, 22: 1526-1534, 2011.
- 6) Kang, JH; Asai, D; Tsuchiya, A; Mori, T; Niidome, T; Katayama, Y: Peptide Substrates for Rho-Associated Kinase 2 (Rho-Kinase 2/ROCK2), *Plos One*, 6: e22699, 2011.

- 7) Mahara A, Kiick LK, Yamaoka T: Three-dimensional culture and differentiation of stem cells in elastin-like polypeptide hydrogels. *Icbs2011*: 313-314, 2011.
- 8) Moriwaki T, Oie T, Takamizawa K, Murayama Y, Fukuda T, Omata S, Kanda K, Nakayama Y: Variations in local elastic modulus along the length of the aorta as observed by use of a scanning haptic microscope (SHM). *Journal Of Artificial Organs*, 14: 276-283, 2011.
- 9) Nakayama, Y; Okuda, K; Takamizawa, K; Nakayama, A: Preparation of well-defined poly(ether-ester) macromers: Photogelation and biodegradability. *Acta Biomaterialia*, 7: 1496-1503. 2011.
- 10) Nakayama, Y; Yahata, Y; Yamanami, M; Tajikawa, T; Ohba, K; Kanda, K; Yaku, H: A completely autologous valved conduit prepared in the open form of trileaflets (type VI biovalve): Mold design and valve function in vitro *Journal Of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials*, 99: 135-141, 2011.
- 11) Nakayama, Y; Yamaoka, S; Nemoto, Y; Alexey, B; Uchida, K: Thermoresponsive Heparin Bioconjugate as Novel Aqueous Antithrombogenic Coating Material. *Bioconjugate Chemistry*, 22: 193-199, 2011.
- 12) Nakayama, Y; Yamaoka, S; Yamanami, M; Fujiwara, M; Uechi, M; Takamizawa, K; Ishibashi-Ueda, H; Nakamichi, M; Uchida, K; Watanabe, T; Kanda, K; Yaku, H: Water-soluble argatroban for antithrombogenic surface coating of tissue-engineered cardiovascular tissues. *Journal of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials*, 99: 420-430, 2011.
- 13) Nakayama, Y; Yamaoka, S; Yamanami, M; Fujiwara, M; Uechi, M; Takamizawa, K; Ishibashi-Ueda, H; Nakamichi, M; Uchida, K; Watanabe, T; Kanda, K; Yaku, H: Water-soluble argatroban for antithrombogenic surface coating of tissue-engineered cardiovascular tissues. *Journal of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials*, 99: 420-430, 2011.
- 14) Nishi, S; Nakayama, Y; Ishibashi-Ueda, H; Okamoto, Y; Yoshida, M: Development of microporous self-expanding stent grafts for treating cerebral aneurysms: designing micropores to control intimal hyperplasia. *Journal of Artificial Organs* , 14: 348-356, 2011.
- 15) Sachiro Kakinoki, Sho Uchida, Tomo Ehashi, Akira Murakami, Tetsuji Yamaoka: Surface modification of poly(L-lactic acid) nanofiber with oligo(D-lactic acid) bioactive-peptide conjugates for peripheral nerve regeneration. *Polymers*, 3: 820-832, 2011.

- 16) Tomiyama, T; Toita, R; Kang, JH; Koga, H; Shiosaki, S; Mori, T; Niidome, T; Katayama, Y: Effect of introduction of chondroitin sulfate into polymer-peptide conjugate responding to intracellular signals *Nanoscale Research Letters*, 6: 532, 2011.
- 17) Watanabe, T; Kanda, K; Yamanami, M; Ishibashi-Ueda, H; Yaku, H; Nakayama, Y: Long-term animal implantation study of biotube-autologous small-caliber vascular graft fabricated by in-body tissue architecture *Journal of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials*, 98: 120-126, 2011.
- 18) Yamaoka, T; Mahara, A: Cell rolling column in purification and differentiation analysis of stem cells. *Reactive & Functional Polymers*, 71: 362-366, 2011.
- 19) Yoji Asami, Jun Oishi, Hirotaro Kitazaki, Jumpei Kamimoto, Jeong-Hun Kang, Takuro Niidome, Takeshi Mori, Yoshiki Katayama: A simple set-and-mix assay for screening of protein kinase inhibitors in cell lysates. *Analytical Biochemistry*, 418: 44-49, 2011.

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、循環器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。

(平成23年度の主な研究成果)

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、高解像度分子イメージングシステムの開発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行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。欧州多施設研究では、6施設において72例の健常者を対象に得られたドーパミントランスポートイメージング剤の SPECT データに適用され、他の2つの画像再構成プログラムと比べて高い精度と施設間再現性を有していることが確認された。また外傷性脳挫傷の患者20名における神経細胞の損傷の分布は、同一施設で得られた18名の健常者データベースと比べて、高次脳機能障害を有する症例で特異的に前頭葉内側面の帯状回領域で低下していることが確認された。異なる施設の別装置で撮像された正常者データベースが、当該画像再構成プログラムを利用することで一致することを確認した。SPECT 画像の施設を超えた標準化は健常者データベースの共有を可能にし、これをもとにした新しい診断基準の構築が可能であることが示唆された。

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 ^{15}O 標識ガス ($^{15}\text{O}_2$, C^{15}O_2 , C^{15}O) 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。急性期脳梗塞スーパー特区における新しい診断指標として位置づけられ、高感度化されたCT/PETハイブリッド装置を使って健常者データベースの作成などが開始された。

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。

小動物SPECT装置において、高解像度、高感度かつ定量撮像可能なデータ収集条件および画像化プログラムを整備した。また、放射性化合物の動脈血液中の動態を最小限の採血操作で推定する手法も確立した。これによりマウスやラットの生理機能を限りなく非侵襲で定量評価できるSPECTイメージングシステムを構築でき、応用研究が可能となった。(1) 脳組織血流量と血管反応性、(2) 細胞トラッキングのためのレポーター遺伝子のイメージング、(3) DDSのための超音波照射による血液脳関門透過性向上の評価などが可能となった。また、実用的なヒト頭部用高解像度SPECT装置の開発は、SPECT開発用のモンテカルロシミュレーション体系を構築し、PET装置に匹敵する高解像度の実現が示唆され、試作機が完成しつつある。

研究業績 (欧文)

【Article】

- 1) Agudelo CA, Tachibana Y, Teramoto N, Iida H, Yamaoka T: Long-term in vivo magnetic resonance imaging tracking of endothelial progenitor cells transplanted in rat ischemic limbs and their angiogenic potential. *Tissue Engineering Part A*, 17: 2079-2089, 2011.
- 2) Cui M, Ono M, Kimura H, Kawashima H, Liu BL, Saji H: Radioiodinated benzimidazole derivatives as single photon emission computed tomography

probes for imaging of β -amyloid plaques in Alzheimer's disease. Nuclear Medicine and Biology, 38: 313-320, 2011.

- 3) Hirano Y, Zeniya T, Iida H: Monte Carlo simulation of scintillation photons for the design of a high-resolution SPECT detector dedicated to human brain. Annals of Nuclear Medicine, 26: 214-221, 2011.
- 4) Hirata K, Kuge Y, Yokota C, Harada A, Kokame K, Inoue H, Kawashima H, Hanzawa H, Shono Y, Saji H, Minematsu K, Tamaki N: Gene and protein analysis of brain derived neurotrophic factor expression in relation to neurological recovery induced by an enriched environment in a rat stroke model. Neurosci Lett, 495: 210-215, 2011.
- 5) Kudo T, Ueda M, Konishi H, Kawashima H, Kuge Y, Mukai T, Miyano A, Tanaka S, Kizaka-Kondoh S, Hiraoka M, Saji H: PET imaging of hypoxia-inducible factor-1-active tumor cells with pretargeted oxygen-dependent degradable streptavidin and a novel ^{18}F -labeled biotin derivative. Molecular Imaging and Biology, 13: 1003-1010, 2011.
- 6) Matsubara, K; Watabe, H; Kumakura, Y; Hayashi, T; Endres, CJ; Minato, K; Iida, H: Sensitivity of Kinetic Macro Parameters to Changes in Dopamine Synthesis, Storage, and Metabolism: A Simulation Study for $[(^{18}\text{F})\text{FDOPA}]$ PET By a Model With Detailed Dopamine Pathway. Synapse, 65: 751-762, 2011.
- 7) Teramoto, N; Koshino, K; Yokoyama, I; Miyagawa, S; Zeniya, T; Hirano, Y; Fukuda, H; Enmi, J; Sawa, Y; Knuuti, J; Iida, H: Experimental Pig Model of Old Myocardial Infarction with Long Survival Leading to Chronic Left Ventricular Dysfunction and Remodeling as Evaluated by PET. Journal of Nuclear Medicine, 52: 761-768, 2011.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 柁津智久, 横田千晶, 福島和人, 上原敏志, 山内美穂, 石田健二, 飯田秀博, 峰松一夫 : 大脳白質病変例における脳循環代謝と脳血管反応性の検討. 脳循環代謝, 22(2): 72-77, 2011.

【総説】

なし

【著書】

なし

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骨髄単核球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・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い、更に単核球移植の一般普及を目指した医療機器開発を行っている。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。

(平成23年度の主な研究成果)

1. 卵膜由来間葉系幹細胞による組織再生保護作用評価とその臨床応用に向けた検討 出産後に通常廃棄される卵膜などの胎児付属物は間葉系幹細胞に富み、新しい再生医療材料として有用であると考えられる。我々は臨床検体から得られた卵膜から間葉系幹細胞の分離および培養法を確立し、現在その臨床応用に向けたプロトコールの至適化を行っている。また、同種細胞移植において、組織再生保護効果があることを、心筋炎・腎炎モデル等の各種難治性疾患モデル動物で確認した
2. 脳梗塞患者に対する細胞治療の臨床試験
我々は、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中であり、1月末現在、予定12症例中9例までのエントリーを終了した。
3. アドレノメデュリンを用いた血管再生治療の臨床研究
内因性循環調節ペプチドのアドレノメデュリンは、血管拡張作用や血管新生作用、NO産生作用、血管内皮細胞や血管内皮前駆細胞のア

ポトシス抑制作用を有する。重症下肢動脈閉塞症に対するアドレノメデュリン単独局所投与（総量0.02 µg/kg/min）による治療効果を検討するため、臨床研究「内科治療困難な下肢末梢動脈閉塞症例に対するアドレノメデュリンによる臨床症状改善効果の臨床評価」を計画し、本年度当センター倫理審査委員会の承認を受け、第1例目を実施した。

4. 単核球分離デバイスの開発

細胞治療で多く用いられている骨髄単核球は、その分離にCPC(セルプロセッシングセンター)を有する限られた施設において調整されており、一般的な医療としては普及していないのが現状である。このような問題点を解消するため、安全かつ確実な、特殊な手技や知識を必要としない完全閉鎖系の幹細胞分離デバイスの開発を共同研究企業と行っている。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Cao Y, Nakata M, Okamoto S, Takano E, Yada T, Minokoshi Y, Hirata Y, Nakajima K, Iskandar K, Hayashi Y, Ogawa W, Barsh GS, Hosoda H, Kangawa K, Itoh H, Noda T, Kasuga M, Nakae J: PDK1-Foxo1 in agouti-related peptide neurons regulates energy homeostasis by modulating food intake and energy expenditure. *Plos One*, 6: e18324, 2011.
- 2) Hara M, Nishi Y, Yamashita Y, Yoh J, Takahashi S, Nagamitsu S, Kakuma T, Hosoda H, Kangawa K, Kojima M, Matsuishi T: Ghrelin levels are reduced in Rett syndrome patients with eating difficulties. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 29: 899-902, 2011.
- 3) Ikeda K, Chiba T, Sugai T, Kangawa K, Hosoda H, Suzuki K: Correlation between plasma or mucosal ghrelin levels and chronic gastritis. *Hepato-Gastroenterology*, 58: 1622-1627, 2011.
- 4) Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Yamada G, Hosoda K, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T: Oxytocin and dopamine stimulate ghrelin secretion by the ghrelin-producing cell line, MGN3-1 in vitro. *Endocrinology*, 152: 2619-2625, 2011.
- 5) Jin D, Otani K, Yamahara K, Ikeda T, Nagaya N, Kangawa K: Adrenomedullin reduces expression of adhesion molecules on lymphatic endothelial cells. *Regulatory Peptides*, 166: 21 -27, 2011.
- 6) Kamiya, CA; Kitakaze, M; Ishibashi-Ueda, H; Nakatani, S; Murohara, T; Tomoike, H; Ikeda, T: Different Characteristics of Peripartum Cardiomyopathy Between Patients Complicated With and Without Hypertensive Disorders - Results From the Japanese Nationwide Survey of Peripartum Cardiomyopathy. *Circulation Journal*, 75: 1975-1981, 2011.

- 7) Kanayama, N; Inori, J; Ishibashi-Ueda, H; Takeuchi, M; Nakayama, M; Kimura, S; Matsuda, Y; Yoshimatsu, J; Ikeda, T: Maternal death analysis from the Japanese autopsy registry for recent 16 years: significance of amniotic fluid embolism. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 37: 58-63, 2011.
- 8) Katsuragi, S; Ueda, K; Yamanaka, K; Neki, R; Kamiya, C; Sasaki, Y; Osato, K; Niwa, K; Ikeda, T: Pregnancy-Associated Aortic Dilatation or Dissection in Japanese Women With Marfan Syndrome. *Circulation Journal*, 75: 2545-2551, 2011.
- 9) Koizumi M, Hosoya Y, Dezaki K, Yada T, Hosoda H, Kangawa K, Nagai H, Lefor AT, Sata N, Yasuda Y: Postoperative Weight Loss Does Not Resolve After Esophagectomy Despite Normal Serum Ghrelin Levels. *Annals of Thoracic Surgery*, 91: 1032-1037, 2011.
- 10) Nakagomi, T; Molnar, Z; Nakano-Doi, A; Taguchi, A; Saino, O; Kubo, S; Clausen, M; Yoshikawa, H; Nakagomi, N; Matsuyama, T.: Ischemia-induced neural stem/progenitor cells express pyramidal cell markers. *Neuroreport*, 22: 789-794, 2011.
- 11) Nakagomi, T; Molnar, Z; Nakano-Doi, A; Taguchi, A; Saino, O; Kubo, S; Clausen, M; Yoshikawa, H; Nakagomi, N; Matsuyama, T: Ischemia-Induced Neural Stem/Progenitor Cells in the Pia Mater Following Cortical Infarction. *Stem Cells and Development*, 20: 2037-2051, 2011.
- 12) Nakanishi, C; Nagaya, N; Ohnishi, S; Yamahara, K; Takabatake, S; Konno, T; Hayashi, K; Kawashiri, MA; Tsubokawa, T; Yamagishi, M: Gene and Protein Expression Analysis of Mesenchymal Stem Cells Derived From Rat Adipose Tissue and Bone Marrow. *Circulation Journal*, 75: 2260-2268, 2011.
- 13) Neki, R; Fujita, T; Kokame, K; Nakanishi, I; Waguri, M; Imayoshi, Y; Suehara, N; Ikeda, T; Miyata, T: Genetic analysis of patients with deep vein thrombosis during pregnancy and postpartum. *International Journal of Hematology*, 94: 150-155, 2011.
- 14) Otani, K; Yamahara, K: Development of Antibody-Carrying Microbubbles Based on Clinically Available Ultrasound Contrast Agent for Targeted Molecular Imaging: A Preliminary Chemical Study. *Molecular Imaging and Biology*, 13: 250-256, 2011.
- 15) Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sonobe T, Kamiya A, Shishido T, Tokudome T, Hosoda H, Shirai M, Kangawa K, Sugimachi M: Centrally administered ghrelin activates cardiac vagal nerve in anesthetized rabbits. *Autonomic Neuroscience-Basic & Clinical*, 162: 60-65, 2011.
- 16) Taguchi A, Zhu P, Cao F, Kikuchi-Taura A, Kasahara Y, Stern DM, Soma T, Matsuyama T, Hata R: Reduced ischemic brain injury by partial rejuvenation of bone marrow cells in aged rats. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 31: 855-867, 2011.

- 17) Yamaguchi S, Yamahara K, Homma K, Suzuki S, Fujii S, Morizane R, Monkawa T, Matsuzaki Y, Kangawa K, Itoh H: The role of microRNA-145 in human embryonic stem cell differentiation into vascular cells. *Atherosclerosis*, 219: 468-474, 2011.
- 18) Yoh J, Nishi Y, Hosoda H, Tajiri Y, Yamada K, Yanase T, Doi R, Yonemoto K, Kangawa K, Kojima M, Tanaka E, Kusukawa J: Plasma levels of n-decanoyl ghrelin, another acyl- and active-form of ghrelin, in human subjects and the effect of glucose- or meal-ingestion on its dynamics. *Regulatory Peptides*, 167: 140-148, 2011.
- 19) Zeniya T, Watabe H, Hayashi T, Ose T, Kazunori M, Taguchi A, Yamamoto A, Teramoto N, Kanagawa M, Yamamichi Y, Iida H.: Three-dimensional quantitation of regional cerebral blood flow in mice using a high-resolution pinhole SPECT and 1231-iodoamphetamine. *Nuclear Medicine and Biology*, 38: 1157-1164, 2011.
- 20) Takata M, Nakagomi T, Kashiwamura S, Nakano-Doi A, Saino O, Nakagomi N, Okamura H, Mimura O, Taguchi A, Matsuyama T: Glucocorticoid-induced TNF receptor-triggered T cells are key modulators for survival/death of neural stem/progenitor cells induced by ischemic stroke. *Cell Death Differ*, in press, 2011.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 山原研一, 本間康一郎, 山口慎太郎, 伊藤裕: 血管平滑筋分化とマイクロ RNA. *血管医学*, 12(3): 241-245, 2011.
- 2) 辻 雅弘, 吉田健司, 原田明佳, 苧坂直博, 上野 泰, Ludwine Messiaen, 春田恒和: 外科手術を要する頸髄腫瘍を3世代にわたって認めた神経線維腫症1型の1家系. *日本レックリングハウゼン病学会雑誌*, 2(1): 68-71, 2011.

【総説】

- 1) 細田洋司, 寒川賢治: 最新のグレリン研究. *生体の科学*, 62(1): 44-50, 2011.
- 2) 細田洋司, 寒川賢治: 最新のグレリン研究. *臨床化学*, 40(2): 90-98, 2011.
- 3) 石兼真, 池田智明: 卵膜由来の間葉系幹細胞を用いた再生医療の将来. *Biophilia*, 7(3): 38-43, 2011.

研究推進支援部門

(研究活動の概要)

【研究企画調整室】

- 循環器病及び関連疾患に関する研究を、計画的かつ効果的・効率的に実施するため、臨床研究セミナーや倫理研修等を臨床研究部や先進医療・治験推進部と共同で行った。
- 当センターの重点課題である早期・探索的臨床試験拠点を形成するための研究計画等の支援を行った。
- 研究開発の推進に必要となる外部研究資金の獲得増に向けて、研究計画書作成支援、研究班構築調整等を行った。
- 研究開発のツールとしてのWeb of Scienceの利用に関するセミナーや、文献入手を容易にするNACSIS-ILLの導入等について、図書館に助言・指導を行った。

【動物実験管理室】

- 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をめざして活動した。今年度は特に、実験動物の苦痛の軽減に対する教育・情報提供に重点をおいた。
- 研究者が安心して研究に没頭できる環境構築のため、「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。また、限られた床面積の施設に対し、欧米の基準にも対応した世界的視野での共同研究が可能な施設設備の構築を行った。

【研究情報基盤管理室】

- 循環器病及び関連疾患の診断・治療・予防等の研究活動が効率的に行われるよう、研究情報基盤であるNCVCネット、特に研究所セグメントの運用に必要な支援活動を行った。

【研究安全管理室】

- 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、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た。

【研究概要総括】

研究企画調整室では、重症心不全における病態生理の解明及びその病態生理に基づいた治療に関する研究を行っている。病態生理の解明には、複雑系の機能解析に必要な工学的手法を用い、また、治療には独自に開発したデバイスの臨床応用を目指した基礎研究を行っている。さらに、いくつかの分野においては、実際に病院と共同研究を行い、基礎データの収集を行ったり、健常ボランティアによる安全性確認等を行ったりしているところである。

動物実験管理室では、動物福祉に立脚した実験動物の麻酔法について、研究者に提言を行っているところである。また、実験動物飼養施設をいかに運営していくかが研究テーマそのものでもあり、支援業務と切っても切り離せない関係にあり、センターの多くの業績が生まれるよう検討を行っている。

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。

研究安全管理室では、「イモリを用いた組織再生のメカニズム」と「マウス大動脈リモデリングのメカニズム」に関する研究を行っている。

（主な研究成果）

- (1) Remote Ischemic Preconditioning (RIPC) が心臓自律神経へ与える影響について、心臓マイクロダイアリシス法を用いて検討した。その結果、RIPCは心筋虚血開始から30分までの心筋間質ノルエピネフリン (NE) を優位に抑制するところから、心筋虚血早期における交感神経終末からのNE放出を抑制し、心筋保護作用を有している可能性が示唆された。
- (2) 12週間の運動トレーニングプログラムが、一過性運動刺激に対するGLP-1の分泌を亢進させ、運動直後のエネルギー摂取量抑制を惹起し、このことも、運動トレーニングによる体重・BMI・体脂肪率の減少に貢献する可能性があることが示唆された。
- (3) ラットの走運動中の酸素摂取量が測定可能な、ラット用心肺運動負荷試験用チャンバーを開発した。
- (4) 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 (LVAD) 装着症例における予後決定因子に関する研究を行い、LVAD装着後のカテコラミン離脱困難症例では、LVAD装着前から右心機能低下があることがわかった。
- (5) 重症心不全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、新しい温熱療法を開発し、特に、筋ジストロフィー関連疾患を有する症例では、慢性疼痛にも効果あることがわかった。
- (6) 心臓の左室自由壁を想定した3次元単純形状モデルにおいて、不整脈

のスパイラルリエントリーのフィラメント解析を行い、貫壁方向の活動電位分布の不均質の指標であるTDRと不整脈の持続性の関連を示した。また、1次元の心筋線維モデル用いたシミュレーションにおいて、Naチャンネルの分布異常が突然死の引き金となる致死性不整脈の原因となる可能性を示した。

(7) Computer Graphics (CG) の技術を応用して、複雑な先天性心疾患における病態をわかりやすい2次元のシェーマとして表現し、さらに一連の手術過程の形状変形をインタラクティブに操作することができるインタフェースを開発した。

(8) イモリの心筋再生の仕組みを調べた。その結果、損傷をうけた心筋は、心外膜の細胞を脱分化させることで再生することを明らかにした。

(9) マウス大動脈発生に及ぼす免疫系の関与を調べた。その結果、胚（胎生）期の免疫機能を変化させてやると、高率に右大動脈弓+右動脈管が出現することを明らかにした。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Ikeda, T; Miwa, Y; Abe, A; Nakazawa, K: Usefulness of heart rate turbulence for predicting cardiac events in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Journal of Electrocardiology*, 44: 669-672, 2011.
- 2) Miyachi Y.: The unusual circulation of the newt heart after ventricular injury and its implications for regeneration. *Anatomy Research International*, 10: 1155, 2011.
- 3) Shimizu S, Une D, Shishido T, Kamiya A, Kawada T, Sano S, Sugimachi M: Norwood procedure with non-valved right ventricle to pulmonary artery shunt improves ventricular energetics despite the presence of diastolic regurgitation: a theoretical analysis. *Journal of Physiological Sciences*, 61: 457-465, 2011.
- 4) Tsumoto, K; Ashihara, T; Haraguchi, R; Nakazawa, K; Kurachi, Y. Roles of Subcellular Na(+) Channel Distributions in the Mechanism of Cardiac Conduction. *Biophysical Journal*, 100: 554-563, 2011.
- 5) Ueda S, Yamanaka A, Yoshikawa T, Katsura Y, Usui T, Orita K, Fujimoto S: Differences in Physiological Characterization between Yo-Yo Intermittent Recovery Test Level 1 and Level 2 in Japanese College Soccer Players. *International Journal of Sport and Health Science*, 9: 33-38, 2011.
- 6) Usui T, Yoshikawa T, Orita K, Ueda S, Katsura Y, Fujimoto S, Yoshimura M: Changes in salivary antimicrobial peptides, immunoglobulin A and cortisol after prolonged strenuous exercise. *European Journal of Applied Physiology*, 111: 2005-2014, 2011.

- 7) Zhu B, Iwata M, Haraguchi R, Ashihara T, Umetani N, Igarashi T, Nakazawa K: Sketch-based Dynamic Illustration of Fluid Systems. ACM Transactions on Graphics, 30: 6, 2011.

研究情報基盤管理室

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 南星治, 原口亮, 中沢一雄, 中村匡徳, 和田成生: MR位相コントラスト画像からの幾何制約を用いた左心室壁のひずみ速度場解析手法の提案. 生体医工学, 49 (1): 148-155, 2011.
- 2) 前田一真, 原口亮, 中尾恵, 黒寄健一, 鍵崎康治, 白石公, 中沢一雄, 湊小太郎: 新生児心エコー画像に基づく先天性心疾患の心血管形状モデル構築支援システム. 日本バーチャルリアリティ学会誌 (TVRSJ), 16 (3): 507-516, 2011.

【総説】

- 1) 谷昇子, 中沢一雄, 稲田紘: 広域医療連携と在宅医療での技術動向 循環器病予防をめざす在宅医療連携向け健康管理支援技術. Medical Imaging Technology, 29 (2): 77-81, 2011.
- 2) 稲田慎, 原口亮, 中沢一雄: イオンチャネルモデルを用いた心筋組織における興奮伝播シミュレーション フィラメント解析による抗不整脈機構の検討. 医学のあゆみ, 238 (3): 223-228, 2011.
- 3) 前田一真, 原口亮, 中尾恵, 黒寄健一, 鍵崎康治, 中沢一雄, 湊小太郎: 新生児心エコー画像に基づく先天性心疾患の心血管形状モデリングシステムの開発.
電子情報通信学会技術研究報告, 110 (364): 17-22, 2011.
- 4) 岩田倫明, 原口亮, 東将浩, 神崎歩, 谷昇子, 稲田慎, 中沢一雄: マッシュアップ手法に基づく複合的な医用画像検索 Web サービスを提供するアプリケーション. 電子情報通信学会技術研究報告, 110 (364): 139-142, 2011.
- 5) 稲田慎, 鈴木亨, 岩田倫明, 原口亮, 東将浩, 日高一郎, 稲垣正司, 杉町勝, 中沢一雄: MR画像からの心臓形状構築システムの開発. 電子情報通信学会技術研究報告, 110 (364): 143-146, 2011.
- 6) 岩田倫明, 吉富紘平, 後藤陽一, 原口亮, 黒寄健一, 鍵崎康治, 谷昇子, 稲田慎, 中沢一雄: 先天性心疾患のためのベクトルシェーマシステムの開発 医療従事者間をつなぐコミュニケーションツールとしての考察. 電子情報通信学会技術研究報告, 110(460): 131-134, 2011.

動物管理研究室
研究業績（和文）

【原著】

なし

【総説】

- 1) 塩谷恭子, 国立循環器病研究センターにおけるミニブタの使用状況.
LABIO21, 46: 28-30, 2011.

【著書】

なし

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。また、厚生労働省の進めている早期・探索的臨床試験拠点整備事業にも全面的に参画しているところである。

2011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、臨床研究に関するあらゆる相談の窓口業務を一本化した。相談内容に応じて、臨床研究企画室、TR室、先進医療・治験推進部のCRC室やDM・統計室へと相談内容の割り振りを行い、臨床研究の相談業務の円滑化を図った。臨床研究企画室では、相談内容に応じて、適切なアドバイスを行った。今年の臨床研究相談数は20件あり、そのうち研究計画書作成支援を行った研究は5件であった。また、センター外部からの臨床研究計画支援依頼も1件あった。特に医薬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、研究計画書における実施可能性の確認や説明同意文書の作成援助を行った。今年、トランスレーショナル研究の支援の重要性を鑑み、「内科治療困難な下肢末梢動脈閉塞症例に対するアドレノメデュリンによる臨床症状改善効果の臨床評価」の試験デザイン、計画書作成、説明同意文書作成、試験開始に向けた各種手順書の作成などをTR支援室と臨床研究企画室が、循環器病研究センターからのシーズを臨床応用に具現化するためのトランスレーショナル研究として精力的に支援を行った。

② 臨床研究部 TR支援室：

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および探索的な臨床研究に、TR支援室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に努めている。さらに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、TRのスムーズな運営を支援している。また、院内で、研究に関連するトピックスのセミナーや勉強会の開催、院外での説明会や勉強会、学会において、早期探索型の研究における被験者保護についての講義を行っている。

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医師主導型治験：

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。医師主導型治験を進める際に必要なPMDAの事前面談を行い、その面談の結果をもとに、治験計画書の作成を行った。さらに、PMDAの本相談が来年1月に決定し、それに向けた数々の書類作成を日本医師会治験促進センター、先進医療・治験推進部、病院、企業と、頻回な電話会議などによる綿密な議論の元、進めている。

⑤ 基礎研究支援

医療クラスター棟に病院の先生がた行う実験室が完成し、その実験室運用の支援を開始した。

⑥厚生労働省の早期・探索的臨床試験拠点整備事業への協力

早期・探索的臨床試験拠点整備事業は、国循での重要な事業であり、そのコンソーシアム委員会、その事業の推進を図っているところである。

⑦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6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。

2011年度NCVC臨床研究セミナー

日程	内容	講師
7月6日(水)	①早期探索研究の規制 ②早期探索研究の概観	PMDA 森 和彦 慶應義塾大学 佐藤 裕史
7月20日(水)	非臨床試験：ヒトで試験を実施する前に	大阪薬科大学 大野 行弘
8月10日(水)	初めてヒトで実施する試験(PK/PDを含む)	北里大学東病院 熊谷 雄治
8月24日(水)	次にヒトで実施する試験(用法用量探索)	第一三共株式会社 国忠 聡
9月14日(水)	再生医療プロジェクトマネジメント	先端医療振興財団 松山 晃文
11月30日(水)	開発過程における品質保証	塩野義製薬 小山 靖人

⑧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。今年の子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。

H23 年度子備調査集計表

	通常審査	迅速審査	付議不要	継続審議	有害事象
H23.1	8	8	1	1	0
H23.2	6	8	1	1	0
H23.3	5	6	0	2	0
H23.4	3	11	0	0	1
H23.5	5	6	0	1	0
H23.6	5	3	0	2	0
H23.7	11	5	0	1	0
H23.8	6	8	0	1	0
H23.9	5	20	0	1	0
H23.10	4	11	0	1	0
H23.11	2	21	2	1	1
H23.12	1	10	0	1	0
計	61	117	4	13	2

⑨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。今年度は4件の補償保険の契約支援を行った。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。

また、「エキシマレーザーを用いた冠動脈形成術」という先進医療を当施設に導入することを心臓血管内科部門が検討している。当施設では、先進医療の導入経験が少ないため、臨床研究部が先進医療の導入に関する支援業務を行っている。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Abe, H; Nakatani, S; Kanzaki, H; Iwahashi, N; Hasegawa, T; Kitakaze, M; Miyatake, K: Effects of Aortic Valve Replacement on Left Ventricular Dyssynchrony in Aortic Stenosis with Narrow QRS Complex. *Journal Of The American Society of Echocardiography*, 24: 1358-1364, 2011.
- 2) Hashimoto, S; Kato, TS; Komamura, K; Hanatani, A; Niwaya, K; Funatsu, T; Kobayashi, J; Sumita, Y; Tanaka, N; Hashimura, K; Asakura, M; Kanzaki, H; Kitakaze, M: The utility of echocardiographic evaluation of donor hearts upon the organ procurement for heart transplantation. *Journal of Cardiology*, 57: 215-222, 2011.
- 3) Hirota, T; Nonaka, A; Matsushita, A; Uchida, N; Ohki, K; Asakura, M; Kitakaze, M: Milk casein-derived tripeptides, VPP and IPP induced NO production in cultured endothelial cells and endothelium-dependent relaxation of isolated aortic rings. *Heart and Vessels*, 26: 549-556, 2011.
- 4) Iwahashi, N; Nakatani, S; Umemura, S; Kimura, K; Kitakaze, M: Usefulness of Plasma B-Type Natriuretic Peptide in the Assessment of Disease Severity and Prediction of Outcome after Aortic Valve Replacement in Patients with Severe Aortic Stenosis. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 24: 984-991, 2011.

- 5) Liao, Y; Bin, J; Asakura, M; Xuan, W; Chen, B; Huang, Q; Xu, D; Ledent, C; Takashima, S; Kitakaze, M: Deficiency of type 1 cannabinoid receptors worsens acute heart failure induced by pressure overload in mice. *European Heart Journal*, 2011.
- 6) Liao, YL; Lin, L; Lu, D; Fu, YJ; Bin, JP; Xu, DL; Kitakaze, M: Activation of badenosine A1 receptor attenuates tumor necrosis factor-alpha induced hypertrophy of cardiomyocytes. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 65: 491-495, 2011.
- 7) Liu, WY; Morito, D; Takashima, S; Mineharu, Y; Kobayashi, H; Hitomi, T; Hashikata, H; Matsuura, N; Yamazaki, S; Toyoda, A; Kikuta, K; Takagi, Y; Harada, KH; Fujiyama, A; Herzig, R; Krischek, B; Zou, LP; Kim, JE; Kitakaze, M; Miyamoto, S; Nagata, K; Hashim: Identification of RNF213 as a Susceptibility Gene for Moyamoya Disease and Its Possible Role in Vascular Development. *Plos One*, 6: e22542(1)-e22542(20), 2011.
- 8) Mori, M; Kanzaki, H; Amaki, M; Ohara, T; Hasegawa, T; Takahama, H; Hashimura, K; Konno, T; Hayashi, K; Yamagishi, M; Kitakaze, M: Impact of reduced left atrial functions on diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from analysis of time-left atrial volume curve determined by two-dimensional speckle tracking. *Journal of Cardiology*, 57: 89-94, 2011.
- 9) Nakajima, I; Kato, TS; Komamura, K; Takahashi, A; Oda, N; Sasaoka, T; Asakura, M; Hashimura, K; Kitakaze, M: Pre- and Post-Operative Risk Factors Associated With Cerebrovascular Accidents in Patients Supported by Left Ventricular Assist Device - Single Center's Experience in Japan. *Circulation Journal*, 75: 1138-1146, 2011.
- 10) Ohara, T; Hashimura, K; Asakura, M; Ogai, A; Amaki, M; Hasegawa, T; Kanzaki, H; Sonoda, M; Nishizawa, H; Funahashi, T; Kitakaze, M: Dynamic changes in plasma total and high molecular weight adiponectin levels in acute heart failure. *Journal of Cardiology*, 58: 181-190, 2011.
- 11) Sato, T; Kato, TS; Kamamura, K; Hashimoto, S; Shishido, T; Mano, A; Oda, N; Takahashi, A; Ishibashi-Ueda, H; Nakatani, T; Asakura, M; Kanzaki, H; Hashimura, K; Kitakaze, M: Utility of left ventricular systolic torsion derived from 2-dimensional speckle-tracking echocardiography in monitoring acute cellular rejection in heart transplant recipients. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 30: 536-543, 2011.
- 12) Utsunomiya, H; Nakatani, S; Okada, T; Kanzaki, H; Kyotani, S; Nakanishi, N; Kihara, Y; Kitakaze, M: A simple method to predict impaired right ventricular performance and disease severity in chronic pulmonary hypertension using strain rate imaging. *International Journal of Cardiology*, 147: 88-94, 2011.
- 13) Xuan, WL; Liao, YL; Chen, BH; Huang, QB; Xu, DL; Liu, YL; Bin, JP; Kitakaze, M: Detrimental effect of fractalkine on myocardial ischaemia and heart failure. *Cardiovascular Research*, 92: 385-393, 2011.

【Review】

- 1) Sanada, S; Komuro, I; Kitakaze, M: Pathophysiology of myocardial reperfusion injury: preconditioning, postconditioning, and translational aspects of protective measures. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory*

Physiology, 301: H1723-H1741, 2011.

2) Tsukamoto O, Kitakaze M: It is Time to Reconsider the Cardiovascular Protection Afforded by RAAS Blockade - Overview of RAAS Systems. Cardiovascular Drugs and Therapy, Epub, 2011.

先進医療・治験推進部

(研究活動の概要)

先進医療・治験推進部には、○治験推進室 ○CRC 室 ○DM・統計室の3つの室があります。先進医療・治験推進部では、1. 企業治験の受託、準備から実施にかかる業務（特に薬事法関連業務）の実施と治験責任医師の支援、2. 医師主導治験の準備から実施にかかる支援、3. 治験以外の自主臨床研究の準備から実施、解析にわたる幅広い支援、4. 治験・臨床研究に関連する教育・啓発活動などを主として実施しています。また、国際共同臨床研究に円滑に参加するため、海外の臨床研究関連規制にも対応できる体制の構築を目指しています。

1) 治験・自主臨床研究の実施体制整備

H19年度から「治験活性化5カ年計画」の中核病院に選定され、治験および自主臨床研究の支援体制を強化してきました。具体的には、治験担当CRCと自主臨床研究担当CRCの確保、認定CRCや上級者CRCの養成、治験関連事務手続きおよび契約手続きの効率化と迅速化、研究者及び院内職員の治験関連業務に対するインセンティブの付与等です。また、自主臨床研究を実施しようとする研究者に対する研究相談、統計相談、データマネジメント業務支援も充実させています。さらに、H23年度からは早期・探索的臨床試験拠点（全国で5施設）に選定されたため、医療機器のfirst-in-human試験を安全かつ適切に行えるための体制整備として、データマネジメント支援体制のGCP対応等も進めています。

2) 臨床研究に関する教育活動

臨床研究部と協力して、臨床研究セミナーを年に数回開催し、臨床研究についての基礎的知識から研究計画作成方法、統計解析方法等に関する教育を実施しています。また、治験に関係する院内各部署に対して治験セミナーを開催しています。H23年度は近隣の調剤薬局に対する治験セミナーも実施しました。

3) 市民啓発活動

治験・臨床研究に関するリテラシー向上のため、様々な啓発活動を実施しています。具体的には外来患者やその付き添い家族等を対象とした治験啓発キャンペーン（年に1, 2回開催）、国循が実施する市民公開講座における治験啓発ブースの出展などです。さらに、「臨床すすむ！プロジェクト」という治験・臨床研究啓発サイトを運営し、一般市民が治験や臨床研究に関する正しい知識を得られる機会を作っています。

4) 国際共同臨床試験への対応

治験および治験以外の国際共同臨床試験に参加するための種々の体制整備（国内事務局の立ち上げ、米国法規制への対応、国内参加施設の支援、国内参加施設のモニタリング実施体制整備等）を行っています。

(2011年の主な研究成果)

- 治験啓発キャンペーンの効果的な実施方法について、アンケート調査を実施（第11回CRCと臨床試験のあり方を考える会議において発表）
- 調剤薬局との治験情報の共有のあり方について、アンケート調査を実施（第11回CRCと臨床試験のあり方を考える会議において発表）
- 複数の自主臨床研究のデータマネジメント支援を効果的に行うためのプロジェクトマネジメントの手法を開発（日本臨床試験研究会第3回学術集会において発表）
- 米国 NIH グループ助成の国際共同臨床試験に日本の施設が参加するための事務局の立ち上げ及び国内モニタリング実施の準備

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Kawano, H; Yamamoto, H; Miyata, S; Izumi, M; Hirano, T; Toratani, N; Kakutani, I; Sheppard, JAI; Warkentin, TE; Kada, A; Sato, S; Okamoto, S; Nagatsuka, K; Naritomi, H; Toyoda, K; Uchino, M; Minematsu, K: Prospective multicentre cohort study of heparin-induced thrombocytopenia in acute ischaemic stroke patients. *British Journal of Haematology*, 154: 378-386, 2011.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 角栄里子, 村山敏典, 石塚良子, 北風政史, 山本晴子, 中川雅生, 川島弓枝, 東海秀吉, 松野桂子, 横出正之: 臨床試験・治験被験者募集に関する多施設調査. *臨床薬理*, 42(1): 27-31, 2011.
- 2) 関本裕美, 小森勝也, 嘉田晃子, 宮本恵宏, 鎌倉史郎: アミオダロン誘発性甲状腺機能低下症のリスクファクターについて. *医療*, 65(5): 258-264, 2011.
- 3) 関本裕美, 小森勝也, 嘉田晃子, 宮本恵宏, 鎌倉史郎: アミオダロン誘発性甲状腺機能低下症の発症頻度とその治療. *Progress in Medicine*, 31 Suppl(1): 689-694, 2011.

【総説】

- 1) 山本晴子, 宮田茂樹: 脳梗塞とヘパリン起因性血小板減少症. *臨床神経学*, 51(5): 316-320, 2011.
- 2) 山本晴子, 峰松一夫: 神経疾患における公的研究費による大規模多施設共同試験実施システム構築の必要性 米国のcooperative groupの仕組みより. *臨床神経学*, 51(8): 612-616, 2011.

- 3) 山本晴子：脳血管障害治療薬開発の動向．血管医学，12(4)：313-320，2011.
- 4) 山本晴子：治験の活性化を目指して．大阪保険医雑誌，12月号：4-9，2011.
- 5) 山田 浩, 山本晴子：How to業務（事例）発表 身近なテーマを素敵な発表にするコツ．Clinical Research Professionals, (26)：15-21, 2011.
- 6) 宮田敏行, 宮田茂樹, 嘉田晃子, 長束一行：アスピリンレジスタンス．循環器病研究の進歩, XXXII(1)：43-53. 2011.

【著書】

なし

知的資産部

（研究活動の概要）

知的資産部は産学官連携室、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、ネットワークなどの知的資産を活用し、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、循環器医療に係る社会全体に貢献することを念頭に当部を運営しています。

具体的には、①産学連携手法の開拓に向けた社会科学的アプローチ、②Unmet臨床ニーズの探索、③製品化に向けた企業などとのネットワーク構築、④競争的研究資金の獲得支援、⑤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、⑥知的財産などの戦略的運用手法の形成、⑦知的資産価値を高めるためのITの戦略的活用、⑧医療の周辺領域を含めた新しいサービス産業の促進などを実施しております。上記の②、⑤、⑦、⑧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す。また、④に関連したところでは、厚生労働省・経済産業省などの事業費を獲得し、専門分野の横断的な研究体制をプロデュースしつつ⑤を進めました。加えて、③のために展示会へのブース出展なども実施し、医療に特化した知的財産の評価指標を構築することで⑥を図ろうとしており、⑧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展開も始まりました。さらに、これらの成果については①を踏まえて学会発表等も積極的に展開しており、新たな知見の体系化・共有化を図っているところです。

（2011年の主な研究成果）

－知的資産活用の成果として－

- 経済産業省の「課題解決型医療機器の開発・改良に向けた病院・企業間の連携支援事業」を当部の研究者が統括研究代表・副統括研究代表となって複数の企業の参加のもとで実施し、研究活動における薬事等を踏まえた開発機能強化を図った。
- 厚生労働省の「早期探索的臨床試験拠点整備事業」のコンソーシアムメンバーとして、革新的な医療機器の医師主導治験を実施するための整備に着手した。
- 研究医療課産学連携係とも連携し、受託研究150件（民間企業からの受託のみ）、共同研究72件、その他の産学連携関係契約としてMaterial Transfer Agreement

8 件、秘密保持契約（共同研究や事業化を目的としたもの）13 件を締結した。

- 小児心臓外科との連携のもとで医療機器への新規参入を目指す企業とともに術野ヘッドカメラの開発を進めるなど、異業種から医療産業への新規参入を促進した。
- 国循のホームページで臨床のニーズや研究シーズなどの一部を公開することにより、企業からのアクセスの向上を図った。
- 当部が主となって、循環器疾患の究明と制圧に資する知的財産の活用を推進する旨の「知的財産ポリシー」を推敲し、関係者の了解の下策定された。
- 医療機器開発の現状認識や国産医療機器へのニーズについて、全国 5,155 名を対象に大規模な意識調査を実施し、医療機器開発への国民の期待が極めて高いことが知見として得られた。
- 展示会（バイオジャパン、HOSPEX）に国循のブースを出展し、臨床ニーズと技術シーズの製品化への展開と国循の産学連携活動の周知を図った。
- 減塩など栄養面での適切な管理と美味しさを両立させ臨床栄養部で開発したレシピについて、当部が連携して事業化を進め、料理教室の開催、減塩弁当のライセンス化と開発、デジタルレシピ配信サービスのライセンス化を実施し、先駆的なノウハウ活用手法を開拓した。
- 経済産業省の「創造的産学連携事業」において、医療機器・医薬品等に特化した知的財産の評価指標の策定に向けて当部と産学連携係とが外部の専門家も交えて取り組み、評価項目と評価の手法を開発しているところである。
- 国循での研究成果を企業に技術移転して早期の製品化を推進するため、当部の部長・室長などが各種の講演会において製品化に向けた啓発活動を実施した。
- センター内での情報共有の基盤として、統合認証基盤とグループウェアを新規導入し運用を開始した。前年度のネットワーク統合と合わせてセンター内での情報共有の促進と効率化が図られた。
- 全国 11 の循環器病専門医療機関を結ぶネットワークシステム（旧循ネット）について、近年の IT 環境の変化を踏まえ、サービス内容とインフラの見直しを行うとともに、施設連携・地域医療連携・教育研修のための新しいツールについて検討を行った。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Ando, M; Nishimura, T; Takewa, Y; Ogawa, D; Yamazaki, K; Kashiwa, K; Kyo, S; Ono, M; Taenaka, Y; Tatsumi, E: What is the ideal off-test trial for continuous-flow ventricular-assist-device explantation? Intracircuit back-flow

- analysis in a mock circulation model. *Journal of Artificial Organs*, 14: 70-73, 2011.
- 2) Gotanda T, Katsuda T, Gotanda R, Tabuchi A, Yamamoto K, Kuwano T, Yatake H, Kashiyama K, Yabunaka K, Akagawa T, Takeda Y: Evaluation of effective energy using radiochromic film and a step-shaped aluminum filter. *Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine*, 2: 213-222, 2011.
 - 3) Haraguchi, R; Ashihara, T; Namba, T; Tsumoto, K; Murakami, S; Kurachi, Y; Ikeda, T; Nakazawa, K: Transmural Dispersion of Repolarization Determines Scroll Wave Behavior During Ventricular Tachyarrhythmias - A Simulation Study. *Circulation Journal*, 75, 80-88, 2011.
 - 4) Koichi Yabunaka, Hiromi Sanada, Shigeru Sanada, Hideki Konishi, Tsutomu Hashimoto, Hidetoshi Yatake, Kenyu Yamamoto, Toshizo Katsuda, Mutsumi Ohue: Sonographic assessment of hyoid bone movement during swallowing: a study of normal adults with advancing age. *Radiological Physics and Technology*, 4: 73-77, 2011.
 - 5) Noguchi A, Onoguchi M, Ohnishi T, Hashizume T, Kajita A, Funauchi M, Katsuda T, Motomura K: Predicting sentinel lymph node metastasis in breast cancer with lymphoscintigraphy. *Annals of Nuclear Medicine*, 25: 221-226, 2011.
 - 6) Yamada, Y; Nishinaka, T; Mizuno, T; Taenaka, Y; Tatsumi, E; Yamazaki, K: Neointima-inducing inflow cannula with titanium mesh for left ventricular assist device. *Journal of Artificial Organs*, 14: 269-275, 2011.
 - 7) Yatake H, Takeda Y, Katsuda T, Kuroda C, Yamazaki H, Gotanda R, Gotanda T, Yabunaka K, Nagamatsu M: Improved detection of gastric cancer during screening by additional radiographs as judged necessary by the radiographer. *Japanese Journal of Radiology (Radiation Medicine)*, 3: 177-186. 2011.

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 前田一真, 原口亮, 中尾恵, 黒寄健一, 鍵崎康治, 白石公, 中沢一雄, 湊小太郎: 新生児心エコー画像に基づく先天性心疾患の心血管形状モデル構築支援システム. *日本バーチャルリアリティ学会論文誌*, 16(3): 507-516, 2011.

- 2) 南星治, 原口亮, 中沢一雄, 中村匡徳, 和田成生: MR 位相コントラスト画像からの幾何制約を用いた左心室壁のひずみ速度場解析手法の提案. 生体医工学, 49(1): 148-155, 2011.
- 3) 長真啓, 増澤徹, 巽英介: 乳児用人工心臓ダブルステータ型磁気浮上モータの開発. 日本 AEM 学会誌, 19(2): 267-273, 2011.

【総説】

- 1) 稲田慎, 原口亮, 中沢一雄: イオンチャネルモデルを用いた心筋組織における興奮伝播シミュレーション-フィラメント解析による抗不整脈機構の検討-. 医学のあゆみ, 238(3): 223-228, 2011.
- 2) 赤川英毅: 国立循環器病研究センターでの事業化を推進する産学連携活動. 循環器病研究の進歩, XXXII(1): 2-8, 2011.
- 3) 巽英介: 次世代型人工心臓の開発と臨床応用. 応用物理, 80(2): 110-115, 2011.
- 4) 巽英介: 先進医療機器の開発・臨床応用・製品化における現在の課題. ライフサポート, 23(2): 58-62, 2011.
- 5) 巽英介: わが国における先進医療機器の研究開発・臨床応用・製品化に関する諸問題と対策. 日本機械学会雑誌, 114(1115): 735-738, 2011.

予防医学・疫学情報部

(研究活動の概要)

日本においては治療技術の進歩、医薬品や医療機器の開発と普及により、循環器病による死亡率は減少傾向になっています。しかし、残念ながら循環器病の発症率は減少していません。今後さらに、超高齢化社会により循環器病は大きな負担を社会や個人にもたらすことが危惧されます。

当部門では、予防医学や疫学研究により循環器病を制圧することを使命として、循環器病の罹患、重症度を予測するリスクの推計、循環器疾患の転帰を規定する要因の解析、バイオマーカーなど新たなリスク要因の同定をおこなっています。また、その為に必要とされる研究倫理の諸問題の解決にも取り組んでいます。

具体的には以下のテーマの研究を行っています。

- 1) 都市部地域住民を対象とした循環器病のリスク要因と代謝性疾患、動脈硬化の進展に関するコホート研究
- 2) レセプト等電子情報システムなどの大規模データや多施設共同研究、メタアナリシスを用いた循環器病のリスクや Quality of Care、Quality of Life に関する研究
- 3) 疾患登録や疾病調査による循環器病の実態把握と対策提言に関する研究
- 4) 臨床試験、ヒト試料等を用いた研究、看護研究に係る倫理課題の研究と研究倫理に関する教育方法論構築と実践

(2011 年の主な研究成果)

(1) リスク要因に関する研究

予防健診部との共同研究として吹田研究でメタボリックシンドロームと LDL コレステロールの循環器病との関連を明らかにした。
(Atherosclerosis 2011; 217:201-206)

(2) バイオバンクの情報基盤の構築と倫理的問題の整理

バイオバンクの情報基盤として病院情報と研究情報をつなぐパスウェイの開発、データベース構築、SAS の導入を行った。さらに、広範な同意に基づくバイオバンク利用に関する倫理的諸問題の整理を行った。

(3) 疾患登録や疾病調査基盤の構築

これまで外部に委託していた疾病登録のデータベースとデータマネー

ジメントシステムのセンター化を開始した。

研究業績（欧文）

【Article】

- 1) Ichioka, M; Suganami, T; Tsuda, N; Shirakawa, I; Hirata, Y; Satoh-Asahara, N; Shimoda, Y; Tanaka, M; Kim-Saijo, M; Miyamoto, Y; Kamei, Y; Sata, M; Ogawa, Y. : Increased Expression of Macrophage-Inducible C-type Lectin in Adipose Tissue of Obese Mice and Humans. *DIABETES*, 60 : 819–826, 2011
- 2) Namiki, S; Carlile, RG; Namiki, TS; Fukagai, T; Takegami, M; Litwin, MS; Arai, Y : Racial Differences in Sexuality Profiles among American, Japanese, and Japanese American Men with Localized Prostate Cancer. *JOURNAL OF SEXUAL MEDICINE*, 8 : 2625–2631, 2011
- 3) Otera H, Yamamoto G, Matsubara K, Nishimura K, Kumaki M, Nigami H, Takafuta T. : Clinical study of the time course of clinical symptoms of Pandemic (H1N1) 2009 influenza observed in young adults during an initial epidemic in Kobe, Japan. *Internal Medicine*, 50(11) : 1163–1167, 2011
- 4) Satoh N, Maniwa Y, Bermudez VP, Nishimura K, Nishio W, Yoshimura M, Okita Y, Ohbayashi C, Hurwitz J, Hayashi Y. : Oncogenic phosphatase Wip1 is a novel prognostic marker for lung adenocarcinoma patient survival. *Cancer Science*, 102(5) : 1101–1106, 2011
- 5) Tomihiko Yasufuku, Katsumi Shigemura, Toshiro Shirakawa, Yuza Nakano, Kazushi Tanaka, Soichi Arakawa, Shouhiro Kinoshita, Kunihiro Nishimura, Masato Kawabata & Masato Fujisawa. : Risk factors and mechanisms of fluoroquinolone resistance in 156 Escherichia coli strains clinically isolated from urinary tract infections. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 43(2) : 83–88, 2011

研究業績（和文）

【原著】

- 1) 木村一雄, 瀬尾宏美, 菊地研, 小島淳, 朔啓二郎, 白井伸一, 田原良雄, 友渕佳明, 中尾浩一, 花田裕之, 的場哲哉, 真野敏昭, 横山広行 : 第5章 急性冠症候群 (ACS). *JRC蘇生ガイドライン2010*, 227–281, 2011.
- 2) 林靖之, 西内辰也, 梶野健太郎, 大石泰男, 行岡秀和, 石見拓, 横山広行, 甲斐達朗 : 目撃された病院外心原性心停止症例における救急蘇生ガイドライン変更前後での転帰の比較 ウツタイン大阪プロジェクトより. *日本集中治療医学会雑誌*, 18(3) : 363–368, 2011.
- 3) 横山広行, 野々木宏 : 循環器救急とモバイル・テレメディシン・システム. *循環器病研究の進歩*, 32(1) : 35–42, 2011.

- 4) 玉腰暁子, 佐藤恵子, 松井健志, 増井徹, 丸山英二: ゲノム時代の
コホート研究 マネジメントの考え方を取り入れて. 日本医事新報,
(4551): 26-31, 2011.
- 5) 竹上未紗, 菊地臣一, 高橋奈津子, 鈴嶋よしみ, 山崎新, 小野玲,
大谷晃司, 福原俊一, 紺野慎一: 日本における腰痛の有症状割合と
腰痛に関連する要因の検討 地域住民を対象とした調査. 臨床整形
外科, 46: 917-925, 2011.
- 6) 小野玲, 大谷晃司, 竹上未紗, 鈴嶋よしみ, Green Joseph, 菊地臣
一, 福原俊一, 紺野慎一: Neck Pain and Disability Scale (NPDS)
日本語版の開発 The Japanese translation and cultural
adaptation of Neck Pain and Disability Scale (NPDS). 臨床整形
外科, 46(10): 899-907, 2011.
- 7) 牧田潔, 高田紗英子, 一言英文, 竹上未紗, 福原俊一, 加藤寛. 労
働者のうつ病の早期発見に関するスクリーニングツールの検討
QOLとPresenteeismの視点から. 心的トラウマ研究, (7): 33-40,
2011.
- 8) 三品浩基, 横山葉子, Feldman Mitchell D., 角舘直樹, 福原俊一:
臨床研究教育におけるメンタリングの促進・阻害因子の探索的研究
メンティーのインタビュー調査から. 医学教育, 42(10): 75-80,
2011

【総説】

- 1) 横山広行: 急性心不全症候群のプレホスピタルから ER での対処法.
ICUとCCU, 35(1): 9-15, 2011.
- 2) 横山広行: 急性心不全治療の進め方. カレントセラピー, 29(10):
898-902, 2011.
- 3) 松井健志: 臨床試験におけるインフォームド・コンセント. 薬理と
治療, 39(7): 639-640, 2011.
- 4) 竹上未紗, 福原俊一: 睡眠呼吸障害の臨床症状, 検査および診断
日中の眠気の指標 JESS (日本語版 Epworth sleepiness scale).
Medicina, 48(6): 976-979, 2011.

【著書】

- 1) 横山広行 (共著分担): 心不全の治療 1. 急性期 (CPAP, 機械的治療,
右梗塞, 肺水腫とショックを含む). 新しい診断と治療の ABC 4 急
性心筋梗塞 (改訂第 2 版), 高野照夫編著, 最新医学社:
202-215, 2011.
- 2) 横山広行 (共著分担): 心不全 (高血圧性緊急症を含む) での対応. レ
ジデントノート増刊 13 (10) ICU での重症患者管理, 真弓俊彦編著,
羊土社: 147-152, 2011.

- 3) 横山広行（共著分担）：Q36. 大動脈内バルーンポンピング (IABP). 救急・集中治療 23(3・4) ER・ICU で知っておきたい外科手技と処置, 久志本成樹編著 :603-609, 2011.
- 4) 横山広行（共著分担）：第5章 急性冠症候群 (ACS). J R C 蘇生ガイドライン 2010. 日本蘇生協議会・日本救急医療財団監修, へるす出版: 227-281, 2011.
- 5) 松井健志: 倫理委員会・IRB. 医療・病院管理用語事典, 日本医療・病院管理学会学術情報委員会編, 市ヶ谷出版社: 191, 2011.